



(21855) ANZUPGO, LEO Pharmaceutical Products Sarath Ltd.

Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. März 2025

1 Zulassung Swissmedic

ANZUPGO wurde von Swissmedic per 13. November 2024 mit folgender Indikation zugelassen:

„Anzupgo ist für die Behandlung von mittelschwerem bis schwerem chronischem Handekzem (CHE) bei Erwachsenen indiziert, die auf eine Therapie mit potenten bis hochpotenten topischen Kortikosteroiden nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen diese nicht empfohlen wird. Die Vermeidung von Kontakten mit der auslösenden Noxe, Hautschutz und Basispflege sind wichtige Bestandteile der Therapie.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Wirkmechanismus

Der im Arzneimittel enthaltene Wirkstoff ist Delgocitinib, ein topischer Januskinase-(JAK)-Inhibitor. Delgocitinib inhibiert konzentrationsabhängig die Januskinasen (JAK) 1, 2 und 3 sowie die Tyrosinkinase (TYK) 2. Die JAK/STAT Signalkaskade (STAT: Signal Transducers and Activators of Transcription) ist an der Produktion proinflammatorischer Zytokine beteiligt. Durch die gezielte Hemmung bestimmter Kinasen soll das entzündliche Krankheitsgeschehen des Handekzems positiv beeinflusst werden.¹

Krankheitsbild

Das chronische Handekzem ist eine der häufigsten chronisch-entzündlichen Erkrankungen an den Händen. Es hält länger als drei Monate an oder ist innerhalb der letzten zwölf Monate mindestens zweimal wieder aufgetreten. Chronische Handekzeme sind in der Regel durch Schmerzen und Juckreiz sowie klinische Symptome, wie Erythem, Schuppung, Lichenifikation, Hyperkeratose, Bläschen, Ödeme und Fissuren, gekennzeichnet und stellen eine erhebliche berufliche, funktionelle, soziale, physische und psychische Belastung dar. In der Allgemeinbevölkerung liegt die gepoolte Schätzung für die Lebenszeitprävalenz von Handekzemen bei fünfzehn Prozent und die Ein-Jahres-Prävalenz bei neun Prozent.

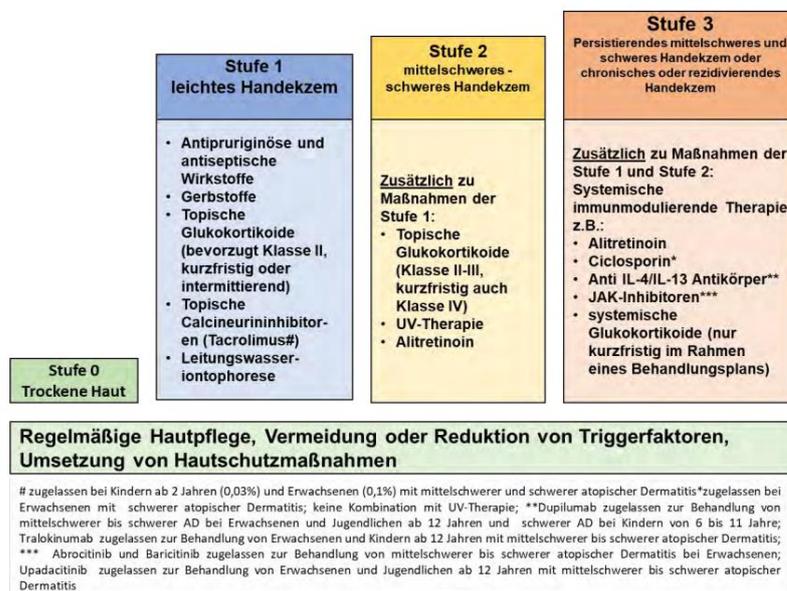
Standard of Care

Es gibt derzeit keine topischen Behandlungen, die speziell für chronisches Handekzem entwickelt und zugelassen wurden. Gängige Behandlungsmethoden stellen topische Kortikosteroide und Emollientien dar. Topische Kortikosteroide werden für die kurzfristige Erstbehandlung empfohlen; bei längerer

¹ <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2024/08/01/jak-stat-inhibitor-zur-zulassung-beim-chronischen-handekzem-empfohlen>

Anwendung können sie jedoch eine Atrophie der Haut verursachen und die Hautbarriere beeinträchtigen. Alitretinoin ist ein systemisches Retinoid und derzeit die einzige systemische Behandlung, die für schweres chronisches Handekzem bei Patienten, die auf eine Behandlung mit topischen Kortikosteroiden nicht ansprechen, zugelassen ist.

Abbildung 1 Stufenschema Therapie des Handekzems²



Therapie mit topischen Kortikosteroiden (TCS)

Das unzureichende Ansprechen auf eine Therapie mit topischen Kortikosteroiden TCS wurde in den Studien definiert als eine Vorgeschichte, in der es trotz der Behandlung mit einem täglichen TCS-Regime der Klasse III-IV (stark bis sehr stark) nicht gelungen ist, einen Zustand niedriger Krankheitsaktivität (vergleichbar mit einem IGA-CHE-Score von ≤ 2) zu erreichen und aufrechtzuerhalten trotz einer täglichen TCS-Behandlung über mindestens 28 Tage oder über die in der Packungsbeilage empfohlene Höchstdauer, je nachdem, was kürzer ist.

Studienlage

Positive Ergebnisse liegen aus 3 Phase-III-Studien (DELTA 1, DELTA 2 und DELTA 3) vor, bei denen Delgocitinib-Creme zweimal täglich aufgetragen wurde.

Studie 1 und 2

Ziel der randomisierten, doppelt verblindeten, vehikelkontrollierten, multizentrischen klinischen Phase-III-Studien DELTA 1 und DELTA 2 (Studien 1 und 2) war es, die Wirksamkeit im Vergleich zu Placebo bei erwachsenen Probanden mit mittelschwerem bis schwerem CHE zu bestätigen und die Therapie-sicherheit zu bewerten.

Der primäre Endpunkt der Studien ist die globale Bewertung des Behandlungserfolgs des CHE durch den Prüfarzt (Investigator's Global Assessment for chronic hand eczema treatment success = IGA-CHE TS) in Woche 16. Der Behandlungserfolg ist definiert als ein IGA-CHE-Score von 0 (klare Haut) oder 1 (fast klare Haut, mit kaum oder keiner Resterkrankung) mit einer Verbesserung um mindestens zwei Stufen gegenüber dem Ausgangswert. Weitere IGA-CHE-Scores sind 2 (leichte Erkrankung), 3 (mittelschwere Erkrankung) und 4 (schwere Erkrankung).

Zu den wichtigsten sekundären Endpunkten in Woche 16 gehören eine Verringerung der Bewertungen von Juckreiz und Schmerz um mindestens vier Punkte, gemessen mit dem Handekzem-Symptomtagebuch (HESD) von Studienbeginn bis Woche 16, sowie eine Verbesserung des Handekzem-

² aus: S2k-Leitlinie - Diagnostik, Prävention und Therapie des Handekzems (https://register.awmf.org/assets/guidelines/013-053I_S2k_Diagnostik-Praevention-Therapie-Handekzem_2023-05.pdf)

Schweregrad-Index (Hand Eczema Severity Index = HECSI) von mindestens 75% und von mindestens 90% gegenüber dem Ausgangswert in Woche 16.

Die Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse von Studienbeginn bis Woche 16 ist als wichtigster Sicherheitsendpunkt der Studien definiert.

Die Publikation von DELTA 1 und 2 erfolgte im Rahmen einer Posterpräsentation³ im Oktober 2023 (DELTA 1: Bissonnette R. 2023, DELTA 2: Schliemann S. 2023) und im Lancet im Juli 2024 (DELTA 1 und 2: Bissonnette et al. 2024)⁴.

Studie 3

Patienten, die eine 16-wöchige Behandlung mit DELTA 1 und DELTA 2 abgeschlossen hatten, wurden anschließend in der offenen Verlängerungsstudie DELTA 3 (Studie 3) während 36 Wochen behandelt.

Die DELTA 3-Verlängerungsstudie (N=801) untersuchte die Langzeitsicherheit von Delgocitinib. Die Publikation erfolgte im Rahmen einer Präsentation⁵ im März 2024.

Studie 4

Die Zulassungsinhaberin reichte ausserdem eine Head-to-Head Studie ein (Studie 4).

DELTA FORCE - eine zweiarmige Phase-3-Studie (N = 513) verglich die Wirksamkeit und Sicherheit von Delgocitinib-Creme mit Alitretinoin-Kapseln (TOCTINO) bei Patienten mit schwerem chronischem Handekzem.

Abbildung 2 Übersicht der Scores zur Beurteilung des chronischen Handekzems CHE

Score/Index	Skala	Untersuchung	Schweregradeinteilung
PGA (Physician's Global Assessment)	Skala von 0 – 4 (es gibt auch Skalierungen von 0 – 5 Punkten)	Beurteilung von Erythem, Schuppung, Hyperkeratose/Lichenifikation Bläschenbildung, Ödeme, Risse, Juckreiz/Schmerzen	<ul style="list-style-type: none"> • 0=clear • 1=almost clear • 2=mild • 3=moderate • 4=severe
IGA (Investigator's Global Assessment Scale)	Skala von 0-4 (es gibt auch Skalierungen von 0-5 Punkten)	Beurteilung von Erythem, Schuppung und Induration. Eher globales Assessment als ein validierter Score.	<ul style="list-style-type: none"> • 0= clear • 1= almost clear • 2= mild • 3= moderate • 4= severe
IGA-CHE (Investigator Global Assessment of CHE)	Skala von 0-4 entwickelt und validiert durch Zulassungsinhaberin	Globale Beurteilung von Erythem, Schuppung, Bläschenbildung, Lichenifikation/Hyperkeratose, Ödemen und Fissuren	<ul style="list-style-type: none"> • 0= klar • 1= fast klar • 2= leicht • 3= mittelschwer • 4= schwer
PaGA (Patient Global Assessment)	Skala von 0 - 5	globale Beurteilung des Schweregrads des Handekzems	<ul style="list-style-type: none"> • 0 = clear • 1 = almost clear • 2 = mild • 3 = moderate • 4 = severe
HECSI (Hand eczema severity index)	Skala Intensität 0-3 Skala Fläche 0-4 Skala gesamt 0-360	HECSI misst die Intensität von sechs klinischen Symptomen (Erythem, Infiltration/Papeln, Bläschen, Risse, Schuppung und Ödem) in fünf Bereichen der Hand (Fingerspitzen, Finger, Handflächen, Handrücken und Handgelenke) auf einer Vier-Punkte-Skala sowie deren flächenhaftes Ausmass.	Die für jeden Ort angegebene Punktzahl wird mit der Gesamtsumme der Intensität jedes klinischen Merkmals multipliziert. Die Gesamtpunktzahl reicht von 0 bis 360, wobei höhere Punktzahlen auf einen höheren Schweregrad der CHE hinweisen.
HESD (Hand Eczema Symptom Diary)	Skala 0 – 10, entwickelt und validiert durch Zulassungsinhaberin	Im HESD wurden die von den Patienten berichteten Ergebnisse täglich mit 6 Punkten erfasst. Dokumentation der Schwere der Symptome eines Chronischen Handekzems im Zeitverlauf. Es misst sechs Symptome (Juckreiz, Schmerz, Risse, Rötung, Trockenheit und Schuppung) und bewertet deren Schwere auf einer 11-Punkte-Skala.	
HEIS (Hand Eczema Impact Scale)	5-Punkte Skala	Der HEIS ist ein Instrument, mit dem die vom Patienten wahrgenommenen Auswirkungen auf deren alltägliche Aktivitäten	Für 9 Kategorien werden auf einer 5-Punkte-Skala Werte vergeben, wobei 0 = „überhaupt nicht“ und

³ 32nd European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) Congress in Berlin 2023, Poster Presentation #P0369 and #P0395.

⁴ [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01027-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01027-4)

⁵ Annual Meeting of the American Academy of Dermatology (AAD), 08 – 12 March 2024, San Diego, CA, USA

		(Verwendung von Seife/Reinigungsprodukten, Hausarbeiten, bei denen die Hände nass werden, Körperhygiene, Verlegenheit, Frustration, Schlaf, Arbeit und die Fähigkeit, Gegenstände zu halten oder zu greifen) bewertet werden.	4 = „extrem“ bedeutet. Der HEIS-Score wird anschließend als der Durchschnittswert der 9 Kategorien berechnet.
--	--	---	---

Studie 1 - DELTA 1
 _ Bissonnette R, et al. Efficacy and safety of delgocitinib cream in adults with moderate to severe chronic hand eczema: results of the Phase 3 DELTA 1 trial. Poster Presentation #P0369⁶ 2023. (NCT04871711)⁷

Studie 2 - DELTA 2
 _ Schliemann S, et al. Efficacy and safety of delgocitinib cream in adults with moderate to severe chronic hand eczema: results of the Phase 3 DELTA 2 trial. Poster Presentation #P0395 2023 (NCT04872101)⁸

_ Bissonnette et al. Efficacy and safety of delgocitinib cream in adults with moderate to severe chronic hand eczema (DELTA 1 and DELTA 2): results from multicentre, randomised, controlled, double-blind, phase 3 trials. Lancet 2024; Volume 404, Number 10451, p405-494

Design

In den gleichen, randomisierten, doppelblinden, kontrollierten, parallelen, multi-zentrischen Phase-III-Studien DELTA 1 und DELTA 2 wurde die Wirksamkeit, Sicherheit und gesundheitsbezogene Lebensqualität von Delgocitinib-Creme (zweimal täglich 20 mg/g) über einen Zeitraum von 16 Wochen im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo (Trägercreme) bei Erwachsenen (≥ 18 Jahre) untersucht.

DELTA 1:
 Einschluss von 487 Patienten (181 Männer/306 Frauen) 10.05.21 - 31.10.22.

