

DELTA FORCE: Eine 24-wöchige Phase-3-Studie zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von topischer Delgocitinib-Creme versus oralen Alitretinoin-Kapseln bei Erwachsenen mit schwerem Chronischem Handekzem

Ana Maria Giménez-Arnau¹, Andreas Pinter², Wiebke Sondermann³, Ziad Reguiai⁴, Richard Woolf⁵, Charles Lynde⁶, Franz J. Legat⁷, Antonio Costanzo⁸, Juan Francisco Silvestre⁹, Berith Fredsted Hagen¹⁰, Natja Mellerup¹⁰, Ursula Plohberger¹⁰, Lasse Rytting¹⁰, Andrea Bauer¹¹

¹Hospital Del Mar Research Institute, Universität Pompeu Fabra, Barcelona, Spain; ²Department of Dermatology, Venereology, and Allergology, Goethe-Universität Frankfurt am Main, Frankfurt am Main, Germany; ³Department of Dermatology, Venereology and Allergology, University Hospital Essen, Essen, Germany; ⁴Department of Dermatology, Polyclinique Courlancy, Reims-Bézu, France; ⁵St John's Institute of Dermatology, King's College London, London, UK; ⁶Lynde Institute for Dermatology and Lynderm Research, Markham, Ontario, Canada, and Department of Medicine, University of Toronto, Ontario, Canada; ⁷Department of Dermatology, Medical University of Graz, Graz, Austria; ⁸Department of Biomedical Sciences, Humanitas University, Milan, Italy; ⁹Department of Dermatology, Hospital General Universitario Dr Balmis, ISABIAL, Alicante, Spain; ¹⁰LEO Pharma A/S, Ballerup, Denmark; ¹¹Department of Dermatology, University Allergy Center, University Hospital Carl Gustav Carus, Technical University Dresden, Dresden, Germany

Einleitung

- Das Chronische Handekzem (CHE) ist eine der häufigsten chronisch entzündlichen Erkrankungen, die die Hände und Handgelenke betreffen und sich negativ auf die HRQoL und die beruflichen Fähigkeiten der Patienten auswirken können.¹⁻⁴
- Alitretinoin, ein orales systemisches Retinoid, ist für die Behandlung des schweren CHE indiziert.^{2,5,7}
- Delgocitinib-Creme ist ein topischer pan-JAK-Inhibitor, der die Aktivierung mehrerer JAK-STAT-Signalwege beeinflusst, die an der Dysfunktion der Hautbarriere und der, mit der CHE-Pathogenese verbundenen, Entzündung beteiligt sind.^{8,9}
- In Phase-3-Studien an Patienten mit mittelschwerem bis schwerem CHE^{10,11} zeigte Delgocitinib-Creme eine signifikante Verbesserung aller primären und sekundären Wirksamkeitseindpunkte im Vergleich zur Vehikel-Creme und wurde bei langfristiger Anwendung bei Bedarf gut vertragen.

HRQL, health-related quality of life; JAK, Januskinase; STAT, signal transducer and activator of transcription; TCS, Topische Kortikosteroide.

Ziele

- Die Phase-3-Studie DELTA FORCE (NCT05259722) untersuchte die Wirksamkeit, den Einfluss auf die HRQoL und die Sicherheit von zweimal täglicher Anwendung topischer Delgocitinib-Creme 20 mg/g im Vergleich zu einmal täglich einzunehmenden oralen Alitretinoin-Kapseln bei erwachsenen Patienten mit schwerem CHE.

