

Wirksamkeit und Sicherheit von Delgocitinib-Creme bei Erwachsenen mit mittelschwerem bis schwerem Chronischem Handekzem: gepoolte Ergebnisse der Phase-3-Studien DELTA 1 und DELTA 2

Robert Bissonnette¹, Margitta Worm², Richard B Warren^{3,4}, Tove Agner⁵, Melinda Gooderham^{6,7}, Marie Louise Schuttelaar⁸, Keith Baranowski⁹, Ursula Plohberger⁹, Laura Soerensen⁹, Schliemann¹⁰

¹Innovaderm Research, Montreal, Quebec, Kanada; ²Klinik für Allergie und Immunologie, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergie, Charité Universitätsmedizin Berlin, Deutschland; ³Dermatologisches Zentrum, Northern Care Alliance NHS Foundation Trust; ⁴NIHR Manchester Biomedical Research Centre, Manchester University NHS Foundation Trust, Manchester Academic Health Science Centre, Großbritannien; ⁵Abteilung für Dermatologie, Bispebjerg Krankenhaus, Universität Kopenhagen, Kopenhagen, Dänemark; ⁶Medizinische Abteilung, Queens University, Kingston, Ontario, Kanada; ⁷SKIN Zentrum für Dermatologie und medizinische Forschung, Peterborough, Ontario, Kanada; ⁸Universitätsklinikum Groningen, Universität Groningen, Niederlande; ⁹LEO Pharma A/S, Ballerup, Dänemark; ¹⁰Klinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland

POS8

Ziele

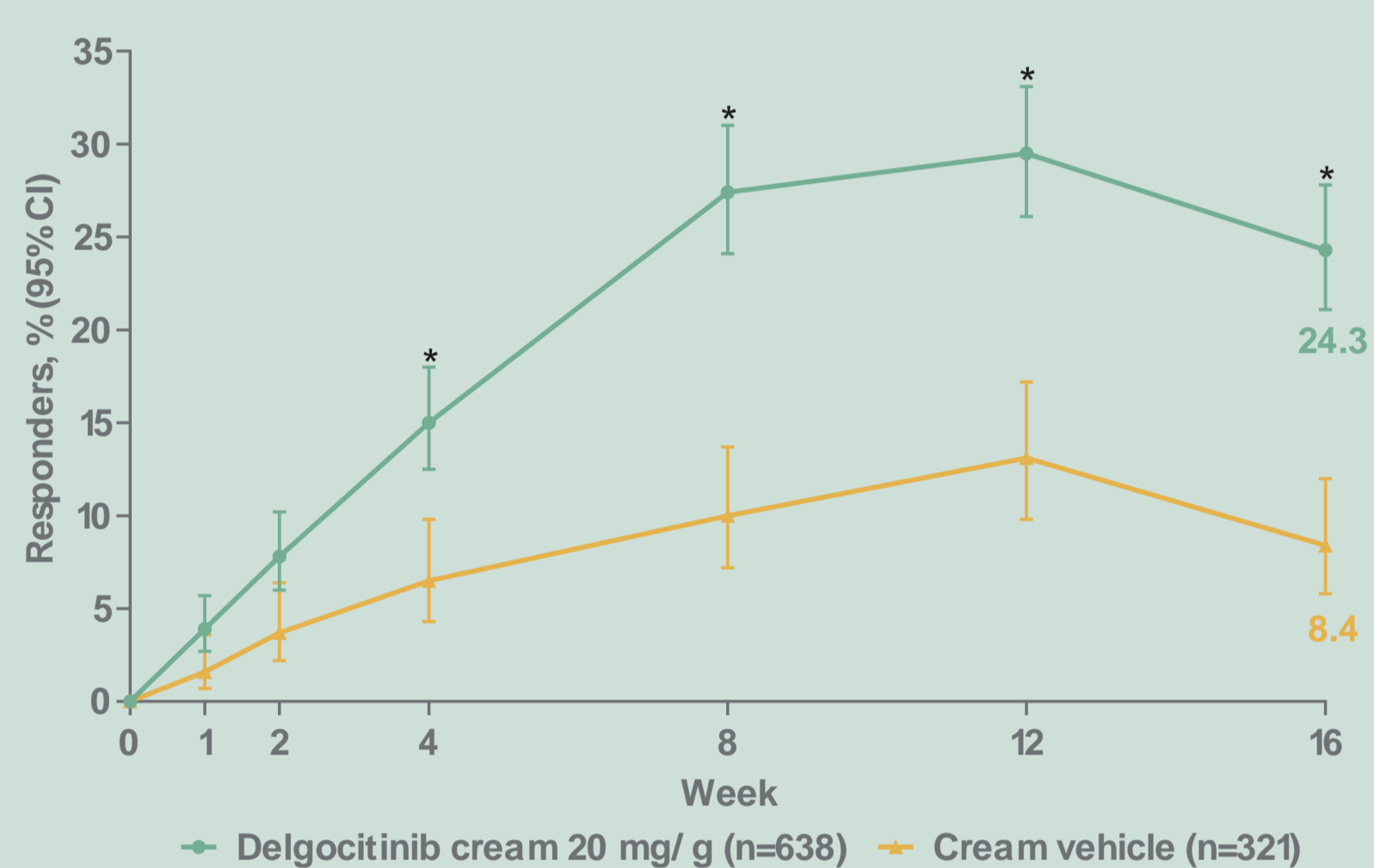
- Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit einer zweimal täglichen Anwendung von Delgocitinib 20mg/g Creme im Vergleich zur Vehikel-Creme bei Erwachsenen mit mittelschwerem bis schwerem Chronischem Handekzem (CHE) bis Woche 16 in einer gepoolten Analyse der Studien DELTA 1 und 2.