DELTA 2:
 Einschluss von 473 Patienten (161 Männer/312 Frauen) 05.05.21 - 06.01.23.

Abbildung 3 Studiendesign und Studieneinschluss DELTA 1

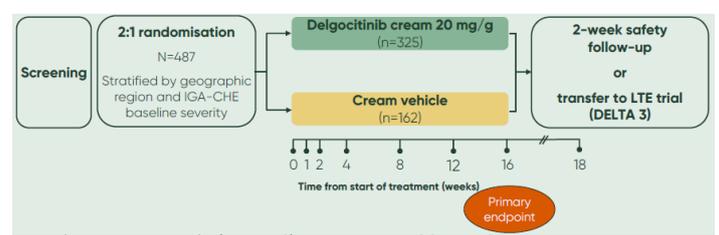
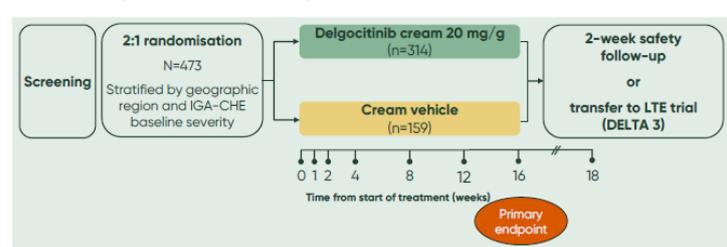


Abbildung 4 Studiendesign und Studieneinschluss DELTA 2



⁶ 32nd European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) Congress in Berlin 2023
⁷ <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04871711>
⁸ <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04872101>

Abbildung 5 Subtypen CHE der randomisierten Population DELTA 1 und DELTA 2

	DELTA 1			DELTA 2		
	Total (n=487)	Delgocitinib cream 20 mg/g (n=325)	Cream vehicle (n=162)	Total (n=473)	Delgocitinib cream 20 mg/g (n=314)	Cream vehicle (n=159)
(Continued from previous page)						
Chronic hand eczema subtype						
Atopic hand eczema	217 (45%)	143 (44%)	74 (46%)	128 (27%)	82 (26%)	46 (29%)
Allergic contact dermatitis	84 (17%)	51 (16%)	33 (20%)	49 (10%)	27 (9%)	22 (14%)
Hyperkeratotic eczema	77 (16%)	57 (18%)	20 (12%)	129 (27%)	86 (27%)	43 (27%)
Irritant contact dermatitis	75 (15%)	49 (15%)	26 (16%)	113 (24%)	75 (24%)	38 (24%)
Vesicular hand eczema (pompholyx)	34 (7%)	25 (8%)	9 (6%)	53 (11%)	44 (14%)	9 (6%)

Baseline-Merkmale:

In allen Behandlungsgruppen in DELTA 1 und DELTA 2 betrug das Durchschnittsalter 44.1 Jahre. 7.6% der Patienten waren 65 Jahre alt oder älter, 64,4% waren weiblich, 3.5% waren asiatischer Herkunft, 90,4% waren Patienten mit weisser und 0.7% mit schwarzer Hautfarbe. In diesen Studien hatten 28.4% der Patienten einen Baseline-IGA-CHE-Score von 4 (schweres chronisches Handekzem). Der mittlere Baseline-Score im Dermatology Life Quality Index (DLQI) lag bei 12.5, der HECSI-Score bei 71.6 und der HESD-Score bei 7.1. Die mittleren HESD-Scores für Juckreiz und Schmerzen betragen 7.1 bzw. 6.7.

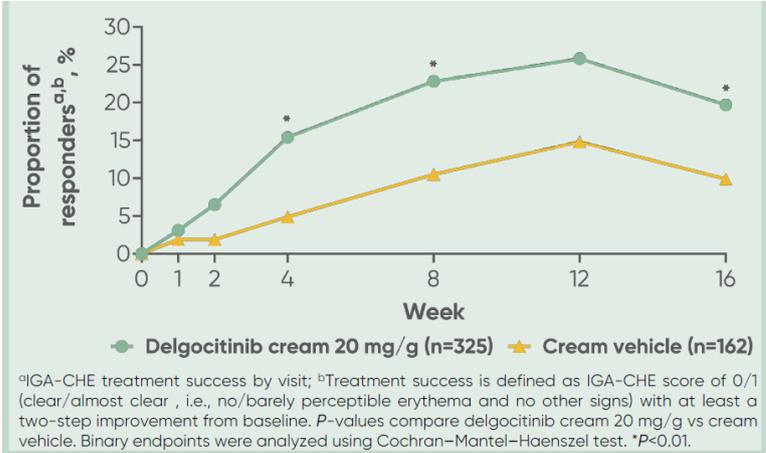
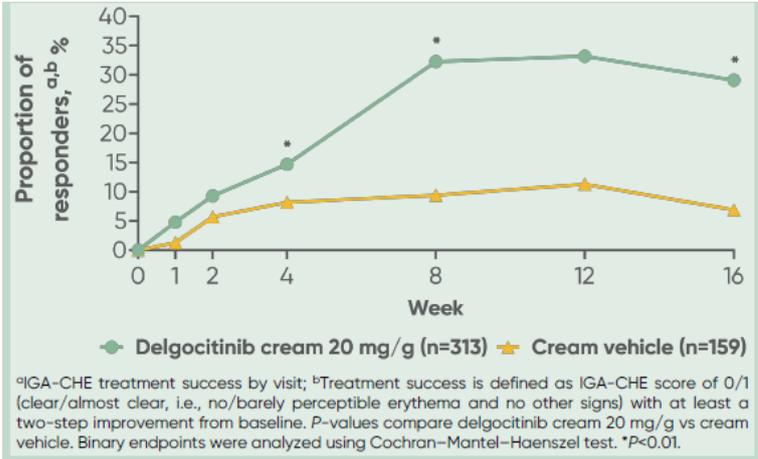
Ein- und Ausschlusskriterien

Haupt-Einschlusskriterien:

- Diagnose CHE, definiert als Handekzem, das länger als 3 Monate anhält oder innerhalb der letzten 12 Monate zweimal oder mehr aufgetreten ist.
- Schweregrad der Erkrankung wurde bei Studienbeginn als mittelschwer bis schwer eingestuft (d. h. ein IGA-CHE-Score von 3 oder 4).
- HESD-Juckreiz-Score (wöchentlicher Durchschnitt) von ≥ 4 Punkten bei Studienbeginn.
- Teilnehmer, bei denen in der jüngeren Vergangenheit eine unzureichende Reaktion auf die Behandlung mit topischen Kortikosteroiden (TCS) dokumentiert wurde oder bei denen TCS aus anderen medizinischen Gründen nicht ratsam sind (z. B. aufgrund schwerwiegender Nebenwirkungen oder Sicherheitsrisiken).
- Teilnehmer, die eine nicht medikamentöse Standard-Hautpflege anwenden, einschließlich der Vermeidung bekannter und relevanter Reizstoffe und Allergene.

Haupt-Ausschlusskriterien:

- Gleichzeitige Hautkrankheiten an den Händen, z. B. Tinea manuum.
- Aktive atopische Dermatitis, die eine medizinische Behandlung in anderen Bereichen als den Händen und Füßen erfordert.
- Aktive Psoriasis an irgendeinem Körperteil.
- Hyperkeratotisches Handekzem in Kombination mit einer Vorgeschichte von Psoriasis an irgendeinem Körperteil.
- Klinisch signifikante Infektion an den Händen.
- Systemische Behandlung mit Immunsuppressiva, immunmodulierenden Medikamenten, Retinoiden oder Kortikosteroiden innerhalb der letzten 28 Tage vor Studienbeginn.
- Verwendung von Solarien, Phototherapie oder Bleichbädern für die Hände innerhalb der letzten 28 Tage vor Studienbeginn.
- Vorherige oder aktuelle Behandlung mit Janus-Kinase (JAK)-Inhibitoren (einschließlich Delgocitinib/LEO 124249), systemisch oder topisch.
- Kutane Behandlung mit Immunmodulatoren oder TCS an den Händen innerhalb der letzten 14 Tage vor Studienbeginn.
- Verwendung systemischer Antibiotika oder kutaner Antibiotika an den Händen innerhalb der letzten 14 Tage vor Studienbeginn.
- Andere transdermale oder kutane Therapien an den Händen (mit Ausnahme der Verwendung von eigenen Emollienzien des Probanden) innerhalb der letzten 7 Tage vor Studienbeginn.

Intervention	<ul style="list-style-type: none"> • Delgocitinib-Creme 20 mg/g: zweimal täglich 16 Wochen lang • Placebo (Trägercreme): zweimal täglich 16 Wochen lang
Primärer Endpunkt	<p>Der primäre Endpunkt war der Behandlungserfolg nach Woche 16, definiert als Investigator's Global Assessment for Chronic Hand Eczema (IGA-CHE) -Wert von 0 (klar) oder 1 (fast klar, definiert als kaum wahrnehmbares Erythem) mit einer Verbesserung um mindestens zwei Stufen gegenüber dem Ausgangswert.</p> <p>Resultate DELTA 1: Der Anteil der Patienten, die in Woche 16 den primären Endpunkt (Behandlungserfolgs nach IGA-CHE) erreichten, war statistisch signifikant höher in der Verum-Gruppe (19.7%) als in der Placebogruppe (9.9%, $p=0.0055$). In Woche 4 und 8 erreichten signifikant mehr mit Verum behandelte Patienten einen Behandlungserfolg nach IGA-CHE als mit Placebo behandelte Patienten. Woche 4: 15.4% vs. 4.9%; $p=0.0007$ Woche 8: 22.8% vs. 10.5%, $p=0.0010$</p> <p><i>Abbildung 6 Anteil Patienten, die den primären Endpunkt erreichten DELTA 1</i></p>  <p>Resultate DELTA 2: Der Anteil der Patienten, die in Woche 16 den primären Endpunkt (Behandlungserfolgs nach IGA-CHE) erreichten, war statistisch signifikant höher in der Verum-Gruppe (29,1%) im Vergleich zur Placebogruppe (6,9%; $p<0.0001$) In Woche 4 und 8 erreichten signifikant mehr mit Verum behandelte Patienten als mit Placebo behandelte Patienten einen IGA-CHE-Behandlungserfolg Woche 4: 1.,7% vs. 8.2%; $p=0.043$ Woche 8: 32.3% vs. 9.4%; $p<0.0001$</p> <p><i>Abbildung 7 Anteil Patienten, die den primären Endpunkt erreichten DELTA 2</i></p> 

Sekundäre Endpunkte

Wichtigste sekundäre Endpunkte:

- Reduzierung des HESD-Juckreiz-Scores (Wochendurchschnitt) von ≥ 4 Punkten gegenüber dem Ausgangswert in Woche 16
- Reduzierung des HESD-Scores (Wochendurchschnitt) um ≥ 4 Punkte vom Ausgangswert in Woche 16
- Reduzierung des HESD-Schmerz-Scores (wöchentlicher Durchschnitt) um ≥ 4 Punkte gegenüber dem Ausgangswert in Woche 16
- HECSI-75 und HECSI-90 in Woche 16
- Veränderung des DLQI-Werts von der Baseline bis Woche 16
- Reduzierung des DLQI-Wertes um ≥ 4 Punkte gegenüber dem Ausgangswert in Woche 16
- Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse vom Studienbeginn bis zum Studienende pro Teilnehmer
- Veränderung des HEIS-Scores von der Baseline bis Woche 16
- Veränderung des HEIS-PDAL-Scores von der Baseline bis Woche 16

Resultate DELTA 1 und DELTA 2 (gepoolt):

- IGA-CHE-Behandlungserfolg (24.3% vs. 8.4%; $P < 0.001$)
- HECSI-75 (49.4% gegenüber 20.9%; $P < 0.001$)
- HECSI-90 (30.3% gegenüber 10.6%; $P < 0.001$)
- DLQI 4-Punkte-Verbesserung (73.3% gegenüber 47.8%; $P < 0.001$).
- Die häufigsten unerwünschten Ereignisse (die bei $> 5\%$ der Patienten auftraten) waren COVID-19, Nasopharyngitis und Kopfschmerzen, wobei die Raten in beiden Behandlungsgruppen ähnlich waren.