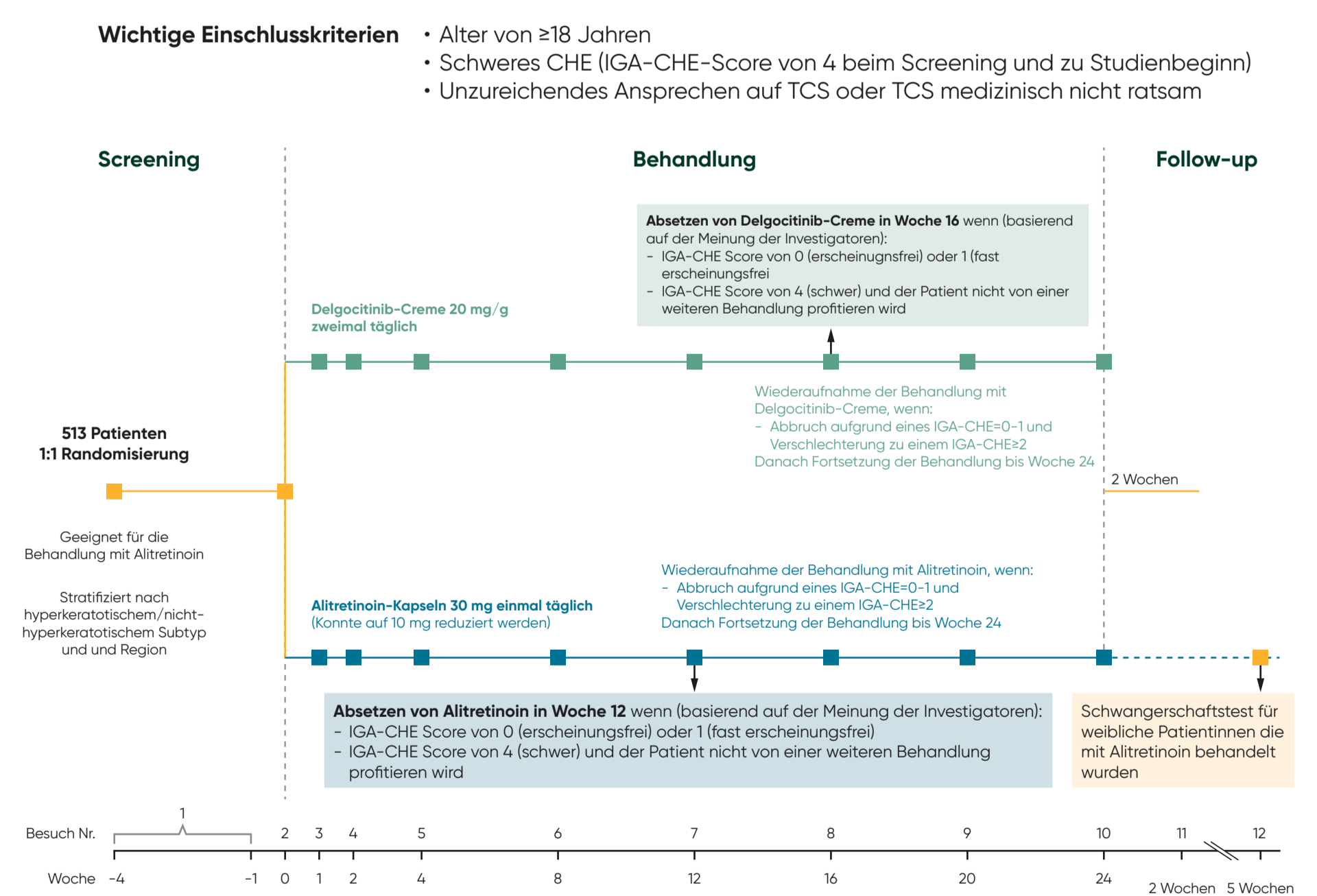
CHE, Chronisches Handekzem; HRQL, health-related quality of life.

Methoden

- Erwachsene (im Alter von ≥ 18 Jahren) mit schwerem CHE (definiert als Investigator's Global Assessment für das CHE [IGA-CHE] Score von 4) wurden 1:1 randomisiert und erhielten bis zu 24 Wochen lang zweimal täglich Delgocitinib-Creme 20 mg/g (n = 254) oder einmal täglich orales Alitretinoin 30 mg* (n = 259).
- Der primäre Endpunkt war die Veränderung des HECSI-Scores (Hand Eczema Severity Index) von Baseline bis Woche 12.
- Zu den Sicherheitsendpunkten gehörten die Anzahl der unerwünschten Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führten und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.
- Die dargestellten Daten stammen aus der zusammengesetzten Schätzung, bei der Daten, die nach Beginn der Notfallbehandlung oder nach dauerhaftem Absetzen des Prüfmedikaments erhoben wurden, sowie alle anderen fehlenden Daten mit der schlechtesten Beobachtung (WOCF= worst observation carried forward; einschließlich Ausgangswert, für kontinuierliche Endpunkte) oder dem Nichtansprechen (für binäre Endpunkte) imputiert wurden.

*Die Alitretinoin-Dosis kann im Falle inakzeptabler Nebenwirkungen auf 10 mg reduziert werden (wie auf dem Produktetikett angegeben).

DELTA FORCE Studiendesign



Demografie und Merkmale zu Studienbeginn

Die demografischen Daten und Merkmale zu Studienbeginn waren vergleichbar zwischen Patienten, die mit Delgocitinib 20mg/g Creme oder mit Alitretinoin behandelt wurden.

