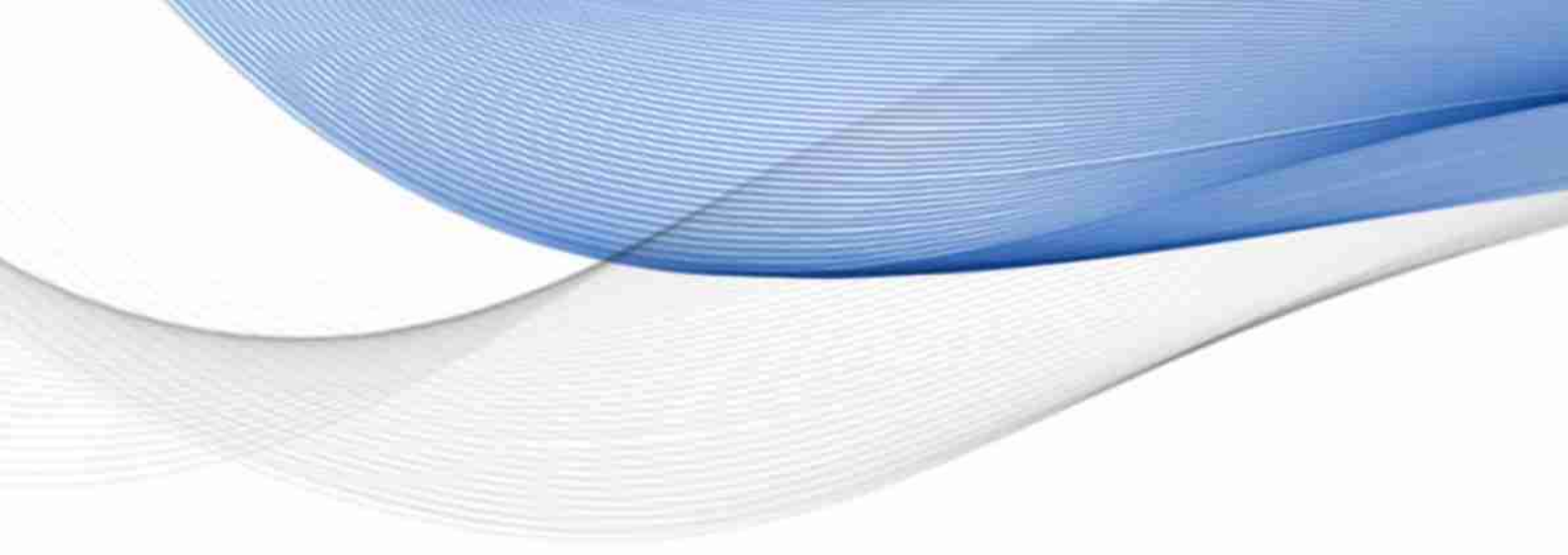




Delgocytynib (Anzupgo[®]) w leczeniu przewlekłego wyprysku rąk o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego

Analiza kliniczna

Warszawa 2026

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Wkład pracy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Konflikt interesów

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez firmę LEO Pharma Sp. z o.o. Autorzy nie zgłaszają innego rodzaju konfliktu interesów.

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z o.o.
ul. Mickiewicza 12 lok. 2A
01-517 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

LEO Pharma Sp. z o.o.
ul. Marynarska 15
02-674 Warszawa
Polska

Spis treści

Spis treści	2
Wykaz skrótów i akronimów	6
Streszczenie	8
1 Analiza problemu decyzyjnego	13
2 Cel analizy	14
3 Metodyka	16
3.1 Strategia wyszukiwania badań	16
3.2 Kryteria kwalifikacji badań	16
3.3 Strategia ekstrakcji danych	18
3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań	18
3.5 Metody syntezy danych	19
3.6 Metody porównania pośredniego	20
4 Wyniki	22
4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych	22
4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych	23
4.2.1 Charakterystyka badań włączonych do analizy	25
4.2.1.1 Metodologia badań włączonych do analizy	25
4.2.1.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań	31
4.2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach	35
4.2.1.4 Opis populacji	37
4.2.1.5 Opis punktów końcowych	44
4.3 Heterogeniczność badań	47
4.4 Analiza skuteczności	54
4.4.1 Skuteczność leczenia delgocytynibem w porównaniu z BSC	54
4.4.1.1 Skuteczność leczenia wg IGA-CHE	55
4.4.1.2 Redukcja wyniku ogólnego w skali HESD o ≥ 4 punkty	60
4.4.1.3 Redukcja świądu w skali HESD o ≥ 4 punkty	64
4.4.1.4 Redukcja bólu w skali HESD o ≥ 4 punkty	68
4.4.1.5 Poprawa wskaźnika HECSI o $\geq 90\%$	71
4.4.1.6 Poprawa wskaźnika HECSI o $\geq 75\%$	75
4.4.1.7 Procentowa zmiana wyniku HECSI	79
4.4.1.8 Zmiana wyniku DLQI	81
4.4.1.9 Zmiana wyniku HESD	82
4.4.1.10 Zmiana wyniku świądu wg HESD	84
4.4.1.11 Zmiana wyniku bólu wg HESD	85
4.4.1.12 Zmiana wyniku HEIS	87
4.4.1.13 Zmiana wyniku HEIS PDAL	88

4.4.1.14	Redukcja wyniku DLQI o ≥ 4 punkty.....	90
4.4.1.15	Odpowiedź na leczenie wg IGA-CHE	93
4.4.1.16	Wynik wskaźnika HECSI	93
4.4.2	Skuteczność leczenia delgocytynibem w porównaniu z terapią PUVA	94
4.5	Analiza bezpieczeństwa	100
4.5.1	Bezpieczeństwo leczenia delgocytynibem w porównaniu BSC.....	100
4.5.1.1	Zdarzenia niepożądane.....	101
4.5.1.2	Ciężkie zdarzenia niepożądane	106
4.5.1.3	Zdarzenia niepożądane w zależności od stopnia nasilenia	109
4.5.1.4	Zdarzenia niepożądane prawdopodobnie lub potencjalnie związane z leczeniem	112
4.5.1.5	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	114
4.5.1.6	Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania.....	117
4.5.1.7	Dodatkowe punkty końcowe	118
4.5.1.7.1	Ocena miejscowej tolerancji leczenia w zakresie maksymalnego nasilenia pieczenia lub uczucia palenia związanego ze stosowaniem badanego produktu leczniczego dokonanej przez pacjentów	118
4.5.1.7.2	Ocena miejscowej tolerancji leczenia przeprowadzanej przez badacza, odnoszącej się do podejrzenia wystąpienia miejscowej reakcji skórnej związanej ze stosowaniem badanego produktu leczniczego	120
4.5.1.8	Inne	122
4.5.2	Bezpieczeństwo delgocytynibu w porównaniu z terapią PUVA	124
4.6	Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa pochodzące ze stron internetowych EMA, FDA, URPL.....	128
5	Ograniczenia.....	130
6	Dyskusja	134
6.1	Dostępne dane i zastosowane metody	134
6.2	Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych	136
6.3	Wyniki innych analiz	144
6.3.1	Metaanalizy i przeglądy systematyczne	144
6.3.1.1	Pulleyblank 2025.....	144
7	Wnioski.....	147
8	Aneks	148
8.1	Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych	148
8.2	Strategia wyszukiwania badań pierwotnych komparatora	150
8.3	Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.....	152
8.4	Kryteria Cook'a	153
8.5	Skala NICE dla badań jednoramiennych	154
8.6	Zestawienie odrzuconych badań wtórnych.....	154
8.7	Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych	154
8.8	Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych.....	155
8.9	Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych komparatorów	157

8.10	Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych	157
8.11	Wykresy metaanaliz o heterogeniczności danych >75%	158
8.12	Przegląd systematyczny badań klinicznych komparatora	158
8.12.1	Metodyka	158
8.12.2	Wyniki przeglądu badań pierwotnych	159
8.12.3	Charakterystyka badania komparatora włączonego do analizy	161
8.12.3.1	Metodologia badania komparatora włączonego do analizy	161
8.12.3.2	Wiarygodność zakwalifikowanego badania	163
8.12.3.3	Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniu	166
8.12.3.4	Opis populacji	167
8.12.3.5	Opis punktów końcowych	169
8.12.4	Analiza skuteczności	169
8.12.5	Analiza bezpieczeństwa	170
	[Redacted]	171
	[Redacted]	171
	[Redacted]	171
	[Redacted]	174
	[Redacted]	177
	[Redacted]	178
	[Redacted]	180
	[Redacted]	182
	[Redacted]	183
	[Redacted]	184
	[Redacted]	184
	[Redacted]	187
	[Redacted]	189
	[Redacted]	190
	[Redacted]	192
	[Redacted]	193
	[Redacted]	194
8.15	Skale i kwestionariusze zastosowane w badaniach włączonych do analizy	197
8.15.1	Skala IGA-CHE	197
8.15.2	Skala HECSI	197
8.15.3	Kwestionariusz DLQI	198
8.15.4	Skala PGA	199
8.16	Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej	199
	Spis rycin	201
	Spis tabel	205

Bibliografia	212
---------------------------	------------

Wykaz skrótów i akronimów

ACA	typ analizy zgodnej z faktycznie otrzymanym leczeniem (ang. <i>as-conducted analysis</i>)
AE	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego
AUC	pole pod krzywą (ang. <i>area under the curve</i>)
AZS	atopowe zapalenie skóry
b.d.	brak danych
BSC	najlepsza opieka wspomagająca (ang. <i>best supportive care</i>)
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CCT	próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i>)
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CI	przedział ufności
DLQI	dermatologiczny wskaźnik jakości życia (ang. <i>dermatology life quality index</i>)
E	liczba zdarzeń
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FAERS	system zgłaszania zdarzeń niepożądanych (ang. <i>FDA Adverse Event Reporting System</i>)
FAS	pełny zestaw analiz (ang. <i>full analysis set</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HBV	wirus zapalenia wątroby typu B (ang. <i>hepatitis B virus</i>)
HCV	wirus zapalenia wątroby typu C (ang. <i>hepatitis C virus</i>)
HECSI	wskaźnik nasilenia wyprysku rąk (ang. <i>hand eczema severity index</i>)
HECSI-75	poprawa wyniku HECSI o co najmniej 75%
HECSI-90	poprawa wyniku HECSI o co najmniej 90%
HEIS	skala oceny wpływu wyprysku rąk na jakość życia (ang. <i>hand eczema impact scale</i>)
HESD	dziennik objawów wyprysku rąk (ang. <i>hand eczema symptom diary</i>)
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności (ang. <i>human immunodeficiency virus</i>)
HR	iloraz ryzyka (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
IGA-CHE	skala globalnej oceny badacza dla przewlekłego wyprysku rąk (ang. <i>the investigator global assessment of chronic hand eczema</i>)
INAHTA	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
IQR	rozstęp międzykwartyłowy (ang. <i>interquartile range</i>)
IQWiG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
IRTS	interaktywny system odpowiedzi (ang. <i>interactive response technology system</i>)
ITT	typ analizy zgodny z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i>)
JAK	inhibitory kinaz Janusa
LS	metoda najmniejszych kwadratów (ang. <i>least squares</i>)

M	umiarkowany (ang. <i>moderate</i>)
MD	średnia różnica (ang. <i>mean difference</i>)
mITT	zmodyfikowana populacja ITT (ang. <i>modified intention-to-treat</i>)
MS	od umiarkowanego do ciężkiego (ang. <i>moderate to severe</i>)
N	liczba pacjentów w grupie
n	liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
NA	nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i>)
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NMA	metaanaliza sieciowa (ang. <i>network meta-analysis</i>)
NNH	liczba pacjentów wymagających leczenia, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. <i>number needed to harm</i>)
NNT	liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. <i>number needed to treat</i>)
NR	nie zgłoszono (ang. <i>not reported</i>)
NRS	numeryczna skala oceny (ang. <i>numerical rating scale</i>);
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PDAL	ograniczenia codziennej aktywności w najbliższym otoczeniu (ang. <i>proximal daily activity limitations</i>)
PDE-4	fosfodiesteraza typu 4
PGA	ogólna ocena lekarza (ang. <i>physician global assessment</i>)
PICOS	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, badania (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study</i>)
PP	typ analizy zgodny z protokołem (ang. <i>per protocol</i>)
pRCT	pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i>)
PUVA	rodzaj fotochemioterapii łączący doustne lub miejscowe podanie psoralenów z naświetlaniem skóry promieniami UVA (ang. <i>Psoralen Ultra-Violet A</i>)
PYO	osobolata obserwacji pacjentów (ang. <i>patient years of observation</i>)
R	częstość zdarzeń obliczona jako $(E/PYO) \times 100$
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
RWE	badania rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. <i>real-world evidence</i>)
S	ciężki (ang. <i>severe</i>)
SAS	zestaw analiz bezpieczeństwa (ang. <i>safety analysis set</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SE	błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>),
TCS	miejscowe glikokortykosteroidy (ang. <i>topical corticosteroids</i>)

Streszczenie

Tło kliniczne

Wyprysk rąk jest jednym z najczęstszych rodzajów egzemy. Może być on zlokalizowany w dowolnym miejscu na dłoniach i nadgarstkach. Główne objawy to sucha, swędząca skóra, która jest czerwona lub ciemniejsza niż otaczająca ją skóra. Inne objawy obejmują pękanie naskórka, bolesność i krwawienie. W niektórych przypadkach mogą pojawić się pęcherze. Wyprysk rąk uznaje się za przewlekły, jeśli trwa dłużej niż 3 miesiące lub nawraca dwa lub więcej razy w roku. Im dłużej się utrzymuje, tym silniejsza jest jego tendencja do stawania się przewlekłym, nawet po wycofaniu czynników sprawczych.

Zgodnie z wytycznymi *European Society of Contact Dermatitis* z 2022 roku, w leczeniu wyprysku rąk kluczowe znaczenie ma identyfikacja i eliminacja czynników wywołujących oraz działania profilaktyczne. Rozpoznanie zapalenia skóry rąk wymaga dokładnej diagnostyki, obejmującej szczegółowy wywiad z pacjentem, ocenę objawów klinicznych oraz identyfikację czynników predysponujących i wyzwalających, w tym atopii. W uzasadnionych przypadkach zaleca się wykonanie testów płatkowych. Podstawą leczenia wyprysku rąk pozostaje regularne stosowanie emolientów i preparatów ochronnych, co wynika z istotnej roli zaburzeń bariery naskórkowej w patogenezie choroby. Ponadto unikanie alergenów oraz czynników drażniących ma zasadnicze znaczenie dla ograniczenia częstości i nasilenia zaostrzeń. Wymienione elementy stanowią fundament kompleksowego postępowania terapeutycznego, które w zależności od nasilenia zmian może być uzupełnione o leczenie przeciwzapalne, w tym terapię miejscową lub ogólną.

Należy zaznaczyć, że wyprysk rąk wiąże się z obniżoną jakością życia związaną ze zdrowiem, znacznymi kosztami indywidualnymi i społecznymi, zwolnieniami lekarskimi oraz może skutkować zmianą pracy.

Cel opracowania

Celem niniejszej analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa delgocytyribu (Anzupgo®) w leczeniu przewlekłego wyprysku rąk o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych pacjentów, u których działanie miejscowo stosowanych kortykosteroidów jest niewystarczające lub nieodpowiednie.

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny skuteczności i bezpieczeństwa sparsentanu oraz losartanu w bazach MEDLINE, EMBASE i Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień oraz rejestrów badań klinicznych. Poszukiwano badań kontrolowanych z randomizacją, badań obserwacyjnych oraz badań wtórnych spełniających predefiniowane kryteria. Ocenę wiarygodności badań pierwotnych przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Handbook. W przypadku badań jednoramiennych, ich jakość oceniano za pomocą skali NICE.

Przegląd systematyczny przeprowadzono zgodnie z zaleceniami Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA) AOTMiT z 2016 roku oraz wymaganiami do analiz zawartymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku. Wyszukiwanie, selekcja oraz ocena jakości badań były prowadzone niezależnie przez dwie osoby. Wyekstrahowane dane zostały poddane syntezie jakościowej, a następnie ilościowej.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego, do dnia 23.01.2026 zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej dwa randomizowane badania kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa delgocytyribu w leczeniu przewlekłego wyprysku rąk (DELTA 1, DELTA 2), jedno jednoramienne badanie przedstawiające wyniki z dłuższego czasu obserwacji (DELTA 3) oraz jedno randomizowane badanie kliniczne komparatora, tj.: fotochemioterapia PUVA w leczeniu ciężkiego

wyprysku rąk (ALPHA).

Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Skuteczność i bezpieczeństwo delgocytynibu w leczeniu przewlekłego wyprysku rąk o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego oceniano w porównaniu z podłożem kremowym bez substancji czynnej, które w badaniach DELTA 1 i DELTA 2 pełniło rolę komparatora i odpowiadało najlepszej opiece wspomagającej (BSC) (zgodnie z komparatorem przyjętym w PICO). W badaniach DELTA 1 i DELTA 2 pacjenci w wyniku randomizacji (2:1) zostali przydzieleni do jednej z dwóch grup otrzymujących delgocytynib w dawce 20 mg/g lub podłoże kremowe bez substancji czynnej, dwa razy dziennie w około 12-godzinnych odstępach. Cienką warstwę kremów nakładano przez 16 tygodni na obszary objęte przewlekłym wypryskiem rąk. Badanie DELTA 3 było jednoramienne, w którym pacjenci z wynikiem IGA-CHE równym 0 (skóra czysta) lub 1 (prawie czysta) w punkcie wyjściowym (dzień 1) nie otrzymywali leczenia badaną interwencją, z kolei pacjenci z wynikiem IGA-CHE ≥ 2 kontynuowali terapię kremem zawierającym delgocytynib do momentu uzyskania wyniku IGA-CHE 0 lub 1.

Skuteczność w badaniach DELTA 1 i DELTA 2 oceniano w pełnym zestawie analiz (FAS), obejmującym wszystkich losowo przydzielonych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leczenia.

Bezpieczeństwo delgocytynibu w badaniach DELTA 1 i DELTA 2 oceniono w zestawie analiz bezpieczeństwa (SAS), obejmującym wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę analizowanej terapii. W badaniu DELTA 3 analizę przeprowadzono w populacji bezpieczeństwa (ang. *safety population*), obejmującej wszystkich pacjentów włączonych do badania.

Skuteczność delgocytynibu w porównaniu z BSC (analiza bezpośrednia)

Na podstawie badań DELTA 1 i DELTA 2 wykazano, że leczenie delgocytynibem w porównaniu do BSC w populacji pacjentów z przewlekłym wypryskiem rąk o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim wiąże się z:

- **istotnie statystycznie większym zmniejszeniem ogólnego nasilenia zmian chorobowych, ocenianego przez badacza za pomocą skali IGA-CHE**, z wyższym odsetkiem pacjentów osiągających sukces terapeutyczny od 4. tygodnia leczenia (OR=2,53; 95%CI: 1,55; 4,14; $p<0,001$) i utrzymującym się przez cały 16-tygodniowy okres obserwacji (OR=3,47; 95%CI: 1,43; 8,42; $p=0,006$);
- **istotnie statystycznie większym zmniejszeniem nasilenia świądu oraz bólu związanego z chorobą, ocenianych za pomocą odpowiednich podskal HESD i utrzymujących się do 16 tygodnia** (odpowiednio: OR=3,27; 95%CI: 2,39; 4,45; $p<0,001$; OR=2,85; 95%CI: 2,09; 3,89; $p<0,001$);
- **istotnie statystycznie większym zmniejszeniem nasilenia objawów klinicznych, mierzonego za pomocą całkowitego wyniku HESD, z efektami utrzymującymi się do 16. tygodnia** (OR=2,90; 95%CI: 2,13; 3,95; $p<0,001$);
- **istotnie statystycznie większym zmniejszeniem nasilenia i rozległości zmian skórnych rąk do 16. tygodnia, ocenianych wskaźnikiem HECSI, zarówno w zakresie osiągnięcia wysokich**

progów odpowiedzi klinicznej (HECSI-90 i HECSI-75) (odpowiednio: OR=3,66; 95%CI: 2,47; 5,42; $p<0,001$; OR=3,69; 95%CI: 2,71; 5,04; $p<0,001$) jak i średniej procentowej redukcji wartości tego wskaźnika w porównaniu z grupą kontrolną (MD=-40,73; 95%CI: -48,61; -32,84; $p<0,001$);

- **istotnie statystycznie większą poprawą jakości życia pacjentów, mierzoną wskaźnikiem DLQI**, zarówno pod względem większej średniej poprawy wyniku (MD= -3,78; 95%CI: -4,53; -3,04; $p<0,001$) jak i wyższego odsetka pacjentów osiągających klinicznie istotną poprawę jakości życia (redukcja ≥ 4 punkty) (OR=3,00; 95%CI: 2,24; 4,00; $p<0,001$);
- **istotnie statystycznie większym zmniejszeniem nasilenia objawów choroby, ocenianych za pomocą podskali HESD** (MD= -1,75; 95%CI: -2,06; -1,44; $p<0,001$);
- **istotnie statystycznie większym zmniejszeniem nasilenia świądu, ocenianego za pomocą podskali HESD** (MD= -1,85; 95%CI: -2,24; -1,46; $p<0,001$);
- **istotnie statystycznie większym zmniejszeniem nasilenia bólu, ocenianego za pomocą podskali HESD** (MD= -1,80; 95%CI: -2,19; -1,41; $p<0,001$);
- **istotnie statystycznie większym zmniejszeniem nasilenia objawów choroby, ocenianych za pomocą wskaźnika HEIS** (MD= -0,75; 95%CI: -0,95; -0,55; $p<0,001$);
- **istotnie statystycznie większym zmniejszeniem nasilenia objawów choroby, ocenianych za pomocą wskaźnika HEIS PDAL** (MD= -0,70; 95%CI: -0,90; -0,50; $p<0,001$).

W jednoramiennym badaniu DELTA 3, obejmującym dłuższy okres obserwacji, skuteczność leczenia delgocytynibem oceniana według skali IGA-CHE pozostawała stabilna do 36. tygodnia u pacjentów wcześniej leczonych aktywnym lekiem. U pacjentów, którzy w badaniach pierwotnych otrzymywali BSC (w badaniach klinicznych DELTA 1 i DELTA 2 odpowiadało to podłożu kremowemu bez substancji czynnej), początkowy odsetek odpowiedzi był niższy, jednak stopniowo wzrastał osiągając w 36. tygodniu poziom porównywalny z grupą aktywnie leczoną, co wskazuje na utrzymywanie się skuteczności leczenia w długim okresie, niezależnie od wcześniejszego schematu terapii.

Drugorzędowymi punktami końcowymi badania DELTA 3 były odpowiednio wskaźniki HECSI-90 i HECSI-75 w 36. tygodniu obserwacji, przy czym odsetek pacjentów osiągających te poziomy poprawy pozostawał stabilny w grupie wcześniej leczonej delgocytynibem oraz stopniowo wzrastał wśród pacjentów pierwotnie otrzymujących BSC.

Analiza odpowiedzi według skali IGA-CHE wykazała, że wśród pacjentów, którzy uzyskali remisję w badaniach DELTA 1 oraz DELTA 2 i przeszli do badania DELTA 3 z wynikiem 0/1, większość wznowiła leczenie po przerwie, a mediana czasu do ponownej odpowiedzi wynosiła 8 tygodni. Do końca obserwacji ponowną remisję osiągnęło 80,7% pacjentów. Z kolei wśród osób bez wcześniejszej odpowiedzi, co najmniej jednorazową poprawę do poziomu IGA-CHE 0/1 uzyskało 48,1% pacjentów wcześniej leczonych delgocytynibem oraz 54,4% pacjentów z grupy wcześniejszego BSC.

