

Delgocitinib (mittelschweres bis schweres chronisches Handekzem)

Addendum zum Projekt A24-107
(Dossierbewertung)

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The text 'ADDENDUM (DOSSIERBEWERTUNG)' is centered in white on a dark blue segment.

ADDENDUM (DOSSIERBEWERTUNG)

Projekt: A25-37

Version: 1.0

Stand: 13.03.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 1954

DOI: 10.60584/A25-37

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Delgocitinib (mittelschweres bis schweres chronisches Handekzem) – Addendum zum Projekt A24-107

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

25.02.2025

Interne Projektnummer

A25-37

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-37>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Delgocitinib (mittelschweres bis schweres chronisches Handekzem); Addendum zum Projekt A24-107 (Dossierbewertung) [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-37>.

Schlagwörter

Delgocitinib, Ekzem, Handdermatosen, Nutzenbewertung, NCT05259722

Keywords

Delgocitinib, Eczema, Hand Dermatoses, Benefit Assessment, NCT05259722

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Sebastian Meller
- Anna-Katharina Barnert
- Merlin Bittlinger
- Ulrich Grouven
- Jona Lilienthal
- Daniela Preukschat

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Bewertung der Studie DELTA FORCE	4
2.2 Studiencharakteristika.....	4
2.3 Ergebnisse	10
2.3.1 Dargestellte Endpunkte	10
2.3.2 Verzerrungspotenzial	16
2.3.3 Ergebnisse.....	17
2.3.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	20
2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse	21
3 Literatur	22
Anhang A Ergebnisse zu Nebenwirkungen	24

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Studienpool des pU – RCT, direkter Vergleich: Delgocitinib vs. Alitretinoin.....	4
Tabelle 2: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Delgocitinib vs. Alitretinoin	5
Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Delgocitinib vs. Alitretinoin.....	6
Tabelle 4: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Delgocitinib vs. Alitretinoin	8
Tabelle 5: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Delgocitinib vs. Alitretinoin	9
Tabelle 6: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Delgocitinib vs. Alitretinoin.....	11
Tabelle 7: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Delgocitinib vs. Alitretinoin	16
Tabelle 8: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Delgocitinib vs. Alitretinoin	17
Tabelle 9: Ergebnisse (Gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Delgocitinib vs. Alitretinoin	19
Tabelle 10: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Delgocitinib vs. Alitretinoin.....	25
Tabelle 11: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Delgocitinib vs. Alitretinoin.....	26
Tabelle 12: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Delgocitinib vs. Alitretinoin.....	26

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
EQ-5D-VAS	visuelle Analogskala des European Quality of Life Group Five Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HECSI	Hand Eczema Severity Index
HEIS	Hand Eczema Impact Scale
HESD	Hand Eczema Symptom Diary
IGA-CHE	Investigator's global Assessment for chronic Hand Eczema
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MI	multiple Imputation
NRI	Non-Responder-Imputation
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
TCI	topische Calcineurininhibitoren
TCS	topische Kortikosteroide
UE	unerwünschtes Ereignis
WOCF	Worst Observation carried forward

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 25.02.2025 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A24-107 (Delgocitinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der Auftrag umfasst die Bewertung der Studie DELTA FORCE unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier [2] sowie aller durch den pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten [3,4].

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Die Fragestellung der Nutzenbewertung in A24-107 [1] war die Bewertung des Zusatznutzens von Delgocitinib im Vergleich mit einem patientenindividuell optimiertem Therapieregime aus topischer und systemischer Therapie, in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung, Subentität und unter Berücksichtigung der Vortherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerem bis schwerem chronischem Handekzem, bei denen topische Kortikosteroide nicht ausreichen oder nicht geeignet sind.

Keine geeigneten Daten zum Vergleich von Delgocitinib mit der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie

In seinem Dossier [2] legte der pharmazeutische Unternehmer (pU) Ergebnisse der randomisierten kontrollierten Studie (RCT) DELTA FORCE vor. In die Studie DELTA FORCE wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem schweren chronischen Handekzem eingeschlossen. Für eine Evidenzübertragung von Patientinnen und Patienten mit schwerem chronischen Handekzem aus der Studie DELTA FORCE auf Patientinnen und Patienten mit mittelschwerem chronischen Handekzem zieht der pU zusätzlich die placebokontrollierten RCTs DELTA 1 und DELTA 2 heran [5-8].

Wie in der Dossierbewertung A24-107 [1] beschrieben, wurde die vom pU vorgelegte Studie DELTA FORCE zum Vergleich von Delgocitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen, da die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA nicht umgesetzt wurde. Das heißt, es lagen keine geeigneten Daten zum Vergleich von Delgocitinib mit der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie vor. Der maßgebliche Grund für die fehlende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie war, dass in der Studie DELTA FORCE im Kontrollarm ausschließlich Alitretinoin als Monotherapie zur Verfügung stand. Insbesondere für Patientinnen und Patienten mit einem atopischen chronischen Handekzem standen keine, spezifisch für das atopische Ekzem zugelassenen Wirkstoffe, zur Verfügung. Topische Glukokortikoide (TCS) (wie auch systemische Kortikosteroide zur kurzfristigen Schubtherapie) durften außerhalb einer Rescue-Therapie nicht verwendet werden. Zudem war der Einsatz einer Fototherapie verboten.

Auf Basis der vorliegenden Informationen und Daten (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien oder Vortherapien, siehe auch Dossierbewertung A24-107) war nicht sichergestellt, dass für die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten Alitretinoin als Monotherapie die am besten geeignete Therapieoption darstellte bzw. bereits alle alternativen Therapieoptionen zu Alitretinoin (als Monotherapie) ausgeschöpft oder nicht geeignet waren.

Insgesamt konnten die aufgeführten Kritikpunkte weder in der Stellungnahme des pU [3] noch in der mündlichen Anhörung [9] behoben werden. Die Therapieempfehlungen in der S2k-Leitlinie Diagnostik, Prävention und Therapie des Handekzems [10] sehen ein stufenartiges /

eskalierendes Therapieschema vor. Hierbei schließen die höheren Stufen alle Therapieoptionen der vorangegangenen Stufen mit ein. Mit jeder weiteren Stufe erweitern sich somit die möglichen Behandlungsoptionen. So wird bei jeder neuen Stufe der Therapie aus den zur Verfügung stehenden Möglichkeiten entschieden, welche Therapien für die Patientinnen und Patienten zur Behandlung infrage kommen. Es muss jedoch geprüft werden ob Therapiemöglichkeiten der vorangegangenen Stufen geeignet sind, wie z. B. eine Potenzsteigerung der TCS oder eine Fototherapie. Auch Kombinationen wie TCS und Alitretinoin, sind möglich. Für Patientinnen und Patienten mit einem atopischen chronischen Handekzem stehen zudem weitere Wirkstoffe zur Verfügung. Die in A24-107 beschriebenen Unsicherheiten bleiben bestehen und es ist nach wie vor unklar, ob eine Alitretinoin-Monotherapie für alle Patientinnen und Patienten die patientenindividuell am besten geeignete Therapie war. Aus diesem Grund bleibt die bereits in der Dossierbewertung getroffene Einschätzung einer unzureichenden Umsetzung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehen. Es liegen somit weiterhin keine geeigneten Daten zum Vergleich von Delgocitinib mit der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie vor. Somit ist auch eine Evidenzübertragung auf Patientinnen und Patienten mit mittelschwerem chronischem Handekzem nicht möglich.