	Delgocitinib 20 mg/g (N=254)	Alitretinoin (N=259)	Gesamt (N=513)
Alter (Jahre)			
Median (IQR)	44,0 (18,7)	44,0 (18,7)	44,0 (18,7)
Frauen, n (%)	107 (65,7)	107 (64,5)	134 (65,1)
Ethnie, n (%)			
Weiß	237 (93,3)	240 (92,7)	477 (93,0)
Asiatisch	9 (3,5)	5 (1,9)	14 (2,7)
Afrikanisch	1 (0,4)	3 (1,2)	4 (0,8)
Hispanisch/Latino	2 (0,8)	0	2 (0,4)
Andere/keine Angabe	5 (2,0)	11 (4,2)	16 (3,1)
Region, n (%)			
Europa	229 (90,2)	230 (88,8)	459 (89,5)
Nordamerika	25 (9,8)	29 (11,2)	54 (10,5)
Alter zu Beginn des CHE, n (%)			
Durchschnitt, Jahre (IQR)	37,5 (10,7)	34,0 (10,7)	37,0 (10,7)
Dauer des CHE, n (%)			
Durchschnitt, Jahre (IQR)	4,0 (1,0)	4,0 (1,4)	4,0 (1,0)
IGA-CHE - n (%)			
Schwer	254 (100,0)	258 (99,8)	512 (99,8)
Leicht	0	1 (0,4)	1 (0,2)
HECSI			
Median (Q1-Q3)	n=252 7,5 (5,5-10,5)	n=256 8,0 (5,0-11,0)	n=508 8,0 (5,0-11,0)
DLQI			
Median (Q1-Q3)	n=233 12,0 (8,0-17,0)	n=244 12,0 (8,0-17,0)	n=477 12,0 (8,0-17,0)
HESD Juckreiz (Wöchendurchschnitt)*	n=249 4,1 (3,8-8,0)	n=244 6,4 (4,1-8,0)	n=493 6,2 (3,9-8,0)
HESD Schmerz (Wöchendurchschnitt)*	n=249 1,7 (1,0-2,4)	n=244 1,8 (1,1-2,4)	n=493 1,8 (1,1-2,4)
HECSI-90			
Median (Q1-Q3)	n=249 1,5 (1,0-2,0)	n=250 1,5 (1,0-2,0)	n=499 1,5 (1,0-2,0)

*Patienten mit einem IGA-CHE = 0 wurden zu Studienbeginn aus dem vollständigen Analysestaus ausgeschlossen, da die Einschlusskriterien nicht erfüllt waren.
*Die wöchentliche Durchschnittswerte zu Studienbeginn sind definiert als der Durchschnitt der täglichen Beobachtungen während der 7 Tage vor dem Randomisierungsdatum.
Die DLQI-Werte reichen von 0 bis 30.
Der HECSI-Bereich reicht von 0 bis 30.
Die HESD-Juckreiz- und HESD-Schmerzscore reichen von 0 bis 10.
DLQI, dermatologischer Lebensqualitätsindex; HECSI, Schweregrad des Handekzems; HESD, Handekzem-Symptomtagebuch; IGA-CHE, Investigator's Global Assessment für das CHE

Die Überlegenheit von Delgocitinib-Creme wurde für den primären und alle sekundären Endpunkte gezeigt

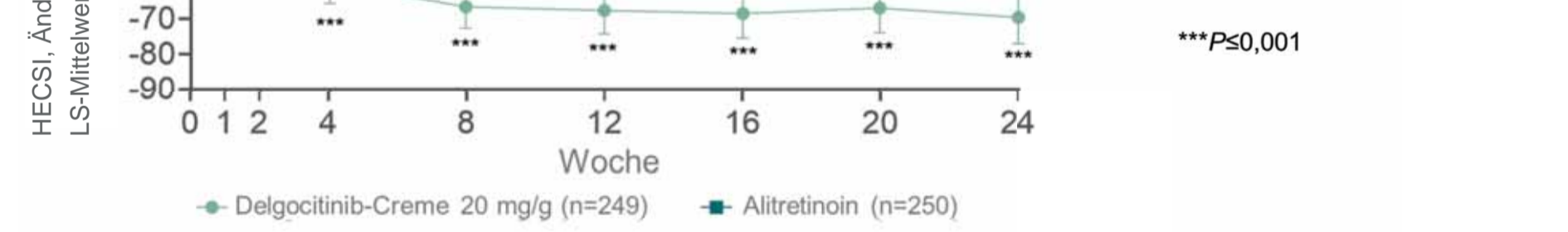
	Delgocitinib 20 mg/g (N=254)	Alitretinoin (N=259)	Differenz (95% CI)	P-Wert
Primärer Endpunkt				
Veränderung des HECSI-Scores (WOCF), Woche 12	n=249 -6,6	n=250 -5,5	-1,1 (-2,3 to -0,9)	<0,001
Wichtige sekundäre Endpunkte				
HECSI-90 (NRI), Woche 12	n=249 96 (38,6)	n=250 65 (26,0)	12,6 (4,3 to 20,8)	0,003
IGA-CHE TS (NRI), Woche 12	n=250 48 (19,2)	n=253 42 (16,6)	10,6 (3,3 to 17,9)	0,004
Veränderung des HESD-Juckreizes (WOCF), Woche 12	n=238 -3,0	n=238 -2,4	-0,7 (-1,1 to -0,2)	0,005
Veränderung des HESD-Schmerzes (WOCF), Woche 12	n=238 -1,2	n=238 -1,0	-0,6 (-1,1 to -0,1)	0,008
AUC des HECSI-90 (NRI), Woche 24	n=249 4,2	n=250 3,6	14,3 (5,8 to 22,9)	0,011
AUC der Reduktion im DLQI-Score (WOCF), Woche 24	n=230 114,7	n=238 79,7	33,0 (19,7 to 47,3)	<0,001
Veränderung im HECSI-Score (WOCF), Woche 24	n=249 -9,6	n=250 -8,1	-14,5 (-13,6 to -15,4)	<0,001