Abbildung 8 HECSI-75: Anteil der Patienten (C: DELTA 1, D: DELTA 2)

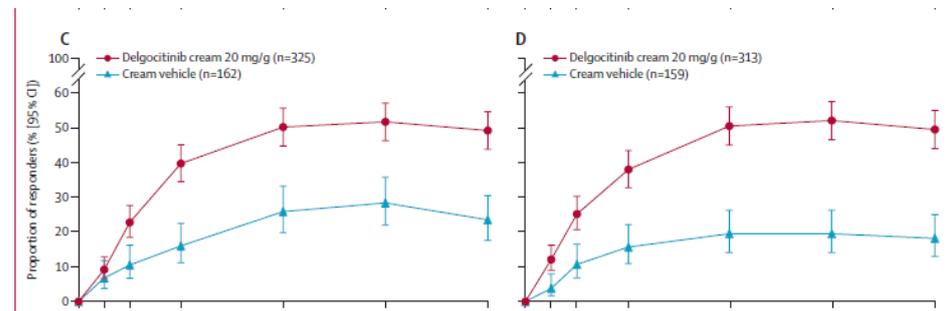


Abbildung 9 HECSI-90: Anteil der Patienten (E: DELTA 1, F: DELTA 2)

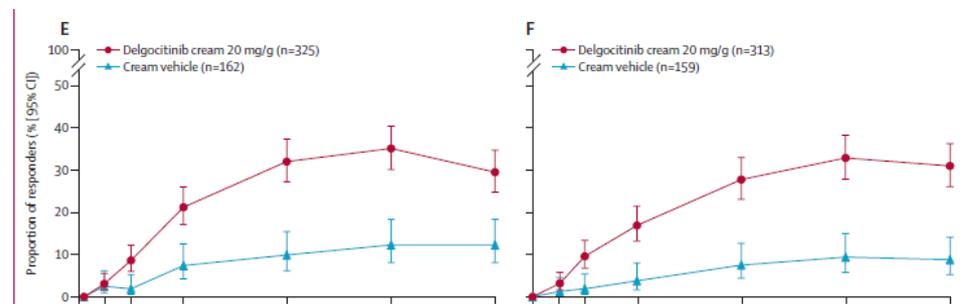


Abbildung 10
4-Punkte-DLQI-Verbesserung vom Ausgangswert bis Woche 16 bei Patienten mit einem entsprechenden DLQI Ausgangswert (Wochendurchschnitt) von mindestens 4 Punkten (G: DELTA 1, H: DELTA 2)

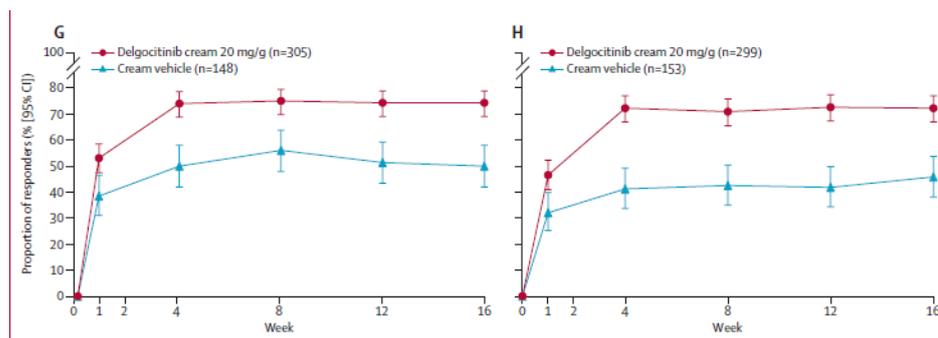


Abbildung 11
Ergebnisse in Bezug auf die Lebensqualität/Patient reported outcome⁹

	DELTA 1		DELTA 2	
	Delgocitinib (N = 325)	Vehikel (N = 162)	Delgocitinib (N = 313)	Vehikel (N = 159)
HEIS, Veränderung des KQ-Mittelwerts gegenüber Studienbeginn (± SF) ^a	-1,46 [§] (± 0,05)	-0,82 (± 0,08)	-1,45 [§] (± 0,06)	-0,64 (± 0,08)
HEIS PDAL, Veränderung des KQ-Mittelwerts gegenüber Studienbeginn (± SF) ^{a, b}	-1,46 [§] (± 0,06)	-0,86 (± 0,08)	-1,48 [§] (± 0,06)	-0,66 (± 0,08)
Verbesserung des DLQI um ≥ 4 Punkte, % Responder ^{c, d}	74,4 [§] (227/305)	50,0 (74/148)	72,2 [§] (216/299)	45,8 (70/153)

[§] p < 0,001

Alle p-Werte waren im Vergleich zum Vehikel statistisch signifikant, wobei eine Anpassung für Multiplizität vorgenommen wurde.

Abkürzungen: KQ = Kleinste-Quadrate; N = Anzahl Patienten im vollständigen Analyseset (alle randomisierten und behandelten Patienten); PDAL = Näherungswert für die Einschränkungen der täglichen Aktivität [proximal daily activity limitations]; SF = Standardfehler

a. Daten nach Einleitung einer Rescue-Therapie, nach dauerhaftem Abbruch der Therapie oder fehlende Daten wurden als Nichtansprechen gewertet; dabei wurde die Methode Worst Observation Carried Forward angewendet.

b. HEIS PDAL beurteilt die Fähigkeit des Patienten, Seife/Reinigungsprodukte zu verwenden, Hausarbeiten zu verrichten und Körperhygiene zu betreiben. Der HEIS-PDAL-Score wird als Durchschnittswert der 3 Kategorien berechnet.

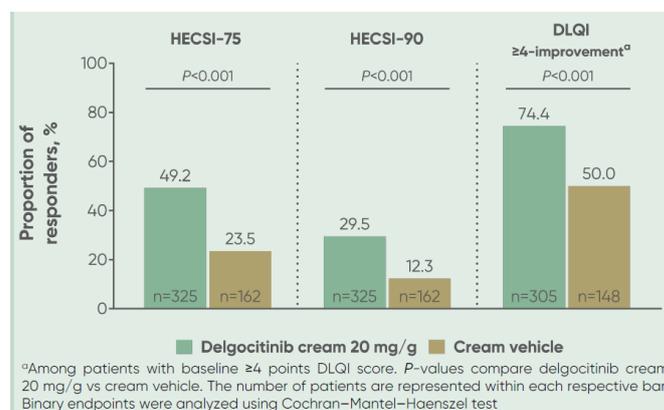
c. Daten nach Einleitung einer Rescue-Therapie, nach dauerhaftem Abbruch der Therapie oder fehlende Daten wurden als Nichtansprechen gewertet.

d. Basierend auf der Anzahl der Patienten, deren Wert zu Studienbeginn ≥ 4 betrug.

Resultate DELTA 1:

In Woche 16 erreichten signifikant mehr Patienten in der Verum-Gruppe die wichtigsten sekundären Endpunkte (HECSI-75/90, ≥4-Punkte-DLQI-Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert) als in der Placebo-Gruppe.

Abbildung 12
Anteil Patienten, die die wichtigsten sekundären Endpunkte erreichten DELTA 1



Resultate DELTA 2:

In Woche 16 erreichten signifikant mehr Patienten in der Verum-Gruppe die wichtigsten sekundären Endpunkte (HECSI-75/90, ≥ 4 -Punkte-DLQI-Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert) als in der Placebo-Gruppe.

Abbildung 13

Anteil Patienten, die die wichtigsten sekundären Endpunkte erreichten DELTA 2

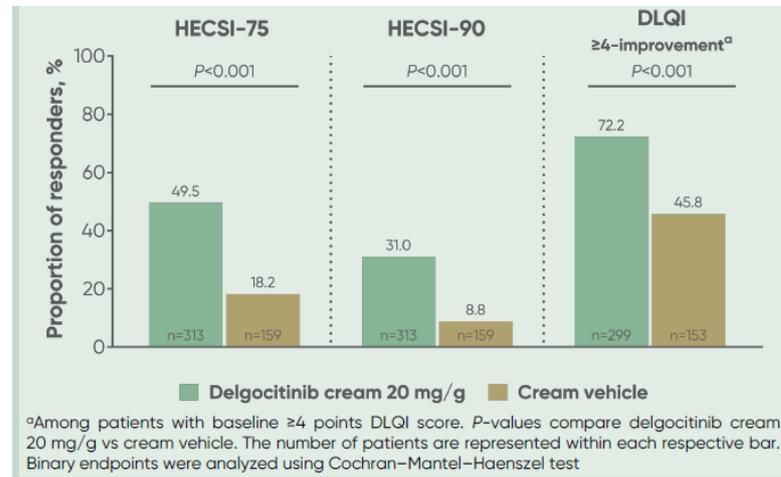


Abbildung 14

Übersicht Resultate primärer und sekundäre Endpunkte DELTA 1 und DELTA 2

	DELTA 1		DELTA 2	
	Delgocitinib (N=325)	Vehikel (N=162)	Delgocitinib (N=313)	Vehikel (N=159)
IGA-CHE TS, % der Responder ^{a, b}	19,7 [§]	9,9	29,1 [§]	6,9
HECSI-90, % der Responder ^{a, c}	29,5 [§]	12,3	31,0 [§]	8,8
HECSI-75, % der Responder ^{a, d, e}	49,2 [§]	23,5	49,5 [§]	18,2
HECSI, mittlere prozentuale (% LS-Veränderung gegenüber Baseline (\pm SE) ^f	-56,5 [§] (\pm 3,4)	-21,2 (\pm 4,8)	-58,9 [§] (\pm 3,2)	-13,4 (\pm 4,5)
HESD-Juckreiz-Score, mittlere LS-Veränderung gegenüber Baseline (\pm SE) ^f	-3,6 [§] (\pm 0,2)	-1,9 (\pm 0,2)	-3,4 [§] (\pm 0,2)	-1,4 (\pm 0,2)
HESD-Schmerz-Score, mittlere LS-Veränderung gegenüber Baseline (\pm SE) ^f	-3,4 [§] (\pm 0,2)	-1,8 (\pm 0,2)	-3,3 [§] (\pm 0,2)	-1,3 (\pm 0,2)
HESD-Score, mittlere LS-Veränderung gegenüber Baseline (\pm SE) ^f	-3,4 [§] (\pm 0,1)	-1,7 (\pm 0,2)	-3,2 [§] (\pm 0,1)	-1,4 (\pm 0,2)
HESD-Juckreiz ≥ 4 -Punkte-Verbesserung, % der Responder ^{a, g, h}	47,1 [§] (152/323)	23,0 (37/161)	47,2 [§] (146/309)	19,9 (31/156)
HESD-Schmerz ≥ 4 -Punkte-Verbesserung, % der Responder ^{a, b, g}	49,1 [§] (143/291)	27,5 (41/149)	48,6 [§] (143/294)	22,7 (32/141)
HESD ≥ 4 -Punkte-Verbesserung, % der Responder ^{a, b, g}	47,2 [§] (146/309)	24,4 (38/156)	44,5 [§] (137/308)	20,9 (32/153)

*p<0,01, §p<0,001

Alle p-Werte waren im Vergleich zum Vehikel statistisch signifikant mit Anpassung für Multiplizität.

Abkürzungen: LS = kleinste Quadrate (least squares); N = Anzahl der Patienten im vollständigen Analysesatz (alle Patienten, die randomisiert und dosiert wurden); SE = Standardfehler (standard error)

- a. Daten nach Einleitung einer Notfallbehandlung, nach dauerhaftem Abbruch der Behandlung oder deren Daten fehlten, wurden als Non-Response betrachtet.
- b. Statistisch signifikant im Vergleich zum Vehikel mit Anpassung für Multiplizität in Woche 4 und 8 in DELTA 1 und DELTA 2.
- c. HECSI-90-Responder waren Patienten mit einer Verbesserung des HECSI um $\geq 90\%$ gegenüber Baseline.
- d. HECSI-75-Responder waren Patienten mit einer Verbesserung des HECSI um $\geq 75\%$ gegenüber Baseline.
- e. Statistisch signifikant im Vergleich zum Vehikel mit Anpassung für Multiplizität in Woche 8 in DELTA 1 und DELTA 2.
- f. Daten nach Einleitung einer Notfallbehandlung oder nach dauerhaftem Abbruch der Behandlung oder deren Daten wurden als Non-Response betrachtet, indem die schlechteste Beobachtung übertragen wurde.
- g. Basierend auf der Anzahl der Patienten, deren Baseline-Score ≥ 4 war (Skala von 0 bis 10).
- h. Statistisch signifikant im Vergleich zum Vehikel mit Anpassung für Multiplizität in Woche 2, 4 und 8 in DELTA 1 und DELTA 2.