Im Rahmen der Stellungnahmen nachgereichte Analysen

Zusätzlich zu der unzureichenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, waren die im Dossier vorgelegten Analysen des pU nicht geeignet: In Modul 4A stellte der pU für die Wirksamkeitsendpunkte Ergebnisse mittels des präspezifizierten Estimands Composite Strategy dar. Fehlende Werte, der Erhalt einer Rescue-Therapie und das dauerhafte Absetzen der Studienmedikation wurden bei der Composite Strategy als Therapieversagen gewertet (Non-Responder-Imputation [NRI] für binäre Messwerte bzw. Worst Observation Carried Forward [WOCF] für stetige Messwerte). In der vorliegenden Bewertungssituation ist der ebenfalls präspezifizierte Estimand Treatment Policy Strategy zu bevorzugen. In der Treatment Policy Strategy wurden alle beobachteten Werte auch nach Initiierung einer Rescue-Therapie oder dem dauerhaften Absetzen der Studienmedikation in der Analyse berücksichtigt. Fehlende Werte wurden mittels multipler Imputation (MI) ersetzt. Insgesamt fehlten jedoch zu Woche 24 vollständige Analysen mittels Treatment Policy Strategy und weitere geeignete Sensitivitätsanalysen zu patientenrelevanten Endpunkten, um die Robustheit der Treatment Policy Strategy abschätzen zu können. Im Rahmen der Stellungnahmen reichte der pU Analysen mittels Treatment Policy Strategy für alle Wirksamkeitsendpunkte nach. Weitere Sensitivitätsanalysen liegen nicht vor.

Im Dossier fehlten zudem Angaben zu den eingesetzten Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation sowie Angaben zur Beobachtungsdauer der Nebenwirkungen. Angaben zu den Folgetherapien liegen auch mit den nachgereichten Daten im Rahmen der Stellungnahmen nicht vor. Die Beobachtungsdauer zu den Nebenwirkungen hat der pU nachgereicht.

2.1 Bewertung der Studie DELTA FORCE

Nachfolgend wird auftragsgemäß die Studie DELTA FORCE beschrieben und die vom pU nachgereichten Daten und Auswertungen dargestellt.

Tabelle 1: Studienpool des pU – RCT, direkter Vergleich: Delgocitinib vs. Alitretinoin

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
LP0133-1528 (DELTA FORCE) ^c	nein	ja	nein	ja [11]	ja [12,13]	nein

a. Studie, für die der pU Sponsor war
 b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse
 c. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt
 G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

2.2 Studiencharakteristika

Tabelle 2 und Tabelle 3 beschreibt die Studie DELTA FORCE.

Tabelle 2: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Delgocitinib vs. Alitretinoin

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
DELTA FORCE	RCT, teilverblindet ^b , parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten mit schwerem chronischem Handekzem ^c , bei denen topische Kortikosteroide nicht ausreichen oder nicht geeignet sind ^d	Delgocitinib (N = 254) Alitretinoin (N = 259)	Screening: ≤ 4 Wochen Behandlung: bis zu 24 Wochen Beobachtung: 2 Wochen ^e	103 Studienzentren in Deutschland, Frankreich, Italien, Kanada, Norwegen, Österreich, Polen, Slowakei, Spanien, Vereinigtes Königreich 06/2022–12/2023	primär: Änderung des HECSI von Baseline zu Woche 12 sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben basierend auf den Informationen des pU aus Modul 4A.</p> <p>b. Die Wirksamkeitsendpunkte (IGA-CHE und HECSI) wurden von einer verblindeten Prüferin oder einem verblindeten Prüfungsarzt erhoben, alle anderen Endpunkte von nicht verblindeten Prüferinnen und Prüfungsärzten. Die Patientinnen und Patienten waren bezüglich der zugeteilten Behandlung nicht verblindet.</p> <p>c. definiert als ein Handekzem, das länger als 3 Monate anhält oder mindestens 2-mal in den letzten 12 Monaten aufgetreten ist; zum Screening und zur Randomisierung musste ein IGA-CHE-Wert von 4 vorliegen</p> <p>d. Ein unzureichendes Ansprechen lag gemäß Studienprotokoll vor, wenn innerhalb eines Jahres vor Studieneinschluss trotz täglicher Behandlung mit TCS (in der Europäischen Union potente bis hoch-potente TCS; in Kanada medium-potente bis hoch/ultra-hoch potente TCS) über mindestens 28 Tage oder die in der Fachinformation empfohlene Höchstdauer, je nachdem, was kürzer ist, keine niedrige Krankheitsaktivität (vergleichbar einem IGA-CHE-Wert ≤ 2) erreicht und aufrechterhalten werden konnte.</p> <p>e. für gebärfähige Frauen, die mit Alitretinoin behandelt wurden, gab es zusätzlich eine Schwangerschaftskontrolle 5 Wochen nach der letzten Anwendung der Studienmedikation</p> <p>IGA-CHE: Investigator’s Global Assessment for chronic Hand Eczema; HECSI: Hand Eczema Severity Index; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TCS: topische Glukokortikoide; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Delgocitinib vs. Alitretinoin (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
DELTA FORCE	<p>Delgocitinib 20 mg/g Creme 2-mal täglich, für bis zu 24 Wochen^{a, b}</p> <p>Dosisanpassung: nicht möglich; die Menge der applizierten Creme konnte nach Ermessen einer unverblindeten Prüffärztin/ eines unverblindeten Prüfarztes angepasst werden</p> <p>Hintergrundtherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientinnen und Patienten sollten der normalen nicht medikamentösen Hautpflege, wie der Vermeidung bekannter Reizstoffe oder Allergene folgen und ihre gewohnte Hautpflege z. B. in Form von Emollienzien beibehalten 	<p>Alitretinoin 30 mg 1-mal täglich, oral für bis zu 24 Wochen^{a, b}</p> <p>Reduktion auf 10 mg 1-mal täglich erlaubt bei inakzeptabler Toxizität</p>
	<p>Nicht erlaubt Vor- und Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Systemische Behandlung mit immunsuppressiven Medikamenten (z. B. Methotrexat, Ciclosporin, Azathioprin), immunmodulierenden Medikamenten, Retinoiden (z. B. Alitretinoin) oder Kortikosteroiden ≤ 28 Tagen vor Randomisierung^c ▪ Verwendung von Solarien, Fototherapie (z. B. UVB, UVA1, PUVA) oder Bleichbädern an den Händen ≤ 28 Tagen vor Randomisierung ▪ frühere oder aktuelle Behandlung mit JAK-Inhibitoren (einschließlich Delgocitinib), systemisch oder topisch ▪ kutane Behandlung mit Immunmodulatoren (z. B. PDE-4-Hemmer, Pimecrolimus, Tacrolimus) oder TCS an den Händen ≤ 14 Tagen vor Randomisierung ▪ Verwendung von systemischen Antibiotika oder kutan applizierten Antibiotika an den Händen ≤ 14 Tagen vor Randomisierung ▪ andere transdermale oder kutan applizierte Therapien an den Händen (mit Ausnahme der Verwendung von Emollienzien) ≤ 7 Tagen vor Randomisierung ▪ kutan applizierte Behandlungen in anderen Regionen als den Händen, die die Auswertungen der klinischen Studie beeinträchtigen oder Sicherheitsbedenken aufwerfen könnten ≤ 7 Tagen vor Randomisierung ▪ Behandlung mit einem Biologikum (einschließlich Immunglobulin, Anti-IgE und Dupilumab)^d ▪ Behandlung mit CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol), starken CYP2C9-Inhibitoren (z. B. Fluconazol, Miconazol, Oxandrolon) oder starken CYP2C8-Inhibitoren (z. B. Gemfibrozil), CYP2C8-Substraten (z. B. Amiodaron, Paclitaxel, Rosiglitazon, Repaglinid), Simvastatin oder Tetrazyklinen ≤ 7 Tagen vor dem Screening^e 	

Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Delgocitinib vs. Alitretinoin (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	a. Patientinnen und Patienten mit einem IGA-CHE Wert ≥ 2 zu Woche 16 im Interventionsarm bzw. zu Woche 12 im Kontrollarm, die nach Ermessen der Prüferin /des Prüfers von einer Weiterbehandlung profitierten, konnte die Therapie bis Woche 24 fortsetzen. Patientinnen und Patienten mit einem IGA-CHE Wert ≤ 1 zu Woche 16 im Interventionsarm bzw. zu Woche 12 im Kontrollarm sollten die Therapie beenden. Patientinnen und Patienten mit einem IGA-CHE Wert = 4 zu Woche 16 im Interventionsarm bzw. zu Woche 12 im Kontrollarm sollten die Therapie beenden. Bei Wiederauftreten der Symptome (IGA-CHE ≥ 2) nach einem klinischen Ansprechen sollte die Behandlung wiederaufgenommen werden. b. Als Rescue-Therapie stand eine Therapie nach Maßgabe einer unverblindeten Prüferin/ eines unverblindeten Prüfers (mit Ausnahme von Alitretinoin) zur Verfügung. Die medizinische Notwendigkeit einer Rescue-Therapie wurde durch eine verblindete Prüferin/ einen verblindeten Prüfer festgestellt. c. steroidhaltige Augentropfen und inhalative oder intranasale Steroide ≤ 1 mg Prednisolon-Äquivalent waren bei allergischer Konjunktivitis, Asthma oder Rhinitis erlaubt d. alle zelldepletierenden Wirkstoffe einschließlich Rituximab ≤ 6 Monaten vor Randomisierung oder bis die Lymphozytenzahl wieder im Normbereich war (je nachdem, was länger war); andere Biologika ≤ 3 Monaten oder 5 Halbwertszeiten vor Randomisierung (je nachdem, was länger war) e. Eine topische Behandlung mit CYP2C9-Inhibitoren (z. B. Fluconazol, Miconazol, Oxandrolon) an anderen Körperstellen als den Händen war zulässig.	
IGA-CHE: Investigator’s Global Assessment for chronic Hand Eczema; IgE: Immunglobulin E; JAK: Januskinase; PDE-4: Phosphodiesterase-4; PUVA: Psoralen und Ultraviolet A-Licht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TCS: topische Glukokortikoide; UVB: Ultravioletstrahlung-B; UVA1: Ultravioletstrahlung-A1		

Eine ausführliche Charakterisierung der teilverblindeten, RCT DELTA FORCE sowie eine detaillierte Beschreibung der fehlenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie – ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime aus topischer und systemischer Therapie in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung, Subentität und unter Berücksichtigung der Vortherapie – finden sich in der Dossierbewertung A24-107.

Patientencharakteristika

Tabelle 4 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der Studie DELTA FORCE.

Tabelle 4: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Delgocitinib vs. Alitretinoin

Studie Charakteristikum Kategorie	Delgocitinib N = 254	Alitretinoin N = 259
DELTA FORCE		
Alter [Jahre], MW (SD)	45 (14)	44 (15)
Geschlecht [w / m], %	66 / 34	64 / 36
Region, n (%)		
Europa	229 (90)	230 (89)
Kanada	25 (10)	29 (11)
Krankheitsdauer [Jahre], MW (SD)	9,1 (10,3)	8,1 (10,0)
HECSI-Score, MW (SD)	90,9 (54,7)	92,7 (54,9)
Hauptdiagnose n (%) ^a		
Allergisches Kontaktekzem	58 (22,8)	54 (20,8)
Irritatives Kontaktekzem	75 (29,5)	76 (29,3)
Atopisches Handekzem	66 (26,0)	57 (22,0)
Akut rezidivierendes vesikuläres Handekzem	22 (8,7)	36 (13,9)
Hyperkeratotisches Handekzem	31 (12,2)	32 (12,4)
nicht berichtet	2 (0,8)	4 (1,5)
Vortherapien bis 12 Monate vor Einschluss, n (%)		
TCS	253 (100)	259 (100)
hoch potent	122 (48,0)	110 (42,5)
potent	120 (47,2)	141 (54,5)
mäßig	6 (2,4)	4 (1,5)
mild	4 (1,6)	1 (0,4)
unbekannt	1 (0,4)	3 (1,2)
TCI	77 (30,3)	80 (30,9)
Orale Kortikosteroide	39 (15,4)	37 (14,3)
Orale Retinoide	7 (2,8)	7 (2,7)
Fototherapie und andere Prozeduren ^b	30 (11,8)	35 (13,5)
Therapieabbruch, n (%) ^c	34 (13,4)	93 (35,9)
Studienabbruch, n (%) ^d	29 (11,4)	74 (28,6)
<p>a. Bestimmung des Subtyps durch die Prüferin / den Prüfer anhand der medizinischen Vorgeschichte und Morphologie der zu Baseline vorhandenen Läsionen.</p> <p>b. Der pU macht keine weiteren Angaben dazu, was unter „andere Prozeduren“ fällt.</p> <p>c. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren: Entscheidung der Patientin / des Patienten (5,9 % vs. 12,7 %), fehlende Wirksamkeit (3,1 % vs. 10,0 %), UEs (0,8 % vs. 9,3 %)</p> <p>d. Angaben zu den Studienabbrüchen beziehen sich auf den gesamten Studienverlauf. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren: Entscheidung der Patientin / des Patienten (9,1 % vs. 27,4 %), Lost to Follow-up (2,4 % vs. 0,4 %); Die Woche 24 Visite absolvierten 88,6 % vs. 71,4 % der Patientinnen und Patienten.</p> <p>HECSI: Hand Eczema Severity Index; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TCI: topische Calcineurin-Inhibitoren; TCS: topische Glukokortikoide; w: weiblich</p>		

Die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika sind zwischen den beiden Studienarmen der Studie DELTA FORCE weitgehend vergleichbar. Im Mittel waren die Patientinnen und Patienten etwa 45 Jahre alt und der Anteil der weiblichen Patienten war in beiden Armen mit ca. 2 Drittel höher als der Anteil der männlichen Patienten. Der häufigste Subtyp des chronischen Handekzems war das irritative Kontaktekzem mit je circa 29 % in beiden Behandlungsarmen. Der zweithäufigste Subtyp was das atopische Handekzem mit 26 % im Interventionsarm und 22 % im Kontrollarm.

