

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-364/V1/19052025

Informe de Posicionamiento Terapéutico de delgocitinib (Anzupgo®) en el tratamiento del eccema crónico de manos (ECM) de moderado a grave en adultos para los que los corticoesteroides tópicos son inadecuados o inapropiados

Fecha de publicación: 19 de mayo de 2025

Índice

Introducción.....	1
Delgocitinib (Anzupgo®).....	3
Farmacología.....	3
Eficacia.....	3
Estudios DELTA 1 y DELTA 2.....	3
Estudio DELTA 3.....	7
Seguridad.....	9
Discusión.....	12
Conclusión.....	17
Grupo de expertos.....	19
Anexo.....	20
Referencias.....	25

Introducción

El eccema crónico de manos (ECM) es una afección cutánea inflamatoria que afecta las manos y/o muñecas, caracterizada por picazón, dolor y ardor. En la fase aguda, las erupciones pueden incluir máculas, pápulas, vesículas y edema, mientras que en la fase crónica predominan las costras, descamación, hiperqueratosis y fisuras. Además, puede causar alteraciones del sueño y cambios en el estado de ánimo (1, 2).

Signos como descamación, enrojecimiento, vesículas e hiperqueratosis provocan cambios estéticos indeseados que pueden generar vergüenza, aislamiento social y depresión, especialmente en casos graves. Además, el eccema de manos puede afectar la vida familiar, dificultando el contacto afectuoso y el cuidado de bebés y niños. En el ámbito laboral, según la profesión, la enfermedad puede comprometer el desempeño y la estabilidad laboral (3).

Si el eccema de manos se debe a la exposición laboral, algunos pacientes deben cambiar de trabajo o ajustar sus rutinas para proteger su piel. En muchas ocasiones, compromete la productividad laboral, asociándose un deterioro en el desempeño profesional, así como a absentismo, incapacidad laboral temporal o prolongada, y cambio de empleo. Este



impacto es mayor para ocupaciones relacionadas con contacto frecuente con irritantes o alérgenos. Más de la mitad de los afectados están colonizados por *Staphylococcus aureus*, y el riesgo aumenta con la gravedad de la enfermedad. Esto representa un problema en sectores como la industria alimentaria, por el riesgo de contaminación, y en la atención sanitaria, donde podría facilitar la transmisión de bacterias a los pacientes (4, 5, 6).

Los factores ambientales explican hasta el 59 % de la etiología del eczema de manos. Los factores de riesgo asociados incluyen dermatitis atópica en la infancia, dermatitis atópica grave, exposición a alérgenos de contacto, y ciertas actividades laborales, siendo la patología dermatológica más prevalente en el ámbito laboral (2).

El ECM es una enfermedad cutánea compleja y multifactorial con presencia mundial y una presentación clínica variable. Se define por su persistencia (más de tres meses) o su recurrencia (al menos dos recaídas anuales tras la resolución completa de episodios previos). Su rasgo distintivo es la inflamación que afecta la epidermis y la dermis, con hallazgos histológicos y clínicos que varían según la fase de la enfermedad (2, 7, 8, 9, 10, 11).

Hasta en dos tercios de las personas afectadas por eccema de manos, la enfermedad se vuelve crónica, es decir, persiste durante más de 3 meses o reaparece dos o más veces en un período de 12 meses (12, 13).

Los estudios moleculares sobre el ECM son limitados, pero sugieren que la enfermedad se caracteriza por la disrupción de la barrera epidérmica y la inflamación cutánea, causada por respuestas inmunitarias, tanto inespecíficas como específicas, frente a irritantes y antígenos en la piel (14, 15).

La clasificación etiológica del ECM es compleja. No existe una correlación específica entre la causa del eccema de manos, su morfología y la localización de las lesiones. De acuerdo a su causa principal, se clasifica en irritativo, alérgico de contacto, atópico o relacionado con dermatitis de contacto a proteínas. Con frecuencia, estos mecanismos etiológicos pueden combinarse en un mismo individuo. Sin embargo, los factores de riesgo y los mecanismos varían entre personas y con el tiempo. Un paciente puede desarrollar alergia de tipo 4, y los distintos tipos de eccema pueden combinarse y agravarse, generando formas mixtas. Aunque útil, esta clasificación no siempre refleja la complejidad de la enfermedad (2, 16, 17, 18).

La dermatitis de contacto irritativa surge por la exposición repetida y prolongada a irritantes como agua, detergentes, disolventes y productos químicos. Esto altera la integridad y función de la epidermis, causando daño o estrés en los queratinocitos. Por otro lado, el eccema alérgico de manos ocurre cuando sustancias de bajo peso molecular o iones metálicos atraviesan la piel y se unen a proteínas del organismo, actuando como haptenos. Esto desencadena una sensibilización específica mediante la activación de células T en los órganos linfoides. A su vez, en la dermatitis atópica, la alteración de la barrera cutánea aumenta la permeabilidad y sensibilidad de la piel, con una respuesta inmunitaria dirigida a linfocitos Th2. En adultos, las manos suelen afectarse por su mayor exposición a irritantes y alérgenos. La dermatitis de contacto a proteínas es una causa conocida pero a menudo infradiagnosticada relacionada con el contacto a proteínas animales y vegetales, especialmente en manipuladores de alimentos, o el látex en profesionales sanitarios (19, 20, 21).

El ECM es una afección común, con una prevalencia anual del 4,7 %. Diversos estudios han demostrado una mayor prevalencia en mujeres, atribuido a su mayor exposición ocupacional y doméstica a irritantes, así como a posibles factores hormonales y/o predisposición inmunológica. También es más frecuente en trabajadores, lo que sugiere una fuerte relación con el entorno laboral, y en habitantes de zonas urbanas, donde la contaminación y los productos químicos podrían influir. Su incidencia alcanza su punto máximo entre los 30 y 39 años y disminuye con la edad, posiblemente debido a la acumulación de factores de riesgo en la vida laboral y a una adaptación progresiva de la piel (22).

El tratamiento del ECM tiene como objetivo aliviar los síntomas, controlar la enfermedad a largo plazo y reducir su impacto en la vida diaria. Se sigue un enfoque escalonado según la etapa, gravedad, causa y morfología del eccema (2, 17, 23).

Las estrategias clave incluyen la educación del paciente, la identificación y evitación de desencadenantes, el uso de emolientes para reparar la barrera cutánea y la terapia antiinflamatoria con corticosteroides tópicos, inhibidores de la calcineurina o delgocitinib. En casos graves, se considera la fototerapia o el tratamiento sistémico con alitretinoína. Aunque no hay evidencia que respalde un tipo específico de emoliente, su función principal es mantener y mejorar la barrera cutánea (2, 24, 25, 26, 27).

Cuando el tratamiento tópico y las medidas de apoyo no son suficientes, se recurre a la terapia sistémica. La alitretinoína, un retinoide oral, es la opción según las guías europeas. Para pacientes refractarios a los corticosteroides tópicos, tacrolimus fuera de indicación o la fototerapia, aunque el uso prolongado de esta última puede aumentar el riesgo de cáncer de piel (2, 17, 28, 29).

Delgocitinib (Anzupgo®) (26, 26)

Delgocitinib está indicado para el tratamiento del eccema crónico de manos (ECM) de moderado a grave en adultos para los que los corticosteroides tópicos son inadecuados o inapropiados.

La forma farmacéutica es crema, cada gramo de crema contiene 20 mg de delgocitinib.

Se debe aplicar una capa fina de delgocitinib dos veces al día sobre la piel afectada de las manos y las muñecas hasta ausencia o prácticamente ausencia de lesiones en la piel. Se recomienda aplicar la crema a intervalos regulares, aproximadamente cada 12 horas.

En caso de reaparición de los signos y síntomas de ECM (brotes), se debe reiniciar el tratamiento dos veces al día en las zonas afectadas, según sea necesario.

El tratamiento se debe interrumpir si no se observa mejoría tras 12 semanas de tratamiento continuo.

Farmacología (26)

Delgocitinib es un pan-inhibidor de las Janus quinasas (JAK) que se dirige a la actividad de los cuatro miembros de la familia JAK de enzimas que se compone de JAK1, JAK2, JAK3 y tirosinacinasas 2 (TYK2) de una manera dependiente de la concentración.

En células humanas, la inhibición de la vía JAK-STAT por delgocitinib atenúa la señalización de varias citoquinas proinflamatorias (como la interleucina (IL)-2, IL-4, IL-6, IL-13, IL-21, IL-23, el factor estimulante de las colonias de granulocitos y macrófagos (FEC-GM) y el interferón (IFN)- α), lo que disminuye la respuesta inmunitaria e inflamatoria en células relevantes para la patología del ECM.

Eficacia (26, 27, 30, 31, 32)

La eficacia de delgocitinib en el tratamiento del ECM se evaluó principalmente en los estudios pivotaes de fase 3: 1401 (DELTA 1) y 1402 (DELTA 2), ambos con un periodo de tratamiento de 16 semanas. Además, se realizó un estudio de extensión a largo plazo con una duración de hasta 36 semanas, el estudio 1403 (DELTA 3).

Estudios DELTA 1 y DELTA 2

Ambos estudios comparten el mismo diseño, así como los criterios de inclusión y exclusión.

Se trata de estudios de fase 3, aleatorizados, doble ciego, multicéntricos y controlados con vehículo, diseñados para evaluar la eficacia y seguridad de la crema de delgocitinib (20 mg/g) aplicada dos veces al día durante 16 semanas en adultos con ECM de moderado a grave. Los participantes fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 2:1 para recibir delgocitinib o el vehículo de la crema.

Además, los estudios incluyeron un período de seguimiento de seguridad de dos semanas posterior al tratamiento, excepto en los casos en que los pacientes ingresaran al estudio de extensión a largo plazo DELTA 3.

La aleatorización se estratificó por la gravedad del ECM según la puntuación IGA-CHE (moderado o grave) y la región (Europa y América del Norte).

La primera aplicación se realizó en el sitio del estudio. Los pacientes continuaron con su rutina habitual de cuidado de la piel, pero no se permitió el uso de emolientes en las áreas afectadas dentro de las 2 horas antes y después de la aplicación del medicamento en investigación.

El tratamiento de rescate para el ECM podía ser prescrito a criterio del investigador. En caso de iniciarse, el paciente debía suspender el medicamento en investigación y no podía retomararlo.

Los principales criterios de inclusión fueron los siguientes:

- Edad de 18 años o más en el momento de la selección.
- Diagnóstico de ECM, definido como eccema de manos que ha persistido por más de tres meses o ha reaparecido dos o más veces en los últimos 12 meses.
- Gravedad de la enfermedad clasificada como moderada a grave en la selección definido por una puntuación de la Evaluación global del investigador para el eccema crónico de manos (Investigator's Global Assessment for chronic hand eczema, IGA-CHE) de 3 o 4 (moderado o grave): La tabla 2 del anexo muestra la escala IGA-CHE.
- Puntuación de picor del Diario de síntomas del eccema de Manos (Hand Eczema Symptom Diary, HESD) de ≥ 4 puntos al inicio del estudio
- Historial documentado de respuesta inadecuada al tratamiento con corticosteroides tópicos o cuando son médicamente inadmisibles. La respuesta inadecuada se definió como un historial de fracaso para lograr y mantener un estado de baja actividad de la enfermedad (comparable a una puntuación IGA-CHE de ≤ 2) a pesar del tratamiento con un régimen diario de corticoesteroides tópicos de clase III-IV (potentes a muy potentes) en Europa y de clase IV-I (potencia media a muy alta/ultra alta) en Canadá, aplicado durante al menos 28 días o durante la duración máxima indicada en la información de prescripción del producto, lo que sea más corto.