Ergebnisse

Wirksamkeit

- In Woche 16 erzielte ein größerer Anteil der mit Delgocitinib-Creme behandelten Patienten einen IGA-CHE-Behandlungserfolg (IGA-CHE 0/1) im Vergleich zur Vehikel-Creme (24,3 % vs. 8,4 %; P<0,001; (Abbildung 1).

Abb. 1. Anteil der Patienten, die von Baseline bis zur Woche 16 einen IGA-CHE-Behandlungserfolg erzielten

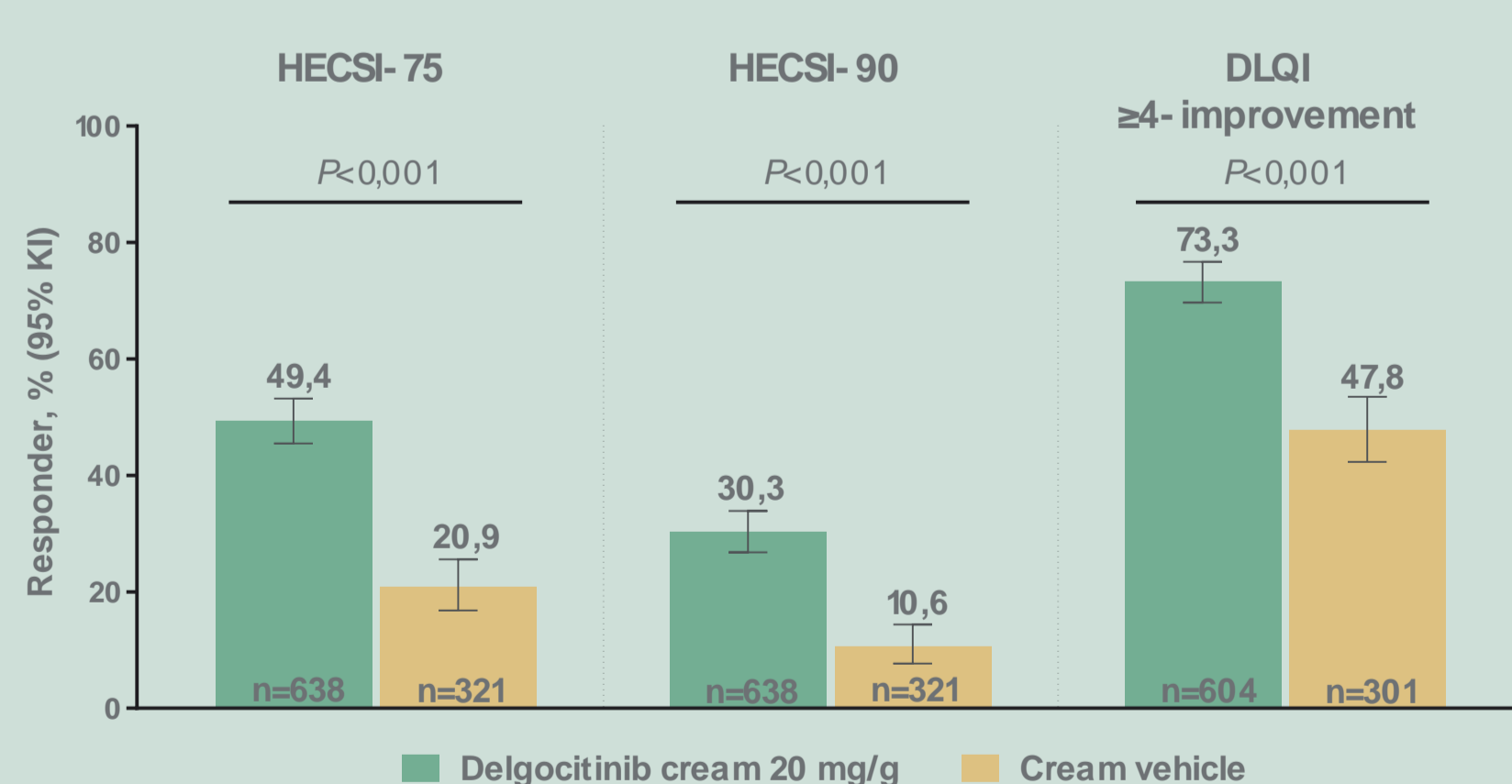


*Der IGA-CHE-Behandlungserfolg wurde definiert als IGA-CHE-Score von 0/1 (erscheinungsfrei/fast erscheinungsfrei; nur ein kaum wahrnehmbares Erythem) mit ≥ 2 Punkte Verbesserung gegenüber Baseline.

*Nominaler p-Wert < 0,001 im Vergleich zur Vehikel-Creme.

- Ein höherer Anteil der Patienten, die mit Delgocitinib-Creme 20 mg/g behandelt wurden, erreichte HECSI-75, HECSI-90 und eine DLQI-Verbesserung von ≥ 4 Punkten gegenüber der Baseline in Woche 16 im Vergleich zur Vehikel-Creme (Abbildung 2)

Abb. 2. Anteil der Patienten, die HECSI-75, HECSI-90 und eine DLQI-Verbesserung von ≥ 4 Punkten gegenüber der Baseline in Woche 16 erreichten (wichtige sekundäre Endpunkte)



*Bei Patienten mit einem DLQI-Score von ≥ 4 Punkten zu Studienbeginn. Nominale p-Werte verglichen Delgocitinib-Creme 20 mg/g mit Vehikel-Creme. Die Anzahl der Patienten wird im Balken dargestellt.

Sicherheit

- Die Behandlung mit Delgocitinib-Creme über 16 Wochen wurde gut vertragen (Tabelle 1).
 - Delgocitinib-Creme hatte über 16 Wochen ein ähnliches Sicherheitsprofil wie die Vehikel-Creme.
 - Insgesamt berichteten 0,5 % der mit Delgocitinib-Creme behandelten Patienten über unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führten, gegenüber 3,4 % der Patienten in der Creme-Vehikelgruppe.