Długoterminowa analiza wskaźnika HECSI wykazała, że u wszystkich pacjentów obserwowano stopniowe zmniejszanie się wartości HECSI w ciągu pierwszych 16 tygodni leczenia, po czym wyniki pozostawały stabilne do 36. tygodnia obserwacji.



[REDACTED]

Bezpieczeństwo delgocytynibu w porównaniu z BSC (analiza bezpośrednia)

Leczenie delgocytynibem wiązało się z mniejszą częstością występowania zdarzeń niepożądanych.

Wśród zdarzeń niepożądanych ogółem, najczęściej odnotowywano COVID-19 i zapalenie nosogardła. Skumulowana analiza badań DELTA 1 i DELTA 2 wykazała istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia zapalenia skóry rąk w grupie delgocytynibu w porównaniu z BSC (RR=0,15; 95%CI: 0,05; 0,47; p=0,001). W badaniu DELTA 3 stwierdzono istotnie statystycznie niższe ryzyko wystąpienia wyprysku u pacjentów wcześniej leczonych delgocytynibem w porównaniu z osobami wcześniej otrzymującymi BSC (RR=0,22; 95%CI: 0,09; 0,53; p=0,001).

Częstość ciężkich zdarzeń niepożądanych była porównywalna pomiędzy grupami w DELTA 1 i DELTA 2 (1,7% vs 1,9%). W długoterminowej obserwacji w DELTA 3 co najmniej jedno ciężkie zdarzenie niepożądane wystąpiło u 3,4% pacjentów wcześniej leczonych delgocytynibem oraz u 3,3% pacjentów wcześniej otrzymujących BSC. We wszystkich badaniach dominowały zdarzenia o nasileniu łagodnym, bez istotnych różnic pomiędzy analizowanymi podgrupami.

W badaniu DELTA 1 leczenie delgocytynibem wiązało się z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia zdarzeń prawdopodobnie lub potencjalnie związanych z leczeniem w porównaniu z BSC (RR=0,46; 95%CI: 0,21; 0,99; p=0,046). W analizie skumulowanej nie wykazano istotnych różnic. W badaniu DELTA 3 wcześniejsze leczenie delgocytynibem wiązało się z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia takich zdarzeń w porównaniu z wcześniejszą grupą kontrolną (RR=0,34; 95%CI: 0,16; 0,72; p=0,005).

W badaniach DELTA 1 i DELTA 2 zdarzenia niepożądane, które prowadziły do przerwania leczenia **istotnie statystycznie częściej występowały u pacjentów wcześniej otrzymujących BSC** (RR=0,14; 95%CI: 0,04; 0,49; p=0,002). W odniesieniu do dłuższego czasu obserwacji wcześniejsze leczenie delgocytynibem wiązało się z **istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia** jakiegokolwiek AE prowadzącego do przerwania leczenia (RR=0,17; 95%CI: 0,03; 0,88; p=0,035).

Zgodnie z oceną pacjentów oraz badaczy dotyczącą miejscowej tolerancji leczenia, badany produkt leczniczy był dobrze tolerowany, a w obu ramionach leczenia obserwowano stopniową poprawę wyników tolerancji w trakcie 16-tygodniowego okresu terapii.

W badaniu DELTA 3 zdarzenia niepożądane analizowano również z uwzględnieniem ich następstw klinicznych (tj. wyniku końcowego zdarzenia) oraz działań podejmowanych w związku z ich wystąpieniem, takich jak modyfikacja dawki lub przerwanie leczenia. Wśród powyższych zdarzeń niepożądanych odnotowano **istotnie statystycznie mniejsze ryzyko zaprzestania leczenia** wśród pacjentów, którzy wcześniej przyjmowali delgocytynib (RR=0,17; 95%CI: 0,03; 0,88; p=0,035).

[illegible]

Wnioski

W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym wykazano, że zastosowanie delgocytynibu u pacjentów z umiarkowanym bądź ciężkim przewlekłym wypryskiem rąk wiąże się ze statystycznie istotną poprawą nasilenia zmian chorobowych, ocenianą za pomocą skali IGA-CHE, wyrażoną wyższym odsetkiem pacjentów osiągających sukces terapeutyczny, przy czym przewaga nad grupą kontrolną była widoczna od 4. tygodnia terapii i utrzymywała się do 16. tygodnia leczenia. Ponadto leczenie delgocytynibem prowadziło do istotnego zmniejszenia nasilenia objawów choroby, w tym świądu i bólu, ocenianych za pomocą skali HESD. Zastosowanie delgocytynibu wiązało się również z istotną statystycznie poprawą nasilenia i rozległości zmian skórnych rąk, ocenianych wskaźnikiem HECSI, zarówno w zakresie osiągania wysokich progów odpowiedzi klinicznej (HECSI-75 i HECSI-90) jak i średniej procentowej redukcji nasilenia zmian w porównaniu z grupą kontrolną. Dodatkowo terapia delgocytynibem istotnie poprawiała jakość życia pacjentów mierzoną wskaźnikiem DLQI. Wyniki badań wskazują także na utrzymywanie się efektu terapeutycznego po dłuższym czasie obserwacji oraz możliwość ponownego uzyskania odpowiedzi klinicznej po przerwie w terapii.

Profil bezpieczeństwa leczenia delgocytynibem był możliwy do kontrolowania. W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym wykazano, że stosowanie delgocytynibu u pacjentów z umiarkowanym bądź ciężkim przewlekłym wypryskiem rąk charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa i tolerancji. Leczenie delgocytynibem wiązało się z mniejszą częstością występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, w tym istotnie statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia zapalenia skóry rąk i wyprysku, zarówno w krótkoterminowej analizie jak i w dłuższym okresie obserwacji. Częstość ciężkich zdarzeń niepożądanych była niska i porównywalna pomiędzy analizowanymi grupami. Wśród odnotowywanych zdarzeń dominowały zdarzenia o nasileniu łagodnym, bez istotnych różnic pomiędzy analizowanymi populacjami. Ponadto leczenie delgocytynibem wiązało się z mniejszym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie lub potencjalnie związanych z leczeniem oraz z istotnie statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia zdarzeń prowadzących do przerwania terapii, zarówno w analizie krótkoterminowej jak i długoterminowej.



Włączenie delgocytynibu do praktyki klinicznej jako kolejnej opcji terapeutycznej w leczeniu umiarkowanego i ciężkiego przewlekłego wyprysku rąk u pacjentów, u których miejscowo stosowane kortykosteroidy nie zapewniają wystarczającej skuteczności lub nie mogą być stosowane, poszerza dostępne możliwości leczenia w tej populacji oraz umożliwia indywidualizację terapii w zależności od potrzeb pacjentów.

1 Analiza problemu decyzyjnego

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego wraz z przeglądem dostępnych wskaźników epidemiologicznych, docelowej populacji, analizowanej interwencji oraz technologii opcjonalnych z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania zawiera oddzielny dokument Analiza problemu decyzyjnego (APD).

2 Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa delgocytynibu (Anzupgo®) w leczeniu przewlekłego wyprysku rąk o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim u dorosłych pacjentów, u których działanie miejscowo stosowanych kortykosteroidów jest niewystarczające lub nieodpowiednie. Poniższa tabela zawiera szczegółowy opis celu analizy przedstawiony wg schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*).

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli z przewlekłym wypryskiem rąk o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, u których stosowanie miejscowych kortykosteroidów jest niewystarczające lub nieodpowiednie
Interwencja (I)	Delgocytynib (Anzupgo®), w dawkowaniu zgodnym z zapisami w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL)
Komparator (C)	- fotokemioterapia PUVA; - najlepsza opieka wspomagająca (ang. <i>best supportive care, BSC</i>)
Efekty zdrowotne (O)	<u>Skuteczność:</u> - skuteczność leczenia wyrażona w skali IGA-CHE, - redukcja wyniku ogólnego w skali HESD, - redukcja bólu w skali HESD, - redukcja świądu w skali HESD, - poprawa wskaźnika HECSI o $\geq 90\%$, - poprawa wskaźnika HECSI o $\geq 75\%$, - procentowa zmiana wyniku HECSI, - zmiana wyniku DLQI, - zmiana wyniku HESD, - zmiana wyniku świądu wg HESD, - zmiana wyniku bólu wg HESD, - zmiana wyniku HEIS, - zmiana wyniku HEIS PDAL, - redukcja wyniku DLQI. <u>Bezpieczeństwo:</u> - raportowane w badaniach zdarzenia niepożądane.
Typ badań (S)	- badania randomizowane z grupą kontrolną, - badania kliniczne bez randomizacji, - badania wtórne.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla populacji osób dorosłych jest tożsame ze wskazaniem rejestracyjnym. Wnioskuje się o stosowanie delgocytynibu u pacjentów z przewlekłym wypryskiem rąk o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, u których działanie miejscowo stosowanych kortykosteroidów jest niewystarczające lub nieodpowiednie.

Analizowaną technologią wnioskowaną jest zastosowanie produktu leczniczego Anzupgo® (delgocytynib) jako terapii stosowanej w II linii leczenia, w dawkowaniu zgodnym z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL). Szczegółowe informacje dotyczące preparatu Anzupgo® (tj. mechanizm działania, dawkowanie, sposób podania, działania niepożądane) przedstawiono w dokumencie Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).

Wyboru komparatorów dla analizowanej terapii dokonano w oparciu o aktualną sytuację refundacyjną w Polsce, stosowaną w Polsce praktykę kliniczną oraz krajowe i światowe wytyczne postępowania klinicznego. Obecnie w Polsce nie ma dostępnych opcji terapeutycznych, które byłyby finansowane w leczeniu przewlekłego wyprysku rąk (Obwieszczenie MZ 2026).

Najbardziej odpowiednim komparatorem, z którym można porównać produkt leczniczy Anzupgo® (delgocytynib) w ramach wnioskowanego wskazania wydają się być fotochemioterapia PUVA oraz najlepsza opieka wspomagająca (ang. *best supportive care*, BSC), która w analizie klinicznej jest reprezentowana przez stosowanie podłoża kremowego (ang. *vehicle*) bez substancji czynnej.

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w dokumencie Analiza Problemu Decyzyjnego.

Do ocenianych punktów końcowych dotyczących skuteczności leczenia delgocytynibem w niniejszej analizie będą należeć: skuteczność leczenia wyrażona w skali IGA-CHE, redukcja wyniku ogólnego w skali HESD, redukcja bólu wyrażona w skali HESD, redukcja świądu wyrażona w skali HESD, poprawa wskaźnika HECSI o $\geq 90\%$ i $\geq 75\%$, procentowa zmiana wyniku HECSI, zmiana wyniku: DLQI, HESD, HEIS, HEIS PDAL, zmiana wyniku świądu i bólu wg HESD oraz redukcja wyniku DLQI. W ramach analizy bezpieczeństwa oceniane będą wszystkie zdarzenia niepożądane raportowane w danym badaniu.

Do analizowanych typów badań należą: badania pierwotne tj. badania kliniczne, badania obserwacyjne oraz opracowania wtórne.

3 Metodyka

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego dotyczącego badań pierwotnych oraz wtórnych delgocytynibu (Anzupgo®) w leczeniu przewlekłego wyprysku rąk o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u osób dorosłych.

3.1 Strategia wyszukiwania badań

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem badań pierwotnych oraz wtórnych (przeглядów systematycznych i metaanaliz) dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa delgocytynibu w leczeniu przewlekłego wyprysku rąk.

- Medline (PubMed): do 23.01.2026,
- EMBASE (Embase.com): do 23.01.2026,
- Cochrane Library: do 23.01.2026.

Następujące bazy danych przeszukiwano pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- *Center for Reviews and Dissemination*,
- strony agencji oceny technologii medycznych i organizacji zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), w tym
 - NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
 - IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*),
 - CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
 - HAS (*Haute Autorité de Santé*),
 - PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień,
- rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu), w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych,
- wyszukiwarek internetowych.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza (■■■■), a następnie sprawdzona przez drugiego (■■■■). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (aneks 8.1). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (■■■■). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. Pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej przez dwóch autorów (■■■■).

3.2 Kryteria kwalifikacji badań

Badania włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały kryteria włączenia, wymienione w poniższej tabeli.

Do przeglądu badań wtórnych kwalifikowano przeglądy systematyczne (spełniające co najmniej 4 spośród 5 kryteriów Cook’a: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badania (aneks 8.4) , a także pod warunkiem, iż miały zdefiniowane źródła danych oraz strategie wyszukiwania w co najmniej 2 bazach danych), w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo delgocytynibu w leczeniu przewlekłego wyprysku rąk o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim.

Tab. 2. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Dorośli z przewlekłym wypryskiem rąk o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, u których stosowanie miejscowych kortykosteroidów jest niewystarczające lub nieodpowiednie	Niespełnienie kryteriów włączenia
Interwencja	Delgocytynib (Anzupgo®), w dawkowaniu zgodnym z zapisami w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL)	Niespełnienie kryteriów włączenia
Komparator	- fotokemioterapia PUVA; - najlepsza opieka wspomagająca (ang. <i>best supportive care</i>, BSC)	Inne komparatory (wyjątek stanowią komparatory, które umożliwią przeprowadzenia porównania pośredniego pomiędzy delgocytynibem a PUVA)
Punkty końcowe	<u>Skuteczność:</u> - skuteczność leczenia wyrażona w skali IGA-CHE, - redukcja wyniku ogólnego w skali HESD, - redukcja bólu w skali HESD, - redukcja świądu w skali HESD, - poprawa wskaźnika HECSI o $\geq 90\%$, - poprawa wskaźnika HECSI o $\geq 75\%$, - procentowa zmiana wyniku HECSI, - zmiana wyniku DLQI, - zmiana wyniku HESD, - zmiana wyniku świądu wg HESD, - zmiana wyniku bólu wg HESD, - zmiana wyniku HEIS, - zmiana wyniku HEIS PDAL, - redukcja wyniku DLQI. <u>Bezpieczeństwo:</u> - raportowane w badaniach zdarzenia niepożądane.	Doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia
Typ badań	- prospektywne, kontrolowane badania kliniczne fazy III z randomizacją, przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych, - badania kliniczne bez randomizacji, - badania kliniczne jednoramienne, - badania dotyczące efektywności praktycznej (pragmatyczne próby kliniczne z randomizacją, badania obserwacyjne, rejestry pacjentów), - przeglądy systematyczne	- prace przeglądowe i poglądowe, - opisy przypadków, opisy serii przypadków, - przeglądy niesystematyczne

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Stan publikacji	Badania opublikowane w formie pełnotekstowej oraz w przypadku RCT fazy III wyniki prezentowane w postaci abstraktów konferencyjnych, dostarczające informacji o skuteczności i bezpieczeństwie leczenia	• raporty badań klinicznych, • listy do redakcji, • doniesienia konferencyjne, • wersja edytorska artykułu.
Inne kryteria	Publikacje w języku angielskim i polskim	Publikacje w innych językach niż angielski i polski

3.3 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych przy użyciu przygotowanego uprzednio formularza przez jednego z autorów opracowania (■■■■), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego badacza (■■■■), pod kątem dokładności. Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki zdrowotne,
- działania niepożądane.

3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań

Przeprowadzono ocenę jakości badań włączonych do analizy w celu określenia ich wiarygodności wewnętrznej i zewnętrznej. W ramach oceny rozważano kwestie takie jak:

- metodyka poszczególnych badań,
- ryzyko błędu systematycznego,
- spójność między wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu,
- stopnia w jakim wyniki z badań można uogólnić na populację objętą wnioskiem (AOT-MiT 2016).

Wiarygodność randomizowanych badań klinicznych oceniono przy użyciu procedury oceny ryzyka błędu systematycznego (aneks 8.3) opisanej w podręczniku *Cochrane* (Cochrane Handbook).

Prace oceniano także pod kątem:

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,
- odsetka pacjentów, którzy nie ukończyli badania,
- populacji, w której analizowane były wyniki badania (ITT, ACA, PP),
- udziału sponsora,

- hipotezy zerowej (*superiority, non-inferiority, equivalent*).

Badania kwalifikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTMiT z 2016 roku (Tab. 3).

Tab. 3. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii wg Wytycznych Przeprowadzenia Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016).

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
	IID	Badanie jednoramienne.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim).
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania).
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów.

3.5 Metody syntezy danych

Wyniki badań (dane liczbowe: liczby pacjentów, odsetki pacjentów, średnie wartości, wartości odchylenia standardowego, współczynniki istotności statystycznej) prezentowano za pierwotnymi publikacjami. Tam, gdzie to było możliwe, brakujące wartości współczynników istotności statystycznej doliczano za pomocą dokładnego testu Fishera dla zmiennych dychotomicznych.

W odniesieniu do zmiennych dychotomicznych obliczano ryzyko względne (ang. *relative risk*, RR) oraz różnicę ryzyka (ang. *risk difference*, RD). W przypadku uzyskania istotnego statystycznie wyniku oraz jeżeli badania charakteryzowałyby się identycznym okresem obserwacji obliczano liczbę pacjentów wymagających leczenia, aby uzyskać dodatkowy korzystny punkt

końcowy lub uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *number needed to treat*, NNT lub ang. *number needed to harm*, NNH). W odniesieniu do zmiennych typu czas do wystąpienia (ang. *time to event*) w analizie skuteczności przedstawiano wyniki opublikowane w postaci ilorazu ryzyka (ang. *hazard ratio*, HR), wraz z 95% przedziałem ufności.

W przypadku zmiennych ciągłych średnią różnicę (ang. *mean difference*, MD) obliczano na podstawie dostępnych danych. W przypadku, gdy w badaniach brakowało informacji o odchyleniu standardowym (ang. *standard deviation*, SD), a podane były wartości błędu standardowego (ang. *standard error*, SE), wartość SD obliczano na podstawie wzoru:

$$SD = SE\sqrt{N},$$

gdzie:

SE - błąd standardowy,

N – liczebność populacji.

W sytuacjach, w których raportowano wartości średniej LS wraz z SE, do analiz wykorzystano dostępne dane skorygowane, przyjmując powyższy sposób estymacji odchyłeń standardowych.

W sytuacji, gdy dany punkt końcowy był oceniany w więcej niż jednym badaniu klinicznym, przeprowadzano metaanalizę skuteczności lub bezpieczeństwa zgodnie z zaleceniami QUOROM. Z założenia stosowano model z efektami stałymi (ang. *fixed effect*). W sytuacji, gdy porównywane badania charakteryzowałyby się dużą heterogenicznością ($I^2 > 50\%$), stosowano model z efektami losowymi (ang. *random effect*). Niejednorodność $I^2 > 75\%$ świadczy o bardzo dużej heterogeniczności, wynik takiej analizy należy interpretować z zachowaniem szczególnej ostrożności. Dla danych o bardzo dużej heterogeniczności metaanalizy przedstawiano w aneksie 8.11 w celach poglądowych.

Dane analizowano przy pomocy Microsoft Excel (Microsoft 365) oraz programu RevMan wersja 5.4.

3.6 Metody porównania pośredniego

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych AOTMiT, w przypadku braku odpowiednich badań bezpośrednio porównujących technologię ocenianą i komparator, zaleca się przeprowadzenie porównania pośredniego. Porównanie pośrednie powinno zostać przeprowadzone z zastosowaniem metod skorygowanych o wynik grupy kontrolnej, np. metodą Buchera, porównania sieciowego metodą Bayesa, metaanalizy sieciowej metodą Lumley'a lub metaregresji (AOTMiT 2016).

[Redacted text block containing multiple paragraphs of information, likely clinical trial details or patient data.]

4 Wyniki

4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych

Do dnia 23.01.2026 nie odnaleziono pełnotekstowych przeglądów systematycznych i metaanaliz dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa delgocytynibu w porównaniu z BSC lub z fotochemioterapią PUVA w leczeniu przewlekłego wyprysku rąk o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim.

Wykluczone badania wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione w aneksie 8.5.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono plakat: Pulleyblank 2025, którego celem było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa delgocytynibu, alitretynoiny oraz terapii PUVA wśród pacjentów z przewlekłym wypryskiem rąk o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Ze względu na niespełnienie kryteriów włączenia do analizy klinicznej plakat ten nie został opisany w części głównej, ale omówiono go w części dyskusyjnej w rozdziale 6.3.

4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania badań delgocytynibu w leczeniu przewlekłego wyprysku rąk u osób dorosłych oceniono pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Wykluczano publikacje napisane w językach innych niż polski i angielski.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. Pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej przez dwie osoby ().

Do dnia 23.01.2026 zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej 3 randomizowane badania kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa delgocytynibu w leczeniu przewlekłego wyprysku rąk, opisane w:

- 3 artykułach z czasopism recenzowanych - Bissonnette 2024, Bauer 2025 (publikacje dotyczące badań DELTA 1 i DELTA 2), Gooderham 2025 (publikacja dotycząca badania DELTA 3);
- 3 rejestrach badań klinicznych - NCT04871711 (DELTA 1), NCT04872101 (DELTA 2), NCT04949841 (DELTA 3).

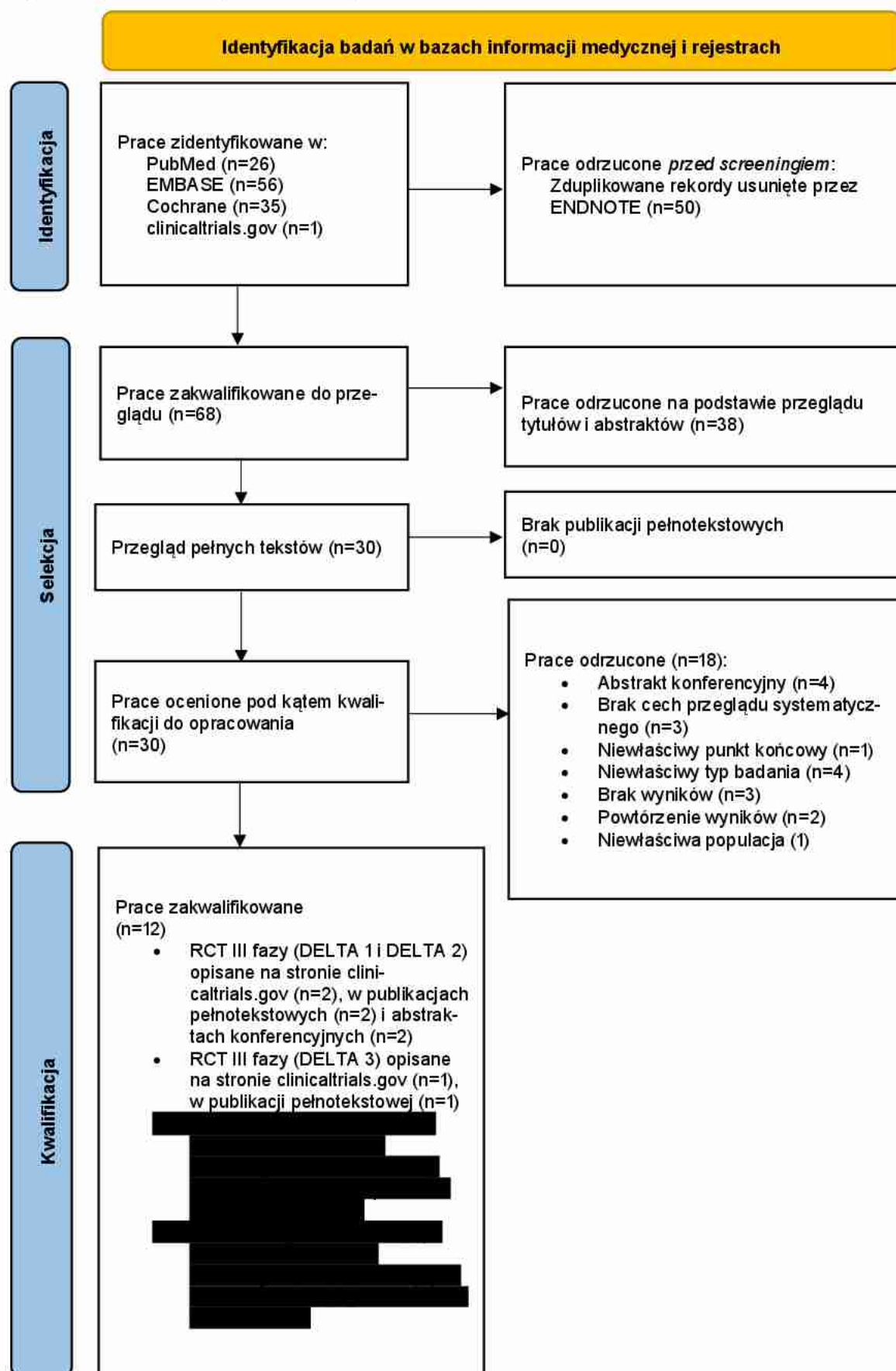
[REDACTED]

[REDACTED]

W trakcie przeglądu systematycznego odnaleziono również 2 abstrakty konferencyjne (Bauer 2024, Schuttelaar 2024), przedstawiające skumulowane wyniki dla wybranych punktów końcowych z badań DELTA 1 i DELTA 2.