Los principales criterios de exclusión fueron los siguientes:

- Enfermedades cutáneas concurrentes en las manos, como *tinea manuum*.
- Dermatitis atópica activa que requiere tratamiento médico en regiones distintas de las manos y los pies.
- Psoriasis activa en cualquier parte del cuerpo.
- Eccema de manos hiperqueratósico en combinación con un historial de psoriasis en cualquier parte del cuerpo.
- Infección clínicamente significativa en las manos.
- Tratamiento sistémico con fármacos inmunosupresores, inmunomoduladores, retinoides o corticoesteroides dentro de los 28 días previos al inicio.
- Uso de cámaras de bronceado, fototerapia o baños de lejía en las manos dentro de los 28 días previos al inicio.
- Tratamiento previo o actual con inhibidores de JAK, sistémicos o tópicos.

- Tratamiento cutáneo con inmunomoduladores o corticoesteroides tópicos en las manos dentro de los 14 días previos al inicio.
- Uso de antibióticos sistémicos o antibióticos aplicados cutáneamente en las manos dentro de los 14 días previos al inicio.

La variable principal de ambos estudios fue la proporción de pacientes que lograron el éxito del tratamiento según IGA-CHE (IGA-CHE treatment success, IGA-CHE TS), definido como una puntuación IGA-CHE de 0 (ausente) o 1 (prácticamente ausente: eritema mínimamente perceptible) con al menos una mejoría de 2 pasos desde el inicio hasta la semana 16. El índice IGA-CHE califica la gravedad de la enfermedad global del paciente y se basa en una escala de 5 puntos que va de 0 (ausente) a 4 (grave).

La Evaluación Global del Investigador para el eccema crónico de manos (IGA-CHE, por sus siglas en inglés) es un resultado informado por el clínico (ClinRO) de un solo ítem que permite a los investigadores evaluar la gravedad global de la enfermedad en un momento determinado. IGA-CHE ha sido desarrollado y validado por el solicitante.

Las variables secundarias clave incluyeron varias medidas de eficacia y calidad de vida. Estas variables se centraron en la mejora de los síntomas del ECM y el impacto en la vida diaria de los pacientes. Entre ellas se encuentran las siguientes:

- HECSI-75 y HECSI-90: Mejoras del 75 % y 90 % en la puntuación del Índice de gravedad del Eccema de Manos (HECSI) desde el inicio hasta la semana 16.
- Proporción de pacientes que lograron el éxito del tratamiento según IGA-CHE TS en las semanas 4 y 8.
- Porcentaje de cambio en el HECSI desde el inicio hasta la semana 16.
- Reducción de la puntuación de picor HESD: Reducción de al menos 4 puntos en la puntuación de picor del HESD desde el inicio hasta las semanas 2, 4, 8 y 16.
- Reducción de la puntuación de dolor HESD: Reducción de al menos 4 puntos en la puntuación de dolor HESD desde el inicio hasta las semanas 4, 8 y 16.
- Reducción de la puntuación DLQI: Reducción de al menos 4 puntos en la puntuación del Índice de Calidad de Vida Dermatológica (DLQI) desde el inicio hasta la semana 16.

El HECSI es una medida validada de resultado informado por el clínico (ClinRO) utilizada para evaluar la gravedad y extensión del eccema crónico de manos.

Para calcular una puntuación en el HECSI, la mano del paciente se divide en 5 áreas: yemas de los dedos, dedos (excepto las yemas), palmas de las manos, dorso de las manos y muñecas. En cada área de la mano, la intensidad de cada uno de los 6 signos clínicos (eritema, induración/papulación, vesículas, fisuras, descamación y edema) se califica utilizando la siguiente escala: 0 = 'ninguno/ausente', 1 = 'leve', 2 = 'moderado' y 3 = 'grave'.

Además, la extensión (porcentaje) del área afectada dentro de cada área de la mano se califica con la siguiente escala: 0 = 0 %, 1 = 1–25 %, 2 = 26–50 %, 3 = 51–75 % y 4 = 76–100 %. Esta puntuación de extensión se multiplica luego por la suma de las puntuaciones de intensidad para cada área de la mano.

La puntuación total del HECSI es la suma de los puntajes combinados de cada área de la mano y varía de 0 a 360, donde las puntuaciones más altas indican una mayor gravedad del eccema de manos.

El HESD es un instrumento de resultado informado por el paciente (PRO) de 6 ítems, desarrollado y validado por el solicitante, en el que los pacientes evalúan la peor gravedad de su picazón, dolor, grietas, enrojecimiento, sequedad y descamación en las últimas 24 horas.

Los pacientes califican cada ítem en una escala numérica de 11 puntos, donde 0 = 'ausencia de (síntoma)' y 10 = '(síntoma) grave'.

La puntuación del HESD se obtiene como el promedio de los 6 ítems. Tanto la puntuación total del HESD como las puntuaciones individuales de cada síntoma (por ejemplo, la puntuación de picazón HESD o la puntuación de dolor HESD) varían de 0 a 10, donde una puntuación alta indica una mayor gravedad del síntoma.

Resultados

Un total de 487 pacientes en el estudio DELTA 1 y 473 en el estudio DELTA 2 fueron aleatorizados en una proporción de 2:1 para recibir crema de delgocitinib 20 mg/g o el vehículo de crema.

Con un nivel de significación unilateral del 2,5 %, estos tamaños de muestra proporcionaron al menos un 99 % de potencia para detectar una diferencia en el tratamiento del criterio de valoración principal. Se asumió una tasa de respuesta de IGA-CHE TS en la semana 16 del 40 % para la crema de delgocitinib 20 mg/g y del 10 % para el vehículo de crema.

El análisis principal de los estudios DELTA 1 y DELTA 2 se basó en la población por intención de tratar (ITT), que incluyó a todos los pacientes aleatorizados y expuestos al medicamento en investigación.

Considerando ambos estudios, la edad media de los participantes fue de 44,1 años, con un 7,6 % de pacientes de 65 años o más. La distribución por sexo mostró un 64,4 % de mujeres, mientras que, en términos de origen étnico, el 90,4 % de los participantes eran de raza blanca, el 3,5 % asiáticos y el 0,7 % de raza negra. Geográficamente, aproximadamente el 80 % de los pacientes provenían de Europa y el 20 % de Norteamérica.

La distribución de los subtipos principales de eccema crónico de manos (ECM) fue la siguiente: eccema atópico de manos (35,9 %), eccema hiperqueratósico (21,5 %), dermatitis irritante de contacto (19,6 %), dermatitis alérgica de contacto (13,9 %), eccema vesicular de manos (ponfólix) (9,1 %) y urticaria de contacto/dermatitis de contacto por proteínas (0,1 %).

En cuanto a la gravedad inicial de la enfermedad, el 71,6 % de los pacientes presentaban una puntuación de 3 en la escala IGA-CHE (ECM moderado), mientras que el 28,4 % tenían una puntuación de 4 (ECM grave). Las puntuaciones medias iniciales fueron de 12,5 en el DLQI, 71,6 en el HECSI y 7,1 en el HESD. Además, las puntuaciones medias de picor y dolor en la escala HESD fueron de 7,1 y 6,7, respectivamente.

En general, no se observaron desequilibrios significativos entre los grupos de tratamiento en cuanto a características demográficas, variables basales o antecedentes de tratamiento para la ECM, incluyendo el uso de corticosteroides tópicos, inhibidores de calcineurina tópicos, corticosteroides orales o retinoides.

En el estudio DELTA 1, se aleatorizaron 487 pacientes: 325 en el grupo de delgocitinib y 162 en el grupo del vehículo. Completaron el estudio sin necesidad de tratamiento de rescate el 93,8 % de los pacientes en el grupo de delgocitinib, frente al 87,0 % en el grupo del vehículo. Además, el 90,2 % y el 82,7 % de los pacientes de cada grupo, respectivamente, continuaron en el estudio de extensión DELTA 3.

En el estudio DELTA 2, se aleatorizaron 473 pacientes: 314 en el grupo de delgocitinib y 159 en el grupo del vehículo. Completaron el estudio sin necesidad de tratamiento de rescate el 93,3 % de los pacientes en el grupo de delgocitinib, frente al 75,5 % en el grupo del vehículo. Además, el 85,0 % y el 67,3 % de los pacientes de cada grupo, respectivamente, continuaron en el estudio de extensión DELTA 3.

En DELTA 1 y DELTA 2, una proporción significativamente mayor de los pacientes aleatorizados a delgocitinib crema alcanzó la variable principal de IGA-CHE TS en comparación con el vehículo en la semana 16. Tanto en DELTA 1 como en DELTA 2, una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con delgocitinib crema alcanzaron el IGA-CHE TS y una mejoría ≥ 4 puntos en el HESD picor ya en la semana 2 y de ≥ 4 puntos en el HESD dolor ya en la semana 4 en comparación con el vehículo, véase la figura 1 del anexo. Una mayor proporción estadísticamente significativa de pacientes tratados con delgocitinib crema alcanzaron el HECSI-75 en la semana 8 en comparación con el vehículo..

En los estudios DELTA 1 y DELTA 2, la respuesta al tratamiento según la escala IGA-CHE TS (porcentaje de pacientes que respondieron al tratamiento) mostró una mayor eficacia del delgocitinib en comparación con el vehículo.

En DELTA 1, el 19,7 % de los pacientes tratados con delgocitinib lograron una respuesta al tratamiento, en contraste con el 9,9 % en el grupo del vehículo.

En DELTA 2, los resultados fueron aún más favorables para delgocitinib, con una tasa de respuesta del 29,1 %, mientras que, en el grupo del vehículo, solo el 6,9 % de los pacientes alcanzaron respuesta al tratamiento.

Respecto a los resultados adicionales comunicados por los pacientes y de calidad de vida, en ambos estudios los pacientes tratados con delgocitinib crema mostraron una mejora significativamente mayor en la Escala del Impacto del Eccema de Manos (HEIS) desde el inicio hasta la semana 16, en comparación con el vehículo. La HEIS evalúa el impacto del eccema en actividades diarias como el uso de productos de limpieza, higiene personal, calidad del sueño y desempeño laboral, mediante una escala de 0 ("para nada") a 4 ("muchísimo"), con una puntuación promedio de 9 ítems.

Asimismo, en ambos estudios, los pacientes tratados con delgocitinib mostraron una mejoría significativamente mayor en la calidad de vida relacionada con la salud, medida a través del DLQI, en comparación con el vehículo en la semana 16.