aus: Fachinformation CH, Stand: Juni 2024

	DELTA 1				DELTA 2			
	Delgocitinib cream 20 mg/g (n=325)	Cream vehicle (n=162)	Difference (95% CI)	p value	Delgocitinib cream 20 mg/g (n=313)	Cream vehicle (n=159)	Difference (95% CI)	p value
Primary endpoint								
IGA-CHE treatment success, week 16	64 (19.7%)	16 (9.9%)	9.8% (3.6 to 16.1)	0.0055	91 (29.1%)	11 (6.9%)	22.2% (15.8 to 28.5)	<0.0001
Key secondary endpoints								
HESD itch reduction ≥ 4 points, week 16	152 (47.1%; n=323)	37 (23.0%; n=161)	24.1% (15.5 to 32.6)	<0.0001	146 (47.2%; n=309)	31 (19.9%; n=156)	27.4% (19.0 to 35.8)	<0.0001
HESD reduction ≥ 4 points, week 16	146 (47.2%; n=309)	38 (24.4%; n=156)	22.8% (14.0 to 31.7)	<0.0001	137 (44.5%; n=308)	32 (20.9%; n=153)	23.7% (15.1 to 32.2)	<0.0001
IGA-CHE treatment success, week 8	74 (22.8%)	17 (10.5%)	12.3% (5.7 to 18.9)	0.0010	101 (32.3%)	15 (9.4%)	22.9% (16.0 to 29.8)	<0.0001
IGA-CHE treatment success, week 4	50 (15.4%)	8 (4.9%)	10.4% (5.3 to 15.6)	0.0007	46 (14.7%)	13 (8.2%)	6.5% (0.8 to 12.3)	0.043
HESD itch reduction ≥ 4 points, week 8	138 (42.7%; n=323)	35 (21.7%; n=161)	21.0% (12.6 to 29.4)	<0.0001	131 (42.4%; n=309)	21 (13.5%; n=156)	29.0% (21.3 to 36.7)	<0.0001
HESD itch reduction ≥ 4 points, week 4	99 (30.7%; n=323)	18 (11.2%; n=161)	19.5% (12.5 to 26.5)	<0.0001	94 (30.4%; n=309)	19 (12.2%; n=156)	18.3% (11.0 to 25.6)	<0.0001
HESD itch reduction ≥ 4 points, week 2	50 (15.5%; n=323)	10 (6.2%; n=161)	9.3% (3.8 to 14.7)	0.0037	40 (12.9%; n=309)	10 (6.4%; n=156)	6.6% (1.1 to 12.0)	0.031
HESD reduction ≥ 4 points, week 8	123 (39.8%; n=309)	27 (17.3%; n=156)	22.5% (14.4 to 30.6)	<0.0001	115 (37.3%; n=308)	19 (12.4%; n=153)	25.0% (17.5 to 32.5)	<0.0001
HESD reduction ≥ 4 points, week 4	92 (29.8%; n=309)	16 (10.3%; n=156)	19.5% (12.5 to 26.5)	<0.0001	80 (26.0%; n=308)	14 (9.2%; n=153)	16.9% (10.2 to 23.7)	<0.0001
HESD pain reduction ≥ 4 points, week 16	143 (49.1%; n=291)	41 (27.5%; n=149)	21.7% (12.4 to 30.9)	<0.0001	143 (48.6%; n=294)	22 (22.7%; n=141)	26.0% (17.0 to 35.1)	<0.0001
HESD pain reduction ≥ 4 points, week 8	134 (46.0%; n=291)	33 (22.1%; n=149)	23.9% (15.2 to 32.7)	<0.0001	124 (42.2%; n=294)	18 (12.8%; n=141)	29.6% (21.7 to 37.4)	<0.0001
HESD pain reduction ≥ 4 points, week 4	100 (34.4%; n=291)	22 (14.8%; n=149)	19.6% (11.8 to 27.5)	<0.0001	91 (31.0%; n=294)	15 (10.6%; n=141)	20.5% (13.1 to 27.8)	<0.0001
HECSI-90, week 16	96 (29.5%)	20 (12.3%)	17.2% (10.1 to 24.3)	<0.0001	97 (31.0%)	14 (8.8%)	22.2% (15.4 to 29.0)	<0.0001
HECSI-75, week 16	160 (49.2%)	38 (23.5%)	25.7% (17.2 to 34.3)	<0.0001	155 (49.5%)	29 (18.2%)	31.3% (23.1 to 39.5)	<0.0001
HECSI-75, week 8	163 (50.2%)	42 (25.9%)	24.2% (15.5 to 33.0)	<0.0001	158 (50.5%)	31 (19.5%)	31.0% (22.7 to 39.3)	<0.0001
Percentage change in HECSI, week 16	-56.5 (3.4)	-21.2 (4.8)	-35.2 (-46.7 to -23.8)	<0.0001	-58.9 (3.2)	-13.4 (4.5)	-45.5 (-56.4 to -34.6)	<0.0001
Change in DLQI, week 16	-7.6 (0.3; n=321)	-3.9 (0.4; n=158)	-3.6 (-4.7 to -2.6)	<0.0001	-7.0 (0.3; n=310)	-3.1 (0.5)	-3.9 (-5.0 to -2.8)	<0.0001
Change in HESD, week 16	-3.4 (0.1; n=324)	-1.7 (0.2)	-1.7 (-2.2 to -1.2)	<0.0001	-3.2 (0.1; n=312)	-1.4 (0.2; n=157)	-1.9 (-2.4 to -1.4)	<0.0001
Change in HESD itch, week 16	-3.6 (0.2; n=324)	-1.9 (0.2)	-1.7 (-2.3 to -1.2)	<0.0001	-3.4 (0.2; n=312)	-1.4 (0.2; n=157)	-2.0 (-2.5 to -1.4)	<0.0001
Change in HESD pain, week 16	-3.4 (0.2; n=324)	-1.8 (0.2)	-1.6 (-2.1 to -1.0)	<0.0001	-3.3 (0.2; n=312)	-1.3 (0.2; n=157)	-2.0 (-2.6 to -1.5)	<0.0001
Change in HEIS, week 16	-1.5 (0.1; n=321)	-0.8 (0.1; n=158)	-0.6 (-0.8 to -0.5)	<0.0001	-1.5 (0.1; n=310)	-0.6 (0.1)	-0.8 (-1.0 to -0.6)	<0.0001
Change in HEIS PDAL, week 16	-1.5 (0.1; n=321)	-0.9 (0.1; n=158)	-0.6 (-0.8 to -0.4)	<0.0001	-1.5 (0.1; n=310)	-0.7 (0.1)	-0.8 (-1.0 to -0.6)	<0.0001
DLQI reduction ≥ 4 points, week 16	227 (74.4%; n=305)	74 (50.0%; n=148)	24.5% (15.0 to 33.9)	<0.0001	216 (72.2%; n=299)	70 (45.8%; n=153)	26.4% (17.0 to 35.9)	<0.0001

Data are n (%) or least squares mean (SE). HESD itch, HESD pain, and HESD scores range from 0 to 10; HEIS and HEIS PDAL range from 0 to 4. DLQI=Dermatology Life Quality Index. HECSI=Hand Eczema Severity Index. HECSI-75=75% reduction in HECSI. HECSI-90=90% reduction in HECSI. HEIS=Hand Eczema Impact Scale. HESD=Hand Eczema Symptoms Diary. IGA-CHE=Investigator's Global Assessment for Chronic Hand Eczema. PDAL=Proximal Daily Activity Limitations. *The order of endpoints in this panel reflects the order of the testing hierarchy.

aus: Bissonnette et al. 2024

Sicherheitsrelevante Aspekte

Der Anteil der Patienten, die über unerwünschte Ereignisse berichteten, war bei Delgocitinib (147 [45%] von 325 in DELTA 1 und 143 [46%] von 313 in DELTA 2) und bei der Trägercreme (82 [51%] von 162 in DELTA 1 und 71 [45%] von 159 in DELTA 2) ähnlich.

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse, die bei mindestens 2% der Patienten auftraten, waren in beiden Behandlungsgruppen ähnlich und umfassten COVID-19 und Nasopharyngitis.

Abbildung 15 Übersicht AEs DELTA 1

	Delgocitinib cream 20 mg/g (N=325, PYO=100.85)			Cream vehicle (N=162, PYO=48.55)		
	n (%)	E	R	n (%)	E	R
All AEs	147 (45.2)	308	305.41	82 (50.6)	161	331.61
Serious AEs	6 (1.8)	7	6.94	3 (1.9)	4	8.24
Severity						
Mild	106 (32.6)	193	191.38	57 (35.2)	96	197.73
Moderate	68 (20.9)	99	98.17	38 (23.5)	55	113.28
Severe	12 (3.7)	16	15.87	5 (3.1)	10	20.60
Probably or possibly related to study drug	12 (3.7)	17	16.86	13 (8.0)	18	37.07
AEs leading to discontinuation of study drug	2 (0.6)	2	1.98	6 (3.7)	7	14.42
Frequent AEs (≥2% in any treatment group)						
COVID-19	35 (10.8)	35	34.71	14 (8.6)	14	28.84
Nasopharyngitis	23 (7.1)	25	24.79	14 (8.6)	16	32.96
Dermatitis contact	4 (1.2)	4	3.97	4 (2.5)	4	8.24
Headache	9 (2.8)	13	12.89	4 (2.5)	6	12.36
Allergy to metals	7 (2.2)	7	6.94	3 (1.9)	3	6.18

Abbildung 16 Übersicht AEs DELTA 2

	Delgocitinib cream 20 mg/g (N=313, PYO=95.87)			Cream vehicle (N=159, PYO=45.36)		
	n (%)	E	R	n (%)	E	R
All AEs	143 (45.7)	269	280.60	71 (44.7)	145	319.68
Serious AEs	5 (1.6)	5	5.22	3 (1.9)	4	8.82
Severity						
Mild	116 (37.1)	196	204.45	63 (39.6)	102	224.88
Moderate	50 (16.0)	68	70.93	22 (13.8)	37	81.57
Severe	3 (1.0)	5	5.22	4 (2.5)	6	13.23
Probably or possibly related to study drug	22 (7.0)	30	31.29	11 (6.9)	14	30.87
AEs leading to discontinuation of study drug	1 (0.3)	1	1.04	5 (3.1)	5	11.02
Frequent AEs (≥2% in any treatment group)						
COVID-19	36 (11.5)	36	37.55	20 (12.6)	20	44.09
Nasopharyngitis	21 (6.7)	24	25.03	10 (6.3)	10	22.05
Pharyngitis	3 (1.0)	3	3.13	5 (3.1)	5	13.23
Herpes simplex	1 (0.3)	1	1.04	4 (2.5)	4	8.82
Headache	19 (6.1)	25	26.08	9 (5.7)	9	24.25
Hand dermatitis	3 (1.0)	3	3.13	6 (3.8)	6	13.23

Abbildung 17 Gesamtübersicht sicherheitsrelevante Endpunkte DELTA 1 und DELTA 2

	DELTA 1						DELTA 2					
	Delgocitinib cream 20 mg/g (n=325; PYO=100.85)			Cream vehicle (n=162; PYO=48.55)			Delgocitinib cream 20 mg/g (n=313; PYO=95.87)			Cream vehicle (n=159; PYO=45.36)		
	N	Event	Rate*	N	Event	Rate*	N	Event	Rate*	N	Event	Rate*
All events	147 (45%)	308	305.4	82 (51%)	161	331.6	143 (46%)	269	280.6	71 (45%)	145	319.7
Serious events	6 (2%)	7	6.9	3 (2%)	4	8.2	5 (2%)	5	5.2	3 (2%)	4	8.8
Deaths	0	NA	NA	0	NA	NA	0	NA	NA	0	NA	NA
Severity												
Mild	106 (33%)	193	191.4	57 (35%)	96	197.7	116 (37%)	196	204.5	63 (40%)	102	224.9
Moderate	68 (21%)	99	98.2	38 (23%)	55	113.3	50 (16%)	68	70.9	22 (14%)	37	81.6
Severe	12 (4%)	16	15.9	5 (3%)	10	20.6	3 (1%)	5	5.2	4 (3%)	6	13.2
Probably or possibly related to trial treatment	12 (4%)	17	16.9	13 (8%)	18	37.1	22 (7%)	30	31.3	11 (7%)	14	30.9
Adverse events leading to discontinuation of trial treatment	2 (1%)	2	2.0	6 (4%)	7	14.4	1 (<1%)	1	1.0	5 (3%)	5	11.0
Frequent adverse events (≥2% in any treatment group) by preferred term												
COVID-19	35 (11%)	35	34.7	14 (9%)	14	28.8	36 (12%)	36	37.6	20 (13%)	20	44.1
Nasopharyngitis	23 (7%)	25	24.8	14 (9%)	16	33.0	21 (7%)	24	25.0	10 (6%)	10	22.1
Headache	9 (3%)	13	12.9	4 (2%)	6	12.4	19 (6%)	25	26.1	9 (6%)	11	24.3
Hand dermatitis†	1 (<1%)	1	1.0	7 (4%)	10	20.6	3 (1%)	3	3.1	6 (4%)	6	13.2
Pharyngitis	2 (1%)	2	2.0	0	0	0	3 (1%)	3	3.1	5 (3%)	6	13.2
Dermatitis contact	4 (1%)	4	4.0	4 (2%)	4	8.2	3 (1%)	3	3.1	2 (1%)	2	4.4
Herpes simplex	0	0	0	0	0	0	1 (<1%)	1	1.0	4 (3%)	4	8.8
Allergy to metals	7 (2%)	7	6.9	3 (2%)	3	6.2	0	0	0	0	0	0

Adverse events with start date on or after the date of first trial treatment application or with a worsening in severity after first trial treatment application are included. Classification is according to MedDRA version 24.0. Adverse events of special interest, including eczema herpeticum, deep vein thrombosis, and pulmonary embolism, were not observed in any of the patients in DELTA 1 and DELTA 2. Rate ratios were estimated with CIs based on a Poisson regression model with treatment as fixed effect. Natural logarithm of patient-years of observations was used as offset. CIs for risk differences were Wilson CIs. NAs not applicable. PYO=patient-years of observation. *Rate calculated as n events per PYO×100. †Reporting exacerbation or worsening of chronic hand eczema, which exceeded normal fluctuation or appeared in areas not normally affected by chronic hand eczema.

Studie 3 – DELTA 3

Gooderham M. Long-term safety and efficacy of delgocitinib cream for up to 36 weeks in adults with Chronic Hand Eczema: results of the Phase 3 open-label extension DELTA 3 trial. Presentation #LB1, Annual meeting AAD 2024 Mar 08 - 12, 2024 at San Diego, USA. (NCT04949841)

Design

Eine Phase-3-Verlängerungsstudie zu DELTA 1 und DELTA 2 zur Bewertung der langfristigen Sicherheit einer zweimal täglichen Behandlung mit Delgocitinib-Creme 20 mg/g nach Bedarf über einen Zeitraum von bis zu 36 Wochen bei erwachsenen Patienten mit chronischem Handekzem

Hauptziel: Bewertung der langfristigen Sicherheit einer bedarfsgerechten Behandlung mit zweimal täglicher Anwendung von Delgocitinib-Creme 20 mg/g bei Erwachsenen mit CHE

Nebenziel: Bewertung der langfristigen Wirksamkeit einer bedarfsgerechten Behandlung mit zweimal täglicher Anwendung von Delgocitinib-Creme 20 mg/g bei Erwachsenen mit CHE.