Badanie pierwotne zakwalifikowane do analizy zestawiono w aneksie 8.7, z kolei badania wykluczone wraz z powodem odrzucenia w aneksie 8.8.

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i wtórnych włączonych do opracowania (PRISMA 2020).



4.2.1 Charakterystyka badań włączonych do analizy

4.2.1.1 Metodologia badań włączonych do analizy

DELTA 1

Badanie DELTA 1 było randomizowanym, kontrolowanym, podwójnie zaślepionym badaniem klinicznym III fazy, w którym porównano skuteczność kremu z dodatkiem delgocytynibu z podłożem kremowym (ang. *vehicle*) bez substancji czynnej. W analizie klinicznej komparator ten traktowany jest jako reprezentacja najlepszej opieki wspomagającej (BSC).

Populację stanowili dorośli pacjenci z umiarkowanym lub ciężkim przewlekłym wypryskiem rąk, określonym na podstawie zmodyfikowanej skali *Investigator's Global Assessment for Chronic Hand Eczema* (IGA-CHE) (wynik 3 lub 4 w 5-punktowej skali: 0 - brak zmian, 1 - prawie brak zmian, 2 - łagodny, 3 - umiarkowany, 4 - ciężki). Pacjenci musieli mieć w wywiadzie (w ciągu 1 roku przed badaniem przesiewowym) niewystarczającą odpowiedź na leczenie miejscowymi kortykosteroidami lub udokumentowane przeciwwskazania medyczne do ich stosowania, zgodnie z oceną badacza. Ponadto do badania włączano pacjentów, którzy w punkcie wyjściowym uzyskali wynik co najmniej 4 punktów w skali nasilenia świądu ocenianego za pomocą *Hand Eczema Symptom Diary* (HESD). Z badania wykluczano pacjentów wcześniej leczonych ogólnoustrojowymi lub miejscowymi inhibitorami JAK oraz pacjentów, u których współistniały inne choroby skóry rąk. Badanie przeprowadzono w 54 ośrodkach w Ameryce Północnej i Europie. Należy dodać, że badanie to było realizowane również w Polsce.

W ramach badania DELTA 1, pacjenci w wyniku randomizacji (2:1) zostali przydzieleni do jednej z dwóch grup otrzymujących w trakcie terapii delgocytynib w dawce 20 mg/g lub podłoże kremowe bez dodatku substancji czynnej (reprezentujące w analizie klinicznej BSC), dwa razy na dobę w około 12-godzinnych odstępach. Cienką warstwę kremów nakładano przez 16 tygodni na obszary objęte przewlekłym wypryskiem rąk. Stężenie delgocytynibu w kremie zostało wybrane na podstawie wyników badania fazy IIb oceniającego zależność dawka-odpowiedź, które zostało omówione w aneksie 8.14. Pierwszą aplikację kremów przeprowadzono w ośrodku badawczym, z kolei kolejne aplikacje były wykonywane przez pacjentów w warunkach domowych. Wizyty kontrolne zaplanowano w tygodniach 1., 2., 4., 8., 12. i 16.

W badaniu DELTA 1 dopuszczano stosowanie emolientów do pielęgnacji rąk, przy czym pacjentów instruowano, aby nie zmieniali dotychczasowej rutyny pielęgnacyjnej. Jednocześnie zalecono, aby nie stosować emolientów na zmienione chorobowo obszary w ciągu 2 godzin przed oraz po aplikacji badanego leku. W razie konieczności dopuszczano zastosowanie leczenia ratunkowego przewlekłego wyprysku rąk (tj. leczenia wdrażanego w celu kontroli nietolerowanych objawów choroby w okresie leczenia i obserwacji), według uznania badacza. Po rozpoczęciu leczenia ratunkowego pacjenci byli zobowiązani do natychmiastowego przerwania leczenia badanego i nie mogli do niego powrócić.

Randomizacji w stosunku 2:1 poddano 487 pacjentów. Do grupy otrzymującej krem z delgocytynibem przydzielono 325 pacjentów, a do grupy kontrolnej - 162. Leczenie przerwało 20 (6,2%) z 325 pacjentów z grupy delgocytynibu oraz 21 (13,0%) z 162 pacjentów z grupy kontrolnej. Wszystkie przyczyny przerwania leczenia przedstawiono w rozdziale 4.2.1.4.

Skuteczność oceniano w pełnym zestawie analiz (ang. *full analysis set*, FAS), odpowiadającym zmodyfikowanej populacji ITT (ang. *modified intention-to-treat*, mITT), obejmującej wszystkich losowo przydzielonych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leczenia. Z kolei ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w zestawie analiz bezpieczeństwa (ang. *safety analysis set*, SAS), obejmującym wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia badanego, zgodnie z zasadą *as treated*.

Dla pierwszorzędowego oraz kluczowych drugorzędowych punktów końcowych przeprowadzono analizę główną z zastosowaniem podejścia łącznego w zakresie postępowania ze zdarzeniami występującymi po randomizacji. Zgodnie z tym podejściem dane zebrane po rozpoczęciu leczenia ratunkowego lub po trwałym przerwaniu leczenia badanym produktem traktowano jako brak odpowiedzi w przypadku punktów końcowych o charakterze binarnym. Pozostałe brakujące dane dla analizowanych punktów końcowych również traktowano jako brak odpowiedzi. Dla punktów końcowych ciągłych zastosowano konserwatywną metodę *worst observation carried forward*, obejmującą również wartości wyjściowe, przyjmując brak poprawy jako założenie imputacyjne.

Analizy statystyczne dla punktów końcowych binarnych przeprowadzono z wykorzystaniem testu Cochran-Mantel-Haenszela, stratyfikowanego według regionu oraz wyjściowego wyniku IGA-CHE. Dla punktów końcowych ciągłych zastosowano model ANCOVA z uwzględnieniem grupy leczenia, regionu, wyjściowego wyniku IGA-CHE oraz wartości wyjściowej analizowanej zmiennej.

DELTA 2

Badanie DELTA 2 było randomizowanym, kontrolowanym, podwójnie zaślepionym badaniem klinicznym III fazy, w którym porównano skuteczność kremu z dodatkiem delgocytynibu z podłożem kremowym (ang. *vehicle*) bez substancji czynnej. W analizie klinicznej komparator ten uznawany jest reprezentację BSC.

Populację stanowili dorośli pacjenci z umiarkowanym lub ciężkim przewlekłym wypryskiem rąk, określonym na podstawie zmodyfikowanej skali IGA-CHE (wynik 3 lub 4 w 5-punktowej skali: 0 - brak zmian, 1 - prawie brak zmian, 2 - łagodny, 3 - umiarkowany, 4 - ciężki). Pacjenci musieli mieć w wywiadzie (w ciągu 1 roku przed badaniem przesiewowym) niewystarczającą odpowiedź na leczenie miejscowymi kortykosteroidami lub udokumentowane przeciwwskazania medyczne do ich stosowania, zgodnie z oceną badacza. Ponadto do badania włączano pacjentów, którzy w punkcie wyjściowym uzyskali wynik co najmniej 4 punktów w skali nasilenia świądu ocenianego za pomocą HESD. Z badania wykluczano pacjentów wcześniej leczonych ogólnoustrojowymi lub miejscowymi inhibitorami JAK oraz pacjentów, u których współistniały inne choroby skóry rąk. Badanie przeprowadzono w 50 ośrodkach w Ameryce Północnej i Europie. Należy dodać, że badanie to było realizowane również w Polsce.

W ramach badania DELTA 2, pacjenci w wyniku randomizacji (2:1) zostali przydzieleni do jednej z dwóch grup otrzymujących w trakcie terapii delgocytynib w dawce 20 mg/g lub podłoże kremowe bez dodatku substancji czynnej (reprezentujące w analizie klinicznej BSC), dwa razy na dobę w około 12-godzinnych odstępach. Cienką warstwę kremów nakładano przez 16 tygodni na obszary objęte przewlekłym wypryskiem rąk. Stężenie delgocytynibu w kremie zostało wybrane na podstawie wyników badania fazy IIb oceniającego zależność dawka-odpowiedź, które zostało omówione w aneksie 8.14. Pierwszą aplikację przeprowadzono w ośrodku badawczym, z kolei kolejne aplikacje kremów były wykonywane przez

pacjentów w warunkach domowych. Wizyty kontrolne zaplanowano w tygodniach 1., 2., 4., 8., 12. i 16.

W badaniu DELTA 2, tak jak i w badaniu DELTA 1, dopuszczano stosowanie emolientów do pielęgnacji rąk, przy czym pacjentów instruowano, aby nie zmieniali dotychczasowej rutyny pielęgnacyjnej. Jednocześnie zalecono, aby nie stosować emolientów na zmienione chorobowo obszary w ciągu 2 godzin przed oraz po aplikacji badanego leku. W razie konieczności dopuszczano zastosowanie leczenia ratunkowego przewlekłego wyprysku rąk (tj. leczenia wdrażanego w celu kontroli nietolerowanych objawów choroby w okresie leczenia i obserwacji), według uznania badacza. Po rozpoczęciu leczenia ratunkowego pacjenci byli zobowiązani do natychmiastowego przerwania leczenia badanego i nie mogli do niego powrócić.

Randomizacji w stosunku 2:1 poddano 473 pacjentów. Do grupy otrzymującej krem z delgocytynibem przydzielono 314 pacjentów, a do grupy kontrolnej - 159. Leczenie przerwało 22 (7,0%) z 314 pacjentów z grupy delgocytynibu oraz 37 (23,3%) z 159 pacjentów z grupy kontrolnej. Wszystkie przyczyny przerwania leczenia przedstawiono w rozdziale 4.2.1.4.

Skuteczność oceniano w pełnym zestawie analiz (ang. *full analysis set*, FAS), odpowiadającym zmodyfikowanej populacji ITT (ang. *modified intention-to-treat*, mITT), obejmującej wszystkich losowo przydzielonych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia badanego. Z kolei ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w zestawie analiz bezpieczeństwa (ang. *safety analysis set*, SAS), obejmującym wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia badanego, zgodnie z zasadą *as treated*.

Dla pierwszorzędowego oraz kluczowych drugorzędowych punktów końcowych przeprowadzono analizę główną z zastosowaniem podejścia łącznego w zakresie postępowania ze zdarzeniami występującymi po randomizacji. Zgodnie z tym podejściem dane zebrane po rozpoczęciu leczenia ratunkowego lub po trwałym przerwaniu leczenia badanym produktem traktowano jako brak odpowiedzi w przypadku punktów końcowych o charakterze binarnym. Pozostałe brakujące dane dla analizowanych punktów końcowych również traktowano jako brak odpowiedzi. Dla punktów końcowych ciągłych zastosowano konserwatywną metodę *worst observation carried forward*, obejmującą również wartości wyjściowe, przyjmując brak poprawy jako założenie imputacyjne. Takie podejście pozwalało ograniczyć ryzyko zawyżenia efektu leczenia w przypadku niezbilansowanego odsetka przerwania między ramionami badania.

Analizy statystyczne dla punktów końcowych binarnych przeprowadzono z wykorzystaniem testu Cochran-Mantel-Haenszela, stratyfikowanego według regionu oraz wyjściowego wyniku IGA-CHE. Dla punktów końcowych ciągłych zastosowano model ANCOVA z uwzględnieniem grupy leczenia, regionu, wyjściowego wyniku IGA-CHE oraz wartości wyjściowej analizowanej zmiennej.

DELTA 3

Badanie DELTA 3 było wieloośrodkowym, nierandomizowanym, jednoramiennym badaniem III fazy, prowadzonym metodą otwartej próby, o charakterze badania przedłużonego, z 36-tygodniowym okresem obserwacji. Do badania włączano dorosłych pacjentów z przewlekłym wypryskiem rąk, którzy ukończyli jedno z badań macierzystych: DELTA 1 lub DELTA 2. Nasilenie choroby definiowano na podstawie skali IGA-CHE.

W punkcie wyjściowym (dzień 1) pacjenci z wynikiem IGA-CHE równym 0 (skóra czysta) lub 1 (prawie czysta) nie otrzymywali leczenia badaną interwencją, z kolei pacjenci z wynikiem

IGA-CHE ≥ 2 kontynuowali leczenie kremem zawierającym delgocytynib do momentu uzyskania wyniku IGA-CHE 0 lub 1. Badanie przeprowadzono w 99 ośrodkach badawczych w Ameryce Północnej i Europie. Należy dodać, że badanie to było realizowane również w Polsce.

Krem z delgocytynibem stosowano dwa razy na dobę, według potrzeb, w około 12-godzinnych odstępach. Leczenie analizowaną interwencją rozpoczynano w przypadku stwierdzenia przez badacza wyniku IGA-CHE ≥ 2 , z kolei przerywano po uzyskaniu wyniku IGA-CHE 0 (skóra czysta) lub 1 (prawie czysta). W razie ponownego zaostrzenia choroby leczenie mogło być ponownie wdrożone.

Łącznie 810 pacjentów zostało poddanych procedurze przesiewowej na podstawie badań DELTA 1 i DELTA 2, z czego wszyscy zostali włączeni do badania DELTA 3. Ogółem 17,1% pacjentów (N=137) przerwało leczenie badane, przy porównywalnych odsetkach przerw wśród pacjentów wcześniej leczonych delgocytynibem (15,7%) oraz podłożem kremowym bez substancji czynnej (BSC) (20,3%).

Analizę pierwszorzędowego oraz drugorzędowych punktów końcowych przeprowadzono w populacji bezpieczeństwa (ang. *safety population*), obejmującej wszystkich pacjentów włączonych do badania DELTA 3.

U pacjentów wcześniej leczonych kremem z delgocytynibem średni czas ekspozycji na leczenie wynosił 186,1 dnia (SD=76,0), średnia liczba okresów leczenia 1,5 (SD=0,9), a średnia liczba dni leczenia w jednym okresie 122,6 (SD=89,7). Wartości te były zbliżone do obserwowanych u pacjentów wcześniej leczonych podłożem kremowym bez substancji czynnej (BSC) (odpowiednio: 185,3 dnia (SD=75,4), 1,6 okresu leczenia (SD=0,9) oraz 119,1 dnia na okres leczenia (SD=87,5)).

Pacjenci, którzy wcześniej otrzymywali krem z delgocytynibem i osiągnęli sukces terapeutyczny wg skali IGA-CHE (zdefiniowany jako wynik IGA-CHE 0 lub 1) w punkcie wyjściowym, pozostawali średnio przez 111,3 dnia (SD=72,0) w okresie odpowiedzi (tj. bez konieczności stosowania leczenia), w porównaniu z 24,9 dnia (SD=44,9) u pacjentów z wyjściowym wynikiem IGA-CHE ≥ 2 .

Tab. 4. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa delgocytynibu w leczeniu przewlekłego wyprysku rąk o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Metoda badania
DELTA 1	54 centra badawcze w 6 krajach (Kanada, Francja, Niemcy, Włochy, Polska, Wielka Brytania)*	487	16 tygodni	Dorośli z przewlekłym wypryskiem rąk o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego według IGA-CHE	Krem z delgocytynibem (N=325)	Podłoże kremowe (ang. <i>vehicle</i>) bez substancji czynnej** (N=162)	41 (8,4%)	RCT, podwójnie zaślepione, faza III
DELTA 2	50 centrów badawczych w 7 krajach (Belgia, Kanada, Dania, Niemcy, Holandia, Polska, Hiszpania)*	473	16 tygodni	Dorośli z przewlekłym wypryskiem rąk o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego według IGA-CHE	Krem z delgocytynibem (N=314)	Podłoże kremowe (ang. <i>vehicle</i>) bez substancji czynnej** (N=159)	60 (12,7%)	RCT, podwójnie zaślepione, faza III
DELTA 3	99 centrów badawczych w 10 krajach (Belgia, Kanada, Dania, Francja, Niemcy, Włochy, Holandia, Polska, Hiszpania, Wielka Brytania)	801	36 tygodni (dodatkowe 2 tygodnie przeznaczono na obserwacje bezpieczeństwa)	Dorośli z przewlekłym wypryskiem rąk o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego według IGA-CHE, którzy uczestniczyli wcześniej w badaniu DELTA 1 lub DELTA 2	Krem z delgocytynibem, jeśli był potrzebny (pacjenci, którzy wcześniej przyjmowali delgocytynib N=560; pacjenci, którzy wcześniej przyjmowali podłoże kremowe** N=241)	-	137 (17,1%)	Jednoramienne, nierandomizowane, faza III, przedłużony czas obserwacji

* Dane zaczerpnięte z clinicaltrials.gov;

** podłoże kremowe (ang. *vehicle*) bez substancji czynnej w analizie klinicznej traktowane jest jako reprezentacja BSC (komparator zgodny z przyjętym PICO).

Tab. 5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa delgocytynibu w leczeniu przewlekłego wyprysku rąk o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego – cd.

Badanie	Podtyp badania*	Metody statystyczne	Uzasadnienie liczebności próby	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
DELTA 1	II A	Opisanie	Tak	<i>superiority</i>	Skuteczność: FAS Bezpieczeństwo: SAS	LEO Pharma
DELTA 2	II A	Opisanie	Tak	<i>superiority</i>	Skuteczność: FAS Bezpieczeństwo: SAS	LEO Pharma
DELTA 3	II D	Opisane	Tak	Nie dotyczy**	Bezpieczeństwo: <i>as-treated</i> ***	LEO Pharma

* wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne Oceny Technologii Medycznych z 2016 r. ;

** badanie DELTA 3 nie było zaprojektowane do testowania hipotezy statystycznej dotyczącej skuteczności interwencji. Badanie miało charakter opisowy i służyło ocenie bezpieczeństwa długoterminowego oraz charakterystyce ekspozycji na leczenie;

*** analizę bezpieczeństwa w badaniu DELTA 3 przeprowadzono w populacji bezpieczeństwa (*safety population*), obejmującej wszystkich włączonych pacjentów, przy uwzględnieniu faktycznych dni ekspozycji na lek, co odpowiada podejściu *as-treated*. Analiza odpowiedzi na leczenie (IGA-CHE, HECSI) prowadzona była opisowo dla wszystkich pacjentów, bez stosowania klasycznych populacji ITT czy PP.

4.2.1.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań

Ocenę wiarygodności badań klinicznych DELTA 1 i DELTA 2 włączonych do przeglądu systematycznego, zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 roku, przeprowadzono wg procedury oceny ryzyka błędu systematycznego opisanej w *Cochrane Handbook*. W analizie brano pod uwagę następujące typy błędów: błąd selekcji, błąd związany z odmiennym traktowaniem pacjentów (błąd wykonania), błąd detekcji, błąd utraty, błąd raportowania.

Badania DELTA 1 i DELTA 2 były poprawnie zaprojektowanymi badaniami kontrolowanymi z randomizacją. Badanie DELTA 1 oceniono jako związane z niskim ryzykiem błędu systematycznego. Z kolei badanie DELTA 2 oceniono jako związane z nieznanym ryzykiem błędu systematycznego w jednej z sześciu analizowanych domen. Niepewność w ocenie jednej z domen wynikała z dysproporcji w odsetku przerwania leczenia pomiędzy grupami (7,3% vs 23,3%), co może wpływać na wiarygodność i interpretację wyników, mimo że przyczyny przerwania były znane.

Niemniej jednak należy wspomnieć, że w obu badaniach zastosowano konserwatywne metody analizy brakujących danych, ukierunkowane na minimalizację wpływu braków danych na oszacowanie skuteczności leczenia oraz analizy zgodne ze zmodyfikowaną zasadą ITT (mITT). W związku z tym, pomimo że różnica w odsetku pacjentów, którzy nie ukończyli badania przekraczała 10% i przyczyny przerwania nie były w pełni zbilansowane między grupami, ocena tej domeny jako wysokiego ryzyka błędu systematycznego nie byłaby w pełni uzasadniona.

Ocenę wiarygodności badania klinicznego DELTA 3, włączonego do przeglądu systematycznego, przeprowadzono z wykorzystaniem skali NICE, służącej do oceny badań jednoramiennych. Ocena obejmie analizę kluczowych elementów projektu i raportowania badania, w tym: liczby ośrodków uczestniczących w badaniu, jasności sformułowania celu badania, precyzji kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów, definicji punktów końcowych, prospektywnego charakteru gromadzenia danych, sposobu włączania pacjentów, przejrzystości opisu wyników oraz prezentacji wyników w podgrupach pacjentów.

Badanie DELTA 3 uzyskało 7 z 8 możliwych punktów, co wskazuje na wysoką jakość metodologiczną. Jeden punkt nie został przyznany w odniesieniu do kryterium jednoznacznego stwierdzenia, że pacjenci byli włączani kolejno, ponieważ w publikacji wskazano jedynie, że kwalifikowano pacjentów, którzy ukończyli wcześniejsze badania DELTA 1 i DELTA 2. Pozostałe kryteria skali NICE zostały spełnione, w tym kryterium dotyczące prezentacji wyników w podgrupach pacjentów – wyniki badania przedstawiono w zależności od wcześniejszego leczenia, tj. stosowania delgocytynibu lub podłoża kremowego bez substancji czynnej.