Se llevó a cabo un análisis de subgrupos pre-especificados utilizando los datos combinados de ambos estudios, considerando distintos factores demográficos, la gravedad de la enfermedad y el historial clínico. En términos generales, los resultados en los subgrupos fueron coherentes con los observados en la población general. Entre los pacientes con enfermedad moderada y grave, el 27,0 % y el 17,6 % de aquellos tratados con delgocitinib alcanzaron IGA-CHE TS, respectivamente.

La tabla 3 del anexo muestra los resultados detallados para la variable principal y de las variables secundarias.

Estudio DELTA 3

Los pacientes que completaron DELTA 1 o DELTA 2 pudieron ingresar al estudio abierto de extensión DELTA 3, de 36 semanas, para evaluar la seguridad y eficacia a largo plazo de delgocitinib a demanda en 801 pacientes.

En la visita inicial, los pacientes con una puntuación IGA-CHE de 0 o 1 no recibieron tratamiento con delgocitinib, sino que continuaron usando emolientes. Los pacientes con una puntuación IGA-CHE ≥ 2 comenzaron el tratamiento con crema de delgocitinib al 20 mg/g dos veces al día hasta alcanzar una puntuación IGA-CHE de 0 o 1 (ausente o casi ausente), punto en el cual debían suspender el tratamiento.

El tratamiento de rescate para el ECM podía ser proporcionado a discreción del investigador, en cuyo caso se suspendía la crema de delgocitinib y el paciente se retiraba del estudio.

Los principales criterios de inclusión fueron los siguientes:

- La visita basal en este estudio de extensión debe coincidir con la visita de la Semana 16 (fin del tratamiento) en el estudio principal (DELTA 1 o DELTA 2).
- Los pacientes deben haber cumplido con los criterios de elegibilidad en la selección y en la visita basal del estudio principal.
- Los pacientes deben haber completado el período de tratamiento en el estudio principal (evaluado en la visita basal de este estudio de extensión).
- Los pacientes deben haber cumplido con el protocolo del estudio clínico en el estudio principal a satisfacción del investigador.

Los principales criterios de exclusión fueron los siguientes:

- Sujetos que interrumpieron prematuramente el tratamiento con el medicamento en investigación o iniciaron tratamiento de rescate en el estudio principal.
- Sujetos que experimentaron algún evento adverso (EA) durante su participación en el estudio principal que, según el criterio del investigador, impida continuar el tratamiento con crema de delgocitinib 20 mg/g.

La variable principal fue el número de eventos adversos emergentes del tratamiento desde el inicio hasta la semana 36.

Las variables secundarias clave incluyeron:

- Puntuación IGA-CHE en cada visita programada desde el inicio hasta la semana 36.
- Puntuación IGA-CHE de 0 (claro) o 1 (casi claro) en cada visita programada desde el inicio hasta la semana 36.
- Puntuación HECSI en cada visita programada desde el inicio hasta la semana 36.
- HECSI-75 en cada visita programada desde el inicio hasta la semana 36.
- HECSI-90 en cada visita programada desde el inicio hasta la semana 36.

Resultados

Las tasas de pacientes que lograron una puntuación IGA-CHE de 0 o 1, HECSI-75, HECSI-90, y una mejoría de ≥ 4 puntos en picor y dolor (HESD) tras 16 semanas de tratamiento inicial con delgocitinib crema se mantuvieron hasta la semana 52 con tratamiento a demanda.

El número de días en respuesta y la proporción de días en respuesta fue ligeramente superior para los pacientes tratados con delgocitinib (46,2 días y 18,9 %) en comparación con los pacientes tratados con vehículo en los estudios pivotaes (39,7 días y 16,4 %).

El número medio acumulado de días en que los pacientes tuvieron una puntuación IGA-CHE de 0 o 1 fue de 111,3 días entre los respondedores IGA-CHE TS y de 24,9 días entre los no respondedores IGA-CHE TS que fueron tratados con delgocitinib en el estudio pivotal, y de 136,3 días entre los respondedores IGA-CHE TS y de 30,0 días entre los no respondedores IGA-CHE TS que fueron tratados con vehículo en el estudio pivotal.

Aproximadamente el 60 % y el 72 % de los recibieron delgocitinib y fueron respondedores según el IGA-CHE TS perdieron la respuesta en la semana 4 y la semana 8, respectivamente.

las proporciones de pacientes con una puntuación IGA-CHE de 0 o 1, HECSI-90, HECSI-75, reducciones ≥ 4 puntos en el picor HESD, el dolor HESD y las puntuaciones HESD se mantuvieron aproximadamente al mismo nivel durante todo el estudio DELTA 3 con el tratamiento según necesidad, mientras que se observó una mejora en todas las variables secundarias en los pacientes que fueron tratados con vehículo en el estudio pivotal.

Según el subtipo de ECM (moderado o grave) entre el 30,8 % y el 57,9 % de los pacientes que alcanzaron IGA-TS en la semana 16 mantuvieron una puntuación de IGA-CHE de 0 o 1 en la semana 4, mientras que entre el 20,4 % y el 52,6 % la mantuvieron en la semana 8.

La tasa de pacientes que conservaron la respuesta en las semanas 4 y 8 fue mayor en aquellos con dermatitis de contacto alérgica (57,9 % y 52,9 %, respectivamente), seguidos de los pacientes con eccema vesicular de las manos (50,0 % y 35,0 %, respectivamente). En cuanto a la gravedad inicial del ECM, el IGA-TS se perdió en la semana 4 en el 44,0 % de los pacientes con ECM grave y en el 27,6 % de aquellos con ECM moderado.

La duración del ECM también influyó en la respuesta al tratamiento: los pacientes con una duración de la enfermedad menor a 5 años al inicio del estudio tuvieron una menor tasa de pérdida del IGA-CHE TS en comparación con aquellos con una duración de ≥ 5 años.

Por otro lado, en los pacientes tratados con crema de delgocitinib 20 mg/g que no lograron IGA-CHE TS en la semana 16 en los estudios principales, la proporción acumulativa de aquellos que alcanzaron una puntuación de IGA-CHE de 0 o 1 aumentó progresivamente en todos los subgrupos a lo largo del tiempo.

Al final del tratamiento, la proporción de pacientes que lograron una puntuación de IGA-CHE de 0 o 1 en los distintos subgrupos de ECM fue la siguiente:

- Eccema vesicular de las manos: 63,4 %
- Dermatitis de contacto irritativa: 60,3 %
- Dermatitis de contacto alérgica: 58,1 %
- Eccema atópico de las manos: 44,3 %
- Eccema hiperqueratósico: 32,3 %
- ECM moderado al inicio: 52,3 %
- ECM grave al inicio: 39,6 %

Estudio DELTA FORCE (33)

Se trata de un estudio de fase 3, aleatorizado, multicéntrico, con grupos paralelos, controlado con comparador activo y con evaluación ciega por parte del investigador.

El objetivo del estudio fue comparar la eficacia y seguridad de la crema tópica de delgocitinib frente a las cápsulas orales de alitretinoína en pacientes con ECM grave.

Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir delgocitinib en crema (20 mg/g) dos veces al día o alitretinoína (30 mg) una vez al día, durante un período máximo de 24 semanas. La aleatorización se estratificó según el subtipo de ECM (hiperqueratósico/no hiperqueratósico) y la región geográfica (Norteamérica/Europa).

El estudio contempló un periodo de selección de entre 1 y 4 semanas, un periodo de tratamiento de hasta 24 semanas, y un periodo de seguimiento de seguridad de 2 semanas. Adicionalmente, se realizó una visita de seguimiento por posible embarazo a las 5 semanas después de la última dosis en aquellas pacientes tratadas con alitretinoína con potencial de quedar embarazadas.

Dado que los tratamientos estudiados se administraban por diferentes vías (tópica vs. oral), no fue posible cegar a los pacientes respecto al tratamiento asignado.

La crema de delgocitinib 20 mg/g se aplicó dos veces al día, con un intervalo aproximado de 12 horas, en una capa fina que cubría las áreas afectadas por el ECM, hasta la semana 16, independientemente del grado de aclaramiento alcanzado. Por su parte, la alitretinoína se administró en forma de una cápsula oral de 30 mg una vez al día, preferiblemente a la misma hora cada día, hasta la semana 12, también con independencia del estado de aclaramiento. En caso de efectos adversos inaceptables, la dosis de alitretinoína podía reducirse a 10 mg, conforme a lo indicado en la ficha técnica del producto.

A partir de la semana 16 hasta la semana 24 en el grupo tratado con delgocitinib, o desde la semana 12 hasta la 24 en el grupo tratado con alitretinoína, los pacientes continuaron con el tratamiento si presentaban una puntuación IGA-CHE ≥ 2 según la evaluación del evaluador enmascarado y, además, si el investigador no enmascarado consideraba que el paciente podía beneficiarse de la continuación del tratamiento.

En ambos grupos, se recomendó interrumpir el tratamiento en la semana 16 (delgocitinib) o en la semana 12 (alitretinoína) si el paciente alcanzaba el éxito terapéutico según la IGA-CHE TS.

Si la dosis de alitretinoína se reducía de 30 mg a 10 mg debido a efectos adversos inaceptables, no se permitía aumentar la dosis en ningún momento posterior durante el estudio.

Los principales criterios principales de inclusión fueron:

- Diagnóstico de ECM definido como un eccema en las manos que ha persistido por más de 3 meses o que ha reaparecido dos veces o más en los últimos 12 meses.
- Gravedad de la enfermedad clasificada como severa en el cribado y al inicio del estudio según la escala IGA-CHE (es decir, una puntuación IGA-CHE de 4).
- Participantes con historial documentado de respuesta inadecuada al tratamiento con corticosteroides tópicos o para quienes se consideran médicamente desaconsejables (por ejemplo, debido a efectos secundarios importantes o riesgos para la seguridad).
- Participantes que sigan una rutina de cuidado estándar de la piel no medicado, incluyendo la evitación de irritantes y alérgenos conocidos y relevantes.
- Los participantes deben usar métodos anticonceptivos de acuerdo con las regulaciones locales sobre métodos de anticoncepción para quienes participan en estudios clínicos.

Los principales criterios principales de exclusión fueron:

- Enfermedades cutáneas concurrentes en las manos, por ejemplo, tinea manuum.
- Dermatitis atópica activa que requiera tratamiento médico en zonas distintas a las manos y los pies.
- Psoriasis activa en cualquier parte del cuerpo.
- Eccema hiperqueratósico de manos en combinación con antecedentes de psoriasis en cualquier parte del cuerpo.
- Infección clínicamente significativa en las manos.
- Participantes que no puedan recibir alitretinoína.
- Infección clínicamente significativa en los 28 días previos al inicio del estudio que, en opinión del investigador, pueda comprometer la seguridad del participante en el ensayo, interferir con la evaluación del medicamento en investigación (IMP, por sus siglas en inglés), o reducir la capacidad del participante para participar en el ensayo.
- Antecedentes de cualquier trastorno primario de inmunodeficiencia conocido, incluyendo un resultado positivo para el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en el cribado, o que el participante esté tomando medicamentos antirretrovirales, según antecedentes médicos y/o reporte verbal del participante.

En el estudio DELTA FORCE, la variable principal de eficacia fue el cambio en la puntuación del HECSI desde el inicio hasta la semana 12.