Fehlende Daten wurden mit WOCF (kontinuierliche Endpunkte) oder Nicht-Ansprechen (binäre Endpunkte) imputiert. Daten nach Beginn von Rettungsmaßnahmen oder dauerhaftem Absetzen des Studienmedikaments wurden als fehlend behandelt. Es werden beidseitige P-Werte angegeben.

Fehlende Daten wurden mit WOCF (kontinuierliche Endpunkte) imputiert. Daten nach Beginn von Rettungsmaßnahmen oder dauerhaftem Absetzen des Studienmedikaments wurden als fehlend behandelt. Es werden beidseitige P-Werte angegeben.

Konstant stärkere Reduktion des HECSI-Scores in der Delgocitinib-Creme Gruppe während des gesamten Behandlungszeitraums

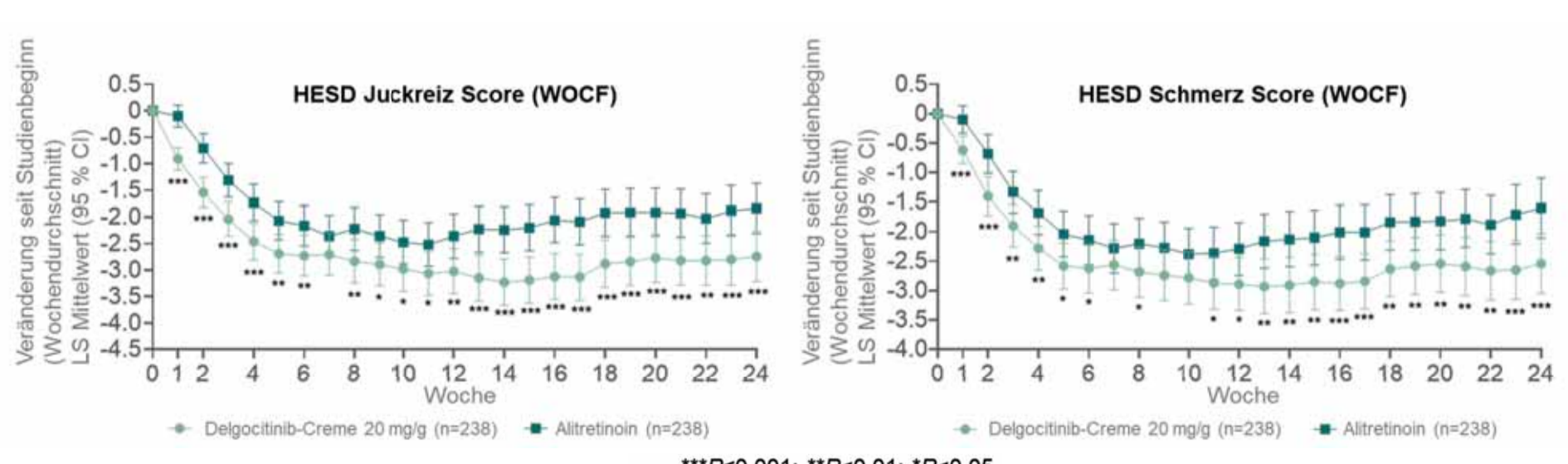
Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen wurden ab Woche 1 beobachtet.



HECSI, Schweregrad des Handekzems. Fehlende Daten wurden mit WOCF (kontinuierliche Endpunkte) imputiert. Daten nach Beginn von Rettungsmaßnahmen oder dauerhaftem Absetzen des Studienmedikaments wurden als fehlend behandelt. Es werden beidseitige P-Werte angegeben.

Konstant stärkere Verringerung von Juckreiz und Schmerz in der Delgocitinib-Creme Gruppe während des gesamten Behandlungszeitraums

Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen wurden ab Woche 1 beobachtet.