Tab. 6. Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Inne źródła błędów
DELTA 1	Pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 2:1 przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi (ang. <i>interactive response technology system</i> , IRTS) do otrzymania delgocytynibu lub podłoża kremowego bez substancji czynnej. Pacjentów stratyfikowano według regionu, z którego pochodzili (Europa lub Północna Ameryka) oraz wyniku IGA-CHE (3 lub 4).	Randomizację przeprowadzono poprzez interaktywny system odpowiedzi. Opakowanie i oznakowanie badanych leków nie zawierały żadnych informacji pozwalających na ich identyfikację i badacze uznali, że nie jest możliwe rozróżnienie ocenianych leków wyłącznie na podstawie oceny sensorycznej.	Badanie podwójnie zaślepienie. Pacjenci badacze, sponsorzy i pracownicy ośrodka byli zaślepieni.	Badanie było podwójnie zaślepienie i badacze oceniający efekty leczenia również byli zaślepieni. Zaślepienie mogło zostać przerwane na wniosek badaczy, pracowników ochrony zdrowia niebędących członkami personelu badania lub upoważniony personel firmy LEO Pharma, przy zachowaniu poufności informacji o przydziale leczenia. Personel LEO Pharma musiał pozostać zaślepiony do zakończenia badania.	Dla każdej z grup przedstawiono liczbę pacjentów, którzy nie ukończyli badania oraz podano powody nieukończenia badania z liczbą osób, których one dotyczyły. Wartości przedstawiono w rozdziale opisującym populację.	Podano wyniki dla wszystkich raportowanych punktów końcowych.	Nie zidentyfikowano.
DELTA 2	Pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 2:1 przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi (ang. <i>interactive response technology system</i> , IRTS) do otrzymania delgocytynibu lub podłoża kremowego.	Randomizację przeprowadzono poprzez interaktywny system odpowiedzi. Opakowanie i oznakowanie badanych leków nie zawierały żadnych informacji pozwalających na ich identyfikację i badacze uznali, że	Badanie podwójnie zaślepienie. Pacjenci badacze, sponsorzy i pracownicy ośrodka byli zaślepieni.	Badanie było podwójnie zaślepienie i badacze oceniający efekty leczenia również byli zaślepieni. Zaślepienie mogło zostać przerwane na wniosek badaczy, pracowników ochrony zdrowia niebędących członkami	Dla każdej z grup przedstawiono liczbę pacjentów, którzy przerwali leczenie. Niemniej jednak 60 pacjentów (12,7%) przerwało trwale uczestnictwo w badaniu. Odnotowano niezbalansowany odsetek przerw	Podano wyniki dla wszystkich raportowanych punktów końcowych.	Nie zidentyfikowano.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Inne źródła błędów
	wego bez substancji czynnej. Pacjentów stratyfikowano według regionu, z którego pochodzili (Europa lub Północna Ameryka) oraz wyniku IGA-CHE (3 lub 4).	nie jest możliwe rozróżnienie ocenianych leków wyłącznie na podstawie oceny sensorycznej.		personelu badania lub upoważniony personel firmy LEO Pharma, przy zachowaniu poufności informacji o przydziale leczenia. Personel LEO Pharma musiał pozostać zaślepiiony do zakończenia badania.	leczenia między grupami (7,3% vs 23,3%), z przyczynami często związanymi z brakiem skuteczności leczenia. Niemniej jednak w badaniu zastosowano konserwatywną imputację danych, co zmniejszało ryzyko błędu systematycznego.		

Tab. 7. Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
DELTA 1	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie ryzyko błędu systematycznego
DELTA 2	niskie	niskie	niskie	niskie	nieznane	niskie	nieznane ryzyko błędu systematycznego

Tab. 8. Ocena jakości badań jednoramiennych wg skali NICE (skala NICE).

Pytanie	DELTA 3
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	Tak
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?	Tak
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?	Tak
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	Tak
5. Czy dane były gromadzone w sposób prospektywny?	Tak
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?	Nie
7. Czy opisano jasno wyniki badania?	Tak
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?	Tak
Podsumowanie wyników (za każdą odpowiedź twierdzącą przyznaje się 1 punkt, maksymalna liczba punktów wynosi 8)	7/8

4.2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach

Do badań DELTA 1 i DELTA 2 kwalifikowano dorosłych pacjentów z przewlekłym wypryskiem rąk, definiowanym jako wyprysk utrzymujący się powyżej 3 miesięcy lub nawracający przynajmniej 2 razy w ciągu ostatnich 12 miesięcy. Pacjent musiał wykazywać umiarkowane lub ciężkie nasilenie wyprysku rąk, oceniane zgodnie ze skalą IGA-CHE. Kolejnym kryterium włączenia był wynik świądu w dzienniku objawów wyprysku rąk ≥ 4 punkty w punkcie wyjściowym. Ponadto pacjenci musieli mieć udokumentowaną niedawną historię niewystarczającej odpowiedzi na leczenie miejscowymi glikokortykosteroidami (ang. *topical corticosteroids*, TCS) w ciągu 1 roku przed wizytą przesiewową lub udokumentowane przeciwwskazania medyczne do ich stosowania.

Do badania DELTA 3 włączano pacjentów, którzy ukończyli badanie DELTA 1 lub DELTA 2. Wizyta wyjściowa w badaniu rozszerzającym musiała pokrywać się z wizytą w 16. tygodniu (koniec leczenia) w badaniu pierwotnym.

Z badań DELTA 1 i DELTA 2 wykluczano pacjentów ze współistniejącymi chorobami skóry oraz aktywnym atopowym zapaleniem skóry wymagającym leczenia farmakologicznego w obrębie innych okolic niż ręce i stopy. Uczestnik nie mógł również wykazywać aktywnej łuszczycy w dowolnej lokalizacji, hiperkeratotycznego wyprysku rąk w połączeniu z wywiadem łuszczycy w dowolnej lokalizacji ani klinicznie istotnego zakażenia rąk. Do badań nie włączano także pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi, immunomodulującymi, retinoidami lub kortykosteroidami w ciągu 28 dni przed rozpoczęciem badania, ani korzystających z solarium, fototerapii lub kąpieeli wybielających ręce w tym samym okresie. Dodatkowo wykluczono pacjentów, którzy stosowali inne terapie przeskórne lub miejscowe na ręce (z wyjątkiem własnych emolientów pacjenta) w ciągu 7 dni przed rozpoczęciem badania, a także kobiety w ciąży, karmiące piersią lub planujące ciążę.

Z badania DELTA 3 wykluczano pacjentów, którzy przedwcześnie przerwali leczenie badanym lekiem lub rozpoczęli leczenie ratunkowe w badaniu pierwotnym. Ponadto wykluczano pacjentów z odnotowanym jakimkolwiek zdarzeniem niepożądanym podczas trwania badania pierwotnego, które według oceny badacza uniemożliwiłoby dalsze leczenie kremem z delgocytynibem oraz pacjentów z jakimkolwiek stanem medycznym lub psychiatrycznym, który mógłby narażać pacjenta na nadmierne ryzyko podczas uczestnictwa w badaniu lub który, według oceny badacza, czynił pacjenta nieodpowiednim do udziału w badaniu.

Kryteria włączenia i wykluczenia do badań DELTA 1 i DELTA 2 były tożsame i przedstawiono je szczegółowo w Tab. 9. Również w tej tabeli przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia z badania DELTA 3.

Tab. 9. Porównanie kryteriów włączenia i wykluczenia z poszczególnych badań pierwotnych zakwalifikowanych do analizy.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
DELTA 1, DELTA 2	- wiek ≥ 18 lat; - rozpoznanie przewlekłego wyprysku rąk, definiowanego jako wyprysk rąk utrzymujący się >3 miesiące lub nawracający co najmniej dwukrotnie w ciągu ostatnich 12 miesięcy; - nasilenie choroby ocenione jako umiarkowane do ciężkiego podczas badania przesiewowego i w punkcie wyjściowym, zgodnie	- współistniejące choroby skóry np. grzybica rąk; - aktywne atopowe zapalenie skóry (AZS) wymagające leczenia farmakologicznego w okolicach innych niż ręce i stopy; - aktywna łuszczycza w dowolnej lokalizacji;

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	z globalną oceną badacza dla CHE (IGA-CHE; tj. wynik IGA-CHE równy 3 lub 4); - wynik świądu w dzienniku objawów wyprysku rąk (HESD) ≥ 4 punkty (średnia tygodniowa) w punkcie wyjściowym; - udokumentowana niedawna historia niewystarczającej odpowiedzi na leczenie miejscowymi glikokortykosteroidami w dowolnym momencie w ciągu 1 roku przed wizytą przesiewową lub udokumentowane przeciwwskazania medyczne do ich stosowania; - przestrzeganie standardowej, niemedycznej pielęgnacji skóry, w tym unikania znanych i istotnych czynników drażniących oraz alergenów - pisemna świadoma zgoda na udział w badaniu.	- hiperkeratotyczny wyprysk rąk w połączeniu z wywiadem łuszczycy w dowolnej lokalizacji; - klinicznie istotne zakażenie rąk (np. wyprysk rąk z nadkażeniem, impetiginizacja); - leczenie systemowe lekami immunosupresyjnymi (np. metotreksat, cyklosporyna, azatiopryna), lekami immunomodulującymi, retinoidami (np. alitretynoina) lub kortykosteroidami w ciągu 28 dni przed punktem wyjściowym*; - korzystanie z solarium, fototerapii (np. UVB, UVA1, PUVA) lub kąpiei wybielających ręce w ciągu 28 dni przed punktem wyjściowym; - wcześniejsze lub aktualne leczenie inhibitorami kinazy Janusa (JAK), w tym delgocytynibem, zarówno systemowe, jak i miejscowe; - miejscowe leczenie rąk lekami immunomodulującymi (np. inhibitory fosfodiesterazy-4 (PDE-4), pimekrolimus, takrolimus) lub miejscowymi glikokortykosteroidami w ciągu 14 dni przed punktem wyjściowym; - stosowanie antybiotyków ogólnoustrojowych lub miejscowych na skórę rąk w ciągu 14 dni przed punktem wyjściowym; - inne terapie przeskórne lub miejscowe stosowane na ręce (z wyjątkiem własnych emolientów pacjenta) w ciągu 7 dni przed punktem wyjściowym; - miejscowe leczenie skóry w lokalizacjach innych niż ręce, które mogło zakłócać ocenę badania klinicznego lub stanowić zagrożenie dla bezpieczeństwa, w ciągu 7 dni przed punktem wyjściowym; - leczenie jakiegokolwiek dopuszczoną do obrotu terapią biologiczną lub badanym lekiem biologicznym (w tym immunoglobulinami, przeciwciałami anty-IgE oraz dupilumabem); - leczenie jakiegokolwiek niezarejestrowaną substancją leczniczą (tj. lekiem niedopuszczonym jeszcze do stosowania klinicznego po rejestracji) w ciągu 28 dni przed punktem wyjściowym lub 5 okresów półtrwania - w zależności od tego, który okres był dłuższy; - klinicznie istotne zakażenie w ciągu 28 dni przed punktem wyjściowym; - duży zabieg chirurgiczny w ciągu 8 tygodni przed badaniem przesiewowym lub planowana hospitalizacja bądź operacja wymagająca pobytu w szpitalu w trakcie badania; - wywiad nowotworowy**; - potwierdzona infekcja wirusem HIV; - aktywna infekcja wirusem HBV lub HCV; - aktywność aminotransferazy alaninowej lub asparaginianowej $\geq 2,0 \times$ górna granica normy w badaniu przesiewowym;

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		- kobieta w ciąży, karmiąca, planująca ciążę lub w wieku rozrodczym niestosująca skutecznej antykoncepcji.
DELTA 3	- pokrycie się wizyty wyjściowej z wizytą w 16. tygodniu (koniec leczenia) w badaniu pierwotnym; - spełnienie kryteriów kwalifikacji podczas wstępnej selekcji (ang. <i>screeningu</i>) i wizyty wyjściowej w badaniu pierwotnym; - ukończenie okresu leczenia w badaniu pierwotnym; - pisemna świadoma zgoda na udział w badaniu.	- przedwczesne przerwanie leczenia lekiem badanym lub rozpoczęcie leczenia ratunkowego w badaniu pierwotnym; - doświadczenie jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego podczas uczestnictwa w badaniu pierwotnym, które według oceny badacza uniemożliwiło dalsze leczenie kremem z delgocytynibem; - jakiegokolwiek stan medyczny lub psychiatryczny, który mógłby narażać pacjenta na nadmierne ryzyko podczas uczestnictwa w badaniu lub który, według oceny badacza, czynił pacjenta nieodpowiednim do udziału w badaniu; - aktualne uczestnictwo w jakimkolwiek innym badaniu klinicznym interwencyjnym, z wyjątkiem badania pierwotnego; - kobieta w ciąży, karmiąca, planująca ciążę lub w wieku rozrodczym niestosująca skutecznej antykoncepcji.
* Dopuszczano stosowanie steroidowych kropli do oczu oraz steroidów wziewnych lub donosowych w dawce odpowiadającej do 1 mg prednizolonu w leczeniu alergicznego zapalenia spojówek, astmy lub nieżyty nosa; ** pacjenci z rakiem podstawnokomórkowym skóry, miejscowym rakiem kolczystokomórkowym skóry lub rakiem szyjki macicy <i>in situ</i> mogli zostać włączeni, pod warunkiem uzyskania remisji i zakończenia leczenia radykalnego ≥ 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym oraz pacjenci z innymi nowotworami mogli zostać włączeni, jeśli pozostawali w remisji i zakończyli leczenie radykalne ≥ 5 lat przed badaniem przesiewowym.		

4.2.1.4 Opis populacji

DELTA 1

Mediana wieku pacjentów uczestniczących w badaniu DELTA 1 wynosiła 45 lat w grupie leczzonej delgocytynibem oraz 43 lata w grupie kontrolnej. Kobiety stanowiły większość badanej populacji (62% w grupie delgocytynibu oraz 64% w grupie kontrolnej). W obu grupach dominowali pacjenci rasy białej (87% w grupie delgocytynibu i 89% w grupie kontrolnej).

Charakterystyki wyjściowe pacjentów były porównywalne pomiędzy grupami. Największy odsetek uczestników pochodził z Niemiec (28% w każdej z grup). U większości pacjentów stwierdzano umiarkowane nasilenie wyprysku rąk według skali IGA-CHE (67% zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej). Mediana wieku w momencie wystąpienia przewlekłego wyprysku rąk wynosiła 33 lata w grupie delgocytynibu oraz 30 lat w grupie kontrolnej. Mediana czasu trwania choroby wynosiła odpowiednio 6,0 lat oraz 5,5 roku. Najczęściej występującym podtypem przewlekłego wyprysku rąk był atopowy wyprysk rąk (44% w grupie delgocytynibu i 46% w grupie kontrolnej).

Porównanie charakterystyki pacjentów włączonych do badania przedstawiono w Tab. 10. Odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie w badaniu przedstawiono w Tab. 11.

Tab. 10. Porównanie charakterystyki pacjentów z badania klinicznego DELTA 1 włączonego do opracowania#.

Parametr	Krem z delgocytynibem (N=325)	BSC^ (N=162)	Łącznie (N=487)
Wiek, lata	45,0 (32,0-55,0)	42,5 (30,0-55,0)	44,0 (32,0-55,0)
Płeć*			
Kobiety	202 (62)	104 (64)	306 (63)
Mężczyźni	123 (38)	58 (36)	181 (37)
Rasa			
Biała	283 (87)	144 (89)	427 (88)
Czarna lub afroamerykańska	3 (1)	1 (1)	4 (1)
Azjatycka	14 (4)	5 (3)	19 (4)
Inna lub nie zgłoszono	25 (8)	12 (7)	37 (8)
Region**			
Europa	260 (80)	130 (80)	390 (80)
Ameryka Północna	65 (20)	32 (20)	97 (20)
Kraj**			
Belgia	NA	NA	NA
Kanada	65 (20)	32 (20)	97 (20)
Dania	NA	NA	NA
Francja	49 (15)	32 (20)	81 (17)
Niemcy	90 (28)	45 (28)	135 (28)
Włochy	31 (10)	14 (9)	45 (9)
Holandia	NA	NA	NA
Polska	70 (22)	35 (22)	105 (22)
Hiszpania	NA	NA	NA
Wielka Brytania	20 (6)	4 (2)	24 (5)
Wiek w momencie wystąpienia przewlekłego wyprysku rąk, lata	33,0 (21,0-47,0)	30,0 (20,0-46,0)	32,0 (20,0-47,0)
Czas trwania przewlekłego wyprysku rąk, lata	6,0 (2,0-15,0)	5,5 (2,0-15,0)	6,0 (2,0-15,0)
Stopień nasilenia wg IGA-CHE			
Umiarkowany	218 (67)	109 (67)	327 (67)
Ciężki	107 (33)	53 (33)	160 (33)
HECSI			
n	325	162	487
Mediana (IQR)	66,0 (43,0-98,0)	61,5 (38,0-105,0)	65,0 (42,0-99,0)
DLQI			
n	321	158	479
Mediana (IQR)	12,0 (9,0-17,0)	12,0 (7,0-18,0)	12,0 (8,0-17,0)
≥4	305 (95)	148 (94)	453 (95)
Swędzenie wg HESD (średnia tygodniowa)			
n	324	162	486
Mediana (IQR)	7,2 (5,9-8,3)	7,6 (5,9-8,4)	7,3 (5,9-8,3)

Parametr	Krem z delgocytynibem (N=325)	BSC [^] (N=162)	Łącznie (N=487)
≥4	323 (100)	161 (99)	484 (100)
Ból wg HESD (średnia tygodniowa)			
n	324	162	486
Mediana (IQR)	7,1 (5,7-8,3)	7,2 (5,7-8,1)	7,1 (5,7-8,1)
≥4	291 (90)	149 (92)	440 (91)
HESD (średnia tygodniowa)			
n	324	162	486
Mediana (IQR)	7,2 (6,1-8,4)	7,3 (6,1-8,4)	7,3 (6,1-8,4)
≥4	309 (95)	156 (96)	465 (96)
Podtyp przewlekłego wyprysku rąk ^{***}			
Atopowy wyprysk rąk	143 (44)	74 (46)	217 (45)
Alergiczne kontaktowe zapalenie skóry	51 (16)	33 (20)	84 (17)
Wyprysk hiperkeratyczny	57 (18)	20 (12)	77 (16)
Kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia	49 (15)	26 (16)	75 (15)
Wyprysk pęcherzykowy dłoni	25 (8)	9 (6)	34 (7)

Skróty: DLQI - dermatologiczny wskaźnik jakości życia (ang. *dermatology life quality index*), HECSI - wskaźnik nasilenia wyprysku rąk (ang. *hand eczema severity index*), HESD - dziennik objawów wyprysku rąk (ang. *hand eczema symptoms diary*), IGA-CHE - skala globalnej oceny badacza dla przewlekłego wyprysku rąk (ang. *the investigator global assessment of chronic hand eczema*), NA - nie dotyczy (ang. *not applicable*)

[#] Dane przedstawiono jako n (%) lub medianę (IQR). Rozbieżności w liczbie pacjentów dla niektórych ocen wynikają z braku wykonania części ocen u niektórych pacjentów na początku badania. Wyniki HESD dla świądu, HESD dla bólu oraz łączny wynik HESD mieszczą się w zakresie od 0 do 10;

[^] w badaniu DELTA 1 rolę komparatora pełniło podłoże kremowe bez substancji czynnej, które pod kątem analizy klinicznej odpowiada BSC.

* zgodnie z oceną badacza;

** ośrodki badawcze wymieniono w aneksie.

*** na początku badania u jednego pacjenta stwierdzono również podtyp przewlekłego wyprysku rąk: pokrzywkę kontaktową lub kontaktowe zapalenie skóry wywołane białkami.

Tab. 11. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia w badaniach klinicznych zakwalifikowanych do analizy.

Parametr	DELTA 1 (N=487)	
	Krem z delgocytynibem (N=325)	BSC* (N=162)
Przerwanie leczenia, n (%)	20 (6,2)	21 (13,0)
Przyczyna przerwania leczenia, n (%)		
Zdarzenie niepożądane	2 (10,0)	6 (28,6)
Brak skuteczności	5 (25,0)	7 (33,3)
Wycofanie pacjenta	11 (55,0)	5 (23,8)
Osobiste powody	2 (10,0)	0 (0,0)
Utrata z obserwacji	0 (0,0)	2 (9,5)
Niewystarczające leczenie	0 (0,0)	1 (4,8)

Parametr	DELTA 1 (N=487)	
	Krem z delgocytynibem (N=325)	BSC* (N=162)
* W badaniu DELTA 1 rolę komparatora pełniło podłoże kremowe bez substancji czynnej, które pod kątem analizy klinicznej odpowiada BSC.		

DELTA 2

Mediana wieku pacjentów uczestniczących w badaniu DELTA 2 wynosiła 46 lat w grupie leczonej delgocytynibem oraz 42 lata w grupie kontrolnej. Kobiety stanowiły większość badanej populacji (65% w grupie delgocytynibu oraz 68% w grupie kontrolnej). W obu grupach dominowali pacjenci rasy białej (94% w grupie delgocytynibu i 92% w grupie kontrolnej).

Charakterystyki wyjściowe pacjentów były porównywalne pomiędzy grupami. Największy odsetek uczestników pochodził z Niemiec (31% w każdej z grup). U większości pacjentów stwierdzano umiarkowane nasilenie wyprysku rąk według skali IGA-CHE (76% zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej). Mediana wieku w momencie wystąpienia przewlekłego wyprysku rąk wynosiła 35 lat w grupie delgocytynibu oraz 32 lata w grupie kontrolnej. Mediana czasu trwania choroby wynosiła odpowiednio 4,0 lata oraz 5,0 lat. Najczęściej występującym podtypem przewlekłego wyprysku rąk był atopowy wyprysk rąk (26% w grupie delgocytynibu i 29% w grupie kontrolnej) i wyprysk hiperkeratotyczny (27% w grupie delgocytynibu i 27% w grupie kontrolnej).

Porównanie charakterystyki pacjentów włączonych do badania przedstawiono w Tab. 12. Odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie w badaniu przedstawiono w Tab. 13.

Tab. 12. Porównanie charakterystyki pacjentów z badania klinicznego DELTA 2 włączonego do opracowania[#].