Las principales variables secundarias clave incluyeron:

- Proporción de pacientes que lograron una mejora de $\geq 90\%$ en la puntuación HECSI desde el inicio (HECSI-90) en la semana 12.
- Proporción de pacientes que lograron el éxito del tratamiento según la Evaluación Global del Investigador para el Eccema Crónico de Manos (IGA-CHE TS) en la semana 12, definido como una puntuación IGA-CHE

de 0 (claro) o 1 (casi claro, es decir, eritema apenas perceptible solamente) con una mejora de ≥ 2 pasos desde el inicio.

- Cambio en las puntuaciones de picazón y dolor del Diario de Síntomas del Eccema de Manos (HESD) (promedio semanal) desde el inicio hasta la semana 12. El HESD evalúa la gravedad de seis signos/síntomas del CHE (picazón, dolor, agrietamiento, enrojecimiento, sequedad, descamación) utilizando una escala de 11 punto.

Resultados

En cuanto a los datos demográficos de los participantes, el 65 % eran mujeres y el 93 % pertenecía a la raza blanca. El 90 % provenía de la región europea. La mediana de edad al momento del diagnóstico fue de 37 años, y la mediana de duración de la enfermedad fue de 4 años.

Con respecto al subtipo de ECM, la distribución fue la siguiente: dermatitis de contacto irritativa (29 %), eccema atópico de manos (24 %), dermatitis de contacto alérgica (22 %), eccema hiperqueratósico (12 %), eccema vesicular (11 %) y otros subtipos (1 %).

Respecto a la variable principal de eficacia, se observó un cambio en la puntuación del desde el inicio hasta la semana 12 en el grupo de crema de delgocitinib (media de mínimos cuadrados [MMC]: -67,6) en comparación con el grupo de alitretinoína (MMC: -51,5; diferencia: -16,1 [IC del 95%: -23,3 a -8,9]; $p < 0,0001$). El cambio en la puntuación HECSI fue consistentemente mayor en el grupo de crema de delgocitinib en todos los puntos temporales a partir de la primera semana.

La tabla 4 del anexo muestra los resultados de la variable principal y secundarias clave.

Seguridad (26, 27, 33)

El principal conjunto de datos de seguridad de delgocitinib, se compone de una serie de estudios clínicos de fase 3 controlados con vehículo DELTA 1 (N=487) y DELTA 2 (N=472), así como su extensión abierta DELTA 3 (N=769). Además, se incluye el estudio de fase 2b controlado con vehículo 1273 (N=258), que también abarcó pacientes con eccema crónico de manos (ECM) leve. Estos estudios proporcionan datos de seguridad a corto plazo (16 semanas) y a largo plazo (hasta 52 semanas) para delgocitinib crema.

La proporción total de pacientes con eventos adversos (EA) y sus tasas fueron similares entre la crema de delgocitinib 20 mg/g y su vehículo (48,2 % y 49,0 % de los pacientes, con 314,5 y 334,7 eventos por 100 años-persona de observación [E/PYO $\times 100$], respectivamente).

Los EA de intensidad severa (2,1 % y 2,7 % de los pacientes, 9,5 y 15,8 E/PYO $\times 100$, respectivamente) y los EA graves (1,5 % y 1,7 % de los pacientes, 5,4 y 7,6 E/PYO $\times 100$, respectivamente) también se presentaron en proporciones y tasas similares entre delgocitinib y el vehículo.

La mayoría de los EA fueron leves o moderados y se resolvieron al finalizar los estudios. Los EA que provocaron la retirada del estudio o la interrupción permanente del tratamiento ocurrieron con baja frecuencia.

En el grupo de uso intermitente, las tasas de eventos ajustadas en el grupo de delgocitinib a uso intermitente fueron de 248,1 E/PYO $\times 100$ para todos los EA, 6,6 E/PYO $\times 100$ para todos los EA graves serios y 8,72 E/PYO $\times 100$ para todos los EA graves. Se notificaron EA en el 69 % de los pacientes, EA graves serios en el 4,7 % y EA graves en el 5,2 %.

Durante el período de 16 semanas controlado con vehículo, la proporción de pacientes con eventos adversos emergentes del tratamiento (TEAEs) fue similar entre el grupo de la crema de delgocitinib y el grupo del vehículo (48 % frente a 49 %). La mayoría de los TEAEs (aproximadamente el 98 %) fueron de intensidad leve o moderada.

La incidencia de TEAE relacionados con el lugar de administración fue del 1 % en el grupo de delgocitinib y del 2,5 % en el grupo del vehículo. Las infecciones por herpes se registraron en el 1,3 % y el 2,1 % de los participantes en los grupos de delgocitinib y vehículo, respectivamente. Por su parte, la linfocitopenia se observó en el 1,1 % de los pacientes tratados con delgocitinib y en el 0,3 % de aquellos que recibieron el vehículo.

En los estudios clínicos, se evaluaron las reacciones en la zona de aplicación de delgocitinib crema. En un conjunto de tres estudios clínicos controlados con vehículo, realizados durante 16 semanas, se notificaron nueve casos de reacciones en la zona de aplicación, que incluyeron dolor, parestesia, prurito y eritema. Estas reacciones se presentaron en el 1,0 % de los pacientes tratados.

De las nueve reacciones notificadas, ocho fueron leves y una moderada. Siete ocurrieron durante la primera semana de tratamiento. Ninguna de ellas provocó la interrupción del tratamiento y la mediana de tiempo hasta su resolución fue de tres días.

En el estudio de extensión a largo plazo, la frecuencia de reacciones en la zona de aplicación fue menor con delgocitinib crema (0,56 vs. 4,11 acontecimientos por cada 100 años-paciente) en comparación con los estudios clínicos de 16 semanas controlados con vehículo.

La proporción de EA graves (SAE) fue similar en ambos grupos (1,5 % con delgocitinib vs. 1,7 % con el vehículo), con pocos casos y sin fallecimientos. Del mismo modo, la cantidad de pacientes que reportaron eventos adversos graves fue comparable (2,1 % vs. 2,7 %), aunque la tasa de eventos fue mayor en el grupo del vehículo (9,47 vs. 15,81 acontecimientos por cada 100 años-paciente).

Se notificaron más casos de neoplasias malignas en el grupo de delgocitinib (4 vs. 1), aunque las tasas fueron similares entre ambos grupos. Ninguna de las neoplasias malignas sugirió una relación causal entre la crema de delgocitinib y el desarrollo de la neoplasia maligna.

En el reciente estudio publicado DELTA FORCE se observó una menor incidencia de EA con delgocitinib. El 49,4% de los pacientes tratados con delgocitinib experimentaron algún EA, frente al 76,1% en el grupo de alitretinoína, lo que supone una diferencia de riesgo del -26,7% (IC 95%: -34,5% a -18,3%). En cuanto a los SAEs, se notificaron en el 2,0% de los pacientes con delgocitinib y en el 4,9% con alitretinoína, con una diferencia de riesgo de -2,9% (IC 95%: -6,5% a 0,4%). No se produjeron muertes en ninguno de los dos grupos. Respecto a la gravedad de los EA, los de intensidad leve fueron más frecuentes con alitretinoína (61,1%) que con delgocitinib (36,4%), al igual que los eventos moderados (42,1% frente a 26,9%) y los graves (5,7% frente a 1,6%). Finalmente, los eventos considerados probablemente o posiblemente relacionados con el fármaco del ensayo fueron significativamente menos frecuentes con delgocitinib (9,5%) en comparación con alitretinoína (54,3%), con una diferencia de riesgo del -44,8% (IC 95%: -51,6% a -37,2%).

Discusión

El ECM es una afección dermatológica que puede afectar significativamente la calidad de vida de los pacientes. Se manifiesta con síntomas persistentes como picazón intensa, dolor, enrojecimiento, descamación y fisuras en la piel, los cuales pueden dificultar las actividades diarias, el desempeño laboral y las interacciones sociales, generando una carga emocional y psicológica considerable (1).

La gravedad del ECM varía desde formas leves hasta moderadas y graves, estas últimas más difíciles de tratar y con frecuencia requieren enfoques terapéuticos más intensivos. En casos severos, el ECM puede volverse debilitante y resistente a los tratamientos convencionales, lo que resalta la necesidad de nuevas opciones terapéuticas.

Los corticosteroides tópicos son el tratamiento de primera línea para los pacientes con ECM, su potencia suele ser mayor que la utilizada en la dermatitis atópica en otras áreas del cuerpo. Algunos pacientes requieren corticosteroides tópicos potentes o ultrapotentes para obtener alivio. Sin embargo, existe preocupación por los efectos adversos del uso prolongado y crónico de estos fármacos, cuyos riesgos son bien conocidos. Los corticosteroides tópicos suelen prescribirse en ciclos cortos bajo la supervisión de un profesional de la salud, pero la cronicidad del ECM a menudo exige un uso prolongado, lo que genera inquietud entre los pacientes debido a los riesgos asociados al uso prolongado de esteroides (2).

Para muchos pacientes con ECM, los tratamientos tópicos disponibles resultan insuficientes, a pesar de seguir rigurosamente sus planes de tratamiento con corticosteroides tópicos, muchos pacientes experimentan frustración cuando estos no son efectivos. Esto genera una necesidad terapéutica.

Además de los corticosteroides tópicos, la alitretinoína es un retinoide oral aprobado para el tratamiento del ECM grave. Aunque puede ser una opción eficaz en algunos casos, presenta diversas limitaciones. No todos los pacientes responden al tratamiento ni logran controlar sus síntomas. Además, muchos no toleran sus efectos adversos, entre los que se incluyen cefalea, náuseas, aumentos en los niveles de colesterol y triglicéridos en plasma y disminución de los parámetros de función tiroidea y, en algunas mujeres, una pérdida severa del cabello. Su uso también está restringido en mujeres en edad reproductiva debido a su teratogenicidad y, además, requiere un monitoreo sanguíneo frecuente, lo que puede resultar (25).

Si bien la alitretinoína ofrece beneficios a ciertos pacientes, no es una solución universal, lo que subraya la necesidad de nuevas alternativas terapéuticas.

Delgocitinib se incorpora al arsenal terapéuticos para tratar la ECM, su eficacia y seguridad se basa principalmente en los estudios DELTA 1 y DELTA 2 que fueron estudios multicéntricos, doble ciego y controlados con vehículo que investigaron la eficacia de la crema de delgocitinib (aplicada dos veces al día a una concentración de 20 mg/g) en pacientes adultos con ECM de moderado a grave. En total, participaron 960 pacientes.

En ambos estudios, la variable principal se cumplió, con una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con delgocitinib que alcanzaron una puntuación de 0 o 1, según IGA-CHE, a partir de la semana 4. A la semana 16, 64 pacientes (20 %) en DELTA 1 y 91 pacientes (29 %) en DELTA 2 tratados con delgocitinib lograron una puntuación de 0 o 1 (ausencia o casi ausencia de la enfermedad), en comparación con 16 pacientes (10 %) y 11 pacientes (7 %), respectivamente, en los grupos vehículo (ambos estudios con $p \leq 0,0055$).