Abbildung 18 Studiendesign DELTA 3

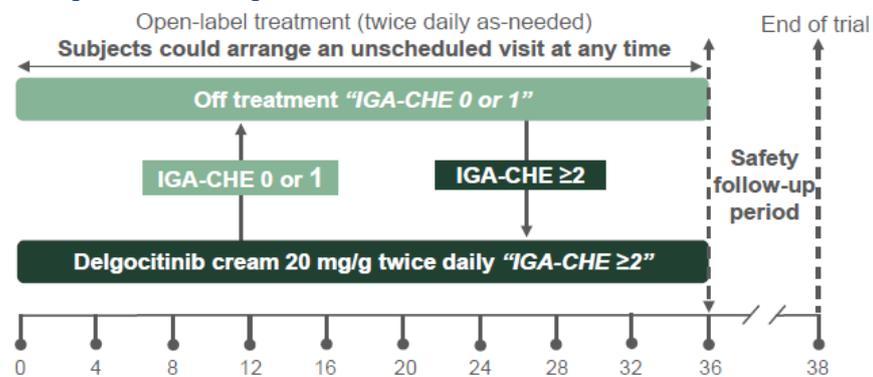


Abbildung 19 Baseline-Charakteristika und Subtypen CHE

	Previous delgocitinib cream 20 mg/g (N=560)	Previous cream vehicle (N=241)	Total (N=801)
Age at onset of CHE, median years (min-max)	35.0 (0-83)	33.0 (0-72)	34.0 (0-83)
Duration of CHE, median years (min-max)	5.0 (0-61)	5.0 (0-53)	5.0 (0-61)
CHE subtype, main diagnosis, n (%)			
Atopic hand eczema	192 (34.3)	89 (36.9)	281 (35.1)
Hyperkeratotic eczema	120 (21.4)	48 (19.9)	168 (21.0)
Irritant contact dermatitis	111 (19.8)	45 (18.7)	156 (19.5)
Allergic contact dermatitis	74 (13.2)	45 (18.7)	119 (14.9)
Vesicular hand eczema (pompholyx)	63 (11.3)	14 (5.8)	77 (9.6)
Contact urticaria / protein contact dermatitis	0	0	0

Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien:

- Die Teilnehmer müssen die Zulassungskriterien bei der Voruntersuchung und der Baseline in der Hauptstudie (DELTA 1 oder DELTA 2) erfüllt haben.
- Die Teilnehmer müssen die Behandlungsphase in der Hauptstudie abgeschlossen haben (wird bei der Baseline-Untersuchung in dieser Erweiterungsstudie bewertet).
- Die Teilnehmer müssen das Protokoll der klinischen Studie in der Hauptstudie zur Zufriedenheit des Prüfers eingehalten haben.
- Eine Frau im gebärfähigen Alter muss während der gesamten Studie bis zum Ende der Behandlung/zum Besuch bei vorzeitigem Abbruch eine akzeptable Verhütungsmethode anwenden.

Ausschlusskriterien:

- Teilnehmer, die die Behandlung mit Verum vorzeitig abgebrochen oder in der Hauptstudie eine Notfallmedikation eingeleitet haben.
- Teilnehmer, bei denen während der Teilnahme an der Hauptstudie ein unerwünschtes Ereignis (UE) aufgetreten ist, das nach Einschätzung des

	<p>Prüfers eine weitere Behandlung mit Delgocitinib-Creme 20 mg/g ausschließt.</p> <ul style="list-style-type: none"> Jegliche medizinische oder psychiatrische Erkrankung, die den Teilnehmer durch die Teilnahme an der Studie einem unangemessenen Risiko aussetzen könnte oder die nach Einschätzung des Prüfers den Teilnehmer für die Studie ungeeignet macht. 																																																																																																			
Intervention	<p>Delgocitinib-Creme 20 mg/g: zweimal täglich In Zeiträumen, in denen das CHE unter Kontrolle war, wurde keine Therapie verabreicht. Start: IGA-CHE-Score ≥ 2 Stopp: IGA-CHE-Score 0 oder 1</p>																																																																																																			
Primärer Endpunkt	<p>Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse vom Ausgangswert - Woche 38 Resultate: Im Einklang mit DELTA 1 und DELTA 2 blieb Delgocitinib-Creme in DELTA 3 ähnlich verträglich. Es wurden keine neuen Sicherheitsaspekte identifiziert.</p> <p><i>Abbildung 20 Übersicht Anzahl AEs DELTA 1 - 3</i></p> <table border="1" data-bbox="475 869 1406 1111"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">DELTA 1 delgocitinib cream 20 mg/g (N=325, PYO=100.85)</th> <th colspan="3">DELTA 2 delgocitinib cream 20 mg/g (N=313, PYO=95.87)</th> <th colspan="3">DELTA 3 (N=801, PYO=535.65)</th> </tr> <tr> <th>n (%)</th> <th>E</th> <th>R</th> <th>n (%)</th> <th>E</th> <th>R</th> <th>n (%)</th> <th>E</th> <th>R</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>All events</td> <td>147 (45.2)</td> <td>308</td> <td>305.41</td> <td>143 (45.7)</td> <td>269</td> <td>280.60</td> <td>495 (61.8)</td> <td>1238</td> <td>231.12</td> </tr> <tr> <td>Serious events</td> <td>6 (1.8)</td> <td>7</td> <td>6.94</td> <td>5 (1.6)</td> <td>5</td> <td>5.22</td> <td>27 (3.4)</td> <td>36</td> <td>6.72</td> </tr> <tr> <td>Severity</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Mild</td> <td>106 (32.6)</td> <td>193</td> <td>191.38</td> <td>116 (37.1)</td> <td>196</td> <td>204.45</td> <td>390 (48.7)</td> <td>771</td> <td>143.94</td> </tr> <tr> <td> Moderate</td> <td>68 (20.9)</td> <td>99</td> <td>98.17</td> <td>50 (16.0)</td> <td>68</td> <td>70.93</td> <td>242 (30.2)</td> <td>429</td> <td>80.09</td> </tr> <tr> <td> Severe</td> <td>12 (3.7)</td> <td>16</td> <td>15.87</td> <td>3 (1.0)</td> <td>5</td> <td>5.22</td> <td>28 (3.5)</td> <td>38</td> <td>7.09</td> </tr> <tr> <td>Probably or possibly related to IMP</td> <td>12 (3.7)</td> <td>17</td> <td>16.86</td> <td>22 (7.0)</td> <td>30</td> <td>31.29</td> <td>27 (3.4)</td> <td>31</td> <td>5.79</td> </tr> <tr> <td>AEs leading to permanent discontinuation of study drug</td> <td>2 (0.6)</td> <td>2</td> <td>1.98</td> <td>1 (0.3)</td> <td>1</td> <td>1.04</td> <td>7 (0.9)</td> <td>8</td> <td>1.49</td> </tr> </tbody> </table> <p>E number of events PYO patient years of observation R event rate calculated as E/PYO * 100</p>		DELTA 1 delgocitinib cream 20 mg/g (N=325, PYO=100.85)			DELTA 2 delgocitinib cream 20 mg/g (N=313, PYO=95.87)			DELTA 3 (N=801, PYO=535.65)			n (%)	E	R	n (%)	E	R	n (%)	E	R	All events	147 (45.2)	308	305.41	143 (45.7)	269	280.60	495 (61.8)	1238	231.12	Serious events	6 (1.8)	7	6.94	5 (1.6)	5	5.22	27 (3.4)	36	6.72	Severity										Mild	106 (32.6)	193	191.38	116 (37.1)	196	204.45	390 (48.7)	771	143.94	Moderate	68 (20.9)	99	98.17	50 (16.0)	68	70.93	242 (30.2)	429	80.09	Severe	12 (3.7)	16	15.87	3 (1.0)	5	5.22	28 (3.5)	38	7.09	Probably or possibly related to IMP	12 (3.7)	17	16.86	22 (7.0)	30	31.29	27 (3.4)	31	5.79	AEs leading to permanent discontinuation of study drug	2 (0.6)	2	1.98	1 (0.3)	1	1.04	7 (0.9)	8	1.49
	DELTA 1 delgocitinib cream 20 mg/g (N=325, PYO=100.85)			DELTA 2 delgocitinib cream 20 mg/g (N=313, PYO=95.87)			DELTA 3 (N=801, PYO=535.65)																																																																																													
	n (%)	E	R	n (%)	E	R	n (%)	E	R																																																																																											
All events	147 (45.2)	308	305.41	143 (45.7)	269	280.60	495 (61.8)	1238	231.12																																																																																											
Serious events	6 (1.8)	7	6.94	5 (1.6)	5	5.22	27 (3.4)	36	6.72																																																																																											
Severity																																																																																																				
Mild	106 (32.6)	193	191.38	116 (37.1)	196	204.45	390 (48.7)	771	143.94																																																																																											
Moderate	68 (20.9)	99	98.17	50 (16.0)	68	70.93	242 (30.2)	429	80.09																																																																																											
Severe	12 (3.7)	16	15.87	3 (1.0)	5	5.22	28 (3.5)	38	7.09																																																																																											
Probably or possibly related to IMP	12 (3.7)	17	16.86	22 (7.0)	30	31.29	27 (3.4)	31	5.79																																																																																											
AEs leading to permanent discontinuation of study drug	2 (0.6)	2	1.98	1 (0.3)	1	1.04	7 (0.9)	8	1.49																																																																																											
Sekundäre Endpunkte	<ul style="list-style-type: none"> IGA-CHE-Wert bei jedem geplanten Besuch von der Baseline bis Woche 36 IGA-CHE-Score von 0 (frei) oder 1 (fast frei) bei jedem geplanten Besuch von der Baseline bis Woche 36. HECSI-Wert bei jedem geplanten Besuch von der Baseline bis Woche 36 HECSI-75 bei jedem geplanten Besuch von der Baseline bis Woche 36 HECSI-90 bei jedem geplanten Besuch von der Baseline bis Woche 36 <p>Resultate: siehe Abbildung 21 – 23 Mit einer Therapie nach Bedarf mit Delgocitinib-Creme bis Woche 52 konnte der Anteil der Patienten aufrechterhalten werden, die ein Ansprechen in Woche 16 zeigten (IGA-CHE 0 oder 1, HECSI-75, HECSI-90, eine Verbesserung von HESD-Juckreiz um ≥ 4 Punkte und eine Verbesserung von HESD-Schmerz um ≥ 4 Punkte). Unter den 560 Patienten, die in den pivotalen Studien (DELTA 1 und DELTA 2) nach Randomisierung Delgocitinib erhielten und schließlich in DELTA 3 aufgenommen wurden, betrug die mittlere Anzahl der Behandlungszeiträume 1,5 (Bereich: 0 bis 6), die mittlere Dauer der Behandlungszeiträume betrug 123 Tage, und die mittlere kumulative Anzahl der Tage mit Ansprechen (Tage mit einem IGA-CHE-Score von 0 oder 1 innerhalb des 36-wöchigen Behandlungszeitraums) betrug 46. Die mittlere kumulative Anzahl der Tage mit Ansprechen betrug 111 bei jenen Patienten, die in den pivotalen Studien in Woche 16 einen IGA-CHE-Behandlungserfolg erreicht hatten. Bei den Patienten, die in den pivotalen Studien nach Randomisierung Delgocitinib-Creme erhielten und in Woche 16 einen IGA-CHE-Behandlungserfolg erreicht</p>																																																																																																			

hatten, betrug die mediane Dauer des Ansprechens während der behandlungsfreien Zeit 4 Wochen, wobei das Ansprechen bei 28.3% der Patienten mindestens 8 Wochen lang aufrechterhalten blieb. Die mediane Zeit bis zum Wiedererreichen eines IGA-CHE-Scores von 0 oder 1 nach Wiederaufnahme der Behandlung betrug 8 Wochen. Von den Patienten, die in den pivotalen Studien in Woche 16 der Behandlung mit Delgocitinib keinen IGA-CHE-Behandlungserfolg erreicht hatten, erreichten 48.1% bei Fortsetzung der Behandlung mit Delgocitinib in DELTA 3 einen IGA-CHE-Score von 0 oder 1.

Abbildung 21

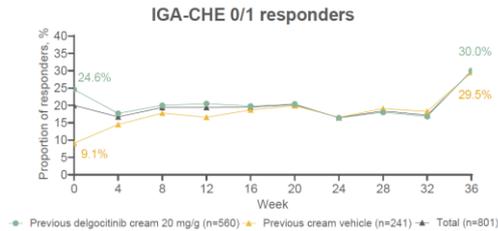


Abbildung 22

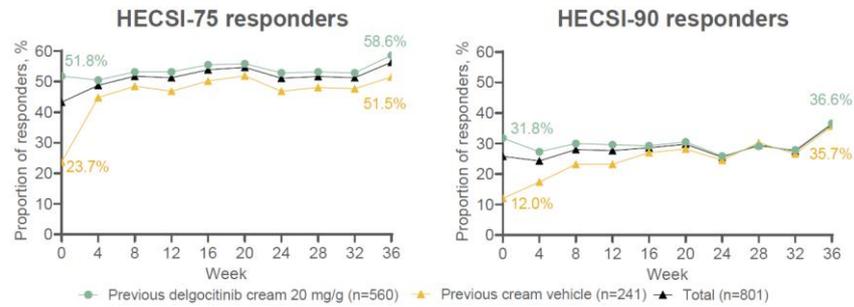
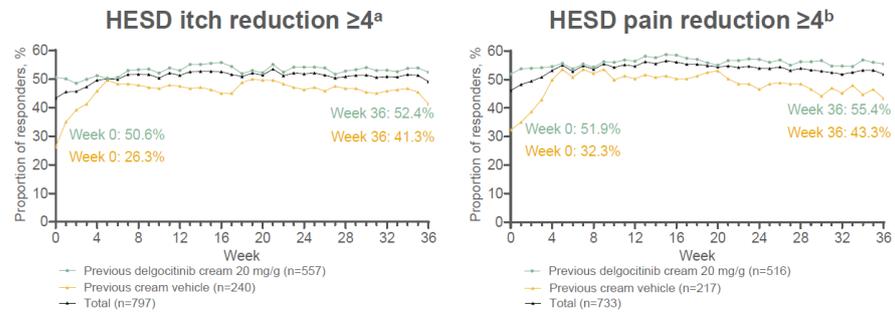