Alle Patientinnen und Patienten hatten in den 12 Monaten vor Studieneinschluss eine Therapie mit TCS erhalten, etwa je zur Hälfte ein potentes und ein hoch potentes TCS. Topische Calcineurin-Inhibitoren (TCI) haben je Behandlungsarm etwa 30 % der Patientinnen und Patienten erhalten.

Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Therapieabbruch oder Studienabbruch war im Kontrollarm mit 35,9 % bzw. 28,6 % deutlich höher als im Interventionsarm mit 13,4 % bzw. 11,4 %. Der häufigste Grund für einen Therapie- oder Studienabbruch war die Entscheidung der Patientin / des Patienten.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 5 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 5: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Delgocitinib vs. Alitretinoin

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
DELTA FORCE	ja	ja	nein	nein ^a	ja	ja	niedrig

a. Bei der Studie DELTA FORCE handelt es sich um eine teilverblindete Studie; die Wirksamkeitsendpunkte (IGA-CHE und HECSI) wurden von einer verblindeten Prüferärztin oder einem verblindeten Prüferarzt erhoben, alle anderen Endpunkte von nicht verblindeten Prüferärztinnen und Prüferärzten.

IGA-CHE: Investigator’s Global Assessment for chronic Hand Eczema; HECSI: Hand Eczema Severity Index; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie DELTA FORCE als niedrig eingestuft.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU gibt an, dass das Patientenkollektiv der Studien DELTA FORCE und die verabreichte Intervention von Delgocitinib (20 mg/g Creme) der in Deutschland gültigen Zulassung bzw. Fachinformation von Delgocitinib entspricht. Die Studienteilnehmer wurden in Europa und in Nordamerika rekrutiert, sodass von einem hinreichend ähnlichen Versorgungsstandard auszugehen sei; zudem stamme etwa ein Viertel der Studienteilnehmer in DELTA FORCE aus Deutschland. Die Studienteilnehmer waren mehrheitlich weiblich (65,1 % in DELTA FORCE), was der Geschlechtsverteilung der Erkrankung entspräche. Hinsichtlich der Behandlung von Patienten, bei denen topische Kortikosteroide nicht ausreichen oder nicht geeignet sind, stelle Alitretinoin zusätzlich zu einer normalen nicht medikamentösen Hautpflege derzeit den Therapiestandard gemäß deutscher Leitlinie dar. Die Patienten in der Studie DELTA FORCE wären somit dem deutschen Versorgungsstandard entsprechend behandelt worden. In den Studien DELTA FORCE wurden vornehmlich Patienten mit den CHE-Subtypen allergisches Kontaktekzem, irritatives Kontaktekzem, atopisches Handekzem, akut rezidivierendes vesikuläres Handekzem und hyperkeratotisches Handekzem untersucht. Laut pU wirke Delgocitinib unabhängig vom CHE-Subtyp. Dies sei im Sinne einer Generalisierbarkeit der Wirksamkeit auf alle CHE-Subtypen durch das CHMP bestätigt worden. Zusammenfassend sei von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

2.3 Ergebnisse

2.3.1 Dargestellte Endpunkte

Im vorliegenden Addendum werden folgende patientenrelevante Endpunkte dargestellt:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - Symptomatik, erhoben mit dem Hand Eczema Impact Scale (HECSI)-90
 - Symptomatik, erhoben mit dem Hand Eczema Symptom Diary (HESD)
 - Gesundheitszustand, erhoben mit der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - Erhoben mit dem Hand Eczema Impact Scale (HEIS)

- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende UEs (SUEs)
 - Abbruch wegen UEs
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier und den nachgereichten Daten weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 6 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 6: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Delgocitinib vs. Alitretinoin

Studie	Endpunkte								
	Gesamtmortalität ^a	Symptomatik (HECSI-90)	Symptomatik (HESD)	Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HEIS)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE)	Kopfschmerzen (PT, UE)
DELTA FORCE	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs.
 HEIS: Hand Eczema Impact Scale; HESD: Hand Eczema Symptom Diary; HECSI-90: Hand Eczema Severity Index-90; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Anmerkungen zu den vorgelegten Analysen

Wie in der Dossierbewertung A24-107 beschrieben, wiesen die vom pU vorgelegten Analysen unabhängig von der nicht adäquaten Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Mängel auf. Aufgrund der Differenz von > 15 Prozentpunkte fehlender Werte zu Woche 24 zwischen den Behandlungsarmen sind grundsätzlich geeignete Ersetzungsstrategien erforderlich, um die Daten berücksichtigen zu können.

Wie zuvor beschrieben, war der primäre und präspezifizierte Estimand der Studie die Composite Strategy. Daneben waren auch Analysen nach dem Estimand Treatment Policy Strategy präspezifiziert. Bei der Treatment Policy Strategy werden alle tatsächlich beobachteten Werte, auch nach Initiierung einer Rescue-Therapie oder dem dauerhaften Absetzen der Studienmedikation, in der Analyse berücksichtigt. Fehlende Werte werden

mittels MI ersetzt. Ergebnisse stellte der pU in Modul 4A jedoch nicht dar. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens reichte der pU entsprechende Analysen für alle Wirksamkeitsendpunkte mittels Treatment Policy Strategy nach.

Für das vorliegende Addendum werden die Ergebnisse basierend auf der Treatment Policy Strategy dargestellt. Dieses Verfahren ist in der vorliegenden Bewertungssituation, wie bereits in der Dossierbewertung A24-107 beschrieben, zu bevorzugen. Dies begründet sich zum einen darin, dass alle Patientinnen und Patienten mit ihren tatsächlich beobachteten Werten in die Analyse eingehen, während bei der Composite Strategy fehlende Werte, der Erhalt einer Rescue-Therapie und das dauerhafte Absetzen der Studienmedikation als Therapieversagen gewertet wurden und entsprechend eine NRI für binäre Messwerte bzw. WOCF für stetige Messwerte vorgenommen wurde. Zum anderen unterscheidet sich die Ersetzungsstrategie fehlender Werte (d. h. Werte von Studienabbrechern) zwischen den beiden Estimands (NRI/WOCF [Composite Strategy] vs. MI [Treatment Policy Strategy]).

Im Folgenden wird zunächst nochmals der adäquate Umgang mit Therapieabbrechern erläutert, bevor anschließend auf den unterschiedlichen Umgang mit Studienabbrechern (hier: Ersetzung fehlender Werte unvermeidbar) in der Composite Strategy vs. Treatment Policy Strategy eingegangen wird.