La proporción de pacientes que alcanzaron una mejoría del 75 % y del 90 % en el índice de gravedad del eccema de manos (HECSI) a la semana 16 fue mayor en el grupo tratado con delgocitinib. Para HECSI-75, la mejoría se observó en 160 pacientes (49,2 %) en DELTA 1 y 155 pacientes (49,5 %) en DELTA 2, frente a 38 pacientes (23,5 %) en DELTA 1 y 29 pacientes (18,2 %) en DELTA 2 en los grupos de vehículo. Para HECSI-90, la mejoría se alcanzó en 96 pacientes (29,9 %) en DELTA 1 y 97 pacientes (31,4 %) en DELTA 2 con delgocitinib, en comparación con 20 pacientes (12,3 % y 12,6 %), respectivamente, en los grupos vehículo.

Además, el DLQI mostró una mejoría en la calidad de vida en los pacientes tratados con delgocitinib en comparación con los grupos vehículo en ambos estudios.

Los estudios DELTA 1 y DELTA 2 incluyeron adultos con ECM moderado a grave, definido como un eccema en las manos con más de tres meses de duración o al menos dos recurrencias en el último año. La gravedad se clasificó mediante la escala IGA-CHE (puntuación de 3 o 4), desarrollada por el titular de la autorización de comercialización (TAC) y aceptada por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Además, se exigió un puntaje ≥ 4 en la escala de prurito HESD y un historial de respuesta inadecuada a corticosteroides tópicos o una contraindicación médica para su uso. Los estudios DELTA 1 y DELTA 2 incluyeron únicamente pacientes con ECM moderado a grave, por lo que no se dispone de datos sobre la eficacia y seguridad en casos más leves. La indicación



autorizada se limita a ECM moderado a grave, lo que garantiza que la población estudiada sea representativa de la indicada en la autorización.

Los criterios de inclusión y exclusión fueron adecuados e incluyeron antecedentes cutáneos, tratamientos previos, infecciones y otros factores de riesgo como exposición ocupacional y tabaquismo. Aunque el eccema numular de manos y la pulpitis no formaban parte de la clasificación en los estudios iniciales, fueron incluidos en la guía de 2022, ya que son manifestaciones de subtipos comunes de ECM, por lo que no se restringió el uso de delgocitinib a estos casos específicos.

Respecto al comparador utilizados, hubiera sido deseable contar con un estudio que comparara directamente delgocitinib con alitretinoína. Sin embargo, los estudios incluidos en la solicitud de autorización y en el EPAR no contemplan esta comparación. El estudio DELTA-FORCE, que sí compara ambos medicamentos, fue recientemente publicado (34).

Las variables principales y secundarias clave incluyeron tanto evaluaciones clínicas (ClinROs) (IGA-CHE, HECSI) como evaluaciones basadas en el paciente (PROs) (HESD, HEIS y DLQI). Mientras que IGA-CHE, HESD y HEIS fueron desarrollados por el TAC, HECSI y DLQI son instrumentos validados y ampliamente reconocidos, utilizados tanto en la práctica clínica como en estudios clínicos. Aunque estos instrumentos de evaluación de la eficacia fueron creados y validados específicamente para estos estudios, se consideran adecuados (35).

El IGA-CHE fue evaluado por su capacidad para detectar cambios, comparando las puntuaciones desde el valor basal hasta la semana 16 en pacientes que experimentaron cambios según su propia evaluación o la del clínico. Se utilizaron medidas de anclaje como el PaGA, HESD PGI-S, HESD PGI-C y la puntuación total de HECSI. Los resultados mostraron que el IGA-CHE pudo detectar mejoras significativas, con grandes efectos en los grupos mejorados, mientras que los cambios fueron moderados o pequeños en los grupos estables. Los análisis estadísticos indicaron diferencias significativas entre los grupos mejorados, estables y empeorados. Además, se establecieron umbrales de cambio clínicamente significativo para el IGA-CHE, encontrándose que el umbral se sitúa entre -0,8 y -2,3, con un valor promedio ponderado de -1,7 (35).

En cuanto a los resultados de las variables secundarias, delgocitinib mostró resultados favorables en IGA-CHE TS en las semanas 4 y 8. También presentó una mayor eficacia en signos objetivos de la ECM, con un mayor porcentaje de pacientes alcanzando HECSI-75 y HECSI-90, y una reducción significativa en HECSI en la semana 16. En cuanto a síntomas subjetivos, se observó una mayor reducción en las puntuaciones de picor y dolor HESD en varias semanas. Además, demostró superioridad en la mejora de la calidad de vida, con reducciones significativas en DLQI, HEIS y HEIS PDAL. En general, mostro superioridad al vehículo en todas las variables secundarias clave con diferencias estadísticamente significativas.

La solidez en los resultados de eficacia se demostró mediante la evaluación del efecto del tratamiento independientemente del uso de medicación de rescate o la interrupción permanente del tratamiento (política de tratamiento), así como a través de varios análisis de sensibilidad, todos los cuales arrojaron resultados similares al análisis principal.

Se realizó un análisis de subgrupos pre-especificados basado en los datos combinados de los estudios DELTA 1 y DELTA 2, que incluyó diversos factores demográficos, gravedad de la enfermedad e historial clínico. En general, los resultados en los subgrupos fueron consistentes con los de la población general. En los pacientes con enfermedad moderada y grave, el 27,0 % y el 17,6 % de los tratados con delgocitinib lograron IGA-CHE TS.

El estudio DELTA 3 fue un estudio abierto de extensión con una duración de 36 semanas, en el que los pacientes se aplicaron delgocitinib crema dos veces al día.

En la visita inicial, los sujetos con una puntuación de IGA-CHE de 0 o 1 no recibieron tratamiento con delgocitinib y continuaron únicamente con el uso de emolientes. Por otro lado, aquellos con una puntuación de IGA-CHE ≥ 2 iniciaron el tratamiento con crema de delgocitinib 20 mg/g, aplicándola dos veces al día hasta alcanzar una puntuación de 0 o 1.

En aquellos pacientes que recibieron delgocitinib en el estudio pivotal (DELTA 1 o DELTA 2) y que fueron respondedores IGA-CHA TS, el tiempo medio en respuesta fue de 111 días, con una proporción media de días en respuesta del 46 %. Algunos pacientes mantuvieron una puntuación de IGA-CHE de 0 o 1 durante las 36 semanas sin tratamiento. Aproximadamente el 60 % y el 72 % de los respondedores de IGA-CHE TS perdieron la respuesta en las semanas 4 y 8, respectivamente, algo esperable en una población de difícil tratamiento.

Por otro lado, en aquellos pacientes que recibieron delgocitinib en el estudio pivotal (DELTA 1 o DELTA 2) y que no fueron respondedores IGA-CHA TS, el número medio acumulado de días en respuesta fue de 25 días y la proporción media de días en respuesta fue del 10 %. La proporción acumulada estimada de pacientes con una puntuación de IGA-CHE de 0 o 1 en este grupo fue del 48,1 % al final del período de tratamiento.

En cuanto a los criterios de valoración de eficacia, para los pacientes tratados con delgocitinib en los estudios pivotaes (DELTA 1 o DELTA 2), las proporciones de pacientes con una puntuación de IGA-CHE de 0 o 1, HECSI-90, HECSI-75, reducciones de ≥ 4 puntos en picor HESD, dolor HESD y puntuaciones HESD se mantuvieron aproximadamente al mismo nivel durante el estudio DELTA 3 con tratamiento según fuera necesario, mientras que se observó una mejora en todas las variables secundarias en los pacientes tratados con vehículo en los estudios pivotaes.

El perfil de seguridad de la crema de delgocitinib se evaluó en varios estudios clínicos, incluidos los estudios de fase 3 DELTA 1 (N=487) y DELTA 2 (N=472), y su extensión DELTA 3 (N=769) Estos estudios proporcionaron datos sobre la seguridad a corto (16 semanas) y largo plazo (hasta 52 semanas).

Los EA fueron similares entre el grupo tratado con delgocitinib 20 mg/g y el grupo de vehículo, con un 48,2 % y 49,0 % de los pacientes notificando EA, respectivamente. La mayoría de los EA fueron leves o moderados y se resolvieron al finalizar los estudios, sin que se registraran diferencias significativas en cuanto a la severidad o los eventos graves entre ambos grupos. Las tasas de EA graves fueron bajas y ocurrieron con baja frecuencia.

Las reacciones en la zona de aplicación fueron raras, con solo un 1 % de los pacientes tratados con delgocitinib notificando reacciones en el área de aplicación, como dolor, prurito y eritema. Estas reacciones fueron fundamentalmente leves y no requirieron la interrupción del tratamiento.

En el estudio a largo plazo (DELTA 3), la frecuencia de reacciones en la zona de aplicación fue menor con delgocitinib en comparación con los estudios de 16 semanas, y la proporción de eventos adversos graves fue similar en ambos grupos. Sin embargo, se notificaron más casos de neoplasias malignas en el grupo de delgocitinib, aunque las tasas fueron similares entre los grupos.

En general, la crema de delgocitinib mostró un perfil de seguridad aceptable, con EA leves a moderados y pocos EA graves, lo que indica una buena tolerabilidad. Sin embargo, los datos de seguridad a largo plazo son limitados, al igual que los datos en pacientes ancianos.

Respecto al estudio DELTA FORCE, la principal limitación es que el estudio no fue doble ciego. En cuanto a la población incluida fue similar la incluida en los estudios DELTA 1 y DELTA 2.

En este estudio se usa como comparador alitretinoína, que fue el primer medicamento con autorización para el ECM grave. Sin embargo, los pacientes del grupo control con alitretinoína no podían utilizar tratamientos concomitantes, algo que es habitual y recomendado por las guías europeas. Esto difiere de las recomendaciones de las directrices clínicas para el tratamiento del ECM, que proponen un esquema de tratamiento escalonado que incluye varias opciones terapéuticas. Por lo tanto, no se puede determinar de manera concluyente si la monoterapia con alitretinoína era la terapia individualmente adecuada para todos los pacientes incluidos en el estudio. La revisión de guías europeas

realizada por la Academia Española de Dermatología y Venereología (AEDV) propone un algoritmo terapéutico en el que la alitretinoína se sitúa como segunda línea cuando los corticoides tópicos fracasan. Este tratamiento de segunda línea con alitretinoína puede ser concomitante a otros tratamientos tópicos como corticosteroides o inhibidores de calcineurina (36).

En cuanto a la dosis y duración del tratamiento con delgocitinib, en el estudio DELTA FORCE, delgocitinib se administró hasta la semana 16, independientemente de la respuesta. Sin embargo, según la ficha técnica, el tratamiento con delgocitinib debe continuarse hasta que la piel esté libre o casi libre de lesiones, y debe interrumpirse si no se observa mejoría después de 12 semanas de tratamiento continuo. Los datos del IGA-CHE mostraron que en la semana 12, una proporción muy pequeña de pacientes en el brazo de intervención no respondió al tratamiento según la ficha técnica, mientras que una proporción mayor podría haber interrumpido el tratamiento antes de la semana 16 debido a que ya estaban libres o casi libres de lesiones. Esto sugiere que una proporción indeterminada de pacientes recibió tratamiento con un esquema no ajustado a su respuesta.