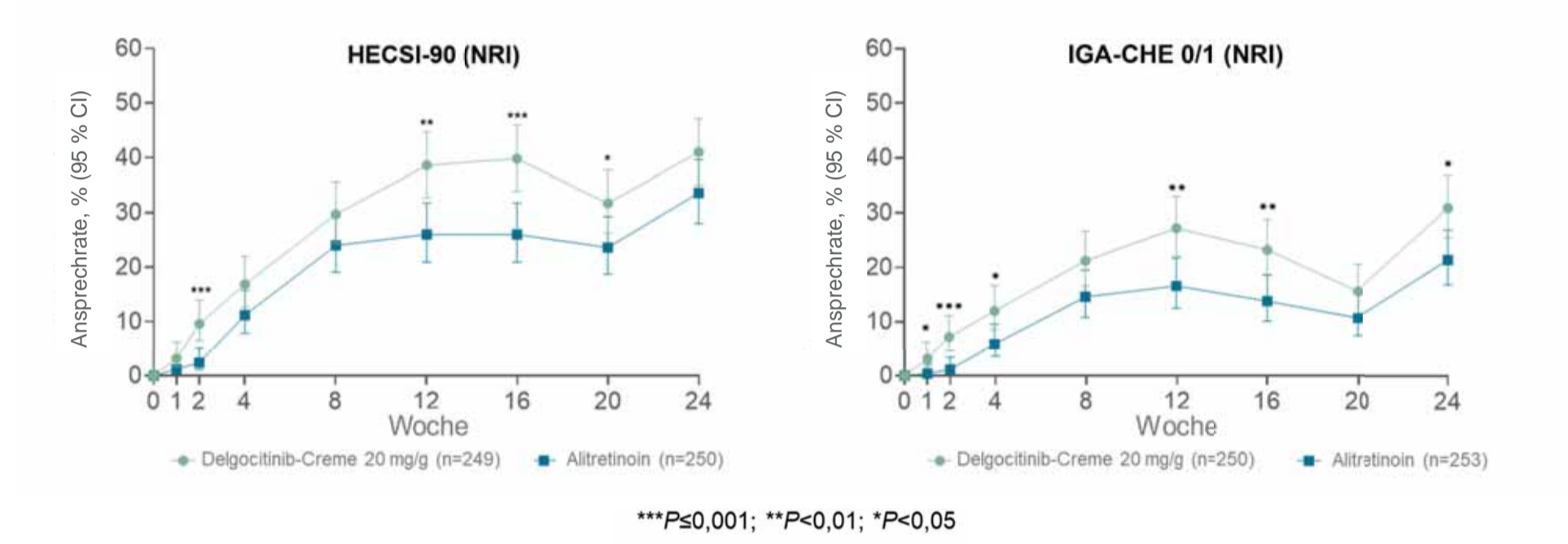
HESD, Handekzem-Symptomtagebuch. Fehlende Daten wurden mit WOCF (kontinuierliche Endpunkte) imputiert. Daten nach Beginn von Rettungsmaßnahmen oder dauerhaftem Absetzen des Studienmedikaments wurden als fehlend behandelt. Es werden beidseitige P-Werte angegeben.

Schlussfolgerungen

- Topische Delgocitinib-Creme 20 mg/g zeigte über einen Zeitraum von 24 Wochen bei Patienten mit schwerem CHE überlegene klinische Behandlungseffekte und Verbesserungen der HRQoL sowie ein günstigeres Sicherheitsprofil im Vergleich zu oralem Alitretinoin bei den primären und allen sekundären Endpunkten.
- Delgocitinib-Creme 20 mg/g wurde über 24 Wochen gut vertragen, ohne dass bei der Behandlung auftretende Sicherheitsbedenken festgestellt wurden.
- Diese Daten belegen den Nutzen von Delgocitinib-Creme 20 mg/g als wirksame und gut verträgliche topische Behandlung bei dieser Patientengruppe mit hoher Krankheitslast und unerfülltem Behandlungsbedarf.