Tab. 1. Zusammenfassung der UEs

| | Delgocitinib-Creme 20 mg/g (N=638; PYO=196,7) | | | Vehikel-Creme (N=321; PYO=93,9) | | |
|---|---|-----|-------|---------------------------------|-----|-------|
| | n (%) | E | R | n (%) | E | R |
| Alle Ereignisse | 291 (45,6) | 579 | 294,3 | 153 (47,7) | 307 | 326,9 |
| Schwerwiegende AEs | 11 (1,7) | 12 | 6,1 | 6 (1,9) | 8 | 8,5 |
| Schweregrad von UEs | | | | | | |
| Leicht | 223 (35,0) | 391 | 198,8 | 120 (37,4) | 199 | 211,9 |
| Mäßig | 118 (18,5) | 167 | 84,9 | 60 (18,7) | 92 | 98,0 |
| Schwer | 15 (2,4) | 21 | 10,7 | 9 (2,8) | 16 | 17,0 |
| UEs wahrscheinlicher oder möglicher Zusammenhang mit der Studienmedikation | 34 (5,3) | 47 | 23,9 | 24 (7,5) | 32 | 34,1 |
| UEs, die zum Absetzen der Studienmedikation führten | 3 (0,5) | 3 | 1,5 | 11 (3,4) | 12 | 12,8 |
| Häufige UEs ($\geq 2\%$ in jeder Behandlungsgruppe) | | | | | | |
| COVID-19 | 71 (11,1) | 71 | 36,1 | 34 (10,6) | 34 | 36,2 |
| Nasopharyngitis | 44 (6,9) | 49 | 24,9 | 24 (7,5) | 26 | 27,7 |

- Bei der Behandlung mit Delgocitinib-Creme 20 mg/g wurden keine spezifischen Sicherheitsbedenken festgestellt.
 - Es wurden nur wenige SUEs gemeldet, in keinem Fall wurde ein ursächlicher Zusammenhang mit der Studienmedikation gesehen; kein SUE führte zu Sicherheitsbedenken.
 - Es wurden keine unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse für Eczema herpeticum, tiefe Venenthrombose oder Lungenembolie berichtet.
 - Es wurden keine Veränderungen oder Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen in Hämatologie, Biochemie, Vitalfunktionen, körperlicher Untersuchung oder Elektrokardiogramm als klinisch relevant beurteilt.

Hintergrund

- Delgocitinib ist der erste topische pan-JAK-Inhibitor seiner Klasse.¹
 - In zwei Phase-3-Studien (DELTA 1 und 2) zeigte die zweimal tägliche Anwendung von Delgocitinib-Creme 20 mg/g über einen Zeitraum bis zu 16 Wochen eine signifikant höhere Wirksamkeit im Vergleich zur Vehikel-Creme und wurde bei Erwachsenen mit mittelschwerem bis schwerem CHE gut vertragen.^{2,3}

Methoden

- In den Phase-3-Studien DELTA 1 (NCT04871711) und DELTA 2 (NCT04872101) wurden Patienten mit mittelschwerem bis schwerem CHE 2:1 randomisiert auf Delgocitinib-Creme 20 mg/g oder Vehikel-Creme zweimal täglich über 16 Wochen.

- Primärer Endpunkt war der Behandlungserfolg im IGA-CHE in Woche 16, definiert als IGA-CHE-Score von 0/1 (klar/fast klar, d. h. keines/kaum wahrnehmbares Erythem und keine anderen Anzeichen), und einer Verbesserung von ≥ 2 Punkten gegenüber der Baseline.

- Zu den wichtigsten Sicherheitsendpunkten gehörten behandlungsbedingte UEs, SUEs und Raten von UEs, die mit dem Absetzen der Studienmedikation zusammenhängen bzw. zum Absetzen der Studienmedikation führten.

- Die vorgestellten Ergebnisse stammen aus der Hauptanalyse der primären Schätzung (zusammengesetzte Strategie), bei der Patienten, die die Studienbehandlung abbrechen (aus irgendeinem Grund) oder eine Notfallbehandlung einleiten, als Non-Responder betrachtet werden, wobei fehlende Werte als Non-Response gelten.

Ausgangswerte und Charakteristika

- In dieser gepoolten DELTA-1- und DELTA-2-Analyse (Delgocitinib-Creme: n = 639; Vehikel-Creme: n = 321) waren die demographischen Daten und Patientenmerkmale in den beiden Gruppen ähnlich (Tabellen 2 und 3).