Abbildung 23



Sicherheitsrelevante Aspekte

Abbildung 24 Übersicht AEs DELTA 1-3

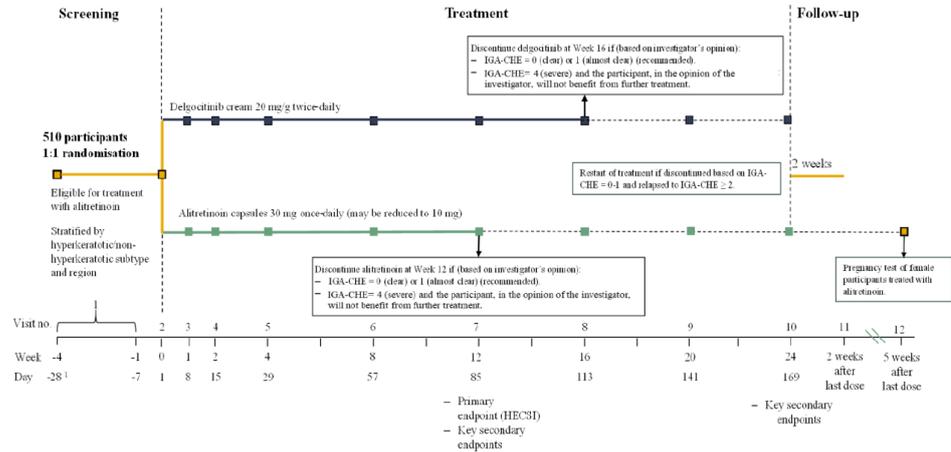
System organ class/Preferred term ^a	Previous delgocitinib cream 20 mg/g (N=560, PYO=378.03)			Previous cream vehicle (N=241, PYO=157.62)			Total (N=801, PYO=535.65)		
	n (%)	E	R	n (%)	E	R	n (%)	E	R
Infections and infestations									
COVID-19	95 (17.0)	99	26.19	39 (16.2)	39	24.74	134 (16.7)	138	25.76
Nasopharyngitis	91 (16.3)	117	30.95	37 (15.4)	44	27.91	128 (16.0)	161	30.06
Upper respiratory tract infection	24 (4.3)	28	7.41	8 (3.3)	8	5.08	32 (4.0)	36	6.72
Influenza	20 (3.6)	20	5.29	8 (3.3)	8	5.08	28 (3.5)	28	5.23
Skin and subcutaneous tissue disorders									
Hand dermatitis ^b	20 (3.6)	24	6.35	11 (4.6)	12	7.61	31 (3.9)	36	6.72
Eczema ^c	7 (1.3)	7	1.85	10 (4.1)	14	8.88	17 (2.1)	21	3.92
Muskuloskeletal and connective tissue disorder									
Back pain	12 (2.1)	13	3.44	8 (3.3)	8	5.08	20 (2.5)	21	3.92
Nervous system disorder									
Headache	15 (2.7)	18	4.76	7 (2.9)	9	5.71	22 (2.7)	27	5.04

Studie 4 – DELTA ForCE
LEO Pharma 2024. LP0133-1528
NCT05259722

Design

Im Rahmen einer randomisierten, Gutachter-verblindeten zweiarmigen Phase-III-Studie DELTA-FORCE wurde bei erwachsenen Teilnehmerinnen und Teilnehmern mit schwerem CHE (N = 513) die Wirksamkeit und Sicherheit von Delgocitinib-Creme (topische Therapie) mit Alitretinoin-Kapseln (systemische Therapie) verglichen.

Abbildung 25 Studiendesign DELTA ForCE



Abbreviations: HECSI=Hand Eczema Severity Index; IGA-CHE=Investigator's Global Assessment for chronic hand eczema²; WOCBP=woman of childbearing potential.

Ein- und Ausschlusskriterien

Haupt-Einschlusskriterien:

- Diagnose von CHE, definiert als Handekzem, das länger als 3 Monate anhält oder innerhalb der letzten 12 Monate zweimal oder öfter wieder aufgetreten ist.
- Schweregrad der Erkrankung, der bei Screening und Baseline gemäß IGA-CHE als schwer eingestuft wurde (d. h. ein IGA-CHE-Score von 4).
- Teilnehmer, bei denen in der jüngeren Vergangenheit eine unzureichende Reaktion auf die Behandlung mit topischen Kortikosteroiden (TCS) dokumentiert wurde oder bei denen TCS aus anderen medizinischen Gründen nicht ratsam sind (z. B. aufgrund schwerwiegender Nebenwirkungen oder Sicherheitsrisiken).
- Teilnehmer, die sich an die Standard-Hautpflege ohne Medikamente halten, einschließlich der Vermeidung bekannter und relevanter Reizstoffe und Allergene.
- Teilnehmer müssen Verhütungsmethoden anwenden, die den örtlichen Vorschriften für die Verhütungsmethoden für Teilnehmer an klinischen Studien entsprechen.

Haupt-Ausschlusskriterien:

- Gleichzeitige Hautkrankheiten an den Händen, z. B. Tinea manuum.
- Aktive atopische Dermatitis, die eine medizinische Behandlung an anderen Stellen als den Händen und Füßen erfordert.
- Aktive Psoriasis an einer beliebigen Körperstelle.
- Hyperkeratotisches Handekzem in Kombination mit einer Vorgeschichte von Psoriasis an einer beliebigen Körperstelle.
- Klinisch signifikante Infektion an den Händen.
- Teilnehmer, die Alitretinoin nicht erhalten können.

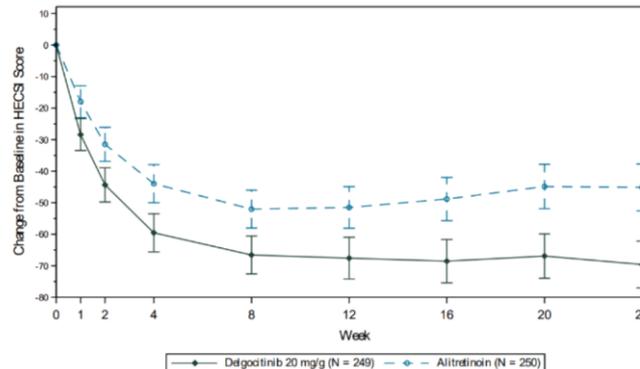
Intervention

- Delgocitinib-Creme 20 mg/g: zweimal täglich bis zu 24 Wochen lang
- Toctino Kapseln 30 mg: einmal täglich bis zu 24 Wochen lang (mit der Option, während der Durchführung der Studie auf 10 mg zu reduzieren, falls inakzeptable Nebenwirkungen bei der höheren Dosis auftreten)

Primärer Endpunkt

Veränderung des HECSI-Scores vom Ausgangswert bis Woche 12
 Resultate:
 Delgocitinib-Creme führte im Vergleich zur Behandlung mit Alitretinoin-Kapseln zu einer überlegenen Reduktion im HECSI vom Ausgangswert bis Woche 12.

Abbildung 26



Sekundäre Endpunkte

- HECSI-90 in Woche 12
- IGA-CHE TS in Woche 12.
- Veränderung des HESD-Juckreiz-Scores (Wochendurchschnitt) vom Ausgangswert bis Woche 12
- Veränderung des HESD-Schmerz-Scores (Wochendurchschnitt) vom Ausgangswert bis Woche 12.
- AUC von HECSI-90 vom Ausgangswert bis Woche 24
- AUC der Veränderung des DLQI-Scores vom Ausgangswert bis Woche 24
- Veränderung des HECSI-Scores vom Ausgangswert bis Woche 24
- Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse vom Ausgangswert bis Woche 26
- Anzahl der behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse vom Ausgangswert bis Woche 26
- Anzahl der unerwünschten Ereignisse, die bis Woche 24 zum Abbruch der IMP führten

Resultate:

Statistisch signifikant grössere Verbesserungen wurden für Delgocitinib bei den wichtigsten sekundären Endpunkten erzielt, darunter HESD-Juckreiz und HESD-Schmerz.

Die Ergebnisse für die primären und ausgewählten multiplizitätskontrollierten sekundären Endpunkte sind in Abbildung 27 dargestellt.

Abbildung 27 Ergebnisse zur Wirksamkeit DELTA ForCE

	DELTA Force	
	Delgocitinib (N=250)	Alitretinoin (N=253)
HECSI, mittlere LS-Veränderung gegenüber Baseline (± SE) ^a	-67,6 [§] (±3,37)	-51,5 (±3,36)
HECSI-90, % der Responder ^b	38,6 [#]	26,0
IGA-CHE TS, % der Responder ^b	27,2 [#]	16,6
HESD Juckreiz-Score, mittlere LS Veränderung gegenüber Baseline (± SE) ^a	-3,0 [#] (± 0,22)	-2,4 (± 0,21)
HESD Schmerz-Score, mittlere LS Veränderung gegenüber Baseline (± SE) ^a	-2,9* (± 0,23)	-2,3 (± 0,23)

*p=0.018, #p<0.01, §p<0.001

Alle p-Werte waren im Vergleich zu Alitretinoin statistisch signifikant mit Anpassung für Multiplizität.

	<p>Abkürzungen: LS = kleinste Quadrate (least squares); N = Anzahl der Patienten im vollständigen Analysesatz; SE = Standardfehler (standard error)</p> <p>a. Daten nach Einleitung einer Notfall-Behandlung, nach dauerhaftem Abbruch der Behandlung, oder fehlende Daten wurden als Non-Response gewertet, indem die schlechteste Beobachtung übertragen wurde.</p> <p>b. Daten nach Einleitung einer Notfallbehandlung, nach dauerhaftem Abbruch der Behandlung, oder denen Daten fehlten, galten als Non-Response</p>																																																																																																																																															
Sicherheitsrelevante Aspekte	<p><i>Abbildung 28 Übersicht Anzahl AEs DELTA ForCE</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="4">Delgocitinib 20 mg/g (N=253, PYO=120.9)</th> <th colspan="4">Alitretinoin (N=247, PYO=104.0)</th> </tr> <tr> <th>n</th> <th>(%)</th> <th>E</th> <th>R</th> <th>n</th> <th>(%)</th> <th>E</th> <th>R</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>All events</td> <td>125</td> <td>(49.4)</td> <td>280</td> <td>231.5</td> <td>188</td> <td>(76.1)</td> <td>620</td> <td>596.1</td> </tr> <tr> <td>Serious</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Yes</td> <td>5</td> <td>(2.0)</td> <td>5</td> <td>4.1</td> <td>12</td> <td>(4.9)</td> <td>12</td> <td>11.5</td> </tr> <tr> <td> No</td> <td>124</td> <td>(49.0)</td> <td>275</td> <td>227.4</td> <td>187</td> <td>(75.7)</td> <td>608</td> <td>584.6</td> </tr> <tr> <td>Severity</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Mild</td> <td>92</td> <td>(36.4)</td> <td>168</td> <td>138.9</td> <td>151</td> <td>(61.1)</td> <td>397</td> <td>381.7</td> </tr> <tr> <td> Moderate</td> <td>68</td> <td>(26.9)</td> <td>108</td> <td>89.3</td> <td>104</td> <td>(42.1)</td> <td>198</td> <td>190.4</td> </tr> <tr> <td> Severe</td> <td>4</td> <td>(1.6)</td> <td>4</td> <td>3.3</td> <td>14</td> <td>(5.7)</td> <td>25</td> <td>24.0</td> </tr> <tr> <td>Relation to IMP (probably or possibly)</td> <td>24</td> <td>(9.5)</td> <td>30</td> <td>24.8</td> <td>134</td> <td>(54.3)</td> <td>311</td> <td>299.0</td> </tr> <tr> <td> Probably</td> <td>9</td> <td>(3.6)</td> <td>12</td> <td>9.9</td> <td>100</td> <td>(40.5)</td> <td>190</td> <td>182.7</td> </tr> <tr> <td> Possibly</td> <td>16</td> <td>(6.3)</td> <td>18</td> <td>14.9</td> <td>62</td> <td>(25.1)</td> <td>121</td> <td>116.3</td> </tr> <tr> <td>AEs leading to withdrawal from trial or permanent discontinuation of IMP</td> <td>3</td> <td>(1.2)</td> <td>4</td> <td>3.3</td> <td>25</td> <td>(10.1)</td> <td>45</td> <td>43.3</td> </tr> <tr> <td> Withdrawal from trial</td> <td>0</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>3</td> <td>(1.2)</td> <td>7</td> <td>6.7</td> </tr> <tr> <td> Discontinuation of IMP</td> <td>3</td> <td>(1.2)</td> <td>4</td> <td>3.3</td> <td>25</td> <td>(10.1)</td> <td>44</td> <td>42.3</td> </tr> </tbody> </table>		Delgocitinib 20 mg/g (N=253, PYO=120.9)				Alitretinoin (N=247, PYO=104.0)				n	(%)	E	R	n	(%)	E	R	All events	125	(49.4)	280	231.5	188	(76.1)	620	596.1	Serious									Yes	5	(2.0)	5	4.1	12	(4.9)	12	11.5	No	124	(49.0)	275	227.4	187	(75.7)	608	584.6	Severity									Mild	92	(36.4)	168	138.9	151	(61.1)	397	381.7	Moderate	68	(26.9)	108	89.3	104	(42.1)	198	190.4	Severe	4	(1.6)	4	3.3	14	(5.7)	25	24.0	Relation to IMP (probably or possibly)	24	(9.5)	30	24.8	134	(54.3)	311	299.0	Probably	9	(3.6)	12	9.9	100	(40.5)	190	182.7	Possibly	16	(6.3)	18	14.9	62	(25.1)	121	116.3	AEs leading to withdrawal from trial or permanent discontinuation of IMP	3	(1.2)	4	3.3	25	(10.1)	45	43.3	Withdrawal from trial	0				3	(1.2)	7	6.7	Discontinuation of IMP	3	(1.2)	4	3.3	25	(10.1)	44	42.3
	Delgocitinib 20 mg/g (N=253, PYO=120.9)				Alitretinoin (N=247, PYO=104.0)																																																																																																																																											
	n	(%)	E	R	n	(%)	E	R																																																																																																																																								
All events	125	(49.4)	280	231.5	188	(76.1)	620	596.1																																																																																																																																								
Serious																																																																																																																																																
Yes	5	(2.0)	5	4.1	12	(4.9)	12	11.5																																																																																																																																								
No	124	(49.0)	275	227.4	187	(75.7)	608	584.6																																																																																																																																								
Severity																																																																																																																																																
Mild	92	(36.4)	168	138.9	151	(61.1)	397	381.7																																																																																																																																								
Moderate	68	(26.9)	108	89.3	104	(42.1)	198	190.4																																																																																																																																								
Severe	4	(1.6)	4	3.3	14	(5.7)	25	24.0																																																																																																																																								
Relation to IMP (probably or possibly)	24	(9.5)	30	24.8	134	(54.3)	311	299.0																																																																																																																																								
Probably	9	(3.6)	12	9.9	100	(40.5)	190	182.7																																																																																																																																								
Possibly	16	(6.3)	18	14.9	62	(25.1)	121	116.3																																																																																																																																								
AEs leading to withdrawal from trial or permanent discontinuation of IMP	3	(1.2)	4	3.3	25	(10.1)	45	43.3																																																																																																																																								
Withdrawal from trial	0				3	(1.2)	7	6.7																																																																																																																																								
Discontinuation of IMP	3	(1.2)	4	3.3	25	(10.1)	44	42.3																																																																																																																																								

Sicherheit / Verträglichkeit

Auszug Fachinformation, Stand: Juni 2024

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Unter der Behandlung mit Anzupgo wurden bei den meisten Patienten geringe systemische Delgocitinib-Konzentrationen beobachtet und infolgedessen ist eine systemische pharmakologische Wirkung eher nicht zu erwarten. Bei einigen Patienten wurden vorübergehend erhöhte Delgocitinib-Konzentrationen beobachtet, so dass unerwünschte systemische pharmakologische Wirkungen, einschliesslich der unten aufgeführten Klasseneffekte von oralen JAK-Inhibitoren für chronisch-inflammatorische Erkrankungen nicht ausgeschlossen werden können. Wägen Sie daher die Risiken und den Nutzen ab vor einer Behandlung mit Anzupgo.