Ersetzung von Therapieabbrechern und Erhalt einer Rescue Therapie mittels NRI /WOCF nicht adäquat

Bei den Patientinnen und Patienten, die die Therapie abbrechen wurde eine fehlende Wirksamkeit öfter als Grund angegeben. Im Interventionsarm brachen insgesamt 34 (13,4 %) Patientinnen und Patienten die Therapie ab, davon 8 aufgrund fehlender Wirksamkeit. Im Kontrollarm brachen insgesamt 93 (35,9 %) Patientinnen und Patienten die Therapie ab, 26 davon aufgrund fehlender Wirksamkeit. Insbesondere im Kontrollarm brachen viele Patientinnen und Patienten die Studientherapie frühzeitig im Studienverlauf ab. Für die Patientinnen und Patienten, die die Therapie nicht aufgrund eines Abheilens des chronischen Handekzems abbrechen bzw. absetzten, ist eine Folgetherapie medizinisch indiziert. Angaben zu verabreichten Folgetherapien außerhalb der eingesetzten Rescue-Therapien legt der pU nicht vor. Der Einsatz der Rescue- bzw. Folgetherapien kann dabei einen relevanten Einfluss auf das Behandlungsergebnis haben. Für diese Patientinnen und Patienten ist die NRI bzw. WOCF somit eine Worst-Case-Annahme, da hier davon ausgegangen wird, dass für keine dieser Patientinnen und Patienten eine Verbesserung bis Woche 24 eintritt. Da für diese Patientinnen und Patienten Daten nach Therapieabbruch bzw. dem Erhalt einer Rescue Therapie erhoben wurden, sollten sie mit Ihren beobachteten Werten in die Analysen eingehen- eine Ersetzung ist hier somit nicht sachgerecht / notwendig.

Ersetzung von Studienabbrechern mittels NRI / WOCF nicht adäquat

Bei der Ersetzung mittels NRI werden Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten als Non-Responder gewertet bzw. wird bei WOCF angenommen, dass für diese Patientinnen und Patienten bis Woche 24 keine Verbesserung mehr eintritt. Der Hauptgrund für fehlende Werte in der Studie DELTA FORCE ist der hohe Anteil an Patientinnen und Patienten, die die Studie vorzeitig abgebrochen haben (zu Woche 24 11,4 % vs. 28,6 % der Patientinnen und Patienten). Jedoch ist in der Studie DELTA FORCE nicht unbedingt davon auszugehen, dass immer ein Nichtansprechen der Grund für den Studienabbruch war. Gemäß den Angaben im Studienbericht, war der häufigste Grund der Wunsch der Patientin oder des Patienten (siehe auch Tabelle 4). Ein Studienabbruch aufgrund fehlender Wirksamkeit trat in beiden Behandlungsarmen nicht auf. Zudem fehlen Angaben welche zuletzt beobachteten Werte zum Zeitpunkt des Studienabbruchs vorlagen. Es ist somit nicht abzuschätzen ob ein Teil der Patientinnen und Patienten trotz Ansprechens die Studie aus anderen Gründen abbrach. Der Großteil der Patientinnen und Patienten brach die Studie früh im Studienverlauf ab (zu Woche 12 bereits 6,7 % vs. 21,6 % der Patientinnen und Patienten). Für die Patientinnen und Patienten, die die Studie ggf. mit einem unzureichend auf die Therapie angesprochenen Handekzem abbrechen, ist eine weitere Behandlung außerhalb der Studie indiziert. Für diese Patientinnen und Patienten ist nicht zwingend anzunehmen, dass keine dieser Patientinnen und Patienten bis Woche 24 unter einer adäquaten Folgetherapie eine Verbesserung zeigen würde. Eine NRI bzw. WOCF für alle Studienabbrecher stellt somit ebenfalls ein Worst-Case-Szenario dar.

Im Gegensatz zur NRI/WOCF (Composite Strategy) werden bei der MI (Treatment Policy Strategy) fehlende Werte mehrmals durch Daten ersetzt, die aus einer Wahrscheinlichkeitsverteilung generiert werden, die auf den beobachteten Werten basiert. Dieses Verfahren ist zu bevorzugen, da es wahrscheinlich auf einer realistischeren Annahme basiert. Geeignete Sensitivitätsanalysen zur Treatment Policy Strategy, wie in der Dossierbewertung A24-107 gefordert, legt der pU nicht vor.

Die Ergebnisse zwischen den beiden Estimands Composite Strategy und Treatment Policy Strategy unterscheiden sich insofern, dass die signifikanten Unterschiede zugunsten von Delgocitinib in einigen Endpunkten zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität in den Ergebnissen mittels Treatment Policy Strategy verloren gehen. Aufgrund fehlender weiterer Sensitivitätsanalysen bleibt unklar, wie stark der unterschiedliche Umgang mit fehlenden Werten diesen Unterschied bedingt.

Wie bereits geschrieben, werden in den folgenden Abschnitten die Ergebnisse basierend auf dem Estimand der Treatment Policy Strategy dargestellt, der in der vorliegenden Fragestellung aufgrund des Umgangs mit den beobachteten Werten, bzw. der Ersetzung fehlender Werte mittels MI zu bevorzugen ist.

Anmerkungen zu den Endpunkten

Symptomatik (HECSI-90)

Der HECSI ist ein valides Instrument für die Beurteilung des Schweregrads eines Handekzems durch die behandelnde Ärztin / den behandelnden Arzt. Der HECSI-Score reicht von 0 bis 360 und ergibt sich aus dem Schweregrad 6 klinischer Symptome (Erythem, Infiltration/ Papelbildung, Bläschen, Fissuren, Schuppung und Ödem) und deren Ausmaß (Fläche) an jedem Handareal (Fingerspitzen, Finger, Handfläche, Handrücken und Handgelenke). Höhere Werte bedeuten eine schwerere Symptomausprägung. Gemäß der S2k-Leitlinie [10] wird der Schweregrad an Hand des HECSI-Scores in folgende Kategorien unterteilt: abgeheilt (HECSI-Score 0); fast abgeheilt (HECSI Score 17 – 37); schwer (HECSI Score 38 – 116); sehr (schwer HECSI Score \geq 117).

Der pU legt sowohl in seinem Dossier als auch in den nachgereichten Daten Auswertungen zum prädefinierten HECSI-90 und HECSI-75 vor (definiert als eine Reduktion des HECSI-Scores im Vergleich zum Baseline Wert um mindestens 90 % bzw. 75 %). Auswertungen zum HECSI-100, sprich eine vollständige Abheilung, liegen, obwohl in der Dossierbewertung A24-107 gefordert, nicht vor. Die vollständige Abheilung ist jedoch in diesem Anwendungsgebiet ein angestrebtes und potenziell erreichbares Ziel. So ist auf Basis der vorliegenden Daten ersichtlich, dass zu Woche 24 im Interventionsarm 17,0 % und im Kontrollarm 14,9 % der Patientinnen und Patienten einen IGA-CHE Wert von 0 (entspricht Erscheinungsfreiheit) aufwiesen. Im vorliegenden Anwendungsgebiet, in dem sich der gesamte betroffene Hautbereich an den Händen und somit im sichtbaren Bereich befindet, wird auch eine 90 %ige Reduktion des HECSI-Scores (als nahezu vollständige Erscheinungsfreiheit und aufgrund der Prädefinition) als relevant angesehen. Die nachgereichten Responderanalysen basierend auf der Treatment Policy Strategy zum HECSI-90 werden daher im vorliegenden Addendum dargestellt.