Parametr	Krem z delgocytynibem (N=314)	BSC [^] (N=159)	Łącznie (N=473)
Wiek, lata	46,0 (34,0-57,0)	42,0 (31,0-54,0)	44,0 (33,0-56,0)
Płeć ^a			
Kobiety	204 (65)	108 (68)	312 (66)
Mężczyźni	110 (35)	51 (32)	161 (34)
Rasa			
Biała	295 (94)	146 (92)	441 (93)
Czarna lub afroamerykańska	2 (1)	1 (1)	3 (1)
Azjatycka	8 (3)	7 (4)	15 (3)
Inna lub nie zgłoszono	9 (3)	5 (3)	14 (3)
Region ^{**}			
Europa	250 (80)	126 (79)	376 (79)
Ameryka Północna	64 (20)	33 (21)	97 (21)
Kraj ^{**}			
Belgia	11 (4)	11 (7)	22 (5)
Kanada	64 (20)	33 (21)	97 (21)
Dania	19 (6)	3 (2)	22 (5)
Francja	NA	NA	NA

Parametr	Krem z delgocytynibem (N=314)	BSC ^ (N=159)	Łącznie (N=473)
Niemcy	98 (31)	49 (31)	147 (31)
Włochy	NA	NA	NA
Holandia	13 (4)	11 (7)	24 (5)
Polska	64 (20)	32 (20)	96 (20)
Hiszpania	45 (14)	20 (13)	65 (14)
Wielka Brytania	NA	NA	NA
Wiek w momencie wystąpienia przewlekłego wyprysku rąk, lata	35,0 (24,0-49,0)	32,0 (21,0-46,0)	34,0 (22,0-48,0)
Czas trwania przewlekłego wyprysku rąk, lata	4,0 (2,0-11,0)	5,0 (2,0-12,0)	5,0 (2,0-11,0)
Stopień nasilenia wg IGA-CHE			
Umiarkowany	239 (76)	121 (76)	360 (76)
Ciężki	75 (24)	38 (24)	113 (24)
HECSI			
n	313	159	472
Mediana (IQR)	59,0 (38,0-82,0)	59,0 (40,0-90,0)	59,0 (38,5-83,5)
DLQI			
n	310	159	469
Mediana (IQR)	11,0 (7,0-17,0)	11,0 (7,0-17,0)	11,0 (7,0-17,0)
≥4	299 (97)	153 (96)	452 (96)
Swędzenie wg HESD (średnia tygodniowa)			
n	312	157	469
Mediana (IQR)	7,1 (5,9-8,0)	7,1 (5,7-8,1)	7,1 (5,9-8,0)
≥4	309 (99)	156 (99)	465 (99)
Ból wg HESD (średnia tygodniowa)			
n	312	157	469
Mediana (IQR)	6,7 (5,3-8,0)	6,7 (5,1-7,9)	6,7 (5,3-8,0)
≥4	294 (94)	141 (90)	435 (93)
HESD (średnia tygodniowa)			
n	312	157	469
Mediana (IQR)	7,0 (6,0-8,0)	7,1 (5,9-8,0)	7,0 (6,0-8,0)
≥4	308 (99)	153 (97)	461 (98)
Podtyp przewlekłego wyprysku rąk***			
Atopowy wyprysk rąk	82 (26)	46 (29)	128 (27)
Alergiczne kontaktowe zapalenie skóry	27 (9)	22 (14)	49 (10)
Wyprysk hiperkeratyczny	86 (27)	43 (27)	129 (27)
Kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia	75 (24)	38 (24)	113 (24)

Parametr	Krem z delgocytynibem (N=314)	BSC [^] (N=159)	Łącznie (N=473)
Wyprysk pęcherzykowy dłoni	44 (14)	9 (6)	53 (11)
Skróty: DLQI - dermatologiczny wskaźnik jakości życia (ang. <i>dermatology life quality index</i>), HECSI - wskaźnik nasilenia wyprysku rąk (ang. <i>hand eczema severity index</i>) HESD - dziennik objawów wyprysku rąk (ang. <i>hand eczema symptoms diary</i>), IGA-CHE - skala globalnej oceny badacza dla przewlekłego wyprysku rąk (ang. <i>the investigator global assessment of chronic hand eczema</i>), NA - nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i>) # Dane przedstawiono jako n (%) lub medianę (IQR). Rozbieżności w liczbie pacjentów dla niektórych ocen wynikają z braku wykonania części ocen u niektórych pacjentów na początku badania. Wyniki HESD dla świądu, HESD dla bólu oraz łączny wynik HESD mieszczą się w zakresie od 0 do 10; [^] w badaniu DELTA 2 rolę komparatora pełniło podłoże kremowe bez substancji czynnej, które pod kątem analizy klinicznej odpowiada BSC; * zgodnie z oceną badacza; ** ośrodki badawcze wymieniono w aneksie; *** na początku badania u jednego pacjenta stwierdzono również podtyp przewlekłego wyprysku rąk: pokrzywkę kontaktową lub kontaktowe zapalenie skóry wywołane białkami.			

Tab. 13. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia w badaniach klinicznych zakwalifikowanych do analizy*.

Parametr	DELTA 2 (N=473)	
	Krem z delgocytynibem (N=314)	BSC** (N=159)
Przerwanie leczenia, n (%)	23 (7,3)	37 (23,3)
Przyczyna przerwania leczenia, n (%)		
Zdarzenie niepożądane	1 (4,3)	6 (16,2)
Brak skuteczności	6 (26,1)	14 (37,8)
Wycofanie pacjenta	10 (43,5)	16 (43,2)
Utrata z obserwacji	2 (8,7)	1 (2,7)
Ciąża	2 (8,7)	0 (0,0)
Leczenie współistniejące	1 (4,3)	0 (0,0)
Brak leczenia	1 (4,3)	0 (0,0)
* Wartości procentowe mogą nie sumować się do 100 ze względu na zastosowane przybliżenia; ** w badaniu DELTA 2 rolę komparatora pełniło podłoże kremowe bez substancji czynnej, które pod kątem analizy klinicznej odpowiada BSC.		

DELTA 3

Mediana wieku pacjentów uczestniczących w badaniu DELTA 3 wynosiła 45 lat. Kobiety stanowiły większość badanej populacji (63,9%). Większość pacjentów była również rasy białej (91,4%). Największy odsetek uczestników pochodził z Niemiec (26,8%). U większości pacjentów stwierdzono łagodne lub umiarkowane nasilenie wyprysku rąk według skali IGA-CHE (odpowiednio 43,1% i 30,3%). Mediana wieku w momencie wystąpienia przewlekłego wyprysku rąk wynosiła 34 lata, a mediana czasu trwania choroby - 5,0 lat. Najczęściej występującym podtypem przewlekłego wyprysku rąk był atopowy wyprysk rąk (35,1%) oraz wyprysk hiperkeratotyczny (21,0%).

Porównanie charakterystyki pacjentów włączonych do badania przedstawiono w Tab. 14. Odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie w badaniu przedstawiono w Tab. 15.

Tab. 14. Porównanie charakterystyki pacjentów z badania klinicznego DELTA 3 włączonego do opracowania#.

Parametr	Wcześniejszy krem z delgocytynibem (N=560)	Wcześniejsze BSC (N= 241)**	Łącznie (N=801)
Wiek, lata	46,0 (18-83)	44,0 (18-86)	45,0 (18-86)
Płeć żeńska	355 (63,4)	157 (65,1)	512 (63,9)
Rasa			
Biała	513 (91,6)	219 (90,9)	732 (91,4)
Czarna	3 (0,5)	1 (0,4)	4 (0,5)
Azjatycka	15 (2,7)	9 (3,7)	24 (3,0)
Inna lub nie zgłoszono	29 (5,2)	12 (5,0)	41 (5,1)
Region			
Europa	447 (79,8)	192 (79,7))	639 (79,8)
Ameryka Północna	113 (20,2)	49 (20,3)	162 (20,2)
Kraj			
Belgia	10 (1,8)	9 (3,7)	19 (2,4)
Kanada	113 (20,2)	49 (20,3)	162 (20,2)
Dania	18 (3,2)	2 (0,8)	20 (2,5)
Francja	43 (7,7)	25 (10,4)	68 (8,5)
Niemcy	149 (26,6)	66 (27,4)	215 (26,8)
Włochy	27 (4,8)	13 (5,4)	40 (5,0)
Holandia	12 (2,1)	4 (1,7)	16 (2,0)
Polska	129 (23,0)	51 (21,2)	180 (22,5)
Hiszpania	40 (7,1)	18 (7,5)	58 (7,2)
Wielka Brytania	19 (3,4)	4 (1,7)	23 (2,9)
Wiek w momencie wystąpienia przewlekłego wyprysku rąk, lata	35,0 (0-83)	33,0 (0-72)	34,0 (0-83)
Czas trwania przewlekłego wyprysku rąk, lata	5,0 (0-61)	5,0 (0-53)	5,0 (0-61)
Stopień nasilenia wg IGA-CHE			
Czysty	70 (12,5)	7 (2,9)	77 (9,6)
Prawie czysty	68 (12,1)	15 (6,2)	83 (10,4)
Łagodny	256 (45,7)	89 (36,9)	345 (43,1)
Umiarkowany	145 (25,9)	98 (40,7)	243 (30,3)
Ciężki	21 (3,8)	32 (13,3)	53 (6,6)
HECSI, mediana	13,0	36,0	20,0
Swędzenie wg HESD (średnia tygodniowa), mediana	2,7	4,9	3,4
Ból wg HESD (średnia tygodniowa)	2,1	4,4	3,0
Podtyp przewlekłego wyprysku rąk*			
Atopowy wyprysk rąk	192 (34,3)	89 (36,9)	281 (35,1)
Alergiczne kontaktowe zapalenie skóry	74 (13,2)	45 (18,7)	119 (14,9)

Parametr	Wcześniejszy krem z delgocytynibem (N=560)	Wcześniejsze BSC (N= 241)**	Łącznie (N=801)
Wyprysk hiperkeratyczny	120 (21,4)	48 (19,9)	168 (21,0)
Kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia	111 (19,8)	45 (18,7)	156 (19,5)
Wyprysk pęcherzykowy dłoni	63 (11,3)	14 (5,8)	77 (9,6)

Dane przedstawiono jako n (%) lub medianę (IQR);
* nie stwierdzono obecności następujących podtypów przewlekłego wyprysku rąk: pokrzywka kontaktowa lub kontaktowe zapalenie skóry wywołane białkami;
** wcześniejsze BSC w badaniu DELTA 3 definiowane było jako wcześniejsze przyjmowanie podłoża kremowego bez dodatku substancji czynnej.

Tab. 15. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia w badaniach klinicznych zakwalifikowanych do analizy.

Parametr	DELTA 3 (N=801)	
	Wcześniejszy krem z delgocytynibem (N=560)	Wcześniejsze BSC* (N=241)
Przerwanie leczenia, n (%)	88 (15,7)	49 (20,3)
<i>Przyczyna przerwania leczenia, n (%)</i>		
Zgon	1 (1,1)	0 (0,0)
Ciąża	3 (3,4)	1 (2,0)
Zdarzenie niepożądane	2 (2,3)	5 (10,2)
Brak skuteczności	38 (43,2)	17 (34,7)
Utrata z obserwacji	4 (4,5)	5 (10,2)
Wycofanie pacjenta	35 (39,8)	17 (34,7)
Inne	5 (5,7)	4 (8,2)

* Wcześniejsze BSC w badaniu DELTA 3 definiowane było jako wcześniejsze przyjmowanie podłoża kremowego bez dodatku substancji czynnej.

4.2.1.5 Opis punktów końcowych

DELTA 1 i DELTA 2

W badaniach DELTA 1 i DELTA 2 pierwszorzędowym punktem końcowym była skuteczność leczenia oceniana za pomocą skali IGA-CHE w 16. tygodniu. Skuteczność leczenia według IGA-CHE definiowano jako uzyskanie wyniku 0 (skóra czysta, tj. brak objawów rumienia, złuszczenia, hiperkeratozy lub lichenifikacji, pęcherzyków, obrzęku lub pęknięć) lub 1 (skóra prawie czysta, tj. ledwo dostrzegalny rumień bez cech złuszczenia, hiperkeratozy lub lichenifikacji, pęcherzyków, obrzęku lub pęknięć) przy jednoczesnej poprawie o co najmniej dwa stopnie w stosunku do wartości wyjściowej od momentu rozpoczęcia badania do 16. tygodnia. Pełną charakterystykę skali IGA-CHE przedstawiono w aneksie 8.15.1.

W obu badaniach kluczowe drugorzędowe punkty końcowe obejmowały zmniejszenie nasilenia objawów mierzone za pomocą skali HESD, w tym redukcję wyniku ogólnego oraz wyniku świądu. Punkty te definiowano jako zmniejszenie średniej tygodniowej punktacji HESD o co najmniej 4 punkty w 16. tygodniu w porównaniu z wartością wyjściową, u pacjentów z wyj-

ściowym średnim tygodniowym wynikiem wynoszącym co najmniej 4 punkty. Skala HESD służyła do oceny nasilenia objawów i cech przewlekłego wyprysku rąk (świąd, ból, pękanie skóry, zaczerwienienie, suchość oraz łuszczenie) w ciągu ostatnich 24 godzin, z wykorzystaniem 11-punktowej skali, gdzie 0 oznaczało brak objawów, a 10 - objawy o dużym nasileniu. Oceny były dokonywane codziennie przez pacjentów i rejestrowane w elektronicznym dzienniczku (ang. *eDiary*). Do analiz wykorzystywano średnią z sześciu pozycji skali, z kolei średnią tygodniową obliczano na podstawie wyników dziennych.

Kolejnymi kluczowymi, hierarchicznie ocenianymi drugorzędowymi punktami końcowymi była poprawa wyniku HECSI o co najmniej 90% oraz o co najmniej 75% w porównaniu z wartością wyjściową w 16. tygodniu (odpowiednio HECSI-90 i HECSI-75). Skala HECSI jest narzędziem stosowanym w badaniach klinicznych do oceny nasilenia sześciu objawów klinicznych (rumienia, nacieków/grudkowania, pęcherzyków, pęknięć, złuszczenia oraz obrzęku) oraz rozległości zmian skórnych w pięciu obszarach dłoni (opuszki palców, palce z wyłączeniem opuszek, wnętrze dłoni, grzbiet dłoni i nadgarstki), ocenianych przy użyciu standaryzowanych skal. Całkowity wynik HECSI mieści się w zakresie od 0 do 360 punktów, przy czym wyższe wartości wskazują na większe nasilenie choroby. Kopię skali HECSI przedstawiono w aneksie 8.15.2.

Do pozostałych kluczowych drugorzędowych punktów końcowych należały: skuteczność leczenia oceniana wg IGA-CHE w 4. i 8. tygodniu badania, redukcja nasilenia świądu w skali HESD o ≥ 4 punkty w 2., 4. i 8. tygodniu, redukcja wyniku ogólnego w skali HESD o ≥ 4 punkty w 4. i 8. tygodniu, redukcja nasilenia bólu w skali HESD o ≥ 4 punkty w 4., 8. i 16. tygodniu, poprawa wskaźnika HECSI o $\geq 75\%$ w 8. tygodniu, zmiana wyniku Dermatologicznego Wskaźnika Jakości Życia (DLQI) w 16. tygodniu, zmiana wyniku HESD w 16. tygodniu, zmiana wyniku świądu wg HESD w 16. tygodniu, zmiana wyniku bólu wg HESD w 16. tygodniu, zmiana wyniku *Hand Eczema Impact Scale* (HEIS) oraz podskali HEIS PDAL w 16. tygodniu oraz redukcja wyniku DLQI o ≥ 4 punkty w 16. tygodniu.

Dermatologiczny Wskaźnik Jakości Życia jest walidowanym kwestionariuszem składającym się z 10 pytań, oceniającym wpływ choroby skóry na różne aspekty jakości życia pacjenta w ciągu ostatniego tygodnia. Całkowity wynik DLQI mieści się w zakresie od 0 do 30 punktów, przy czym wyższe wartości wskazują na większe pogorszenie jakości życia. Kwestionariusz DLQI przedstawiono w aneksie 8.15.3.

Bezpieczeństwo leczenia oceniano na podstawie analizy zdarzeń niepożądanych oraz monitorowania parametrów życiowych, zapisu elektrokardiograficznego i wyników badań laboratoryjnych. Zarówno pacjenci jak i badacze dokonywali oceny miejscowej tolerancji leczenia. Pacjenci wypełniali cotygodniową ocenę pieczenia lub uczucia palenia związanego ze stosowaniem badanego produktu leczniczego, począwszy od 7. dnia badania, przy użyciu 4-punktowej skali (0 - brak, 1 - łagodne, 2 - umiarkowane, 3 - ciężkie), rejestrowanej w *eDiary*. Dodatkowo, podczas wizyty kończącej leczenie lub wizyty związanej z przedwczesnym zakończeniem udziału w badaniu, badacz przeprowadzał ocenę miejscowej tolerancji leczenia w ostatnim tygodniu terapii. W przypadku podejrzenia miejscowej reakcji skórnej związanej ze stosowaniem badanego produktu wykonywano test płatkowy z użyciem badanego preparatu.

DELTA 3

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu DELTA 3 była liczba zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem od wartości wyjściowej do końca okresu obserwacji bezpieczeństwa w 38. tygodniu.

Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały wynik IGA-CHE w 36 tygodniu, odpowiedź na leczenie wg IGA-CHE w 36 tygodniu, wynik wskaźnika nasilenia wyprysku rąk (HECSI) w 36 tygodniu, co najmniej 75% poprawę wyniku HECSI (HECSI-75) oraz co najmniej 90% poprawę wyniku HECSI (HECSI-90) podczas każdej zaplanowanej wizyty od wartości wyjściowej do 36. tygodnia. Dla HECSI-75 i HECSI-90 jako wartość wyjściową przyjęto wynik z badań pierwotnych (DELTA 1 i DELTA 2).

Analizę drugorzędowych punktów końcowych przeprowadzono w populacji bezpieczeństwa (ang. *safety population*), obejmującej wszystkich włączonych pacjentów.

Podsumowanie pierwszorzędowych i kluczowych drugorzędowych punktów końcowych oraz drugorzędowych punktów końcowych dla badań DELTA 1 DELTA 2 i DELTA 3 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 16. Zestawienie punktów końcowych badań klinicznych włączonych do analizy.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
DELTA 1, DELTA 2	- skuteczność leczenia wg IGA-CHE w 16. tygodniu	<u>Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe:</u> - redukcja wyniku ogólnego w skali HESD o ≥ 4 punkty w 16. tygodniu*, - redukcja świądu w skali HESD o ≥ 4 punkty w 16. tygodniu*, - skuteczność leczenia wg IGA-CHE w 8. tygodniu, - skuteczność leczenia wg IGA-CHE w 4. tygodniu, - redukcja świądu w skali HESD o ≥ 4 punkty w 8. tygodniu*, - redukcja świądu w skali HESD o ≥ 4 punkty w 4. tygodniu*, - redukcja świądu w skali HESD o ≥ 4 punkty w 2. tygodniu*, - redukcja wyniku ogólnego w skali HESD o ≥ 4 punkty w 8. tygodniu*, - redukcja wyniku ogólnego w skali HESD o ≥ 4 punkty w 4. tygodniu*, - redukcja bólu w skali HESD o ≥ 4 punkty w 16. tygodniu*, - redukcja bólu w skali HESD o ≥ 4 punkty w 8. tygodniu*, - redukcja bólu w skali HESD o ≥ 4 punkty w 4. tygodniu*, - poprawa wskaźnika HECSI o $\geq 90\%$ w 16. tygodniu, - poprawa wskaźnika HECSI o $\geq 75\%$ w 16. tygodniu, - poprawa wskaźnika HECSI o $\geq 75\%$ w 8. tygodniu, - procentowa zmiana wyniku HECSI w 16. tygodniu, - zmiana wyniku DLQI w 16. tygodniu, - zmiana wyniku HESD w 16. tygodniu,

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
		- zmiana wyniku świądu wg HESD w 16. tygodniu, - zmiana wyniku bólu wg HESD w 16. tygodniu, - zmiana wyniku HEIS w 16. tygodniu, - zmiana wyniku HEIS PDAL w 16. tygodniu, - redukcja wyniku DLQI o ≥ 4 punkty w 16. tygodniu* <u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> - bezpieczeństwo
DELTA 3	- liczba zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem od wartości wyjściowej do końca okresu obserwacji bezpieczeństwa w 38. tygodniu	- skuteczność leczenia wg IGA-CHE w 36. tygodniu, - odpowiedź na leczenie wg IGA-CHE w 36. tygodniu, - wynik wskaźnika HECSI w 36. tygodniu, - poprawa wskaźnika HECSI o $\geq 90\%$ w 36. tygodniu, - poprawa wskaźnika HECSI o $\geq 75\%$ w 36. tygodniu

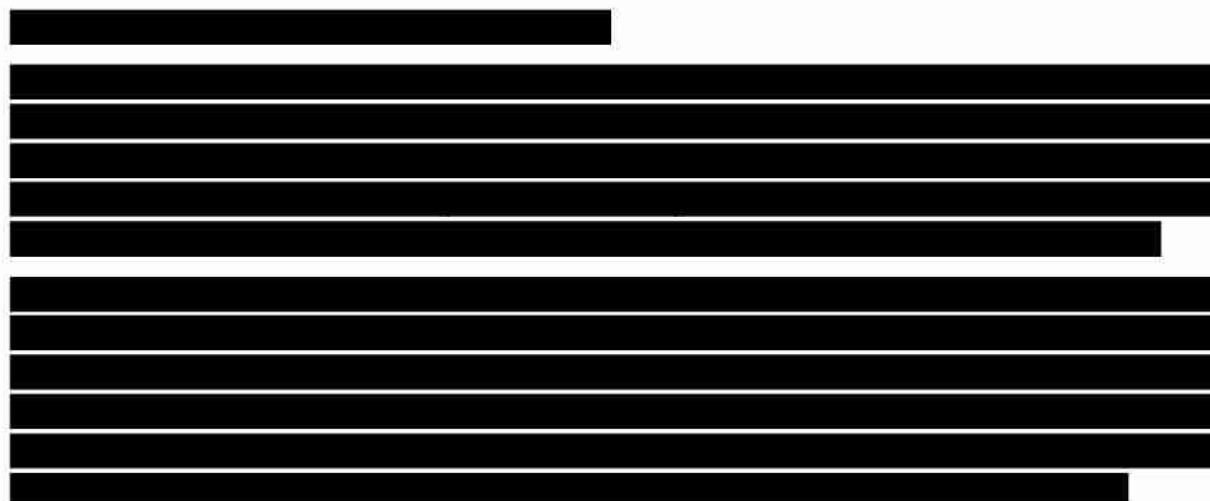
* Zmiana względem wartości wyjściowej, liczona wyłącznie u pacjentów, którzy na początku mieli wynik co najmniej 4 punkty.

4.3 Heterogeniczność badań

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016 przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy należy określić stopień i przyczyny niejednorodności wyników badań (AOTMiT 2016). Ocenę heterogeniczności przeprowadzono zgodnie z metodyką opisaną w wytycznych *Cochrane Collaboration* (Cochrane Handbook).

Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* rozważane są następujące rodzaje heterogeniczności:

- heterogeniczność metodologiczna, wynikająca z projektu badania,
- heterogeniczność kliniczna, wynikająca z odmienności kryteriów włączenia, charakterystyki pacjentów lub interwencji, definicji ocenianych punktów końcowych,
- heterogeniczność statystyczna - zmienność w wynikach leczenia, wynikająca z heterogeniczności metodologicznej lub klinicznej.



[REDACTED]

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016 przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy należy określić stopień i przyczyny niejednorodności wyników badań (AOTMiT 2016). Ocenę heterogeniczności przeprowadzono zgodnie z metodyką opisaną w wytycznych *Cochrane Collaboration* (Cochrane Handbook).

Heterogeniczność metodologiczna

Badania delgocytynibu - DELTA 1, DELTA 2, [REDACTED] - oraz badanie ALPHA dotyczące terapii PUVA były prawidłowo zaprojektowanymi randomizowanymi badaniami klinicznymi. Badania DELTA 1, DELTA 2, [REDACTED] oraz ALPHA miały charakter badań fazy III, z kolei badanie [REDACTED]. Badania DELTA 1, DELTA 2 [REDACTED] przeprowadzono w schemacie podwójnie ślepej próby, z kolei badania [REDACTED] ALPHA, ze względu na charakter ocenianych interwencji, miały charakter badań otwartych. Wszystkie badania były badaniami wieloośrodkowymi. W badaniach DELTA 1, DELTA 2 [REDACTED] część ośrodków była zlokalizowana w Polsce.

Poszczególne badania różniły się zakresem ocenianych interwencji oraz zastosowanymi komparatorami. W badaniach DELTA 1, DELTA 2 [REDACTED] porównywano skuteczność i bezpieczeństwo kremu z delgocytynibem z podłożem kremowym bez substancji czynnej (reprezentującego w analizie klinicznej BSC). [REDACTED]

[REDACTED] Z kolei w badaniu ALPHA alitretynoinę porównano z terapią PUVA.