Por otra parte, el estudio DELTA FORCE solo incluyó pacientes con ECM grave para quienes la alitretinoína podría ser una opción, y la extrapolación de estos resultados a pacientes con eccema moderado no se considera apropiada dado que la alitretinoína no está aprobada para esta forma de la enfermedad.

Respecto al perfil de seguridad observado en este estudio DELTA FORCE, delgocitinib mostró una menor incidencia de EA en general y una mejor tolerabilidad que alitretinoína. Las diferencias fueron especialmente relevantes en los eventos relacionados con el fármaco, significativamente menos frecuentes con delgocitinib. Además, los SAEs y los de mayor intensidad también fueron menos comunes con este tratamiento, lo que respalda un perfil de seguridad más favorable.

Existe una amplia variedad de opciones terapéuticas para tratar el eccema de manos. Una revisión Cochrane de 2019 identificó 60 estudios controlados aleatorizados con más de 5.000 participantes, mostrando una gran heterogeneidad en los tratamientos y en las medidas de resultado, aunque con una calidad de evidencia en general baja (28).

Los corticosteroides tópicos son el pilar fundamental del tratamiento antiinflamatorio para el eccema crónico de manos. Sin embargo, la evidencia sobre su eficacia es baja a corto plazo y moderada para su uso intermitente a largo plazo como terapia de mantenimiento (2).

En pacientes que no responden a los corticosteroides tópicos o para quienes estos no son apropiados, la alitretinoína oral está disponible como tratamiento de segunda línea para el ECM grave. Este fue el primer y único tratamiento autorizado con indicación específica hasta la reciente autorización de delgocitinib. La indicación autorizada de delgocitinib cubre ECM de moderado a grave, pero la de alitretinoína solo incluye ECM grave (2, 25).

La seguridad y eficacia de alitretinoína en el ECM grave, resistente a corticosteroides tópicos potentes, se evaluaron en dos estudios fase 3, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo.

El estudio BAP00089 (BACH), realizado en Europa y Canadá con 1.032 pacientes, y el estudio BAP001346 (HANDEL), llevado a cabo en EE.UU. con 596 pacientes, incluyeron todos los fenotipos de ECM. La variable principal fue la proporción de pacientes con manos libres o casi libres de lesiones según la Valoración Global del Médico (PGA) al final del tratamiento (12-24 semanas). Alitretinoína mostró una respuesta significativamente mayor frente a placebo, con un efecto dosis-dependiente (25).

Las variables secundarias incluyeron la respuesta parcial, el tiempo hasta la mejoría, la reducción de síntomas, la valoración global del paciente (PaGA) y la reducción en la extensión de la enfermedad (25).

En el estudio BACH, la proporción de pacientes con respuesta total (manos limpias o casi limpias) al final del tratamiento fue significativamente mayor con alitretinoína 30 mg (47,7 %) y 10 mg (27,5 %) en comparación con placebo (16,6 %). La respuesta fue dosis-dependiente, con una mayor tasa de pacientes con manos limpias (22,0 % con 30 mg frente al 9,3 %

con 10 mg y 2,9 % con placebo). Las diferencias con placebo fueron estadísticamente significativas ($p = 0,004$ para 10 mg y $p < 0,001$ para 30 mg) (25).

En el estudio HANDEL, los resultados fueron similares, con un 39,6 % de respuesta total en el grupo de 30 mg frente al 14,8 % con placebo ($p < 0,001$). La proporción de pacientes con manos limpias fue del 19,5 % con 30 mg frente al 4,7 % con placebo, y la de manos casi limpias fue del 20,1 % frente al 10,1 %, respectivamente (25).

Al igual que todos los retinoides, la alitretinoína es teratogénica y requiere medidas de prevención del embarazo un mes antes, durante y después de la finalización del tratamiento. El efecto secundario más común es el dolor de cabeza, que suele ser transitorio. También pueden presentarse elevaciones en los niveles plasmáticos de colesterol, triglicéridos y enzimas hepáticas, así como una disminución en los parámetros de la función tiroidea. Por ello, es necesario un monitoreo regular en laboratorio. Los retinoides pueden combinarse con fototerapia, ya que mejoran la penetración ultravioleta y reducen las dosis necesarias de luz ultravioleta (25).

Los inhibidores de la calcineurina son agentes antiinflamatorios no esteroideos, disponibles en pomadas (tacrolimus 0,03 % y 0,1 % para adultos, y 0,03 % para niños mayores de 2 años) y cremas (pimecrolimus 1 % para pacientes mayores de 2 años). Están autorizados para el tratamiento de la dermatitis atópica, pero no para el eccema de manos de otras causas. Aunque existe solo una pequeña cantidad de evidencia de estudios a corto plazo para el tratamiento con de tacrolimus al 0,1 %, se utiliza como tratamiento fuera de indicación y para pacientes refractarios a los corticoesteroides tópicos o que necesiten un tratamiento a largo plazo, ya que se considera seguro sin inducir atrofia ni interferir con la reparación de la barrera. No existe evidencia convincente sobre el uso de pimecrolimus en el eccema de manos (2, 37, 38).

La revisión Cochrane de 2019 sobre eccema de manos incluyó cuatro pequeños estudios con tacrolimus (107 participantes en total) y cinco estudios más amplios sobre pimecrolimus (1059 participantes), todos de una duración relativamente corta (≤ 8 semanas). Se observó que la pomada de tacrolimus al 0,1 % mejora el control de los síntomas evaluado por el investigador después de 3 semanas en comparación con el vehículo (14/14 con tacrolimus frente a 0/14 con vehículo). No se midieron los síntomas informados por los pacientes. Se notificaron quemazón o picor en 4 de 19 pacientes en el grupo de tacrolimus, frente a ninguno en el grupo con vehículo. La evidencia fue calificada con certeza moderada, según GRADE. Los datos sobre pimecrolimus al 1 % son contradictorios y no fueron evaluados con GRADE en la revisión Cochrane de 2019. En general, no se encontró una diferencia significativa en la eficacia entre pimecrolimus y placebo. La barrera cutánea en las palmas es fundamentalmente diferente a la de las zonas dorsales de las manos. Así, las moléculas de los inhibidores de la calcineurina más grandes pueden penetrar más fácilmente las zonas dorsales, lo que podría afectar su eficacia (28).

Conclusión

Delgocitinib está indicado para el tratamiento del eccema crónico de manos de moderado a grave en adultos para los que los corticoesteroides tópicos son inadecuados o inapropiados.

En cuanto a la eficacia, los estudios DELTA 1 y DELTA 2 proporcionan evidencia sólida sobre la superioridad de la crema de delgocitinib sobre la crema vehículo. En el estudio DELTA 1, el 19,7 % de los sujetos tratados con delgocitinib alcanzaron una puntuación de 0 o 1 en la Evaluación Global del Investigador para el eccema crónico de manos (IGA-CHE TS) en la semana 16, en comparación con el 9,9 % en el grupo de vehículo. En el estudio DELTA 2, estas cifras fueron del 29,1 % para delgocitinib frente al 6,9 % para el grupo vehículo. Además, las mejoras en el Índice de Severidad del Eccema de Manos (HECSI-75 y HECSI-90) y las reducciones en las puntuaciones de picor y dolor del Diario de Síntomas del Eccema de Manos (HESD) respaldan la eficacia de delgocitinib.

Los resultados del estudio de extensión DELTA 3 muestran que delgocitinib crema proporciona un beneficio sostenido en pacientes con eccema crónico de manos: una proporción relevante mantuvo la respuesta durante semanas sin

tratamiento, y al reiniciar la terapia, muchos recuperaron la mejoría. Además, casi la mitad de los pacientes que no habían respondido inicialmente lograron una respuesta clínica con el tratamiento continuado, lo que sugiere un beneficio adicional a largo plazo.

El estudio DELTA-FORCE mostró que delgocitinib crema 20 mg/g logró una mejora significativamente superior en la puntuación HECSI a las 12 semanas en comparación con alitretinoína, con una diferencia estimada de -16,1 puntos (IC 95%: -23,3 a -8,9; $p < 0,0001$), lo que indica una mayor eficacia en la reducción de la gravedad del eccema crónico de manos.

Sin embargo, el estudio presenta limitaciones relevantes. La principal es la incertidumbre sobre la idoneidad del comparador activo en monoterapia, alitretinoína, en todos los pacientes. Es habitual tratamientos concomitantes a la alitretinoína, pero esto no se evaluó en el estudio. Esta limitación afecta la validez externa de los resultados y dificulta establecer con certeza el posicionamiento terapéutico de delgocitinib en relación con las opciones actualmente utilizadas en la práctica clínica.

El perfil de seguridad de delgocitinib se evaluó en varios estudios, incluidos los estudios DELTA 1, DELTA 2 y su extensión DELTA 3, así como en el estudio DELTA-FORCE. Los EA más comunes fueron reacciones en la zona de aplicación, notificadas en el 1,0 % de los pacientes tratados con delgocitinib. Estas reacciones incluyeron dolor, parestesia, prurito y eritema, y la mayoría fueron de intensidad leve a moderada.

En términos de tratamientos disponibles para el ECM, los corticoesteroides tópicos son el tratamiento de primera línea, pero su uso puede estar limitado por la falta de respuesta o efectos secundarios. La alitretinoína fue el primer tratamiento autorizado para ECM grave (no cuenta con indicación para ECM moderado), pero su uso está restringido debido a su teratogenicidad y otros efectos adversos.

El inhibidor de calcineurina tacrolimus presenta cierta eficacia para tratar el ECM, pero no dispone de autorización específica y la evidencia es limitada, siendo su utilización fuera de indicación en primera línea.

Delgocitinib se considera una opción de tratamiento en pacientes adultos con eccema crónico de manos de moderado a grave para los que los corticoesteroides tópicos son inadecuados o inapropiados. Su perfil de seguridad es más favorable que el perfil de alitretinoína.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el laboratorio titular, los laboratorios titulares de los comparadores,), la Academia Española de Dermatología y Venereología (AEDV), el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF), la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SemFYC), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Asociación de Afectados por la Dermatitis Atópica (AADA), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla 1. Características diferenciales entre los comparadores relevantes.