Symptomatik (HESD)

Das HESD ist ein vom pU entwickelter und gut validierter Fragebogen zur Erhebung von Symptomen des chronischen Handekzems [14]. In insgesamt 6 Fragen wird jeweils die schwerste Ausprägung der Symptome Juckreiz, Schmerzen, Rissbildung, Rötung, Trockenheit und Schuppung in den letzten 24 Stunden abgefragt. Die Patientin / der Patient soll hierbei den schlimmsten Schweregrad zu jedem Symptom auf einer Rating Skala von 0 (kein Symptom) bis 10 (schweres Symptom) angeben. Der Gesamtscore (HESD Gesamtscore) wird aus dem Durchschnitt dieser 6 Items gebildet und reicht entsprechend von 0 bis 10. Zusätzlich werden ein HESD Schmerz Score und ein HESD Juckreiz Score abgebildet, die aber lediglich aus den beiden Einzelitems zu diesen Symptomen bestehen. Der pU legt Responderanalysen mit einer Verbesserung um 4 Punkte für den HESD Gesamtscore sowie für die Einzelitems zu Schmerzen und Juckreiz zu Woche 24 vor. Die Responseschwelle von 4 Punkten basiert auf der Validierungsstudie [14] und war zudem im Studienprotokoll präspezifiziert. Das vom pU

vorgelegte Responsekriterium entspricht somit den Anforderungen wie in den allgemeinen Methoden des Instituts [15] erläutert.

Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)

Gesundheitszustand erhoben mittels der VAS des EQ-5D: Der pU legt für den Gesundheitszustand Responderanalysen zur Verbesserung um ≥ 15 Punkte zu Woche 24 vor. In die Auswertung gingen gemäß den Angaben des pU Patientinnen und Patienten mit einem Ausgangswert $\geq 1,5$ Punkte ein. Dieser Grenzwert ist nicht nachvollziehbar. Es wird davon ausgegangen, dass in die Analyse Patientinnen und Patienten eingehen, die eine Verbesserung erreichen können, folglich mit einem Ausgangswert ≤ 85 .

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HEIS)

Die HEIS ist ein vom pU entwickelter und gut validierter Fragebogen zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patientinnen und Patienten mit chronischem Handekzem [16]. Die HEIS umfasst insgesamt 9 Fragen, die zu 6 Domänen zusammengefasst werden: zu täglichen Aktivitäten (Alltagskompetenz), Scham aufgrund des Aussehens der Hände, Frustration über das CHE, Schlaf, Arbeit und körperlicher Funktionsfähigkeit jeweils in den letzten 7 Tagen. Jede Frage wird auf einer Skala von 0 (überhaupt nicht) bis 4 (extrem) von der Patientin / dem Patienten gewertet. Der Gesamtscore ergibt sich aus dem Durchschnitt der 9 Fragen und bildet einen Wertebereich von 0 bis 4 ab. Der pU legt Responderanalysen zu einer Reduktion des HEIS-Gesamtscores um $\geq 1,5$ zu Woche 24 vor. Die Responseschwelle $\geq 1,5$ Punkte war nicht präspezifiziert und entspricht nicht der Responseschwelle aus der Validierungsstudie. Die Responseschwelle von $\geq 1,5$ Punkten entspricht auch nicht dem 15 %-Kriterium, wie in den allgemeinen Methoden des Instituts [15] erläutert. Die entsprechenden Ergebnisse der Responderanalysen werden daher nicht in dem vorliegenden Addendum dargestellt. Stattdessen werden die Ergebnisse zur Änderung des HEIS Gesamtscore zu Woche 24 im Vergleich zur Baseline dargestellt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Dermatology Life Quality Index [DLQI])

Da die gesundheitsbezogene Lebensqualität adäquat über die zuvor beschriebenen, krankheitsspezifischen HEIS erfasst wird, wird der DLQI nicht dargestellt. Die Ergebnisse unterscheiden sich zudem nicht zwischen diesen beiden Instrumenten.

Nebenwirkungen

In seiner Stellungnahme hat der pU die Beobachtungszeiten der Nebenwirkungen nachgereicht. Die mittlere Beobachtungszeit liegt für den Interventionsarm bei 24,9 Wochen und im Kontrollarm bei 22,0 Wochen. Die Beobachtungszeiten sind somit hinreichend vergleichbar. Der pU macht keine Angaben dazu, wie er erkrankungsbezogene UEs handhabt. Es wird daher davon ausgegangen, dass erkrankungsbezogene UEs in den entsprechenden Analysen und Darstellungen des pU enthalten sind.

2.3.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 7 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 7: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Delgocitinib vs. Alitretinoin

Studie	Studienebene	Endpunkte								
		Gesamtmortalität ^a	Symptomatik (HECSI-90)	Symptomatik (HESD)	Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HEIS)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE)	Kopfschmerzen (PT, UE)
DELTA FORCE	N	N	H ^b	H ^{b, c}	H ^{b, c}	H ^{b, c}	H ^d	H ^{c, d}	H ^{c, d}	H ^{c, d}

a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs.
 b. großer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (> 15 Prozentpunkte) hinsichtlich des Anteils an durch Imputation ersetzter Werte; für die Endpunkte Symptomatik (HESD) und Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) wird zudem ein hoher Anteil an Patientinnen und Patienten (> 10 %) nicht in der Auswertung berücksichtigt
 c. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung
 d. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen aufgrund unterschiedlicher Anteile an Studienabbrüchen (11,4 % vs. 28,6 %)

H: hoch; HEIS: Hand Eczema Impact Scale; HESD: Hand Eczema Symptom Diary; HECSI-90: Hand Eczema Severity Index-90; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtmortalität als niedrig eingestuft. Für die Ergebnisse zu allen anderen Endpunkten der Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. Für die Ergebnisse zu den Endpunkten der Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist der Grund hierfür, der hohe und zwischen den Behandlungsarmen diskrepante Anteil an ersetzten Werten. Zusätzlich, mit Ausnahme des HECSI-90, die fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung. Für die Ergebnisse zu den Endpunkten der Nebenwirkungen ist der Grund für das hohe Verzerrungspotenzial die unvollständige Beobachtung aus potenziell informativen Gründen und für die Ergebnisse zu den SUEs und spezifische UEs zusätzlich die fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung.

2.3.3 Ergebnisse

Tabelle 8 und Tabelle 9 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Delgocitinib mit Alitretinoin bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit schwerem chronischem Handekzem, bei denen topische Kortikosteroide nicht ausreichen oder nicht geeignet sind, zusammen. Die Daten aus dem Dossier und nachgereichten Daten des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs und Abbrüchen wegen UEs sind in Anhang A dargestellt.

Tabelle 8: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Delgocitinib vs. Alitretinoin (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Woche 24	Delgocitinib		Alitretinoin		Delgocitinib vs. Alitretinoin RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Delta Force					
Mortalität					
Gesamt mortalität ^b	253	0 (0)	247	0 (0)	–
Morbidität^c					
Symptomatik (HECSI-90 ^d)	249	109 (43,7)	250	115 (46,2)	0,9 [0,61; 1,34]; 0,613
Symptomatik (HESD) – Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Woche 24 ^e)	188	93 (49,4)	192	110 (57,6)	0,9 [0,70; 1,06]; 0,146
<i>Juckreiz (ergänzend dargestellt)</i>	188	93 (49,4)	192	110 (57,6)	–
<i>Schmerz (ergänzend dargestellt)</i>	175	105 (59,9)	180	107 (59,5)	–
Gesundheitszustand (EQ-5D- VAS) – Verbesserung um ≥ 15 Punkte zu Woche 24 ^f	201	97 (48,4)	197	99 (50,2)	1,0 [0,78; 1,19]; 0,736
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt) ^g	253	125 (49,4)	247	188 (76,1)	–
SUEs ^g	253	5 (2,0)	247	12 (4,9)	0,42 [0,15; 1,19]; 0,091
Abbruch wegen UEs ^g	253	3 (1,2)	247	25 (10,1)	0,12 [0,04; 0,38]; < 0,001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE)	253	9 (3,6)	247	50 (20,2)	0,18 [0,09; 0,35]; < 0,001
Kopfschmerzen (PT, UE)	253	10 (4,0)	247	80 (32,4)	0,12 [0,07; 0,23]; < 0,001