Folgende unerwünschte Wirkungen wurden mit anderen systemischen JAK-Inhibitoren für chronisch-inflammatorische Erkrankungen beobachtet:

Schwerwiegende Infektionen

Bei Patienten, die orale JAK-Inhibitoren erhalten haben, wurden schwerwiegende und manchmal tödliche Infektionen durch Bakterien, Mykobakterien, invasive Pilze, Viren oder andere opportunistische Erreger beobachtet.

Die Anwendung von Anzupgo ist bei folgenden Patienten mit einer aktiven, schweren Infektion, einschliesslich lokalisierter Infektionen ist zu vermeiden:

§Patienten mit chronischen oder rekurrenten Infektionen;

§Patienten mit einer schweren oder opportunistischen Infektion in der Vorgeschichte;

§Patienten die einer Tuberkulose exponiert waren;

§Patienten die sich in Gebieten mit endemischer Tuberkulose oder endemischen Mykosen aufgehalten haben oder dorthin gereist sind; oder

§Patienten mit Grunderkrankungen, die sie für eine Infektion prädisponieren könnten.

Überwachen Sie die Patienten während und nach der Behandlung mit Anzupgo engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Infektion.

Unterbrechen Sie die Behandlung mit Anzupgo, wenn ein Patient eine schwerwiegende Infektion, eine opportunistische Infektion oder eine Sepsis entwickelt.

Nehmen Sie die Behandlung mit Anzupgo erst wieder auf, wenn die Infektion unter Kontrolle ist.

Tuberkulose (TB)

Fälle von aktiver Tuberkulose wurden in klinischen Studien mit oralen JAK-Inhibitoren zur Behandlung chronischer inflammatorischer Erkrankungen berichtet. Erwägen Sie, Patienten vor der Verabreichung

von Anzupgo auf latente und aktive TB-Infektionen zu untersuchen. Während der Anwendung von Anzupgo, sollten die Patienten auf die Entwicklung von Anzeichen und Symptomen einer TB überwacht werden.

Virusreaktivierung

Virusreaktivierung einschliesslich Fälle einer Herpesvirus-Reaktivierung (z. B. Herpes zoster) wurden in klinischen Studien mit JAK-Inhibitoren berichtet. Wenn ein Patient einen Herpes zoster entwickelt, ist eine vorübergehende Unterbrechung von Anzupgo bis zum Abklingen der Episode in Erwägung zu ziehen.

Die Auswirkungen von JAK-Inhibitoren zur Behandlung entzündlicher Erkrankungen auf die Reaktivierung einer chronischen Virushepatitis sind nicht bekannt. Patienten mit einer Hepatitis-B- oder -C-Infektion in der Anamnese waren von den klinischen Studien ausgeschlossen.

Erhöhungen der Hepatitis-B-Viruslast (HBV-DNA-Titer), mit oder ohne begleitende Erhöhungen der Alanin-Aminotransferase und Aspartat-Aminotransferase, wurden bei Patienten mit chronischer HBV-Infektion berichtet, die einen oralen JAK-Inhibitor einnahmen.

Maligne Tumorerkrankungen (ausser NMSC), schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE), thromboembolische Ereignisse und Gesamtmortalität

In einer grossen, randomisierten Sicherheitsstudie nach Markteinführung eines oralen JAK-Inhibitors bei Patienten ab 50 Jahren mit rheumatoider Arthritis (RA) die mindestens einen kardiovaskulären Risikofaktor aufwiesen, wurde bei Patienten, die mit dem oralen JAK-Inhibitor behandelt wurden, folgende unerwünschte Wirkungen häufiger beobachtet im Vergleich zu Patienten, die mit TNF-Blockern behandelt wurden.

- *Maligne Tumorerkrankungen (ausser NMSC), insbesondere Lungenkrebs und Lymphome-MACE, definiert als kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt (MI) und nicht-tödlicher Schlaganfall.*

Die Patienten sollten über die Symptome von schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen und die zu ergreifenden Massnahmen bei deren Auftreten informiert werden. Setzen Sie Anzupgo bei Patienten ab die einen Myokardinfarkt oder Schlaganfall erlitten haben.

- *Thromboembolische Ereignisse, einschliesslich -tiefer Venenthrombosen und Lungenembolien, sowie arterielle Thrombosen. Viele dieser unerwünschten Wirkungen waren schwerwiegend und einige führten zum Tod.*

Vermeiden Sie Anzupgo bei Patienten mit erhöhtem Thromboserisiko. Wenn Symptome einer Thrombose auftreten, setzen Sie Anzupgo ab und untersuchen und behandeln Sie die Patienten entsprechend.

- *Gesamtmortalität*

Raucher und Ex-Raucher hatten ein zusätzlich erhöhtes Risiko für diese unerwünschten Wirkungen.

Nicht-melanozytärer Hautkrebs (NMSC)

Unter der Behandlung mit Anzupgo wurden NMSC (Basalzellkarzinome) beobachtet. Mit einem anderen topischen JAK-Inhibitor traten auch Plattenepithelkarzinome auf. Regelmässige Hautuntersuchungen werden für alle Patienten empfohlen, insbesondere für Patienten mit Risikofaktoren für Hautkrebs. Die Exposition gegenüber Sonnenlicht und UV-Licht sollte durch das Tragen von Schutzkleidung und der Anwendung von Breitspektrum-Sonnenschutzmitteln eingeschränkt werden.

Thrombozytopenie, Anämie und Neutropenie

In den klinischen Studien mit JAK- Inhibitoren wurde über Thrombozytopenie, Anämie und Neutropenie berichtet. Führen Sie eine Überwachung des Blutbildes durch, wenn dies klinisch angezeigt ist. Wenn Anzeichen bzw. Symptome einer klinisch signifikanten Thrombozytopenie, Anämie oder Neutropenie auftreten, sollten die Behandlung mit Anzupgo abgebrochen werden.

Versehentliche Exposition

Als Vorsichtsmassnahme sollte unmittelbar nach dem Auftragen der Creme auf die Hände und/oder Handgelenke der direkte Hautkontakt mit anderen Personen (insbesondere mit Neugeborenen und Säuglingen, siehe «Stillzeit») vermieden werden. Im Falle einer versehentlichen Übertragung der

Creme kann diese abgewischt werden. Ein Risiko für lokale und systemische Effekte durch unbeachtete Übertragung von Anzupgo auf andere Personen (insbesondere Neugeborene oder Säuglinge) kann nicht ausgeschlossen werden (siehe auch «Stillzeit»).

Wenn eine andere Person Anzupgo aufträgt, sollte diese Person darauf hingewiesen werden, sich danach die Hände zu waschen.

Der Kontakt mit gesunder Haut, Augen, Mund oder anderen Schleimhäuten ist zu vermeiden. Bei Kontakt gründlich mit Wasser abspülen.

Dieses Arzneimittel enthält 10 mg/g Benzylalkohol pro g Creme. Benzylalkohol kann allergische Reaktionen und leichte lokale Reizungen hervorrufen. Dieses Arzneimittel enthält ausserdem 0.2 mg/g Butylhydroxyanisol und 72 mg/g Cetylstearylalkohol, welche örtlich begrenzt Hautreizungen (z. B. Kontaktdermatitis) hervorrufen können. Butylhydroxyanisol kann auch Reizungen der Augen und der Schleimhäute hervorrufen.

Unerwünschte Wirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen waren Reaktionen am Verabreichungsort (1.0%).

Die nachfolgend beschriebenen Sicherheitsdaten basieren auf einem Pool von drei Vehikel-kontrollierten klinischen Studien an 1062 Patienten mit chronischem Handekzem, von denen 691 2x täglich für bis zu 16 Wochen mit Delgocitinib Creme (20 mg/g) behandelt wurden. In der offenen Langzeitverlängerungsstudie (siehe «Eigenschaften/Wirkungen») wurde die Sicherheit bis zu 52 Wochen beobachtet. [...]

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Häufig: Reaktionen am Verabreichungsort

Beschreibung spezifischer unerwünschter Wirkungen und Zusatzinformationen

Reaktionen am Verabreichungsort

Im Pool von drei Vehikel-kontrollierten klinischen Studien über einen Zeitraum von 16 Wochen wurden Reaktionen am Verabreichungsort, einschliesslich Schmerzen, Parästhesie, Pruritus und Erythem am Verabreichungsort, bei 1.0% der mit Delgocitinib Creme behandelten Patienten im Vergleich zu 2.5% der mit Vehikel-Creme behandelten Patienten berichtet. Die Mehrzahl dieser Reaktionen war mild. Es wurden keine schweren oder schwerwiegenden Ereignisse gemeldet. Von den Reaktionen, welche bei mit Delgocitinib behandelten Patienten beobachtet wurden, traten über 75% innerhalb der ersten Behandlungswoche auf, keine führte zu einer Unterbrechung der Behandlung und die mediane Zeit bis zum Abklingen betrug 3 Tage.

Die Ereignisrate von Reaktionen am Verabreichungsort in der Langzeitverlängerungsstudie war mit 0.56 Ereignissen pro 100 Patientenjahre Beobachtung niedriger als in den 16-wöchigen, Vehikel-kontrollierten klinischen Studien (4.11 Ereignisse pro 100 Patientenjahre Beobachtung).

Dermale Sicherheitsstudien

Die Ergebnisse klinischer Studien an gesunden Teilnehmern zeigten, dass Delgocitinib keine phototoxischen oder photoallergischen Hautreaktionen verursacht.

Kardiologie/Elektrophysiologie

In einer Konzentration QT-Analyse an gesunden Teilnehmern gab es keine Hinweise auf eine QTc-verlängernde Wirkung nach oral verabreichtem Delgocitinib in Einzeldosen von bis zu 12 mg (etwa das 200-fache der menschlichen Exposition nach topischer Anwendung, basierend auf C_{max}). Es ist daher nicht zu erwarten, dass Anzupgo unter klinischen Anwendungsbedingungen die kardiale Repolarisation beeinflusst. [...]

Überdosierung

Aufgrund der geringen systemischen Absorption von Delgocitinib kann bei einer Überdosierung nach topischer Anwendung von Anzupgo ein Risiko für systemische unerwünschte Wirkungen nicht vollständig ausgeschlossen werden. Bei Anwendung einer zu grossen Menge sollte die überschüssige Creme abgewischt werden. (Siehe auch die Abschnitte «Art der Anwendung» und «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»/Versehentliche Exposition).

Medizinische Leitlinien

Es liegen keine spezifischen Leitlinien aus der Schweiz für die Behandlung des CHE vor.

Deutschland

S2k-Leitlinie: Diagnostik, Prävention und Therapie des Handekzems (AWMF-Register-Nr.: 013-053, Stand: 23. Februar 2023)¹⁰

Auszug Leitlinie

Weitere Therapien und Forschung

[...] In einer kürzlich durchgeführten randomisierten, doppelblinden Phase-IIa-Studie (2019) wurde über die topische Behandlung mit Delgocitinib, einem neuartigen Pan-Janus-Kinase (JAK)-Inhibitor, berichtet. In diesem RCT wurden die Patienten 8 Wochen lang behandelt und es zeigte sich, dass Delgocitinib eine wirksame und sehr gut verträgliche topische Therapie für das (nicht klassifizierte) CHE darstellt. Da keine Plateauphase der Wirksamkeit beobachtet wurde, könnte eine längere Behandlung möglicherweise zu einer noch stärkeren Verbesserung führen. Dementsprechend zeigen aktuelle Daten aus einer Phase-IIb-Studie über 16 Wochen eine dosisabhängige signifikante klinische Wirksamkeit und Verträglichkeit von topischer Delgocitinib-Creme gegenüber Placebo. Das Phase-3-Studienprogramm wird derzeit durchgeführt.

Die Leitlinie erwähnt Delgocitinib. Der Platz in der Therapie ist jedoch noch unklar.

Europa

Guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of hand eczema, Stand: 2022¹¹

Die Leitlinie erwähnt Delgocitinib nicht.

USA

UpToDate: Chronic hand eczema [Stand: 16. August 2024]

Investigational therapies — Delgocitinib is a topical, small molecule pan-Janus kinase (JAK) inhibitor that inhibits the activation of innate and adaptive immune cells and inhibits T helper (Th)1-, Th2-, Th17-, and Th22-type inflammatory responses [74]. In previous randomized trials, delgocitinib cream at concentrations of 8 to 30 mg/g showed efficacy in improving CHE [75,76].