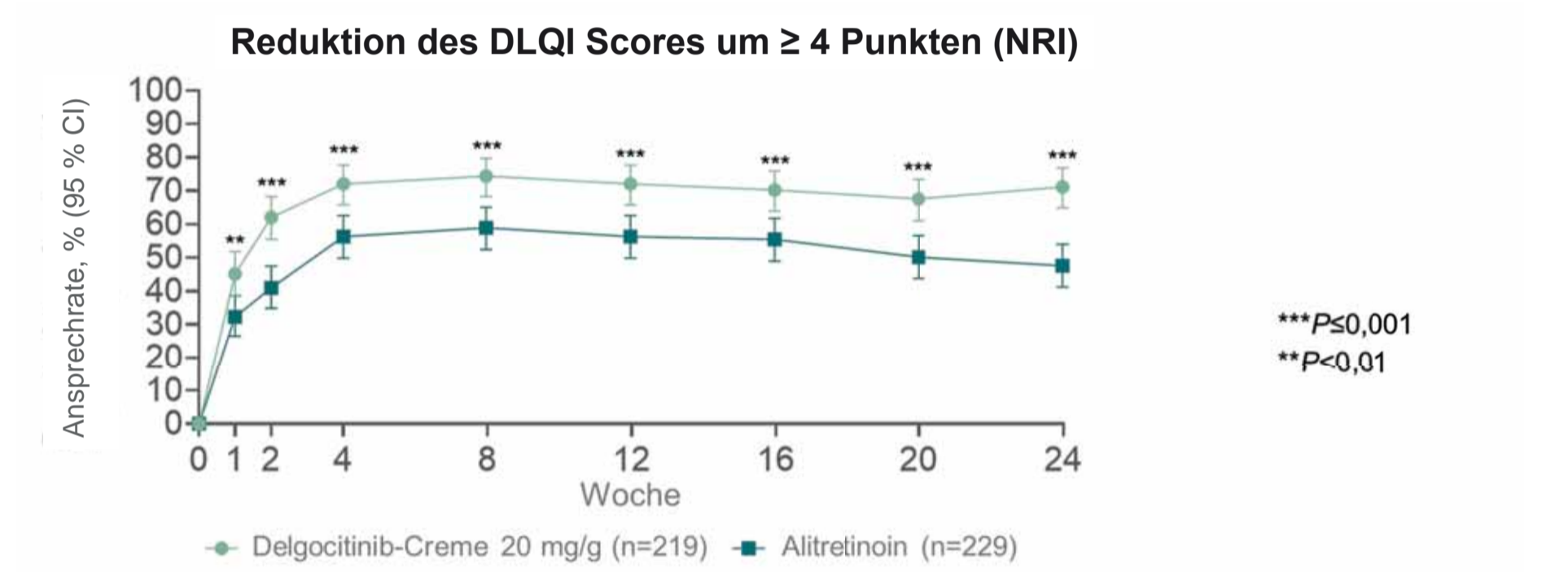
Konstant höhere Wirksamkeitsraten in der Delgocitinib-Creme Gruppe während des gesamten Behandlungszeitraums

Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen wurden ab Woche 1 beobachtet.



HECSI-90, mindestens 90% Verbesserung des HECSI-Scores gegenüber dem Ausgangswert; IGA-CHE TS, Investigator's Global Assessment für das CHE; Behandlungsfolge. Fehlende Daten wurden mit Nicht-Ansprechen (binäre Endpunkte) imputiert. Daten nach Beginn von Rettungsmaßnahmen oder dauerhaftem Absetzen des Studienmedikaments wurden als fehlend behandelt. Es werden beidseitige P-Werte angegeben.

Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen wurden ab Woche 1 beobachtet.



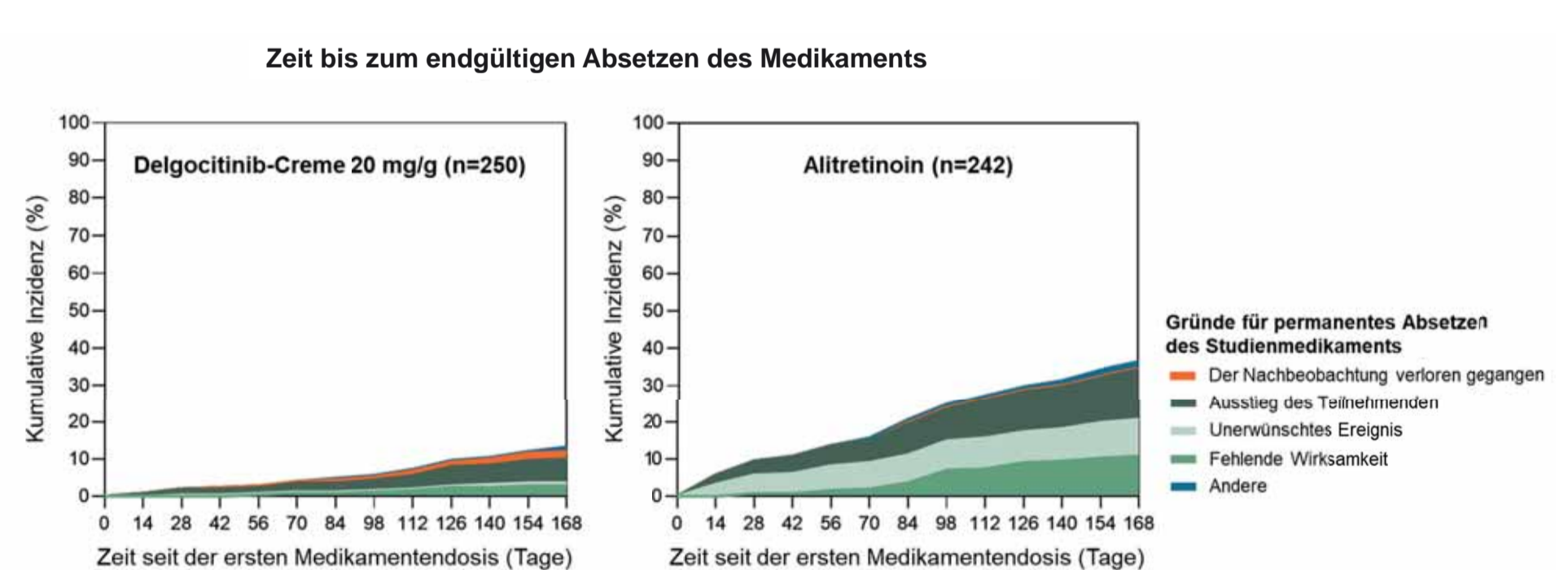
DLQI, dermatologischer Lebensqualitätsindex. Fehlende Daten wurden mit Nicht-Ansprechen (binäre Endpunkte) imputiert. Daten nach Beginn von Rettungsmaßnahmen oder dauerhaftem Absetzen des Studienmedikaments wurden als fehlend behandelt. Es werden beidseitige P-Werte angegeben.