Tabelle 8: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Delgocitinib vs. Alitretinoin (mehrseitige Tabelle)

Studie	Delgocitinib		Alitretinoin		Delgocitinib vs. Alitretinoin RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Endpunktkategorie					
Endpunkt					
Woche 24					
<p>a. Cochran-Mantel-Haenszel Methode, stratifiziert nach CHE-Subtyp (hyperkeratotisch/nicht hyperkeratotisch)</p> <p>b. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs.</p> <p>c. Treatment Policy Strategy: Berücksichtigung aller beobachteten Werte auch nach Initiierung einer Rescue-Therapie oder dem dauerhaften Absetzen der Studienmedikation und Ersetzung fehlender Werte mittels multipler Imputation unter der Annahme, dass diese zufällig fehlen (Missing at Random)</p> <p>d. definiert als eine Abnahme des Skalenwerts um ≥ 90 % im Vergleich zum Studienbeginn bei einer Skalenspannweite von 0 bis 360. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der Symptomatik. In die Auswertung gingen Patientinnen und Patienten mit einem Baseline-Wert ein.</p> <p>e. Eine Verbesserung ist definiert als eine Abnahme um ≥ 4 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn bei einer Skalenspannweite von 0 bis 10. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der Symptomatik. In die Auswertung gingen Patientinnen und Patienten mit einem Ausgangswert ≥ 4 Punkte ein.</p> <p>f. Eine Verbesserung ist definiert als eine Zunahme um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn bei einer Skalenspannweite 0 und 100. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung des Gesundheitszustands. In die Auswertung gingen gemäß den Angaben des pU Patientinnen und Patienten mit einem Ausgangswert $\geq 1,5$ Punkte ein. Dieser Grenzwert ist nicht nachvollziehbar. Es wird davon ausgegangen, dass in die Analyse Patientinnen und Patienten eingehen, die eine Verbesserung erreichen können, folglich mit einem Ausgangswert ≤ 85.</p> <p>g. Gesamtrate UEs inklusive erkrankungsbezogener Ereignisse</p> <p>HESD: Hand Eczema Symptom Diary; HECSI-90: Hand Eczema Severity Index-90; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Tabelle 9: Ergebnisse (Gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Delgocitinib vs. Alitretinoin

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Delgocitinib			Alitretinoin			Delgocitinib vs. Alitretinoin Effekt ^c [95 %-KI]; p-Wert
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 24 MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 24 MW ^b (SE)	
Delta Force							
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
HEIS ^d	231	k. A.	-1,51 (0,06)	237	k. A.	-1,49 (0,06)	-0,02 [-0,19; 0,14]; 0,789
a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die bei der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte zu Woche 24 können auf anderen Patientenzahlen basieren. b. ANCOVA der Änderungen von Studienbeginn zu Woche 24, adjustiert bezüglich Behandlungsarm, CHE-Subtyp (hyperkeratotisch/nicht hyperkeratotisch) und Baselinewert c. Hedges' g der ANCOVA-Änderungen normalisiert mit Varianzschätzungen der jeweiligen Differenzen d. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität; negative Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 4). HEIS: Hand Eczema Impact Scale; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler							

Mortalität

In der Studie DELTA FORCE traten keine Todesfälle im Studienverlauf auf.

Morbidität

Symptomatik (HECSI-90)

Für den Endpunkt Symptomatik, erhoben über den HECSI-90, zeigt sich zu Woche 24 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Symptomatik (HESD)

Für den Endpunkt Symptomatik, erhoben über das HESD, zeigt sich zu Woche 24 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)

Für den Endpunkt EQ-5D-VAS zeigt sich zu Woche 24 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben über die HEIS, zeigt sich zu Woche 24 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Delgocitinib.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE) und Kopfschmerzen (PT, UE)

Für die Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE) und Kopfschmerzen (PT, UE) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Delgocitinib.

2.3.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Auswertung sind folgende Subgruppenmerkmale relevant:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Krankheitsschwere (HECSI Score ≤ 116 vs. HECSI Score > 116)
- Chronisches Handekzem-Subtyp (allergisches Kontaktekzem / atopisches Handekzem / irritatives Kontaktekzem / akut rezidivierendes vesikuläres Handekzem / hyperkeratotisches Handekzem)

Der pU wählt zur Abbildung der Krankheitsschwere den IGA-CHE Wert (3 vs. 4). Da in der Studie DELTA FORCE gemäß Einschlusskriterien nur Patientinnen und Patienten mit einem IGA-CHE Wert von 4 eingeschlossen wurden, eignet sich dieses Merkmal jedoch nicht als Subgruppenmerkmal zur Abbildung der Krankheitsschwere. Subgruppenanalysen basierend auf dem HECSI-Score liegen nicht vor. Für die Subgruppenmerkmale Alter und Geschlecht legt der pU Subgruppenanalysen für alle im Dossier aufgeführten Endpunkte vor, außer für den HEIS Gesamtscore in der Operationalisierung Änderung von Woche 24 zu Baseline.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn

mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt. Subgruppenergebnisse, bei denen sich das Ausmaß zwischen den Subgruppen nicht unterscheidet, werden nicht dargestellt.

Aus den vorliegenden Subgruppenergebnissen zeigen sich unter Anwendung der zuvor beschriebenen Methodik keine Effektmodifikationen.

2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse

Auf Basis der Studie DELTA FORCE zeigen sich für erwachsene Patientinnen und Patienten mit schwerem chronischem Handekzem, bei denen topische Kortikosteroide nicht ausreichen oder nicht geeignet sind, folgende Vorteile auf Endpunktebene:

- Vorteil von Delgocitinib gegenüber Alitretinoin für den Endpunkt Abbruch wegen UEs
- Vorteil von Delgocitinib gegenüber Alitretinoin für die Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UE) und Kopfschmerzen (UE).

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Delgocitinib (mittelschweres bis schweres chronisches Handekzem); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: 16.01.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-107>.
2. LEO Pharma. Delgocitinib (Anzupgo); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2024 [Zugriff: 25.02.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1143/#dossier>.
3. LEO Pharma. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1917; Delgocitinib (mittelschweres bis schweres chronisches Handekzem). [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1143/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. LEO Pharma. Delgocitinib HTA25 DELTA FORCE analyses for IQWiG assessment, statistical appendix; vorgelegt im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zum IQWiG-Bericht 1917 [unveröffentlicht]. 2025.
5. LEO Pharma. Efficacy and Safety of Delgocitinib Cream in Adults With Moderate to Severe Chronic Hand Eczema (DELTA 1) [online]. 2024 [Zugriff: 02.12.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04871711>.
6. LEO Pharma. A phase 3 clinical trial to confirm efficacy and evaluate safety of twice-daily delgocitinib cream 20 mg/g compared with cream vehicle for a 16-week treatment period in adult subjects with moderate to severe chronic hand eczema (DELTA 1) [online]. [Zugriff: 02.12.2024]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-002960-30>.
7. LEO Pharma. Efficacy and Safety of Delgocitinib Cream in Adults With Moderate to Severe Chronic Hand Eczema (DELTA 2) [online]. 2024 [Zugriff: 02.12.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04872101>.
8. LEO Pharma. A phase 3 clinical trial to confirm efficacy and evaluate safety of twice-daily delgocitinib cream 20 mg/g compared with cream vehicle for a 16-week treatment period in adult subjects with moderate to severe chronic hand eczema (DELTA 2) [online]. [Zugriff: 02.12.2024]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-002961-32>.