Tab. 2. Bisherige CHE-Behandlungen

| | Gesamt (N=960) | Delgocitinib-Creme 20 mg/g (N=639) | Vehikel-Creme (N=321) |
|--|----------------|------------------------------------|-----------------------|
| TCS | | | |
| Unzureichendes Ansprechen in letzten 12 Monaten, n (%) | 950 (99,0) | 634 (99,2) | 316 (98,4) |
| Medizinisch nicht ratsam, n (%) | 195 (20,3) | 127 (19,9) | 68 (21,2) |
| TCI, n (%) | 349 (36,4) | 234 (36,6) | 115 (35,8) |
| Phototherapie und andere Verfahren, n (%) | 191 (19,9) | 125 (19,6) | 66 (20,6) |
| Orale Retinoide, n (%) | 143 (14,9) | 97 (15,2) | 46 (14,3) |
| Orale Kortikosteroide, n (%) | 137 (14,3) | 96 (15,0) | 41 (12,8) |
| Orales Methotrexat, n (%) | 50 (5,2) | 35 (5,5) | 15 (4,7) |
| Orales Cyclosporin, n (%) | 31 (3,2) | 20 (3,1) | 11 (3,4) |
| Andere frühere CHE-Behandlungen*, n (%) | 212 (22,1) | 144 (22,5) | 68 (21,2) |

*Zu den am häufigsten berichteten Medikamenten (> 2 % der Patienten) gehörten Antihistaminika, ausgewählte Emollientien und Hautschutzmittel sowie Antibiotika.

Tab. 3. Demographie und Merkmale

| | Gesamt (N=960) | Delgocitinib-Creme 20 mg/g (N=639) | Vehikel-Creme (N=321) |
|--|----------------|------------------------------------|-----------------------|
| Alter, Jahre, median (in-max) | 44,0 (18-87) | 45,0 (18-87) | 42,0 (18-86) |
| Geschlecht, n (%) | | | |
| Männlich | 342 (35,6) | 233 (36,5) | 109 (34,0) |
| Weiblich | 618 (64,4) | 406 (63,5) | 212 (66,0) |
| Ethnie, n (%) | | | |
| Weiß | 868 (90,4) | 578 (90,5) | 290 (90,3) |
| Schwarz oder Afroamerikaner | 7 (0,7) | 5 (0,8) | 2 (0,6) |
| Asiatisch | 34 (3,5) | 22 (3,4) | 12 (3,7) |
| Sonstiges/Nicht angegeben | 51 (5,3) | 34 (5,3) | 17 (5,3) |
| Alter bei Beginn der CHE, Jahre, median (min-max) | 33,0 (0-87) | 34,0 (0-87) | 32,0 (0-77) |
| Dauer von CHE, Jahre, median (min-max) | 5,0 (0-61) | 5,0 (0-61) | 5,0 (0-53) |
| IGA-CHE, n (%) | | | |
| Mäßig | 687 (71,6) | 457 (71,5) | 230 (71,7) |
| Schwer | 273 (28,4) | 182 (28,5) | 91 (28,3) |
| HECSI, median (min-max) | 62,0 (7-280) | 63,0 (7-275) | 60,0 (8-280) |
| DLQI | | | |
| median (min-max) | 11,0 (0-30) | 11,0 (0-30) | 11,0 (2-30) |
| ≥ 4 , n (%) | 905 (95,5) | 604 (95,7) | 301 (95,0) |

Abkürzungen

AE, unerwünschtes Ereignis; **CHE**, chronisches Handekzem; **CI**, Konfidenzintervall; **DLQI**, Dermatologischer Lebensqualitätsindex; **E**, Anzahl der Ereignisse; **HECSI**, Schweregrad des Handekzems; HECSI-75/90, $\geq 75\%/>90\%$ Verbesserung des Schweregradindex des Handekzems; **IGA-CHE**, Investigator's Global Assessment für CHE; **JAK**, Januskinase; **LTE**, Langzeitverlängerung; **N**, Anzahl der Patienten im Analysesatz; **n**, Anzahl der Patienten, für die zu Studienbeginn Daten verfügbar waren; **PYO**, Patiententjahre der Beobachtung; **R**, Rate berechnet als $[E/(PYO) \times 100]$; **SUE**, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; **TCI**, topische Calcineurin-Inhibitoren; **TCS**, topische Kortikosteroide.

Referenzen

1. Tanimoto A, et al. *Inflamm Res*. 2015; 64(1):41-51. 2. Bissonnette R, et al. Late Breaker-Präsentation am 18. März 2023 auf der 81. Jahrestagung der American Academy of Dermatology (AAD) in New Orleans, LA, USA. 3. Schliemann S, et al. Posterpräsentation auf dem 32. Jahreskongress der EADV, 11.-14. Oktober 2023 in Berlin, Deutschland.