In two identical randomized trials (DELTA 1 and DELTA 2) that included 487 and 473 adults with moderate to severe CHE treated with delgocitinib cream 20 mg/g or vehicle twice daily for 16 weeks, more patients in the delgocitinib groups than in the vehicle groups achieved an Investigator Global Assessment of Chronic Hand Eczema (IGA-CHE) score of clear/almost clear (19.7 versus 9.8 percent in DELTA 1 [difference 9.8 percent, 95% CI 3.6-16.0] and 29 versus 7 percent in DELTA 2 [difference 22.2 percent, 95% CI 15.8-28.5]) [77]. Delgocitinib was also more effective than vehicle in reducing itch and pain scores from baseline and in improving the patients' quality of life. Treatment was generally well tolerated. Adverse events occurred in a similar proportion in all groups (45 to 51 percent) and were mild to moderate in most cases; the most frequent were coronavirus disease 2019 (COVID-19), nasopharyngitis, and headache.

Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

Alitretinoin ist ein systemisches Retinoid und derzeit die einzige systemische Behandlung, die für schweres chronisches Handekzem bei Patienten, die auf eine Behandlung mit topischen Kortikosteroiden nicht ansprechen, zugelassen ist.

In der Head-to-Head Studie DELTA ForCE¹² - einer randomisierten, Gutachter-verblindeten zweiarmigen Phase-3-Studie (N = 513) wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Delgocitinib-Creme mit Alitretinoin-Kapseln verglichen.

Weitere vergleichende Studienresultate mit Delgocitinib von bisher in dieser Indikation als Standardtherapien eingesetzten Arzneimitteln liegen nicht vor.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

¹⁰ <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/013-053>

¹¹ Thyssen JP, Schuttelaar MLA, Alfonso JH, et al. Guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of hand eczema. Contact Dermatitis. 2022;86(5):357-378. doi:10.1111/cod.14035

¹² NCT05259722

In DELTA 1 und DELTA 2 erreichte ein signifikant grösserer Anteil der Patienten in der Delgocitinib-Gruppe den primären Endpunkt IGA-CHE TS in Woche 16 im Vergleich zur Vehikel-Gruppe. Von denjenigen Patienten in DELTA 3, die in den pivotalen Studien DELTA 1 und DELTA 2 in die Delgocitinib-Gruppe randomisiert wurden und in Woche 16 einen IGA-CHE TS erreichten, lag die mediane Dauer des Ansprechens während des Absetzens der Behandlung bei 4 Wochen, wobei 28% das Ansprechen für mindestens 8 Wochen beibehielten. Die mediane Dauer bis zum Wiedererreichen eines IGA-CHE-Scores von 0 oder 1 nach Wiederaufnahme der Behandlung betrug 8 Wochen. Von denjenigen Patienten, die in den pivotalen Studien in Woche 16 unter Delgocitinib-Behandlung keinen IGA-CHE TS erreicht hatten, erreichten 48.1% unter fortgesetzter Delgocitinib-Behandlung in DELTA 3 einen IGA-CHE von 0 oder 1.

Für Delgocitinib-Creme wurde in DELTA ForCE im Vergleich zu Alitretinoin eine statistisch signifikant grössere Verbesserung für den primären Endpunkt, die Veränderung des HECSI-Scores vom Ausgangswert bis zur 12. Woche, erzielt. Statistisch signifikant grössere Verbesserungen wurden für Delgocitinib auch bei den wichtigsten sekundären Endpunkten erzielt, darunter HESD-Juckreiz und HESD-Schmerz.

Basierend auf den eingereichten Zulassungsunterlagen von Swissmedic erachtet das BAG die Datengrundlage im Hinblick auf unerwünschte Effekte, die erst mit einer längeren Latenz auftreten, als begrenzt aussagekräftig.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

Eine Tube der zur Aufnahme beantragten Packungsgrösse enthält 60 g Creme.

1 g Creme enthält 20 mg Delgocitinib.

Dosierung:

2x täglich eine dünne Schicht Creme auf die betroffenen Hautstellen auftragen, bis die Haut frei oder fast frei von Symptomen ist.

Bei einem erneuten Auftreten der Anzeichen und Symptome (Schübe) kann die 2x tägliche Behandlung der betroffenen Hautstellen nach Bedarf wieder aufgenommen werden.

Es soll nicht mehr als 1 Tube à 60 g pro Monat appliziert werden.

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

EMA

Medicine overview Anzupgo (Delgocitinib) EMA/355342/2024

Warum wurde Anzupgo in der EU zugelassen?

Anzupgo verringert das Ausmass und die Schwere chronischer Handekzeme bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Erkrankung, die auf die Haut aufgetragene Kortikosteroide nicht anwenden können oder bei denen solche Kortikosteroide nicht ausreichend wirken. Zum Zeitpunkt der Zulassung von Anzupgo waren die Behandlungsoptionen für diese Patienten sehr begrenzt. In Bezug auf die Sicherheit ist festzustellen, dass die Nebenwirkungen von Anzupgo im Allgemeinen leicht und beherrschbar sind. Die Europäische Arzneimittel-Agentur gelangte zu dem Schluss, dass der Nutzen von Anzupgo gegenüber den Risiken überwiegt und dass es in der EU zugelassen werden kann.

Beurteilung ausländischer Institute

Das IQWiG hat seine Dossierbewertung am 15. Januar 2025 publiziert:

Delgocitinib (mittelschweres bis schweres chronisches Handekzem) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Stand: 10. Januar 2025.

Als Ergebnis zum Zusatznutzen wird angegeben, dass für die Bewertung des Zusatznutzens von Delgocitinib bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerem bis schwerem chronischem

Handekzem, bei denen topische Kortikosteroide nicht ausreichen oder nicht geeignet sind, keine geeigneten Daten vorliegen. Das IQWiG erachtet die eingereichte Studie DELTA FORCE für die Nutzenbewertung als nicht geeignet.

Medizinischer Bedarf

Chronische Handekzeme sind eine häufige Erkrankung mit erheblicher Krankheitslast und es gab bisher nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten, die über topische und kurzzeitige systemische Kortikosteroide hinausgingen.

Es besteht somit ein medizinischer Bedarf für Arzneimittel zur Behandlung des CHE, welche auch bei längerer Anwendung ein günstiges Nutzen-Risikoprofil aufweisen.

Es wird erwartet, dass Delgocitinib die für andere JAK-Inhibitoren beobachteten Vorteile bietet, jedoch ohne die Sicherheitsbedenken, die mit der systemischen Verabreichung verbunden sind, da das Arzneimittel nur auf begrenzte Hautbereiche aufgetragen wird und nur eine begrenzte systemische Exposition aufweist.

Bei einer Zulassung könnte Delgocitinib eine zusätzliche Behandlungsoption für Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem chronischem Handekzem bieten, die unzureichend auf eine Behandlung angesprochen haben oder für die eine topische Behandlung mit Kortikosteroiden nicht ratsam ist.

Auszug Arznei-Telegramm, a-t 2024;55: 101-2

- *Die systemische Aufnahme von externem Delgocitinib ist zwar gering. Schwerwiegende und schwere Infektionen, die als Klasseneffekt oraler JAK-Hemmer gelten, sind in den Zulassungsstudien unter topischem Delgocitinib allerdings etwas häufiger als unter Placebo (1% vs. 0,6%). Zudem schätzt die EMA die Datenbasis zu selteneren langfristigen unerwünschten Effekten inklusive weißem Hautkrebs als unzureichend ein.*
- *In einem derzeit nur als Abstract vorliegenden randomisierten Direktvergleich mit dem peroralen Retinoid Alitretinoin (TOCTINO, Generikum) bei Erwachsenen mit schwerem Handekzem ist topisches Delgocitinib wirksamer und besser verträglich. Wirklich bewerten lässt sich die Studie allerdings erst bei Vorliegen der Vollpublikation.*
- *Bei (mittel)schwerer Ausprägung eines chronischen Handekzems und Versagen einer adäquaten Behandlung mit Glukokortikoid-Externa kann unseres Erachtens das sehr teure externe Delgocitinib in Betracht gezogen werden, eine ausführliche Aufklärung der Patienten über die spärliche Datenbasis zur Langzeitsicherheit vorausgesetzt. Wir geben der Creme bei schwerem therapierefraktärem Handekzem beim derzeitigen Kenntnisstand den Vorzug vor Alitretinoin per os in Anbetracht der häufigeren (auch schwerwiegenden) Störwirkungen und Teratogenität des Retinoids.*

Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das BAG erachtete das Kriterium der Zweckmässigkeit aufgrund des noch zu klärenden Platzes in der Therapie befristet und aufgrund des systemischen Einflusses des JAK-Inhibitors mit einer Limitierung (Maximaldosis) als erfüllt.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) für ANZUPGO 60 g, 20 mg/g:

Präparat (Wirkstoff)	Packungsgrösse / Dosisstärke	FAP	Dosierung	MTK
TOCTINO	30 Kapseln, 30 mg	Fr. 475.49*	30 mg	Fr. 475.49
			TQV-Niveau	Fr. 475.49
			TQV-Preis (FAP)	Fr. 475.49

* Preis vor Patentablauf

- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des Auslandspreisvergleichs (APV) aus D mit Datum vom 14. Februar 2025 und einem Wechselkurs zu Fr. 0.95/Euro. Daraus resultiert folgender Preis:

	APV (FAP)
Creme 20 mg/g, 60 g	Fr. 666.14

- APV und TQV werden je hälftig gewichtet,
- zu Preisen von:

	FAP	PP
Creme 20 mg/g, 60 g	Fr. 570.82	Fr. 637.20

- mit einer Limitierung:
Befristete Limitation bis 29. Februar 2028
*„Die Diagnosestellung, die Verordnung und die Verlaufskontrolle von Delgocitinib in der Indikation des chronischen Handekzems darf ausschliesslich durch einen Facharzt für Dermatologie und Venereologie oder Facharzt für Allergologie und klinische Immunologie erfolgen.
ANZUPGO ist indiziert bei Erwachsenen mit schwerem, chronischem Handekzem, welches seit mehr als 3 Monaten besteht und auf eine (mindestens 4 Wochen dauernde) Therapie mit potenten bis hochpotenten topischen Kortikosteroiden nur unzureichend angesprochen hat oder bei denen diese nicht empfohlen wird. Die Vorbehandlung/Therapie schliesst die Vermeidung von Kontakten mit der auslösenden Noxe, Hautschutz und Basispflege mit ein.
Die Behandlung sollte abgebrochen werden,
a) wenn sich das Ekzem zufriedenstellend gebessert hat und die Haut frei bzw. fast frei von Symptomen ist.
b) wenn nach den ersten 16 Wochen der Patient / die Patientin immer noch schwere Symptome hat (IGA-CHE-Score > 3).
c) wenn nach 12 Wochen kontinuierlicher Behandlung keine (wesentliche) Besserung erkennbar ist.
Die Anzahl der erstattungsfähigen Packungen beträgt 1 Tube (60 g) pro Monat unter Berücksichtigung der empfohlenen 2x täglichen Behandlung.“*

- mit folgenden Auflagen:

Wirksamkeit und Zweckmässigkeit

- Für die Beurteilung der Neuaufnahme nach Befristung ist die Zulassungsinhaberin zur Einreichung folgender Unterlagen verpflichtet:
 - Einreichung von Langzeitdaten zur Wirksamkeit und Sicherheit
 - Einreichung der vorgelegten Studien 1 -4 als Publikation (peer-reviewed)
 - Einreichung von Therapieleitlinien (Platz in der Therapie von ANZUPGO)
- Sollten weitere Wirksamkeits- und Sicherheitsrelevanten Daten verfügbar sein (weitere Studien oder Real-World-Daten), welche neue relevante Aspekte bezüglich schwerer Nebenwirkungen oder fehlender Wirksamkeit zeigen, ist die Zulassungsinhaberin verpflichtet, diese einzureichen sobald verfügbar. Das BAG wird die WZW-Kriterien nach Artikel 66a KVV sofort neu evaluieren und (21855) ANZUPGO gegebenenfalls aus der SL streichen oder die Vergütung einschränken.

Befristung

- Die Aufnahme erfolgt befristet auf 3 Jahre. Dem BAG ist rechtzeitig vor Ablauf der Befristung bis zum 6.T 2027 der EAK ein vollständiges Neuaufnahmegesuch für die weitere Listung von ANZUPGO ab dem 01. März 2028 einzureichen. Im Rahmen dieses Neuaufnahmegesuches werden sämtliche Kriterien der Wirksamkeit, Zweckmassigkeit und Wirtschaftlichkeit erneut überprüft.
Ohne Einreichung dieses Gesuchs um Neuaufnahme wird das Arzneimittel nicht mehr in der SL aufgeführt werden.

Wirtschaftlichkeit

- Zwölf Monate nach Aufnahme von ANZUPGO in die SL (28. Februar 2026 mit Rechtsmittelverzicht bzw. 31. März 2026 ohne Rechtsmittelverzicht) ist die Wirtschaftlichkeit von ANZUPGO anhand von APV und TQV zu überprüfen. Hierzu ist dem BAG spätestens zwei Monate vor Ablauf des ersten Jahres des Befristungszeitraumes (31. Dezember 2025 mit Rechtsmittelverzicht bzw. 31. Januar 2026 ohne Rechtsmittelverzicht) unaufgefordert die Formulare Anhang 4 sowie die entsprechenden Länderbestätigungen an eak-sl-sekretariat@bag.admin.ch einzureichen

und die Berechnung des wirtschaftlichen Preises vorzulegen. Ohne Einreichung der Unterlagen resp. ohne Überprüfung der Wirtschaftlichkeit wird ANZUPGO per 31. März 2026 (ohne Rechtsmittelverzicht) bzw. per 28. Februar 2026 (mit Rechtsmittelverzicht) aus der SL gestrichen. Liegt der neu ermittelte wirtschaftliche Preis zum Zeitpunkt 12 Monate nach Aufnahme in die SL unter dem aktuellen wirtschaftlichen Preis gemäss dieser Verfügung, so ist dieser zu senken.

5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 29. Februar 2028.