Badania różniły się również schematem randomizacji. W badaniach DELTA 1 oraz DELTA 2 pacjentów randomizowano w stosunku 2:1, w [REDACTED] ALPHA - w stosunku 1:1. Różnice dotyczyły także typów zastosowanych analiz. W badaniach DELTA 1, DELTA 2, [REDACTED] skuteczność oceniano w pełnym zestawie analiz (ang. *full analysis set*, FAS), z kolei bezpieczeństwo w zestawie analiz bezpieczeństwa (ang. *safety analysis set*, SAS). W badaniu ALPHA skuteczność oceniano w populacji ITT, a bezpieczeństwo w populacji bezpieczeństwa (ang. *safety population*).

Do badań DELTA 1, DELTA 2, [REDAKTOWANE] ALPHA włączano pacjentów z przewlekłym wypryskiem rąk. Należy jednak zwrócić uwagę na różnice w zakresie stopnia nasilenia choroby oraz stosowanych skal oceny. Do badań DELTA 1 i DELTA 2 włączano pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim CHE, [REDAKTOWANE] ALPHA - pacjentów z ciężkim CHE. W badaniach DELTA 1, DELTA 2, [REDAKTOWANE] stopień nasilenia choroby oceniano za pomocą skali IGA-CHE, z kolei w badaniu ALPHA stosowano skalę PGA.

Badania różniły się także długością okresu obserwacji. W badaniach DELTA 1 oraz DELTA 2 okres obserwacji wynosił 16 tygodni. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] z kolei w badaniu ALPHA - 52 tygodnie, przy czym po 24 tygodniach przewidywano zakończenie leczenia.

W badaniach DELTA 1, DELTA 2 [REDAKTOWANE] oceniano jeden pierwszorzędowy punkt końcowy, tj. skuteczność leczenia według skali IGA-CHE w 16. tygodniu. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] W badaniu ALPHA pierwszorzędowym punktem końcowym było porównanie alitretynoiny i terapii PUVA stosowanych jako leczenie pierwszej linii pod względem aktywności choroby, ocenianej po 12 tygodniach od planowanego rozpoczęcia leczenia.

W badaniach DELTA 1 oraz DELTA 2 oceniano zarówno kluczowe drugorzędowe punkty końcowe jak i pozostałe drugorzędowe punkty końcowe. Do kluczowych drugorzędowych punktów końcowych należały m.in.: redukcja wyniku ogólnego w skali HESD o ≥ 4 punkty w 4., 8. i 16. tygodniu, redukcja świądu w skali HESD o ≥ 4 punkty w 2., 4., 8. i 16. tygodniu, skuteczność leczenia według IGA-CHE w 4. i 8. tygodniu, redukcja bólu w skali HESD o ≥ 4 punkty w 4., 8. i 16. tygodniu, poprawa wskaźnika HECSI o $\geq 90\%$ w 16. tygodniu oraz o $\geq 75\%$ w 8. i 16. tygodniu, procentowa zmiana wyniku HECSI w 16. tygodniu, zmiana wyniku DLQI, HESD, HEIS oraz HEIS PDAL w 16. tygodniu, a także redukcja wyniku DLQI o ≥ 4 punkty w 16. tygodniu. Drugorzędowym punktem końcowym w tych badaniach była ocena bezpieczeństwa.

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

W badaniu ALPHA porównywano alitretynoinę z terapią PUVA w okresie do 52 tygodni od planowanego rozpoczęcia leczenia w zakresie: aktywności choroby w czasie, czasu do nawrotu choroby, jakości życia, korzyści odczuwanych przez pacjentów, efektywności kosztowej w trakcie trwania badania oraz w dłuższym horyzoncie czasowym, bezpieczeństwa stosowanych terapii oraz potrzeb edukacyjnych pacjentów.

Tab. 17. Porównanie badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej.

Parametr	DELTA 1 (Bissonnette 2024)	DELTA 2 (Bissonnette 2024)			ALPHA (Wittmann 2024)
Metoda badania	RCT, podwójnie zaślepione, faza III				RCT, otwarte, faza III
Ośrodki terapeutyczne	54 centra badawcze w 6 krajach (Kanada, Francja, Niemcy, Włochy, Polska, Wielka Brytania)	50 centrów badawczych w 7 krajach (Belgia, Kanada, Dania, Niemcy, Holandia, Polska, Hiszpania)			31 centrów badawczych w Wielkiej Brytanii
Typ analizy	Skuteczność: FAS Bezpieczeństwo: SAS				Skuteczność: ITT Bezpieczeństwo: <i>safety population</i>
Sponsor badania	LEO Pharma				University of Leeds
Populacja	Dorośli pacjenci z przewlekłym wypryskiem rąk				
Nasilenie CHE	Umiarkowany, ciężki				Ciężki
Skala stosowana do określenia nasilenia CHCE	IGA-CHE				PGA
Liczba pacjentów	487	473			441
Rasa	Podana				Niepodana (w publikacji Wittmann 2024 przedstawiono rasę pacjentów ogółem a nie w zależności od grupy, do której zostali przydzieleni)
Region	Europa (80%), Ameryka Północna (20%)	Europa (79%), Ameryka Północna (21%)			Nie podano
Stosunek randomizacji	2:1	2:1			1:1
Ramiona badania	Grupa badana: krem z delgocytynibem 20 mg/g stosowany	Grupa badana: krem z delgocytynibem 20 mg/g			Grupa badana: kapsułki z alitretynoiną w dawce 30

Parametr	DELTA 1 (Bissonnette 2024)	DELTA 2 (Bissonnette 2024)			ALPHA (Wittmann 2024)
	dwa razy na dobę, w odstępach około 12 h Grupa kontrolna: podłoże kremowe (ang. <i>vehicle</i>) bez substancji czynnej stosowane dwa razy na dobę, w odstępach około 12 h*	stosowany dwa razy na dobę, w odstępach około 12 h Grupa kontrolna: podłoże kremowe (ang. <i>vehicle</i>) bez substancji czynnej stosowane dwa razy na dobę, w odstępach około 12 h*			mg, podawane doustnie raz na dobę Grupa kontrolna: fototerapię kąpielową PUVA (Meladinine® 3 mg/l z promieniowaniem UVA) stosowana dwa razy w tygodniu
Czas obserwacji	16 tygodni	16 tygodni			52 tygodnie (po 24 tygodniach obserwacji nastąpiło zakończenie leczenia)
Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania	8,4%	12,7%			29,9%
Pierwszorzędowe punkty końcowe	- skuteczność leczenia wg IGA-CHE w 16. tygodniu	- skuteczność leczenia wg IGA-CHE w 16. tygodniu			- porównanie alitretynoiny i terapii PUVA stosowanych jako leczenie pierwszej linii pod względem aktywności choroby ocenianej po 12 tygodniach od planowanego rozpoczęcia leczenia
Drugorzędowe punkty końcowe	<u>Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe:</u> - redukcja wyniku ogólnego w skali HESD o ≥ 4 punkty w 4., 8., 16. tygodniu, - redukcja świądu w skali HESD o ≥ 4 punkty w 2., 4., 8., 16. tygodniu, - skuteczność leczenia wg IGA-CHE w 4., 8. tygodniu,	<u>Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe:</u> - redukcja wyniku ogólnego w skali HESD o ≥ 4 punkty w 4., 8., 16. tygodniu, - redukcja świądu w skali HESD o ≥ 4 punkty w 2., 4., 8., 16. tygodniu, - skuteczność leczenia wg IGA-CHE w 4., 8. tygodniu,			- porównanie alitretynoiny z terapią PUVA w okresie do 52 tygodni od planowanego rozpoczęcia leczenia w zakresie: 1. aktywności choroby w czasie; 2. czasu do nawrotu choroby; 3. jakości życia oraz korzyści odczuwanych przez

Parametr	DELTA 1 (Bissonnette 2024)	DELTA 2 (Bissonnette 2024)			ALPHA (Wittmann 2024)
	- redukcja bólu w skali HESD o ≥ 4 punkty w 4., 8., 16. tygodniu, - poprawa wskaźnika HECSI o $\geq 90\%$ w 16. tygodniu, - poprawa wskaźnika HECSI o $\geq 75\%$ w 8., 16. tygodniu, - procentowa zmiana wyniku HECSI w 16. tygodniu, - zmiana wyniku DLQI w 16. tygodniu, - zmiana wyniku HESD w 16. tygodniu, - zmiana wyniku świądu wg HESD w 16. tygodniu, - zmiana wyniku bólu wg HESD w 16. tygodniu, - zmiana wyniku HEIS w 16. tygodniu, - zmiana wyniku HEIS PDAL w 16. tygodniu, - redukcja wyniku DLQI o ≥ 4 punkty w 16. tygodniu <u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> - bezpieczeństwo	- redukcja bólu w skali HESD o ≥ 4 punkty w 4., 8., 16. tygodniu, - poprawa wskaźnika HECSI o $\geq 90\%$ w 16. tygodniu, - poprawa wskaźnika HECSI o $\geq 75\%$ w 8., 16. tygodniu, - procentowa zmiana wyniku HECSI w 16. tygodniu, - zmiana wyniku DLQI w 16. tygodniu, - zmiana wyniku HESD w 16. tygodniu, - zmiana wyniku świądu wg HESD w 16. tygodniu, - zmiana wyniku bólu wg HESD w 16. tygodniu, - zmiana wyniku HEIS w 16. tygodniu, - zmiana wyniku HEIS PDAL w 16. tygodniu, - redukcja wyniku DLQI o ≥ 4 punkty w 16. tygodniu <u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> - bezpieczeństwo			pacjentów w czasie; 4. efektywności kosztowej w trakcie trwania badania oraz w dłuższym horyzoncie czasowym; 5. bezpieczeństwa stosowanych terapii; 6. potrzeb edukacyjnych pacjentów.
Inne punkty końcowe	-	-		I	-

Parametr	DELTA 1 (Bissonnette 2024)	DELTA 2 (Bissonnette 2024)	[REDACTED]	[REDACTED]	ALPHA (Wittmann 2024)
			[REDACTED]		
* Podłoże kremowe (ang. vehicle) bez substancji czynnej w analizie klinicznej traktowane jest jako reprezentacja BSC (komparator zgodny z przyjętym PICO).					

4.4 Analiza skuteczności

4.4.1 Skuteczność leczenia delgocytynibem w porównaniu z BSC

Skuteczność delgocytynibu oceniono na podstawie randomizowanych badań klinicznych DELTA 1 i DELTA 2 oraz jednoramiennego badania o przedłużonym czasie obserwacji - DELTA 3. W badaniach DELTA 1 i DELTA 2 komparatorem dla kremu z delgocytynibem było podłoże kremowe bez dodatku substancji czynnej, które odpowiadało najlepszej opiece wspomagającej (BSC) (zgodnie z komparatorem przyjętym w PICO). W badaniu DELTA 3, pomimo że było to badanie jednoramienne, wyniki przedstawiono w zależności od wcześniejszego leczenia pacjenta w badaniach pierwotnych: kremem z delgocytynibem lub podłożem kremowym bez substancji czynnej (BSC).

Skuteczność w badaniach DELTA 1 i DELTA 2 oceniano w pełnym zestawie analiz (ang. *full analysis set*, FAS), obejmującej wszystkich losowo przydzielonych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leczenia.

Zebrane dane dla docelowej populacji pacjentów obejmowały okres obserwacji wynoszący 16 tygodni (DELTA 1 i DELTA 2) i 36 tygodni (DELTA 3).

Wyniki skuteczności z badań DELTA 1 i DELTA 2 zostały opisane w publikacji Bissonnette 2024 (publikacja główna badań DELTA1 i DELTA 2). Skumulowane wyniki skuteczności z badań DELTA 1 i DELTA 2 przedstawiono na podstawie dwóch abstraktów konferencyjnych: Bauer 2024 oraz Schuttelaar 2024 oraz na podstawie przeprowadzonej metaanalizy. Wyniki skuteczności z przedłużonego okresu obserwacji opisano na podstawie publikacji Gooderham 2025 (publikacja główna badania DELTA 3).

Skuteczność badanej interwencji omówiono w oparciu o następujące punkty końcowe:

- skuteczność leczenia wg IGA-CHE w 4., 8., 16. tygodniu,
- redukcja wyniku ogólnego w skali HESD o ≥ 4 punkty w 4., 8., 16. tygodniu,
- redukcja świądu w skali HESD o ≥ 4 punkty w 2., 4., 8., 16. tygodniu,
- redukcja bólu w skali HESD o ≥ 4 punkty w 4., 8., 16. tygodniu,
- poprawa wskaźnika HECSI o $\geq 90\%$ w 16. tygodniu,
- poprawa wskaźnika HECSI o $\geq 75\%$ w 8., 16. tygodniu,
- procentowa zmiana wyniku HECSI w 16. tygodniu,
- zmiana wyniku DLQI w 16. tygodniu,
- zmiana wyniku HESD w 16. tygodniu,
- zmiana wyniku świądu wg HESD w 16. tygodniu,
- zmiana wyniku bólu wg HESD w 16. tygodniu,
- zmiana wyniku HEIS w 16. tygodniu,
- zmiana wyniku HEIS PDAL w 16. tygodniu,
- redukcja wyniku DLQI o ≥ 4 punkty w 16. tygodniu.

Skuteczność z przedłużonego okresu obserwacji opisano w oparciu o następujące punkty końcowe:

- skuteczność leczenia wg IGA-CHE w 36. tygodniu,
- odpowiedź na leczenie wg IGA-CHE w 36. tygodniu,
- wynik wskaźnika HECSI w 36. tygodniu,
- poprawa wskaźnika HECSI o $\geq 90\%$ w 36. tygodniu,
- poprawa wskaźnika HECSI o $\geq 75\%$ w 36. tygodniu.

4.4.1.1 Skuteczność leczenia wg IGA-CHE

DELTA 1

Skuteczność leczenia oceniana za pomocą skali IGA-CHE, odzwierciedlającej ogólną ocenę nasilenia zmian chorobowych dokonywaną przez badacza, w 16. tygodniu leczenia stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu DELTA 1. Ocena skuteczności leczenia według tej skali w 4. i 8. tygodniu obserwacji była z kolei kluczowym drugorzędnym punktem końcowym.

Sukces terapeutyczny zdefiniowano jako uzyskanie wyniku 0 (brak zmian) lub 1 (niemal całkowite ustąpienie zmian) w skali IGA-CHE, przy jednoczesnej poprawie o co najmniej 2 stopnie względem wartości wyjściowej w 16. tygodniu leczenia. Kryterium to spełniło 64 (19,7%) pacjentów w grupie leczonej delgocytynibem oraz 16 (9,9%) pacjentów w grupie kontrolnej.

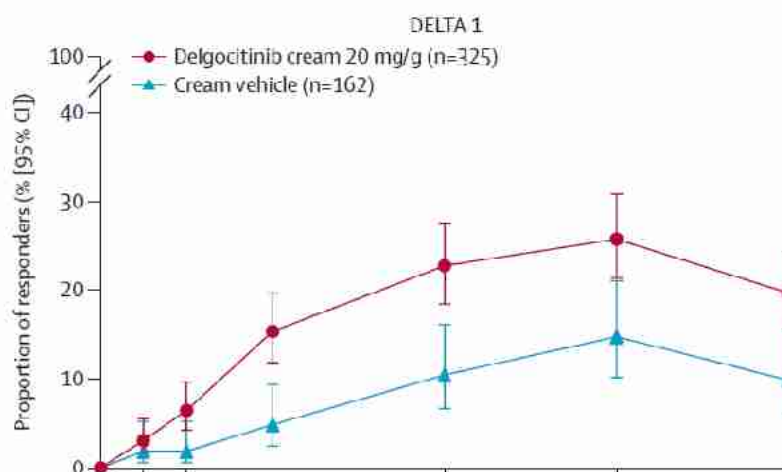
Odsetek pacjentów osiągających sukces leczenia w 16. tygodniu był istotnie statystycznie wyższy w grupie otrzymującej delgocytynib w porównaniu z grupą kontrolną (OR=2,24; 95%CI: 1,25; 4,01; p=0,007) (Ryc. 2).

W całym 16-tygodniowym okresie leczenia obserwowano utrzymującą się przewagę delgocytynibu nad grupą kontrolną pod względem odsetka pacjentów osiągających sukces terapeutyczny. Różnice te były widoczne również w 4. tygodniu leczenia (OR=3,50; 95%CI: 1,62; 7,57; p=0,002) oraz w 8. tygodniu obserwacji (OR=2,51; 95%CI: 1,43; 4,43; p=0,001) (Tab. 18).

Tab. 18. Porównanie skuteczności delgocytynibu z BSC w badaniu DELTA 1: skuteczność leczenia wg IGA-CHE.

Punkt końcowy	Czas obserwacji	Krem z delgocytynibem Zdarzenia n/N (%)	BSC* Zdarzenia n/N (%)	OR (95%CI) p-value	RD (95%CI) p-value
Skuteczność leczenia wg IGA-CHE	16 tygodni	64/325 (19,7%)	16/162 (9,9%)	2,24 (1,25; 4,01) p=0,007	0,10 (0,04; 0,16) p=0,002
Skuteczność leczenia wg IGA-CHE	8 tygodni	74/325 (22,8%)	17/162 (10,5%)	2,51 (1,43; 4,43) p=0,001	0,12 (0,06; 0,19) p<0,001
Skuteczność leczenia wg IGA-CHE	4 tygodnie	50/325 (15,4%)	8/162 (4,9%)	3,50 (1,62; 7,57) p=0,002	0,10 (0,05; 0,16) p<0,001
* Podłoże kremowe bez substancji czynnej w analizie klinicznej traktowane jest jako reprezentacja BSC (komparator zgodny z przyjętym PICO).					

Ryc. 2. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli sukces terapeutyczny według IGA-CHE w 16 tygodniu obserwacji w badaniu DELTA 1 (Bissonnette 2024).



DELTA 2

Skuteczność leczenia oceniana za pomocą skali IGA-CHE, odzwierciedlającej ogólną ocenę nasilenia zmian chorobowych dokonywaną przez badacza, w 16. tygodniu leczenia stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu DELTA 2. Ocena skuteczności leczenia według tej skali w 4. i 8. tygodniu obserwacji była z kolei kluczowym drugorzędowym punktem końcowym.

Sukces terapeutyczny zdefiniowano jako uzyskanie wyniku 0 (brak zmian) lub 1 (niemal całkowite ustąpienie zmian) w skali IGA-CHE, przy jednoczesnej poprawie o co najmniej 2 stopnie względem wartości wyjściowej w 16. tygodniu leczenia. Kryterium to spełniło 91 (29,1%) pacjentów w grupie leczonej delgocytynibem oraz 11 (6,9%) pacjentów w grupie kontrolnej.

Odsetek pacjentów osiągających sukces leczenia w 16. tygodniu był istotnie statystycznie wyższy w grupie otrzymującej delgocytynib w porównaniu z grupą kontrolną (OR=5,52; 95%CI: 2,85; 10,66; $p<0,001$) (Ryc. 3).

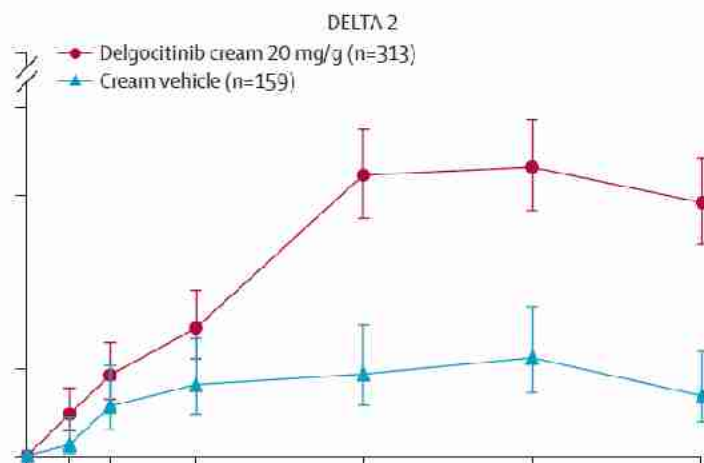
W całym 16-tygodniowym okresie leczenia obserwowano utrzymującą się przewagę delgocytynibu nad grupą kontrolną pod względem odsetka pacjentów osiągających sukces terapeutyczny. Różnice te były widoczne również w 4. tygodniu leczenia (OR=1,93; 95%CI: 1,01; 3,70; $p=0,046$) oraz w 8. tygodniu obserwacji (OR=4,57; 95%CI: 2,56; 8,19; $p<0,001$) (Tab. 19).

Tab. 19. Porównanie skuteczności delgocytynibu z BSC w badaniu DELTA 2: skuteczność leczenia wg IGA-CHE.

Punkt końcowy	Czas obserwacji	Krem z delgocytynibem Zdarzenia n/N (%)	BSC* Zdarzenia n/N (%)	OR (95%CI) p-value	RD (95%CI) p-value
Skuteczność leczenia wg IGA-CHE	16 tygodni	91/313 (29,1%)	11/159 (6,9%)	5,52 (2,85; 10,66) $p<0,001$	0,22 (0,16; 0,29) $p<0,001$
Skuteczność leczenia wg IGA-CHE	8 tygodni	101/313 (32,3%)	15/159 (9,4%)	4,57 (2,56; 8,19) $p<0,001$	0,23 (0,16; 0,30) $p<0,001$
Skuteczność leczenia wg IGA-CHE	4 tygodnie	46/313 (14,7%)	13/159 (8,2%)	1,93 (1,01; 3,70) $p=0,046$	0,07 (0,01; 0,12) $p=0,027$

Punkt końcowy	Czas obserwacji	Krem z delgocytynibem Zdarzenia n/N (%)	BSC* Zdarzenia n/N (%)	OR (95%CI) p-value	RD (95%CI) p-value
* Podłoże kremowe bez substancji czynnej w analizie klinicznej traktowane jest jako reprezentacja BSC (komparator zgodny z przyjętym PICO).					

Ryc. 3. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli sukces terapeutyczny według IGA-CHE w 16 tygodniu obserwacji w badaniu DELTA 2 (Bissonnette 2024).



DELTA 1 i DELTA 2

W Tab. 20 przedstawiono skumulowane dane z badań DELTA 1 i DELTA 2 dotyczące skuteczności leczenia wg IGA-CHE w 16., 8. i 4. tygodniu leczenia.

Metaanaliza 2 badań wykazała, że odsetek pacjentów osiągających sukces leczenia wg IGA-CHE w 16. tygodniu był istotnie statystycznie wyższy w grupie otrzymującej delgocytynib w porównaniu z grupą kontrolną (OR=3,47; 95%CI: 1,43; 8,42; p=0,006) (Ryc. 4). Omawiany punkt końcowy osiągnęło 24,3% pacjentów z grupy delgocytynibu i 8,4% pacjentów z grupy podłoża kremowego bez dodatku substancji czynnej (BSC) (dane te zostały również przedstawione w abstrakcie konferencyjnym Schuttelaar 2024). Nie oszacowano bezwzględnej redukcji ryzyka ze względu na dużą heterogeniczność danych (aneks 8.11, Ryc. 65).

Podobne zależności odnotowano po 4. i 8. tygodniach leczenia. W tych okresach obserwacji istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów otrzymujących delgocytynibu osiągnęło sukces terapeutyczny wg IGA-CHE (odpowiednio: OR=2,53; 95%CI: 1,55; 4,14; p<0,001; OR=3,38; 95%CI: 1,88; 6,07; p<0,001) (Ryc. 7, Ryc. 5).