Offenlegungen

RB ist Beiratsmitglied, Berater, Redner und/oder Prüfer und erhält Honorare und/oder Zuschüsse von AbbVie, Amgen, Apogee, Arcutis, Asana BioSciences, Bellus Health, BioMimex, BioMimex, Bluefin Biomedicine, Boehringer-Ingelheim, Boston, CARA Therapeutic, Clelio, Dermavant, Eli Lilly, Escient, Evidera, Fresh Tracks (Brickell), Galderma, GlaxoSmithKline, Incyte, Imvogene Bio, Janssen, LEO Pharma, Merck, Novartis, Opsoia, Pfizer, RAPT Therapeutic, Regeneron, Sanofi, Target RWE, Ynne Therapeutics und Zencor. **MW** berichtet über Zuschüsse und persönliche Honorare von AbbVie Deutschland, Allergopharma, Aimmune, ALK-Abello, Almirall S. A., Amgen GmbH, Biotest, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co., DBV Technologies, KGaA, Mylon Germany, Leo Pharma, Lilly Deutschland, Regeneron Pharmaceuticals, Sanofi Aventis, Novartis und Pfizer Deutschland GmbH, außerhalb der eingereichten Arbeiten und ist ehemaliger WAO-Co-Vorsitzender des Anaphylaxie-Ausschusses. **TA** war Redner/Berater für AbbVie, Almirall, Eli Lilly, LEO Pharma, Pfizer und Sanofi-Genzyme. **MG** war Prüfer, Redner und/oder Berater für: AbbVie, Acelyrin, Amgen, Akros, AnaptyxBio, Arcutis Biotherapeutics, Aristea Therapeutics, ASLAN Pharmaceuticals, Apogee, Bausch Health, BMS, Boehringer Ingelheim, Cara Therapeutics, Celgene, Dermira, Dermavant, Eli Lilly, Galderma, Imvogene Biopharmaceuticals, Incyte, Janssen, LEO Pharma, MadImmune, Meiji Seika Pharma, Moonlake, Nimbus, Novartis, Pfizer, Regeneron, Reistone Biopharma, Roche, Sanofi Genzyme, Sun Pharma, Tarsus, Takeda Pharmaceuticals, UCB und Ventyx. **RW** hat Forschungsstipendien oder Beratungshonorare von AbbVie, Almirall, Amgen, Biogen, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, DICE Therapeutics, Galderma, GSK, Janssen-Cilag, Eli Lilly and Company, Leo Foundation, Novartis, RAPT Therapeutics, UCB und UNION erhalten. **MLS** war Berater, Beiratsmitglied, Prüfer und/oder Redner für Sanofi Genzyme, Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Pfizer, LEO Pharma, Eli Lilly, Galderma, AbbVie, Novartis und Amgen. **KB**, **UP** und **LS** sind Mitarbeiter von LEO Pharma A/S. **SS** ist Berater, Beiratsmitglied, Prüfer und/oder Referent für LEO Pharma und Sanofi-Aventis.

Danksagungen

Die Autoren danken den Prüfern der Studien DELTA 1 und DELTA 2. Diese Analyse wurde von LEO Pharma A/S, Ballerup, Dänemark, gesponsert. Medizinisches Schreiben und redaktionelle Unterstützung von Susanne Ullm, PhD von Alphabet Health, wurde von LEO Pharma A/S, Ballerup, Dänemark, finanziert, Richard B. Warren wird vom NIHR Manchester Biomedical Research Centre (NIHR203308) unterstützt.

Erstmalig präsentiert beim AAD 08-12 März 2024, in San Diego, USA

Schlussfolgerungen

- Die gepoolte Analyse der DELTA-1 und DELTA-2-Daten bestätigt die klinische Wirksamkeit von Delgocitinib-Creme zweimal täglich im Vergleich zur Vehikel-Creme bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem CHE. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit wurden sowohl von Patienten als auch Ärzten berichtet.
- Delgocitinib-Creme ist über 16 Wochen gut verträglich ohne identifizierte Sicherheitsbedenken.