Delgocitinib-Creme war gut verträglich und zeigte ein günstigeres Sicherheitsprofil gegenüber Alitretinoin

	Delgocitinib 20 mg/g (N=254) (n=249)	Alitretinoin (N=259) (n=240)
Alle UEs	n (%) 125 (49,4)	n (%) 280 (116,3)
Schwere UEs	n (%) 5 (2,0)	n (%) 12 (5,0)
UAE's wahrscheinlich oder möglicherweise im Zusammenhang mit Studienmedikament	n (%) 24 (9,5)	n (%) 30 (12,5)
UE's die zum dauerhaften Absetzen des Studienmedikaments führten	n (%) 3 (1,2)	n (%) 4 (1,7)
UE's von besonderem Interesse	n (%) 0	n (%) 0
Häufige UEs (% in jeder Behandlungsgruppe)	n (%)	n (%)
Kopfschmerzen	10 (4,0)	19 (7,9)
Nasopharyngitis	10 (4,0)	38 (15,8)
Nausea	1 (0,4)	1 (0,4)

Es wurden Nebenwirkungen berichtet, die nach der ersten Dosis des Studienmedikaments begannen oder sich in ihrem Schweregrad verschlechterten und über die in oder vor Woche 26 berichtet wurde. Der Bezug zum Prüfpräparat basierte auf der Beurteilung des Prüfarztes. UEs wurden mit dem MedDRA Version 24.0 Werteschatz kodiert.

Mehr Behandlungsabbrüche mit Alitretinoin im Vergleich zu Delgocitinib-Creme



Referenzen

1. Capucci S, et al. Dermatitis. 2018; 77(6): 357-376. 2. Thyssen JP, et al. Contact Dermatitis. 2012; 66(5): 357-376. 3. Politek K, et al. Contact Dermatitis. 2016; 75(2): 67-76. 4. Kauria A, et al. Contact Dermatitis. 2015; 72(6): 357-376. 5. Duban C, et al. The Clin Risk Manag. 2020; 16: 137-132. 6. Lee G, et al. Dermatitis. 2019; 78(3): 123-124. 7. Summary of Product Characteristics for delgocitinib (Tolmov). Skellef, 2020. <https://www.medicines.org.uk/sumprod/1584/summary/8>. 8. Worm M, et al. Br J Dermatol. 2020; 182(5): 1103-1110. 9. Worm M, et al. Br J Dermatol. 2012; 167(5): 42-51. 10. Bisslerette R, et al. Lancet. 2024; S0140-6736(24)01027-1. 11. ClinTrials.gov identifier: NCT04694941.