Nombre	Alitretinoína	Delgocitinib	Tacrolimus
Presentación	Cápsula blanda de 10 o 30 mg	Crema 20 mg/g	Pomada 0,1 %
Posología	10 mg o 30 mg una vez al día.	Dos veces al día sobre la piel afectada de las manos y las muñecas hasta ausencia o prácticamente ausencia de lesiones en la piel.	<p>Puede utilizarse para el tratamiento a corto plazo y para el tratamiento a largo plazo intermitente. El tratamiento no debe ser continuado a largo plazo.</p> <p>El tratamiento con tacrólimus debe iniciarse cuando aparezcan los primeros signos y síntomas. Se deben tratar todas las zonas afectadas de la piel con tacrólimus hasta que desaparezcan las lesiones, hasta que casi desaparezcan o hasta que se encuentren afectadas de forma leve. A partir de entonces, los pacientes son considerados apropiados para el tratamiento de mantenimiento</p>
Indicación aprobada en FT o no	Indicado en adultos con eccema crónico grave de las manos que no responde al tratamiento con corticosteroides tópicos potentes.	Indicado para el tratamiento del eccema crónico de manos (ECM) de moderado a grave en adultos para los que los corticosteroides tópicos son inadecuados o inapropiados.	<ul style="list-style-type: none"> Tratamiento de la dermatitis atópica moderada o grave en adultos que no responden adecuadamente o que son intolerantes a las terapias convencionales como los corticosteroides tópicos. Tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a grave para la prevención de los brotes y la prolongación de intervalos sin brotes en pacientes que sufren con elevada frecuencia exacerbaciones de la enfermedad (es decir, que ocurren 4 ó más veces al año) que han tenido una respuesta inicial a un tratamiento de máximo 6 semanas con tacrolimus pomada dos veces al día (desaparición de las lesiones, prácticamente desaparición de las lesiones o lesiones levemente afectadas).
Efectos adversos	<p>Muy frecuentes: Cefalea</p> <p>Frecuentes: Anemia, aumento de la capacidad de fijación del hierro, disminución de los monocitos, aumento de los trombocitos, disminución de TSH, disminución de T4 libre, mareos, conjuntivitis, sequedad ocular, irritación ocular, acúfenos, sofocos, hipertensión, náuseas, boca seca, vómitos, aumento de</p>	<p>Frecuentes: Reacciones en la zona de aplicación.</p>	<p>Muy frecuentes: Quemazón en la zona de aplicación, prurito en la zona de aplicación</p> <p>Frecuentes: Infecciones cutáneas locales con independencia de su etiología específica, que incluyen, pero no se limitan a: Eccema herpético, Foliculitis, Herpes simplex, Infección por el virus del herpes, Erupción variceliforme de Kaposi, intolerancia al alcohol (rubefacción facial o irritación cutánea tras el consumo de bebidas alcohólicas), Parestesias y disestesias (hiperestesia, sensación de</p>

	las transaminasas, sequedad de la piel, sequedad de los labios, queilitis, eccema, dermatitis, eritema, alopecia, artralgia, mialgia, cansancio, aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre		quemazón), prurito, calor en la zona de aplicación, Eritema en la zona de aplicación, dolor en la zona de aplicación, Irritación en la zona de aplicación, Parestesia en la zona de aplicación, Exantema en la zona de aplicación
Otras características diferenciales	Contraindicado en mujeres en edad fértil, a no ser que se cumplan todas las condiciones del Plan de Prevención de Embarazos	Aplicación tópica	Aplicación tópica

Tabla 2. Evaluación Global del Investigador para el eccema crónico de manos (IGA-CHE)

Gravedad según IGA-CHE	Puntuación de IGA-CHE	Gravedad según IGA-CHE Puntuación de IGA-CHE Signos e intensidad
Ausente	0	Sin signos de eritema, descamación, hiperqueratosis/liquenificación, vesiculación, edema o fisuras
Prácticamente ausente	1	Eritema mínimamente perceptible Sin signos de descamación, hiperqueratosis/liquenificación, vesiculación, edema o fisuras
Leve	2	Al menos uno: <ul style="list-style-type: none"> • Eritema leve pero definido (rosa) • Descamación leve pero visible (principalmente escamas finas) • Hiperqueratosis/liquenificación leve pero visible y al menos uno: <ul style="list-style-type: none"> ○ Vesículas dispersas, sin erosión ○ Edema mínimamente palpable ○ Fisuras superficiales
Moderado	3	Al menos uno: <ul style="list-style-type: none"> • Eritema claramente perceptible (rojo opaco) • Descamación claramente perceptible (escamas gruesas) • Hiperqueratosis/liquenificación claramente perceptible y al menos uno: <ul style="list-style-type: none"> ○ Vesículas agrupadas, sin erosiones visibles ○ Edema definido ○ Fisuras definidas
Grave	4	Al menos uno: <ul style="list-style-type: none"> • Eritema marcado (rojo intenso o brillante) • Descamación marcada y gruesa • Hiperqueratosis/liquenificación marcada y al menos uno: <ul style="list-style-type: none"> ○ Vesículas densamente agrupadas con erosiones ○ Edema marcado ○ Una o más fisuras profundas

Tabla 3. Resultados de eficacia de la variable principal y secundarias clave de los estudios DELTA 1 y DELTA 2

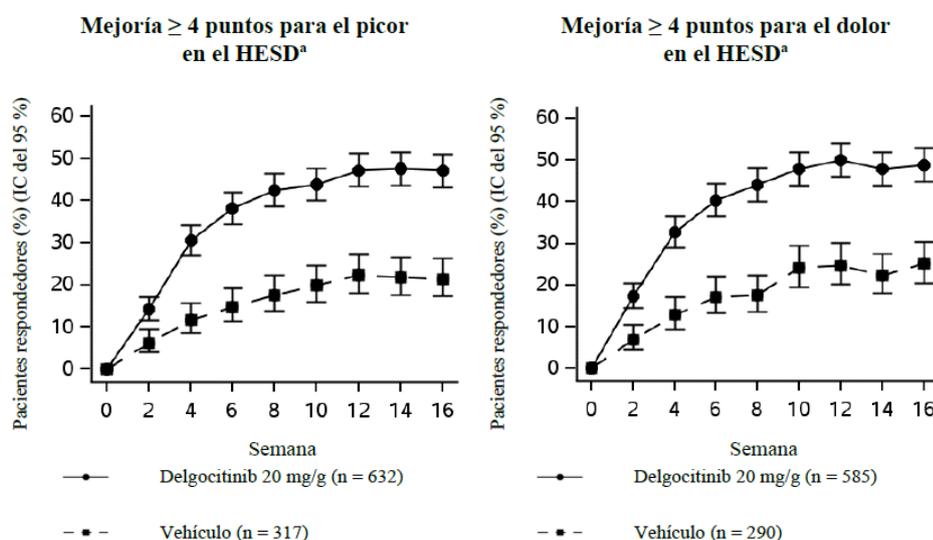
Evaluación / Puntos finales binarios	DELTA 1			DELTA 2		
	Delgocitinib crema 20 mg/g Respondedores (%)	Crema vehículo Respondedores (%)	Diferencia estimada del tratamiento (IC 95%); valor p	Delgocitinib crema 20 mg/g Respondedores (%)	Crema vehículo Respondedores (%)	Diferencia estimada del tratamiento (IC 95%); valor p
Variable principal						
IGA-CHE						
IGA-CHE TS en la W16	64 (19,7)	16 (9,9)	9,8 (3,6;16,1); 0,006	91 (29,1)	11 (6,9)	22,2 (15,8;28,5); <0,001
Variables secundarias clave						
IGA-CHE						
IGA-CHE TS en la W8	74 (22,8)	19 (11,5)	12,3 (5,7;18,9); <0,001	101 (32,3)	15 (9,4)	22,9 (16,0;29,8); <0,001
IGA-CHE TS en la W4	50 (15,4)	8 (4,9)	10,4 (5,3;15,6); <0,001	46 (14,7)	13 (8,2)	6,5 (0,8;12,3); 0,043
HECSI						
HECSI-90 en la W16	96 (29,9)	20 (12,3)	17,2 (10,1;24,3); <0,001	97 (31,4)	20 (12,6)	22,2 (15,4;29,0); <0,001
HECSI-75 en la W16	160 (49,2)	38 (23,5)	26,1 (17,8;34,3); <0,001	155 (49,5)	29 (18,2)	31,3 (23,8;38,9); <0,001
HECSI-75 en la W8	163 (50,2)	42 (25,9)	25,1 (17,3;32,9); <0,001	158 (50,5)	40 (25,2)	31,0 (22,7;39,3); <0,001
HESD prurito						
Reducción de la puntuación de prurito HESD de ≥ 4 puntos desde la basal en la W16	152 (47,1)	37 (23,0)	24,1 (15,5;32,6); <0,001	146 (47,2)	31 (19,9)	27,4 (19,3;35,5); <0,001
Reducción de la puntuación de prurito HESD de ≥ 4 puntos desde la basal en la W8	138 (42,7)	31 (21,7)	19,0 (12,6;29,4); <0,001	131 (42,4)	29 (21,3)	20,9 (13,3;36,7); <0,001
Reducción de la puntuación de prurito HESD de ≥ 4 puntos desde la basal en la W4	90 (30,7)	17 (10,6)	20,1 (13,5;26,6); <0,001	94 (30,0)	18 (11,5)	18,4 (10,5;26,2); <0,001
Reducción de la puntuación de prurito HESD de ≥ 4 puntos desde la basal en la W2	50 (15,5)	10 (6,2)	9,3 (3,8;14,7); 0,001	40 (12,9)	10 (6,4)	6,6 (1,1;12,0); 0,031
HESD dolor						
Reducción de la puntuación de dolor HESD de ≥ 4 puntos desde la basal en la W16	143 (49,1)	41 (27,5)	21,7 (12,4;30,9); <0,001	143 (48,6)	32 (22,7)	26,0 (17,0;35,1); <0,001

Reducción de la puntuación de dolor HESD de ≥ 4 puntos desde la basal en la W8	134 (46,0)	33 (22,1)	23,9 (15,2;32,7); <0,001	124 (42,2)	18 (12,8)	29,6 (21,7;37,4); <0,001
Reducción de la puntuación de dolor HESD de ≥ 4 puntos desde la basal en la W4	100 (34,4)	19 (12,4)	19,6 (11,8;27,5); <0,001	91 (31,0)	15 (10,6)	20,5 (13,1;27,8); <0,001
HESD						
Reducción de la puntuación HESD de ≥ 4 puntos desde la basal en la W16	146 (47,2)	38 (24,4)	22,8 (14,0;31,7); <0,001	137 (44,5)	32 (20,9)	23,7 (15,1;32,2); <0,001
Reducción de la puntuación HESD de ≥ 4 puntos desde la basal en la W8	123 (39,8)	27 (17,3)	22,5 (14,4;30,6); <0,001	115 (37,3)	19 (12,4)	25,0 (17,5;32,5); <0,001
Reducción de la puntuación HESD de ≥ 4 puntos desde la basal en la W4	92 (29,8)	16 (10,3)	19,5 (12,5;26,5); <0,001	80 (26,0)	14 (9,2)	16,9 (10,2;23,7); <0,001
DLQI						
Reducción de la puntuación DLQI de ≥ 4 puntos desde la basal en la W16	227 (74,4)	74 (50,0)	24,5 (15,0;33,9); <0,001	216 (72,2)	70 (45,8)	26,4 (17,0;35,9); <0,001
HECSI						
Cambio porcentual en la puntuación HECSI desde la basal hasta la W16	-56,5 (3,4)	-21,2 (4,8)	-35,2 (-46,7;- 23,8); <0,001	-58,9 (3,2)	-13,4 (4,5)	-45,5 (- 56,4;-34,6); <0,001
HESD						
Cambio en la puntuación de prurito HESD desde la basal hasta la W16	-3,6 (0,2)	-1,9 (0,2)	-1,7 (-2,3;- 1,2); <0,001	-3,4 (0,2)	-2,0 (0,2)	-2,0 (-2,5;- 1,4); <0,001
Cambio en la puntuación de dolor HESD desde la basal hasta la W16	-3,4 (0,2)	-1,7 (0,2)	-1,7 (-2,2;- 1,3); <0,001	-3,4 (0,2)	-1,9 (0,2)	-1,6 (-2,1;- 1,3); <0,001
Cambio en la puntuación de HESD desde la basal hasta la W16	-3,0 (0,1)	-1,7 (0,2)	-1,3 (-1,7;- 0,9); <0,001	-2,9 (0,2)	-1,9 (0,2)	-1,9 (-2,4;- 1,4); <0,001
DLQI						
Cambio en la puntuación DLQI desde la basal hasta la W16	-7,6 (0,3)	-3,9 (0,4)	-3,6 (-4,5;- 2,8); <0,001	-7,0 (0,3)	-3,1 (0,3)	-3,9 (-4,7;- 3,1); <0,001
HEIS						
Cambio en la puntuación HEIS desde la basal hasta la W16	-1,46 (0,05)	-0,82 (0,08)	-0,64 (-0,83;- 0,45); <0,001	-1,45 (0,06)	-0,64 (0,08)	-0,81 (- 0,99;-0,62); <0,001
Cambio en la puntuación HEIS PDAL desde la basal hasta la W16	-1,46 (0,06)	-0,86 (0,08)	-0,60 (-0,79;- 0,40); <0,001	-1,48 (0,06)	-0,66 (0,08)	-0,82 (- 1,01;-0,62); <0,001