9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Delgocitinib (D-1121); Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1143/#stellungennahmen> im Dokument "Wortprotokoll"].
10. Deutsche Dermatologische Gesellschaft. Diagnostik, Prävention und Therapie des Handekzems [online]. 2023 [Zugriff: 23.12.2024]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/013-053l_S2k_Diagnostik-Praevention-Therapie-Handekzem_2023-05.pdf.
11. LEO Pharma. Clinical Study Report: A 24-week, randomized, assessor-blinded, active-controlled, parallel-group, phase 3, 2-arm trial to compare the efficacy and safety of delgocitinib cream 20 mg/g twice-daily with alitretinoin capsules once-daily in adult participants with severe chronic hand eczema [unveröffentlicht]. 2024.
12. LEO Pharma. A 24 Week Trial to Compare the Efficacy and Safety of Delgocitinib Cream 20 mg/g Twice-daily With Alitretinoin Capsules Once-daily in Adult Participants With Severe Chronic Hand Eczema [online]. 2022. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05259722>.
13. LEO Pharma. A 24 week, randomised, assessor blinded, active-controlled, parallel group, phase 3, 2 arm trial to compare the efficacy and safety of delgocitinib cream 20 mg/g twice-daily with alitretinoin capsules once-daily in adult participants with severe chronic hand eczema [online]. [Zugriff: 31.10.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003543-16.
14. Molin S, Larsen LS, Joensson P et al. Development and Psychometric Validation of a Patient-Reported Outcome Measure to Assess the Signs and Symptoms of Chronic Hand Eczema: The Hand Eczema Symptom Diary (HESD). *Dermatol Ther* 2024; 14(3): 643-669. <https://doi.org/10.1007/s13555-024-01114-2>.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.
16. Weisshaar E, Yuksel YT, Agner T et al. Development and Validation of a Patient-Reported Outcome Measure of the Impact of Chronic Hand Eczema on Health-Related Quality of Life: the Hand Eczema Impact Scale (HEIS). *Dermatol Ther* 2024; 14(11): 3047-3070. <https://doi.org/10.1007/s13555-024-01267-0>.

Anhang A Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs und SUEs Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtrate SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 10: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Delgocitinib vs. Alitretinoin

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Delgocitinib N = 253	Alitretinoin N = 247
DELTA FORCE		
Gesamtrate UEs^c	125 (49,4)	188 (76,1)
Eye disorders	2 (0,8)	14 (5,7)
Gastrointestinal disorders	9 (3,6)	50 (20,2)
Nausea	1 (0,4)	14 (5,7)
General disorders and administration site conditions	12 (4,7)	16 (6,5)
Infections and infestations	74 (29,2)	85 (34,4)
Urinary tract infection	1 (0,4)	10 (4,0)
Nasopharyngitis	30 (11,9)	34 (13,8)
Injury, poisoning and procedural complications	15 (5,9)	13 (5,3)
Investigations	16 (6,3)	26 (10,5)
Metabolism and nutrition disorders	4 (1,6)	22 (8,9)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	17 (6,7)	12 (4,9)
Nervous system disorders	16 (6,3)	89 (36,0)
Headache	10 (4,0)	80 (32,4)
Psychiatric disorders	0 (0)	13 (5,3)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	9 (3,6)	20 (8,1)
Skin and subcutaneous tissue disorders	21 (8,3)	52 (21,1)
Vascular disorders	3 (1,2)	10 (4,0)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 10 der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 24.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen c. Gesamtrate UEs inklusive erkrankungsbezogener Ereignisse MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 11: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Delgocitinib vs. Alitretinoin

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Delgocitinib N = 253	Alitretinoin N = 247
DELTA FORCE		
Gesamtrate SUEs^{b, c}	5 (2,0)	12 (4,9)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 10 der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. Für SUEs erfüllten keine SOCs und PTs gemäß MedDRA das Kriterium für die Darstellung. c. Gesamtrate SUEs inklusive erkrankungsbezogener Ereignisse MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 12: Abbruch wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Delgocitinib vs. Alitretinoin (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Delgocitinib N = 253	Alitretinoin N = 247
DELTA FORCE		
Gesamtrate Abbruch wegen UEs	3 (1,2)	25 (10,1)
General disorders and administration site conditions	2 (0,8)	1 (0,4)
Application site pain	1 (0,4)	0 (0)
Pain	1 (0,4)	0 (0)
Oedema peripheral	0 (0)	1 (0,4)
Immune system disorders	1 (0,4)	0 (0)
Drug hypersensitivity	1 (0,4)	0 (0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (0,4)	7 (2,8)
Pain of skin	1 (0,4)	0 (0)
Dermatitis atopic	0 (0)	2 (0,8)
Hand dermatitis	0 (0)	2 (0,8)
Hyperhidrosis	0 (0)	1 (0,4)
Photosensitivity reaction	0 (0)	1 (0,4)
Rash maculo-papular	0 (0)	1 (0,4)
Urticaria	0 (0)	1 (0,4)
Cardiac disorders	0 (0)	1 (0,4)
Palpitations	0 (0)	1 (0,4)
Ear and labyrinth disorders	0 (0)	1 (0,4)
Tinnitus	0 (0)	1 (0,4)

Tabelle 12: Abbruch wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Delgocitinib vs. Alitretinoin (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC PT	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Delgocitinib N = 253	Alitretinoin N = 247
Eye disorders	0 (0)	1 (0,4)
Vision blurred	0 (0)	1 (0,4)
Gastrointestinal disorders	0 (0)	4 (1,6)
Diarrhoea	0 (0)	2 (0,8)
Nausea	0 (0)	3 (1,2)
Infections and infestations	0 (0)	1 (0,4)
Urinary tract infection	0 (0)	1 (0,4)
Investigations	0 (0)	1 (0,4)
Weight decreased	0 (0)	1 (0,4)
Nervous system disorders	0 (0)	14 (5,7)
Dizziness	0 (0)	1 (0,4)
Headache	0 (0)	11 (4,5)
Idiopathic intracranial hypertension	0 (0)	1 (0,4)
Migraine	0 (0)	1 (0,4)
Psychiatric disorders	0 (0)	4 (1,6)
Affective disorder	0 (0)	1 (0,4)
Aggression	0 (0)	1 (0,4)
Anger	0 (0)	1 (0,4)
Anxiety	0 (0)	2 (0,8)
Depressed mood	0 (0)	1 (0,4)
Mood swings	0 (0)	1 (0,4)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0 (0)	3 (1,2)
Cough	0 (0)	1 (0,4)
Epistaxis	0 (0)	2 (0,8)
Vascular disorders	0 (0)	1 (0,4)
Hypertension	0 (0)	1 (0,4)
<p>a. MedDRA-Version 24.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		