Offenlegungen

Ana Maria Giménez-Arnau ist oder war kürzlich Referentin und/oder Beraterin für Almiral, Amgen, AstraZeneca, Avelo, Blueprint, Cellco, Eisent Pharmaceuticals, Genentech, GSK, Harmonic Bio, Instituto Carlos III-FEDER, Janssen, LEO Pharma A/S, Menarini, Mitsubishi Tanabe Pharma, Novartis, Novartis, Sanofi-Regeneron, Sekelma, Servier, Thermo Fisher Scientific, Ullrich Pharma, Andreas Pinter war als Prüfarzt und/oder Referent und/oder Berater für Abbvie, Almiral-Hermal, Amgen, Biogen Idec, Biotech, Boehringer-Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Celgene, Celltrion, GSK, Eli Lilly, Goldema, Herd, Janssen, LEO Pharma A/S, MNCI, Medeva, Merck, Sanofi, Mitsubishi, MSD, Novartis, Pascoe, Pfizer, Tigeoart Pharma, Regeneron, Roche, Sanofi Biopharmaceuticals, Sanofi-Genzyme, Schering-Plough, UCB Pharma und Zuelig Pharma tätig. Wiebke Sondermann erhielt Reisekostenzuschüsse für die Teilnahme an Kongressen und/oder Referententagen (Honorare und/oder Forschungsstipendien von Abbvie, Almiral, Amgen, Boehringer-Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Celgene, Eli Lilly, Goldema, Janssen, LEO Pharma A/S, Novartis, Pfizer, Sanofi und UCS erhalten. Charles Lynde war Referent und/oder Berater für Abbvie, Amgen, Anzies, Aurilio, Basch Health, Bayer, Boehringer-Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Celgene, Cipla, Dermavant, Devonian, Eli Lilly, Fresenius Kabi, Goldema, GSK, Incyte, Inovamed, Integra Skin, Janssen, Kyowa Kirin, La Roche Posay, LEO Pharma A/S, L'Oréal, Medeva, Merck, Merck, Novartis, P&G, Pedipharm, Pfizer, Regeneron, Roche, Sanofi Genzyme, Sanofi, Santex, SunPharma, TEVA, Tibata, UCB, Volcan, Vantis und Volo Health und war leitender Forscher für Abbvie, Acelyn, Actos, Actus, Amgen, Anzies, Aurilio, Avilion, Basch Health, Bayer, Boehringer-Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Celgene, Cartho, Cipla, Concert, Dermavant, Devonian, Eli Lilly, Exelixis, Goldema, GSK, Incyte, Inovamed, Integra Skin, Janssen, Kyowa Kirin, La Roche Posay, LEO Pharma A/S, L'Oréal, Medeva, Merck, Merck, Montclair, Novartis, P&G, Prodigium, Pfizer, Regeneron, Roche, Sanofi Genzyme, Sanofi, Santex, SunPharma, TEVA, Tibata, UCB, Volcan, Vantis und Volo Health. Franz J. Legat hat Beratungsverträge und/oder Honorare für Vorträge, Präsentationen, Referententagen, Manipulationen oder Bildungsveranstaltungen erhalten: natrium bicarbonat, tauri und/oder was als Prüfarzt tätig für Abbvie, Almiral, Amgen, Celgene, DS Biopharma, Eli Lilly and Company, Goldema, Incyte, Janssen, LEO Pharma A/S, Lilly, Goldema, Incyte, LEO Pharma A/S, Merck Therapeutics, Novartis, Polpharma, Pfizer, Regeneron, Sanofi, Teva Therapeutics und Vitis Pharma. Antonio Costanzo ist als Berater und/oder Berater tätig und hat Honorare und Referententagen erhalten oder an klinischen Studien für Abbvie, Almiral, Amgen, LEO Pharma A/S, Lilly, Goldema, Incyte, Janssen, Novartis, Sanofi Genzyme, Boehringer-Ingelheim und UCS teilgenommen. Juan Francisco Silvestre war als Prüfarzt, Referent und/oder Berater für Abbvie, Amgen, AstraZeneca, Bristol Myers Squibb, Lilly, Goldema, Incyte, LEO Pharma A/S, Novartis, Pfizer, Regeneron und Sanofi Genzyme tätig. Berith Fredsted Hagen war Mitarbeiter von LEO Pharma A/S. Natja Mellerup, Ursula Plohberger und Lasse Rytting sind Mitarbeiter von LEO Pharma A/S. Andrea Bauer war Referentin/Beraterin/Forscherin und/oder erhielt Forschungsgelder von Abbvie, Almiral, Amgen, AstraZeneca, Bionfortis, Biologics Therapeutics, Bristol Myers Squibb, Cellco, Centogene, Eisent, Goldema, Genentech, Glaxo, Janssen, Incyte, LEO Pharma A/S, Lilly, L'Oréal, Novartis, Sanofi, Regeneron und Tokada.

Danksagungen

Die Autoren danken den Prüfarzten der DELTA FORCE-Studie und Marie Louise Oestgaard für ihre statistische Unterstützung. Die DELTA FORCE-Studie wurde von LEO Pharma A/S, Ballerup, Dänemark, gesponsert. Das medizinische Schreiben und die redaktionelle Unterstützung wurden von Grace Jeong, PhD, von Alphabet Health bereitgestellt und von LEO Pharma A/S, Ballerup, Dänemark, finanziert. Erstmalig präsentiert beim EADV-Kongress 25. - 28. September 2024 in Amsterdam, orale Präsentation.