Tabla 4. Resultados de eficacia de la variable principal y secundarias clave del estudio DELTA FORCE

Evaluación / Puntos finales binarios	DELTA FORCE		
	Delgocitinib crema 20 mg/g Respondedores (%)	Crema vehículo Respondedores (%)	Diferencia estimada del tratamiento (IC 95%); valor p
Variable principal			
Cambio en la puntuación HECSI, Semana 12 (Media LS [EE])	-67,6 (3,4)	-51,5 (3,4)	-16,1 (-23,3 a -8,9) <0,0001
Variable secundarias clave			
HECSI-90, Semana 12 (n [%])	96 (38,6%)	65 (26,0%)	12,6% (4,3 a 20,8) 0,0027
Respondedores IGA-CHE TS, Semana 12 (n [%])	68 (27,2%)	42 (16,6%)	10,6% (3,3 a 17,9) 0,0041
Cambio en prurito según HESD, Semana 12 (Media LS [EE])	-3,0 (0,2)	-2,4 (0,2)	-0,7 (-1,1 a -0,2) 0,0051
Cambio en dolor según HESD, Semana 12 (Media LS [EE])	-2,9 (0,2)	-2,3 (0,2)	-0,6 (-1,1 a -0,1) 0,018
Área bajo la curva (AUC) de HECSI-90, Semana 24 (Media LS [EE])	49,2 (4,0)	34,9 (4,0)	14,3 (5,8 a 22,9) 0,0010
AUC de la reducción en la puntuación DLQI, Semana 24 (Media LS [EE])	1124,7 (61,4)	790,7 (62,7)	334,0 (195,7 a 472,3) <0,0001
Cambio en la puntuación HECSI, Semana 24 (Media LS [EE])	-69,6 (3,8)	-45,1 (3,8)	-24,5 (-32,6 a -16,4) <0,0001

Figura 1. Proporción de pacientes que lograron una mejoría a lo largo del tiempo de ≥ 4 puntos para el picor en el HESD y de ≥ 4 puntos para el dolor en el HESD: datos agrupados de DELTA 1 y DELTA 2.



Referencias

- ¹ Quaade AS, Simonsen AB, Halling AS, Thyssen JP, Johansen JD. Prevalence, incidence, and severity of hand eczema in the general population - A systematic review and meta-analysis. *Contact Dermatitis*. 2021 Jun;84(6):361-374.
- ² Thyssen JP, Schuttelaar MLA, Alfonso JH, Andersen KE, Angelova-Fischer I, Arents BWM, et al. Guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of hand eczema. *Contact Dermatitis*. 2022 May;86(5):357-378.
- ³ Agner T, Elsner P. Hand eczema: epidemiology, prognosis and prevention. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Jan;34 Suppl 1:4-12.
- ⁴ Mernelius S, Carlsson E, Henricson J, Lofgren S, Lindgren PE, Ehrlich R, et al. Staphylococcus aureus colonization related to severity of hand eczema. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016; 35: 1355–1361.
- ⁵ Haslund P, Bangsgaard N, Jarlov JO, Skov L, Skov R, Agner T. Staphylococcus aureus and hand eczema severity. *Br J Dermatol* 2009; 161: 772–777.
- ⁶ Armstrong A, Hahn-Pedersen J, Bartlett C, Glanville J, Thyssen JP. Economic Burden of Chronic Hand Eczema: A Review. *Am J Clin Dermatol*. 2022 May;23(3):287-300.
- ⁷ Agner T, Aalto-Korte K, Andersen KE, Foti C, Gimenez-Arnau A, Goncalo M, et al. Classification of hand eczema. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(12):2417–22.
- ⁸ Coenraads PJ. Hand eczema. *N Engl J Med*. 2012;367(19):1829–37.
- ⁹ Molin S. Pathogenesis of hand eczema. *Hautarzt*. 2019;70(10):755–9.
- ¹⁰ Ruppert L, Apfelbacher C, Molin S, Bauer A, Mahler V, Schmitt J, et al. Itching in patients with chronic hand eczema: data from the CARPE registry. *Dermatology*. 2014;229(2):146–53.
- ¹¹ Silverberg JI, Thyssen JP, Paller AS, Drucker AM, Wollenberg A, Lee KH, et al. What's in a name? Atopic dermatitis or atopic eczema, but not eczema alone. *Allergy*. 2017;72(12):2026–30.
- ¹² Voorberg AN, Loman L, Schuttelaar MLA. Prevalence and Severity of Hand Eczema in the Dutch General Population: A Cross-sectional, Questionnaire Study within the Lifelines Cohort Study. *Acta Derm Venereol*. 2022 Jan 5;102:adv00626.
- ¹³ Quaade AS, Alinaghi F, Dietz JB, Erichsen CY, Johansen JD. Chronic hand eczema: a prevalent disease in the general population associated with reduced quality of life and poor overall health measures. *Contact Dermatitis* 2023; 89: 453–63.
- ¹⁴ Sølbjerg JBK, Quaade AS, Jacobsen SB, et al. The transcriptome of hand eczema assessed by tape stripping. *Contact Dermatitis* 2022; 86: 71–79.
- ¹⁵ Voorberg AN, Niehues H, Oosterhaven JAF, et al. Vesicular hand eczema transcriptome analysis provides insights into its pathophysiology. *Exp Dermatol* 2021; 30: 1775–86.
- ¹⁶ Apfelbacher CJ, Ofenloch RF, Weisshaar E, et al. Chronic hand eczema in Germany: 5-year follow-up data from the CARPE registry. *Contact Dermatitis* 2019; 80: 45–53.
- ¹⁷ Bauer A, Brans R, Brehler R, et al. S2k guideline diagnosis, prevention, and therapy of hand eczema. *J Dtsch Dermatol Ges* 2023; 21: 1054–74.
- ¹⁸ Gittler JK, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Atopic dermatitis results in intrinsic barrier and immune abnormalities: implications for contact dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 300–13.
- ¹⁹ Angelova-Fischer I. Irritants and Skin Barrier Function. *Curr Probl Dermatol*. 2016;49:80-9.
- ²⁰ Scheinman PL, Vocanson M, Thyssen JP, et al. Contact dermatitis. *Nat Rev Dis Primers* 2021; 7: 38.
- ²¹ Ruff SMD, Engebretsen KA, Zachariae C, et al. The association between atopic dermatitis and hand eczema: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* 2018; 178: 879–88.
- ²² Apfelbacher C, Bewley A, Molin S, Fargnoli MC, Giménez-Arnau AM, Brignoli L, et al. Prevalence of Chronic Hand Eczema in adults: A cross-sectional survey of over 60,000 respondents in the general population in Canada, France, Germany, Italy, Spain, and the United Kingdom. *Br J Dermatol*. 2025 Jan 11:ljaf020.
- ²³ Elsner P, Agner T. Hand eczema: treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34 (suppl 1): 13–21.
- ²⁴ Tauber M, Lourari S, Bérard E, et al. Positive change in hand care habits using therapeutic patient education in chronic hand eczema. *Contact Dermatitis* 2020; 82: 10–17.
- ²⁵ Ficha técnica de alitretinoína (Toctino ®). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/70843/FT_70843.html [Acceso marzo 2025]
- ²⁶ Ficha técnica de delgocitinib (Anzupgo ®). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/anzupgo-epar-product-information_es.pdf [Acceso marzo 2025]
- ²⁷ Anzupgo EPAR - Public assessment report. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/anzupgo-epar-public-assessment-report_en.pdf [Acceso marzo 2025]
- ²⁸ Christoffers WA, Coenraads PJ, Svensson Å, et al. Interventions for hand eczema. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 4:



- ²⁹ Napolitano M, Potestio L, De Lucia M, Nocerino M, Fabbrocini G, Patruno C. Alitretinoin for the treatment of severe chronic eczema of the hands. *Expert Opin Pharmacother* 2022; 23: 159–67.
- ³⁰ Bissonnette R, Warren RB, Pinter A, Agner T, Gooderham M, Schuttelaar MLA, *et al*. Efficacy and safety of delgocitinib cream in adults with moderate to severe chronic hand eczema (DELTA 1 and DELTA 2): results from multicentre, randomised, controlled, double-blind, phase 3 trials. *Lancet*. 2024 Aug 3;404(10451):461-473.
- ³¹ 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). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04871711> [Acceso marzo 2025]
- ³² 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). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04872101> [Acceso marzo 2025]
- ³³ Giménez-Arnau AM, Pinter A, Sondermann W, Reguiai Z, Woolf R, Lynde C, *et al*. Efficacy and safety of topical delgocitinib cream versus oral alitretinoin capsules in adults with severe chronic hand eczema (DELTA FORCE): a 24-week, randomised, head-to-head, phase 3 trial. *Lancet*. 2025 Apr 16:S0140-6736(25)00001-7.
- ³⁴ 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. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05259722> [Acceso marzo 2025]
- ³⁵ Silverberg JI, Agner T, Baranowski K, Plohberger U, Thoning H, Arbuckle R, *et al*. Validation of the Investigator Global Assessment of Chronic Hand Eczema (IGA-CHE): a new clinician reported outcome measure of CHE severity. *Arch Dermatol Res*. 2024 Mar 20;316(4):110. doi: 10.1007/s00403-024-02818-3.
- ³⁶ de León FJ, Berbegal L, Silvestre JF. Management of Chronic Hand Eczema. *Actas Dermosifiliogr*. 2015 Sep;106(7):533-44. English, Spanish
- ³⁷ Ficha técnica tacrolimus (Protopic ®). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/02201003/FT_02201003.html [Acceso marzo 2025]
- ³⁸ Ficha técnica pimecrolimus (Elidel ®). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/65029/FT_65029.html [Acceso marzo 2025]