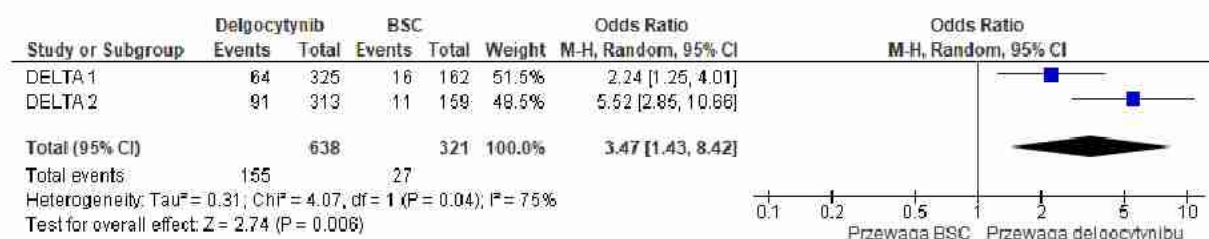
Tab. 20. Skumulowane porównanie skuteczności delgocytynibu z BSC w badaniach DELTA 1 i DELTA 2: skuteczność leczenia wg IGA-CHE.

Punkt końcowy	Czas obserwacji	Metaanaliza	Krem z delgocytynibem Zdarzenia n/N (%)	BSC* Zdarzenia n/N (%)	OR (95%CI) p-value	RD (95%CI) p-value
Skuteczność leczenia wg IGA-CHE	16 tygodni	random effect model	155/638 (24,3%)	27/321 (8,4%)	3,47 (1,43; 8,42) p=0,006	I ² > 75%

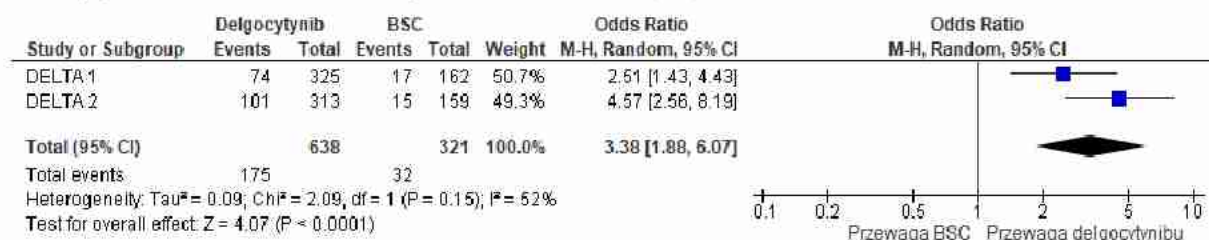
Punkt końcowy	Czas obserwacji	Metaanaliza	Krem z delgocytynibem Zdarzenia n/N (%)	BSC* Zdarzenia n/N (%)	OR (95%CI) p-value	RD (95%CI) p-value
Skuteczność leczenia wg IGA-CHE	8 tygodni	<i>random effect model</i>	175/638 (27,4%)	32/321 (10,0%)	3,38 (1,88; 6,07) p<0,001	0,18 (0,07; 0,28) p<0,001
Skuteczność leczenia wg IGA-CHE	4 tygodnie	<i>fixed effect model</i>	96/638 (15,0%)	21/321 (6,5%)	2,53 (1,55; 4,14) p<0,001	0,09 (0,05; 0,12) p<0,001

* Podłoże kremowe bez substancji czynnej w analizie klinicznej traktowane jest jako reprezentacja BSC (komparator zgodny z przyjętym PICO).

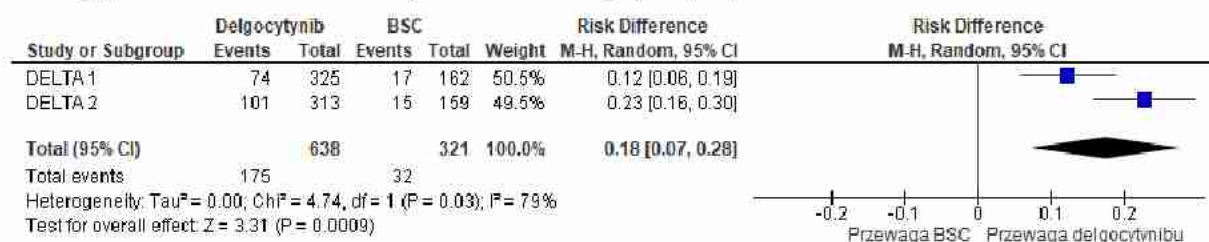
Ryc. 4. Metaanaliza skuteczności delgocytynibu w porównaniu z BSC: skuteczność wg IGA-CHE w 16. tygodniu leczenia. Miara wyniku: iloraz szans (OR).



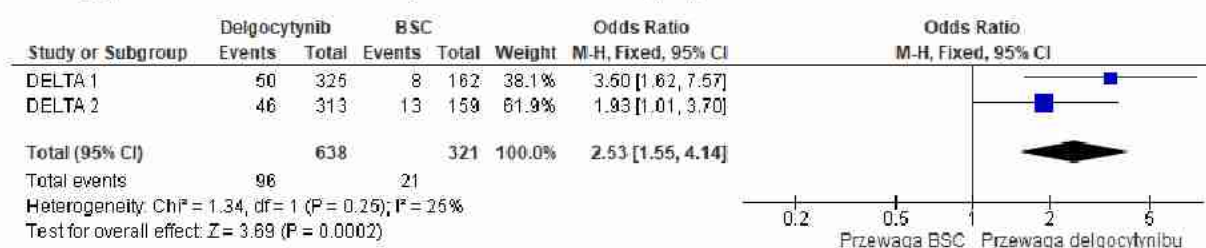
Ryc. 5. Metaanaliza skuteczności delgocytynibu w porównaniu z BSC: skuteczność wg IGA-CHE w 8. tygodniu leczenia. Miara wyniku: iloraz szans (OR).



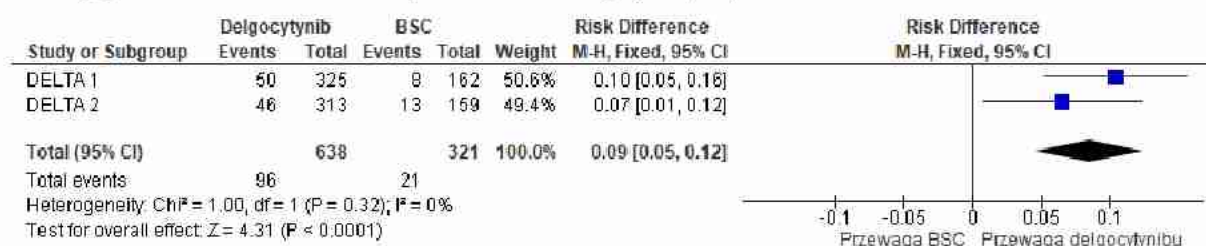
Ryc. 6. Metaanaliza skuteczności delgocytynibu w porównaniu z BSC: skuteczność wg IGA-CHE w 8. tygodniu leczenia. Miara wyniku: różnica ryzyka (RD).



Ryc. 7. Metaanaliza skuteczności delgocytynibu w porównaniu z BSC: skuteczność wg IGA-CHE w 4. tygodniu leczenia. Miara wyniku: iloraz szans (OR).



Ryc. 8. Metaanaliza skuteczności delgocytynibu w porównaniu z BSC: skuteczność wg IGA-CHE w 4. tygodniu leczenia. Miara wyniku: różnica ryzyka (RD).



DELTA 3

Skuteczność leczenia oceniana za pomocą skali IGA-CHE, odzwierciedlającej ogólną ocenę nasilenia zmian chorobowych dokonywaną przez badacza, w 36. tygodniu obserwacji stanowiła drugorzędowy punkt końcowy w badaniu DELTA 3.

Wśród pacjentów, którzy we wcześniejszym etapie leczenia otrzymywali delgocytynib, odsetek osób osiągających sukces terapeutyczny według skali IGA-CHE pozostawał w dużej mierze stabilny w całym okresie obserwacji do 36. tygodnia. W tej grupie odsetek pacjentów z wynikiem 0 lub 1 w skali IGA-CHE w 36. tygodniu wynosił 30,0% (Tab. 21, Ryc. 9).

W grupie pacjentów, którzy w badaniach pierwotnych otrzymywali podłoże kremowe bez dodatku substancji czynnej (BSC), odsetek osób osiągających sukces terapeutyczny według IGA-CHE na początku badania DELTA 3 był niższy i wynosił 9,1%. Od 4. tygodnia obserwacji odsetek ten stopniowo wzrastał i osiągał wartości zbliżone do obserwowanych w grupie wcześniej leczonej delgocytynibem. W 36. tygodniu leczenia odsetek pacjentów z wynikiem 0 lub 1 w skali IGA-CHE w tej grupie wynosił 29,5% (Tab. 21, Ryc. 9).

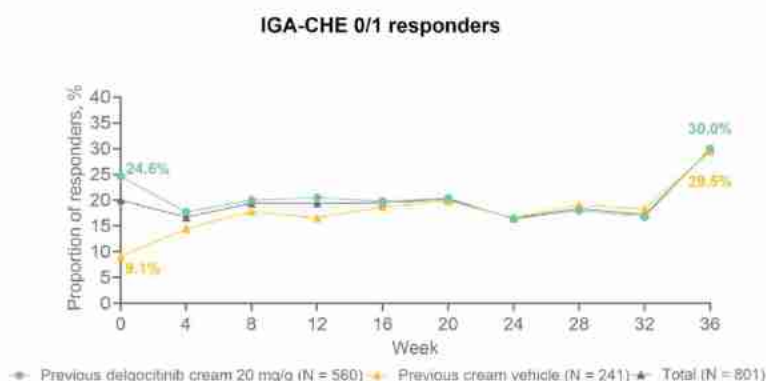
Wyniki te wskazują, że w dłuższym okresie obserwacji skuteczność leczenia delgocytynibem oceniana za pomocą skali IGA-CHE utrzymywała się na porównywalnym poziomie niezależnie od wcześniejszego schematu terapii.

Tab. 21. Skuteczność leczenia wg IGA-CHE w badaniu DELTA 3.

Punkt końcowy	Krem z delgocytynibem Zdarzenia n/N (%)	Wcześniejsze BSC* Zdarzenia n/N (%)
Wartość wyjściowa/tydzień 0	138/560 (24,6%)	22/241 (9,1%)
Skuteczność leczenia wg IGA-CHE w 4. tygodniu	99/560 (17,7%)	35/241 (14,5%)
Skuteczność leczenia wg IGA-CHE w 8. tygodniu	112/560 (20,0%)	43/241 (17,8%)

Punkt końcowy	Krem z delgocytynibem Zdarzenia n/N (%)	Wcześniejsze BSC* Zdarzenia n/N (%)
Skuteczność leczenia wg IGA-CHE w 12. tygodniu	115/560 (20,5%)	40/241 (16,6%)
Skuteczność leczenia wg IGA-CHE w 16. tygodniu	111/560 (19,8%)	45/241 (18,7%)
Skuteczność leczenia wg IGA-CHE w 20. tygodniu	114/560 (20,4%)	48/241 (19,9%)
Skuteczność leczenia wg IGA-CHE w 24. tygodniu	92/560 (16,4%)	40/241 (16,6%)
Skuteczność leczenia wg IGA-CHE w 28. tygodniu	101/560 (18,0%)	46/241 (19,1%)
Skuteczność leczenia wg IGA-CHE w 32. tygodniu	94/560 (16,8%)	44/241 (18,3%)
Skuteczność leczenia wg IGA-CHE w 36. tygodniu	168/560 (30,0%)	71/241 (29,5%)
* Podłoże kremowe bez substancji czynnej w analizie klinicznej traktowane jest jako reprezentacja BSC (komparator zgodny z przyjętym PICO).		

Ryc. 9. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli sukces terapeutyczny według IGA-CHE w badaniu DELTA 3 (Gooderham 2025).



4.4.1.2 Redukcja wyniku ogólnego w skali HESD o ≥ 4 punkty

DELTA 1

Jednym z kluczowych drugorzędowych punktów końcowych w badaniu DELTA 1 była ocena zmiany nasilenia objawów klinicznych za pomocą skali HESD, obejmującej subiektywną ocenę dolegliwości związanych z przewlekłym wypryskiem rąk.

Analizie poddano odsetek pacjentów, u których w 4., 8. i 16. tygodniu leczenia odnotowano redukcję ogólnego wyniku HESD o co najmniej 4 punkty względem wartości wyjściowej.

W 16. tygodniu obserwacji istotnie częściej obserwowano taką poprawę w grupie stosującej delgocytynib w porównaniu z grupą kontrolną (OR=2,78; 95%CI: 1,81; 4,27; $p<0,001$). Podobne różnice odnotowano również w 4. tygodniu (OR=3,71; 95%CI: 2,09; 6,57; $p<0,001$) oraz w 8. tygodniu leczenia (OR=3,16; 95%CI: 1,97; 5,07; $p<0,001$) (Tab. 22).

Tab. 22. Porównanie skuteczności delgocytynibu z BSC w badaniu DELTA 1: redukcja wyniku ogólnego w skali HESD o ≥ 4 punkty.

Punkt końcowy	Czas obserwacji	Krem z delgocytynibem Zdarzenia n/N (%)	BSC Zdarzenia n/N (%)	OR (95%CI) p-value	RD (95%CI) p-value
Redukcja wyniku ogólnego w skali HESD o ≥ 4 punkty	16 tygodni	146/309 (47,2%)	38/156 (24,4%)	2,78 (1,81; 4,27) p<0,001	0,23 (0,14; 0,32) p<0,001
Redukcja wyniku ogólnego w skali HESD o ≥ 4 punkty	8 tygodni	123/309 (39,8%)	27/156 (10,5%)	3,16 (1,97; 5,07) p<0,001	0,22 (0,14; 0,31) p<0,001
Redukcja wyniku ogólnego w skali HESD o ≥ 4 punkty	4 tygodnie	92/309 (29,8%)	16/156 (10,3%)	3,71 (2,09; 6,57) p<0,001	0,20 (0,13; 0,26) p<0,001

* Podłoże kremowe bez substancji czynnej w analizie klinicznej traktowane jest jako reprezentacja BSC (komparator zgodny z przyjętym PICO).

DELTA 2

Jednym z kluczowych drugorzędowych punktów końcowych w badaniu DELTA 2 była ocena zmiany nasilenia objawów klinicznych za pomocą skali HESD, obejmującej subiektywną ocenę dolegliwości związanych z przewlekłym wypryskiem rąk.

Analizie poddano odsetek pacjentów, u których w 4., 8. i 16. tygodniu leczenia odnotowano redukcję ogólnego wyniku HESD o co najmniej 4 punkty względem wartości wyjściowej.

W 16. tygodniu obserwacji istotnie częściej obserwowano taką poprawę w grupie stosującej delgocytynib w porównaniu z grupą kontrolną (OR=3,03; 95%CI: 1,93; 4,75; p<0,001). Podobne różnice odnotowano również w 4. tygodniu (OR=3,48; 95%CI: 1,90; 6,38; p<0,001) oraz w 8. tygodniu leczenia (OR=4,20; 95%CI: 2,47; 7,16; p<0,001) (Tab. 23).

Tab. 23. Porównanie skuteczności delgocytynibu z BSC w badaniu DELTA 2: redukcja wyniku ogólnego w skali HESD o ≥ 4 punkty.

Punkt końcowy	Czas obserwacji	Krem z delgocytynibem Zdarzenia n/N (%)	BSC* Zdarzenia n/N (%)	OR (95%CI) p-value	RD (95%CI) p-value
Redukcja wyniku ogólnego w skali HESD o ≥ 4 punkty	16 tygodni	137/308 (44,5%)	32/153 (20,9%)	3,03 (1,93; 4,75) p<0,001	0,24 (0,15; 0,32) p<0,001
Redukcja wyniku ogólnego w skali HESD o ≥ 4 punkty	8 tygodni	115/308 (37,3%)	19/153 (12,4%)	4,20 (2,47; 7,16) p<0,001	0,25 (0,17; 0,32) p<0,001
Redukcja wyniku ogólnego w skali HESD o ≥ 4 punkty	4 tygodnie	80/308 (26,0%)	14/153 (9,2%)	3,48 (1,90; 6,38) p<0,001	0,17 (0,10; 0,24) p<0,001

* Podłoże kremowe bez substancji czynnej w analizie klinicznej traktowane jest jako reprezentacja BSC (komparator zgodny z przyjętym PICO).

DELTA 1 i DELTA 2

W Tab. 24 przedstawiono skumulowane dane z badań DELTA 1 i DELTA 2 dotyczące oceny zmniejszenia nasilenia objawów za pomocą skali HESD, w tym zmianę wyniku ogólnego w 4., 8. i 16. tygodniu obserwacji.

Metaanaliza 2 badań wykazała, że redukcję ogólnego wyniku HESD o co najmniej 4 punkty względem wartości wyjściowej istotnie statystycznie częściej odnotowywano w grupie delgocytynibu w porównaniu z grupą kontrolną (OR=2,90; 95%CI: 2,13; 3,95; $p<0,001$) (Ryc. 10). Omawiany punkt końcowy osiągnęło 45,7% pacjentów z grupy delgocytynibu i 22,7% pacjentów z grupy podłoża kremowego bez dodatku substancji czynnej (BSC).

Podobne zależności odnotowano po 4. i 8. tygodniach leczenia. W tych okresach obserwacji istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów otrzymujących delgocytynibu osiągnęło redukcję ogólnego wyniku HESD o co najmniej 4 punkty (odpowiednio: OR=3,60; 95%CI: 2,38; 5,46; $p<0,001$; OR=3,60; 95%CI: 2,53; 5,13; $p<0,001$) (Ryc. 14, Ryc. 12).

Tab. 24. Skumulowane porównanie skuteczności delgocytynibu z BSC w badaniach DELTA 1 i DELTA 2: redukcja wyniku ogólnego w skali HESD o ≥ 4 punkty.

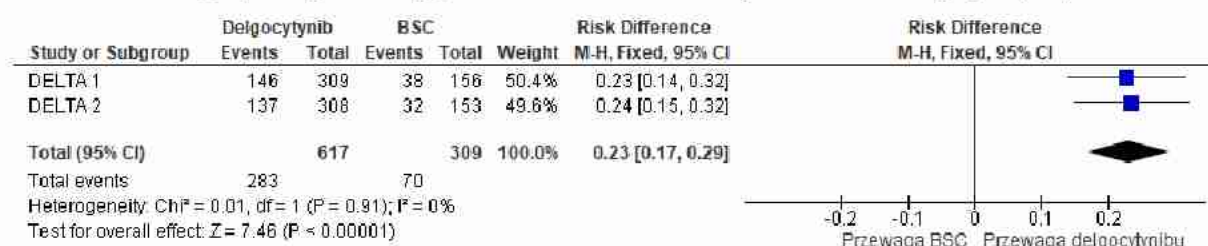
Punkt końcowy	Czas obserwacji	Metaanaliza	Krem z delgocytynibem Zdarzenia n/N (%)	BSC* Zdarzenia n/N (%)	OR (95%CI) p-value	RD (95%CI) p-value
Redukcja wyniku ogólnego w skali HESD o ≥ 4 punkty	16 tygodni	<i>fixed effect model</i>	283/617 (45,7%)	70/309 (22,7%)	2,90 (2,13; 3,95) $p<0,001$	0,23 (0,17; 0,29) $p<0,001$
Redukcja wyniku ogólnego w skali HESD o ≥ 4 punkty	8 tygodni	<i>fixed effect model</i>	238/617 (38,6%)	46/309 (14,9%)	3,60 (2,53; 5,13) $p<0,001$	0,24 (0,18; 0,29) $p<0,001$
Redukcja wyniku ogólnego w skali HESD o ≥ 4 punkty	4 tygodnie	<i>fixed effect model</i>	172/617 (27,9%)	30/309 (9,7%)	3,60 (2,38; 5,46) $p<0,001$	0,18 (0,13; 0,23) $p<0,001$

* Podłoże kremowe bez substancji czynnej w analizie klinicznej traktowane jest jako reprezentacja BSC (komparator zgodny z przyjętym PICO).

Ryc. 10. Metaanaliza skuteczności delgocytynibu w porównaniu z BSC: redukcja wyniku ogólnego w skali HESD o ≥ 4 punkty w 16. tygodniu leczenia. Miara wyniku: iloraz szans (OR).



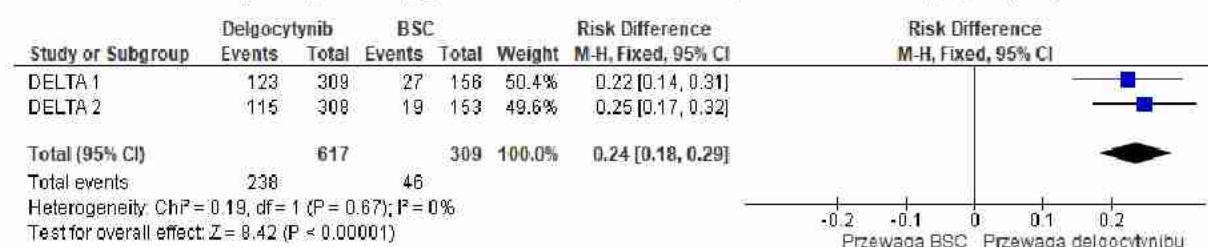
Ryc. 11. Metaanaliza skuteczności delgocytynibu w porównaniu z BSC: redukcja wyniku ogólnego w skali HESD o ≥ 4 punkty w 16. tygodniu leczenia. Miara wyniku: różnica ryzyka (RD).



Ryc. 12. Metaanaliza skuteczności delgocytynibu w porównaniu z BSC: redukcja wyniku ogólnego w skali HESD o ≥ 4 punkty w 8. tygodniu leczenia. Miara wyniku: iloraz szans (OR).



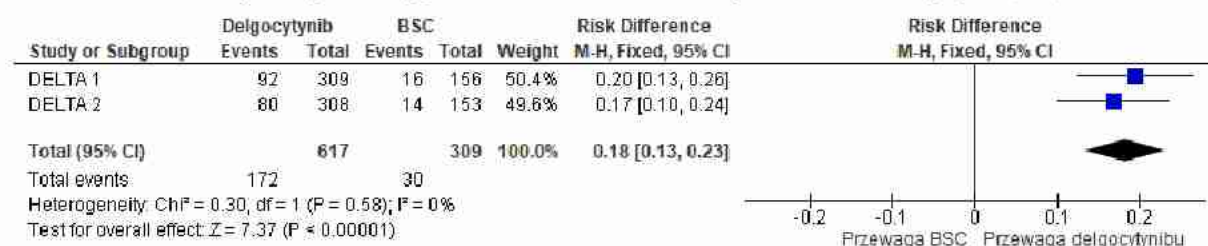
Ryc. 13. Metaanaliza skuteczności delgocytynibu w porównaniu z BSC: redukcja wyniku ogólnego w skali HESD o ≥ 4 punkty w 8. tygodniu leczenia. Miara wyniku: różnica ryzyka (RD).



Ryc. 14. Metaanaliza skuteczności delgocytynibu w porównaniu z BSC: redukcja wyniku ogólnego w skali HESD o ≥ 4 punkty w 4. tygodniu leczenia. Miara wyniku: iloraz szans (OR).



Ryc. 15. Metaanaliza skuteczności delgocytynibu w porównaniu z BSC: redukcja wyniku ogólnego w skali HESD o ≥ 4 punkty w 4. tygodniu leczenia. Miara wyniku: różnica ryzyka (RD).



4.4.1.3 Redukcja świądu w skali HESD o ≥ 4 punkty

DELTA 1

Kolejnym kluczowym drugorzędownym punktem końcowym była ocena zmiany nasilenia świądu mierzonego za pomocą odpowiedniej podskali HESD w 2., 4., 8. i 16. tygodniu obserwacji.

Analizowano odsetek pacjentów, u których uzyskano redukcję wyniku świądu o co najmniej 4 punkty względem wartości wyjściowej.

W 16. tygodniu leczenia istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów z grupy delgocytynibu osiągnął taką poprawę w porównaniu z grupą kontrolną (OR=2,98; 95%CI: 1,94; 4,57; $p<0,001$). Różnice te były również widoczne w 2. tygodniu (OR=2,77; 95%CI: 1,36; 5,61; $p=0,005$), 4. tygodniu (OR=3,51; 95%CI: 2,04; 6,05; $p<0,001$) oraz w 8. tygodniu obserwacji (OR=2,69; 95%CI: 1,74; 4,15; $p<0,001$) (Tab. 25).

Tab. 25. Porównanie skuteczności delgocytynibu z BSC w badaniu DELTA 1: redukcja świądu w skali HESD o ≥ 4 punkty.

Punkt końcowy	Czas obserwacji	Krem z delgocytynibem Zdarzenia n/N (%)	BSC* Zdarzenia n/N (%)	OR (95%CI) p-value	RD (95%CI) p-value
Redukcja świądu w skali HESD o ≥ 4 punkty	16 tygodni	152/323 (47,1%)	37/161 (23,0%)	2,98 (1,94; 4,57) $p<0,001$	0,24 (0,16; 0,33) $p<0,001$
Redukcja świądu w skali HESD o ≥ 4 punkty	8 tygodni	138/323 (42,7%)	35/161 (21,7%)	2,69 (1,74; 4,15) $p<0,001$	0,21 (0,13; 0,29) $p<0,001$
Redukcja świądu w skali HESD o ≥ 4 punkty	4 tygodnie	99/323 (30,7%)	18/161 (11,2%)	3,51 (2,04; 6,05) $p<0,001$	0,19 (0,12; 0,26) $p<0,001$
Redukcja świądu w skali HESD o ≥ 4 punkty	2 tygodnie	50/323 (15,5%)	10/161 (6,2%)	2,77 (1,36; 5,61) $p=0,005$	0,09 (0,04; 0,15) $p=0,001$
* Podłoże kremowe bez substancji czynnej w analizie klinicznej traktowane jest jako reprezentacja BSC (komparator zgodny z przyjętym PICO).					

DELTA 2

Kolejnym kluczowym drugorzędownym punktem końcowym była ocena zmiany nasilenia świądu mierzonego za pomocą odpowiedniej podskali HESD w 2., 4., 8. i 16. tygodniu obserwacji.

Analizowano odsetek pacjentów, u których uzyskano redukcję wyniku świądu o co najmniej 4 punkty względem wartości wyjściowej.

W 16. tygodniu leczenia istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów z grupy delgocytynibu osiągnął taką poprawę w porównaniu z grupą kontrolną (OR=3,61; 95%CI: 2,30; 5,68; $p<0,001$). Różnice te były również widoczne w 2. tygodniu (OR=2,17; 95%CI: 1,05; 4,47; $p=0,035$), 4. tygodniu (OR=3,15; 95%CI: 1,84; 5,40; $p<0,001$) oraz w 8. tygodniu obserwacji (OR=4,73; 95%CI: 2,83; 7,90; $p<0,001$) (Tab. 26).

Tab. 26. Porównanie skuteczności delgocytynibu z BSC w badaniu DELTA 2: redukcja świądu w skali HESD o ≥ 4 punkty.

Punkt końcowy	Czas obserwacji	Krem z delgocytynibem Zdarzenia n/N (%)	BSC* Zdarzenia n/N (%)	OR (95%CI) p-value	RD (95%CI) p-value
Redukcja świądu w skali HESD o ≥ 4 punkty	16 tygodni	146 / 309 (47,2%)	31 / 156 (19,9%)	3,61 (2,30; 5,68) p<0,001	0,27 (0,19; 0,36) p<0,001
Redukcja świądu w skali HESD o ≥ 4 punkty	8 tygodni	131 / 309 (42,4%)	21 / 156 (13,5%)	4,73 (2,83; 7,90) p<0,001	0,29 (0,21; 0,37) p<0,001
Redukcja świądu w skali HESD o ≥ 4 punkty	4 tygodnie	94 / 309 (30,4%)	19 / 156 (12,2%)	3,15 (1,84; 5,40) p<0,001	0,18 (0,11; 0,25) p<0,001
Redukcja świądu w skali HESD o ≥ 4 punkty	2 tygodnie	40 / 309 (12,9%)	10 / 156 (6,4%)	2,17 (1,05; 4,47) p=0,035	0,07 (0,01; 0,12) p=0,017
* Podłoże kremowe bez substancji czynnej w analizie klinicznej traktowane jest jako reprezentacja BSC (komparator zgodny z przyjętym PICO).					

DELTA 1 i DELTA 2

W Tab. 27 przedstawiono skumulowane dane z badań DELTA 1 i DELTA 2 dotyczące oceny zmiany nasilenia świądu, mierzonej za pomocą odpowiedniej podskali HESD, w 2., 4., 8. i 16. tygodniu obserwacji.

Metaanaliza 2 badań wykazała, że redukcję wyniku świądu o co najmniej 4 punkty względem wartości wyjściowej istotnie statystycznie częściej odnotowywano w grupie delgocytynibu w porównaniu z grupą kontrolną (OR=3,27; 95%CI: 2,39; 4,45; p<0,001) (Ryc. 16). Omawiany punkt końcowy osiągnęło 47,2% pacjentów z grupy delgocytynibu i 21,5% pacjentów z grupy podłoża kremowego bez dodatku substancji czynnej (BSC) (dane te zostały również przedstawione w abstrakcie konferencyjnym Bauer 2024).

Podobne zależności odnotowano po 2., 4. i 8. tygodniach leczenia. W tych okresach obserwacji istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów otrzymujących delgocytynibu osiągnęło redukcję ogólnego wyniku HESD o co najmniej 4 punkty (odpowiednio: OR=2,46; 95%CI: 1,49; 4,08; p<0,001; OR=3,33; 95%CI: 2,27; 4,88; p<0,001; OR=3,50; 95%CI: 2,01; 6,10; p<0,001) (Ryc. 22, Ryc. 20, Ryc. 18).

Tab. 27. Skumulowane porównanie skuteczności delgocytynibu z BSC w badaniach DELTA 1 i DELTA 2: redukcja świądu w skali HESD o ≥ 4 punkty.

Punkt końcowy	Czas obserwacji	Metaanaliza	Krem z delgocytynibem Zdarzenia n/N (%)	BSC* Zdarzenia n/N (%)	OR (95%CI) p-value	RD (95%CI) p-value
Redukcja świądu w skali HESD o ≥ 4 punkty	16 tygodni	<i>fixed effect model</i>	298 / 632 (47,2%)	68 / 317 (21,5%)	3,27 (2,39; 4,45) p<0,001	0,26 (0,20; 0,37) p<0,001

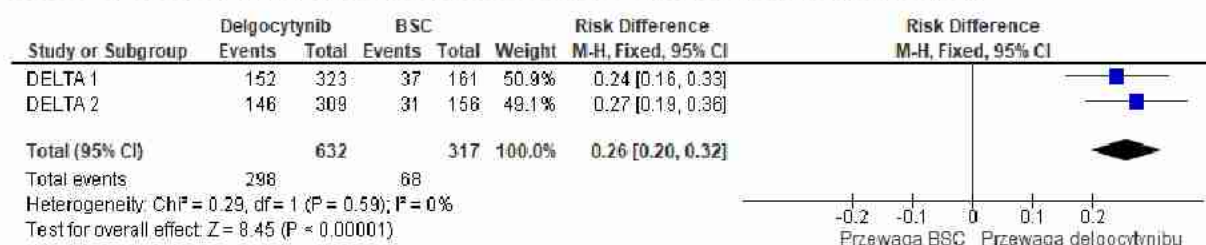
Punkt końcowy	Czas obserwacji	Metaanaliza	Krem z delgocytynibem Zdarzenia n/N (%)	BSC* Zdarzenia n/N (%)	OR (95%CI) p-value	RD (95%CI) p-value
Redukcja świądu w skali HESD o ≥ 4 punkty	8 tygodni	<i>fixed effect model dla RD; random effect model dla OR</i>	269/632 (42,6%)	56/317 (17,7%)	3,50 (2,01; 6,10) p<0,001	0,25 (0,19; 0,31) p<0,001
Redukcja świądu w skali HESD o ≥ 4 punkty	4 tygodnie	<i>fixed effect model</i>	193/632 (30,5%)	37/317 (11,7%)	3,33 (2,27; 4,88) p<0,001	0,19 (0,14; 0,24) p<0,001
Redukcja świądu w skali HESD o ≥ 4 punkty	2 tygodnie	<i>fixed effect model</i>	90/632 (14,2%)	20/317 (6,3%)	2,46 (1,49; 4,08) p<0,001	0,08 (0,04; 0,12) p<0,001

* Podłoże kremowe bez substancji czynnej w analizie klinicznej traktowane jest jako reprezentacja BSC (komparator zgodny z przyjętym PICO).

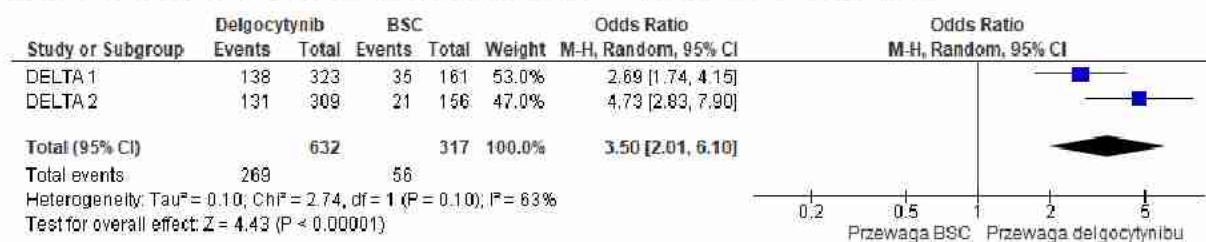
Ryc. 16. Metaanaliza skuteczności delgocytynibu w porównaniu z BSC: redukcja świądu w skali HESD o ≥ 4 punkty w 16. tygodniu leczenia. Miara wyniku: iloraz szans (OR).



Ryc. 17. Metaanaliza skuteczności delgocytynibu w porównaniu z BSC: redukcja świądu w skali HESD o ≥ 4 punkty w 16. tygodniu leczenia. Miara wyniku: różnica ryzyka (RD).



Ryc. 18. Metaanaliza skuteczności delgocytynibu w porównaniu z BSC: redukcja świądu w skali HESD o ≥ 4 punkty w 8. tygodniu leczenia. Miara wyniku: iloraz szans (OR).



Ryc. 19. Metaanaliza skuteczności delgocytynibu w porównaniu z BSC: redukcja świądu w skali HESD o ≥ 4 punkty w 8. tygodniu leczenia. Miara wyniku: różnica ryzyka (RD).



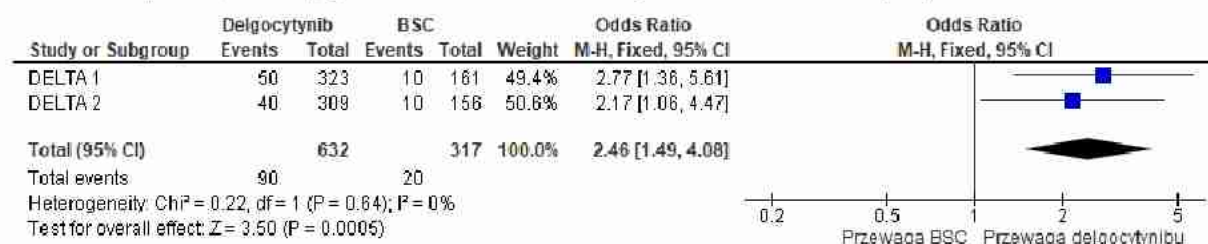
Ryc. 20. Metaanaliza skuteczności delgocytynibu w porównaniu z BSC: redukcja świądu w skali HESD o ≥ 4 punkty w 4. tygodniu leczenia. Miara wyniku: iloraz szans (OR).



Ryc. 21. Metaanaliza skuteczności delgocytynibu w porównaniu z BSC: redukcja świądu w skali HESD o ≥ 4 punkty w 4. tygodniu leczenia. Miara wyniku: różnica ryzyka (RD).



Ryc. 22. Metaanaliza skuteczności delgocytynibu w porównaniu z BSC: redukcja świądu w skali HESD o ≥ 4 punkty w 2. tygodniu leczenia. Miara wyniku: iloraz szans (OR).



Ryc. 23. Metaanaliza skuteczności delgocytynibu w porównaniu z BSC: redukcja świądu w skali HESD o ≥ 4 punkty w 2. tygodniu leczenia. Miara wyniku: różnica ryzyka (RD).



4.4.1.4 Redukcja bólu w skali HESD o ≥ 4 punkty

DELTA 1

W badaniu DELTA 1 oceniano również zmianę nasilenia bólu związanego z chorobą mierzoną za pomocą odpowiedniej podskali HESD w 4., 8. i 16. tygodniu leczenia.

Punktem końcowym był odsetek pacjentów, u których odnotowano zmniejszenie wyniku bólu o co najmniej 4 punkty.

W 16. tygodniu leczenia istotnie statystycznie częściej obserwowano taką poprawę w grupie delgocytynibu niż w grupie kontrolnej (OR=2,55; 95%CI: 1,66; 3,90; $p<0,001$). Podobny efekt stwierdzono również w 4. tygodniu (OR=3,02; 95%CI: 1,81; 5,05; $p<0,001$) oraz w 8. tygodniu obserwacji (OR=3,00; 95%CI: 1,91; 4,71; $p<0,001$) (Tab. 28).

Tab. 28. Porównanie skuteczności delgocytynibu z BSC w badaniu DELTA 1: redukcja bólu w skali HESD o ≥ 4 punkty.

Punkt końcowy	Czas obserwacji	Krem z delgocytynibem Zdarzenia n/N (%)	BSC* Zdarzenia n/N (%)	OR (95%CI) p-value	RD (95%CI) p-value
Redukcja bólu w skali HESD o ≥ 4 punkty	16 tygodni	143/291 (49,1%)	41/149 (27,5%)	2,55 (1,66; 3,90) $p<0,001$	0,22 (0,12; 0,31) $p<0,001$
Redukcja bólu w skali HESD o ≥ 4 punkty	8 tygodni	134/291 (46,0%)	33/149 (22,1%)	3,00 (1,91; 4,71) $p<0,001$	0,24 (0,15; 0,33) $p<0,001$
Redukcja bólu w skali HESD o ≥ 4 punkty	4 tygodnie	100/291 (34,4%)	22/149 (14,8%)	3,02 (1,81; 5,05) $p<0,001$	0,20 (0,12; 0,27) $p<0,001$

* Podłoże kremowe bez substancji czynnej w analizie klinicznej traktowane jest jako reprezentacja BSC (komparator zgodny z przyjętym PICO).

DELTA 2

W badaniu DELTA 2 oceniano również zmianę nasilenia bólu związanego z chorobą mierzoną za pomocą odpowiedniej podskali HESD w 4., 8. i 16. tygodniu leczenia.

Punktem końcowym był odsetek pacjentów, u których odnotowano zmniejszenie wyniku bólu o co najmniej 4 punkty.

W 16. tygodniu leczenia istotnie statystycznie częściej obserwowano taką poprawę w grupie delgocytynibu niż w grupie kontrolnej (OR=3,23; 95%CI: 2,05; 5,09; $p<0,001$). Podobny efekt stwierdzono również w 4. tygodniu (OR=3,77; 95%CI: 2,09; 6,79; $p<0,001$) oraz w 8. tygodniu obserwacji (OR=4,98; 95%CI: 2,89; 8,61; $p<0,001$) (Tab. 29).

Tab. 29. Porównanie skuteczności delgocytynibu z BSC w badaniu DELTA 2: redukcja bólu w skali HESD o ≥ 4 punkty.

Punkt końcowy	Czas obserwacji	Krem z delgocytynibem Zdarzenia n/N (%)	BSC* Zdarzenia n/N (%)	OR (95%CI) p-value	RD (95%CI) p-value
Redukcja bólu w skali HESD o ≥ 4 punkty	16 tygodni	143/294 (48,6%)	32/141 (22,7%)	3,23 (2,05; 5,09) p<0,001	0,26 (0,17; 0,35) p<0,001
Redukcja bólu w skali HESD o ≥ 4 punkty	8 tygodni	124/294 (42,2%)	18/141 (12,8%)	4,98 (2,89; 8,61) p<0,001	0,29 (0,22; 0,37) p<0,001
Redukcja bólu w skali HESD o ≥ 4 punkty	4 tygodnie	91/294 (31,0%)	15/141 (10,6%)	3,77 (2,09; 6,79) p<0,001	0,20 (0,13; 0,28) p<0,001

* Podłoże kremowe bez substancji czynnej w analizie klinicznej traktowane jest jako reprezentacja BSC (komparator zgodny z przyjętym PICO).

DELTA 1 i DELTA 2

W Tab. 30 przedstawiono skumulowane dane z badań DELTA 1 i DELTA 2 dotyczące oceny zmiany nasilenia bólu związanego z chorobą mierzonej za pomocą odpowiedniej podskali HESD w 4., 8. i 16. tygodniu leczenia.

Metaanaliza 2 badań wykazała, że redukcję wyniku bólu o co najmniej 4 punkty względem wartości wyjściowej istotnie statystycznie częściej odnotowywano w grupie delgocytynibu w porównaniu z grupą kontrolną (OR=2,85; 95%CI: 2,09; 3,89; p<0,001) (Ryc. 24). Omawiany punkt końcowy osiągnęło 48,9% pacjentów z grupy delgocytynibu i 25,2% pacjentów z grupy podłoża kremowego bez dodatku substancji czynnej (BSC).

Podobne zależności odnotowano po 4. i 8. tygodniach leczenia. W tych okresach obserwacji istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów otrzymujących delgocytynibu osiągnęło redukcję ogólnego wyniku HESD o co najmniej 4 punkty (odpowiednio: OR=3,34; 95%CI: 2,27; 4,91; p<0,001; OR=3,74; 95%CI: 2,65; 5,29; p<0,001) (Ryc. 28, Ryc. 26).

Tab. 30. Skumulowane porównanie skuteczności delgocytynibu z BSC w badaniach DELTA 1 i DELTA 2: redukcja bólu w skali HESD o ≥ 4 punkty.

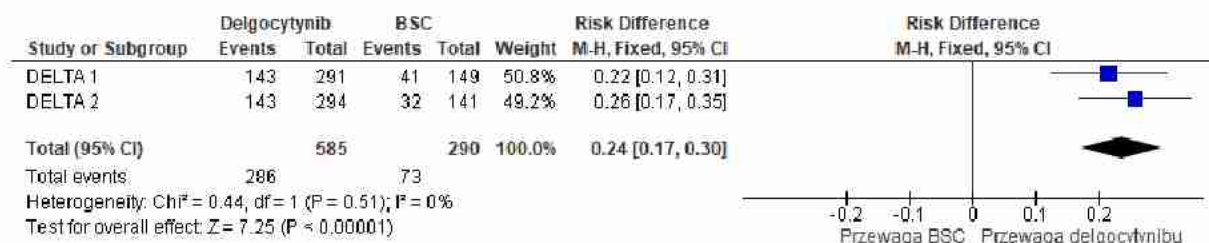
Punkt końcowy	Czas obserwacji	Metaanaliza	Krem z delgocytynibem Zdarzenia n/N (%)	BSC* Zdarzenia n/N (%)	OR (95%CI) p-value	RD (95%CI) p-value
Redukcja bólu w skali HESD o ≥ 4 punkty	16 tygodni	<i>fixed effect model</i>	286/585 (48,9%)	73/290 (25,2%)	2,85 (2,09; 3,89) p<0,001	0,24 (0,17; 0,30) p<0,001
Redukcja bólu w skali HESD o ≥ 4 punkty	8 tygodni	<i>fixed effect model</i>	258/585 (44,1%)	51/290 (17,6%)	3,74 (2,65; 5,29) p<0,001	0,27 (0,21; 0,33) p<0,001
Redukcja bólu w skali HESD o ≥ 4 punkty	4 tygodnie	<i>fixed effect model</i>	191/585 (32,6%)	37/290 (12,8%)	3,34 (2,27; 4,91) p<0,001	0,20 (0,15; 0,25) p<0,001

Punkt końcowy	Czas obserwacji	Metaanaliza	Krem z delgocytynibem Zdarzenia n/N (%)	BSC* Zdarzenia n/N (%)	OR (95%CI) p-value	RD (95%CI) p-value
* Podłoże kremowe bez substancji czynnej w analizie klinicznej traktowane jest jako reprezentacja BSC (komparator zgodny z przyjętym PICO).						

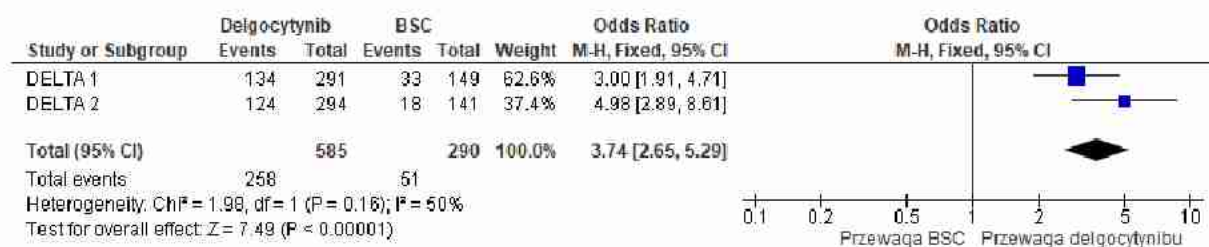
Ryc. 24. Metaanaliza skuteczności delgocytynibu w porównaniu z BSC: redukcja bólu w skali HESD o ≥ 4 punkty w 16. tygodniu leczenia. Miara wyniku: iloraz szans (OR).



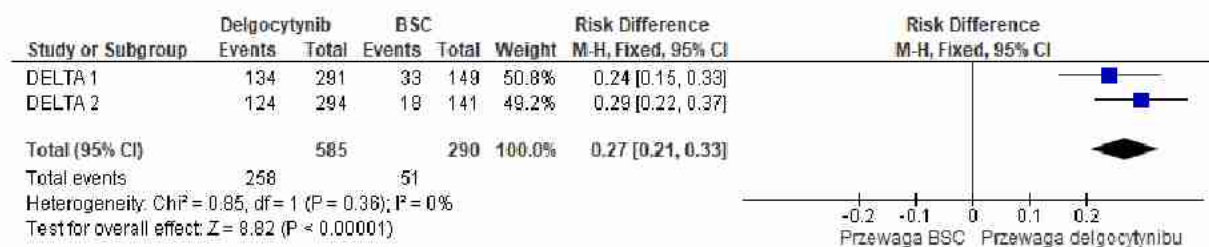
Ryc. 25. Metaanaliza skuteczności delgocytynibu w porównaniu z BSC: redukcja bólu w skali HESD o ≥ 4 punkty w 16. tygodniu leczenia. Miara wyniku: różnica ryzyka (RD).



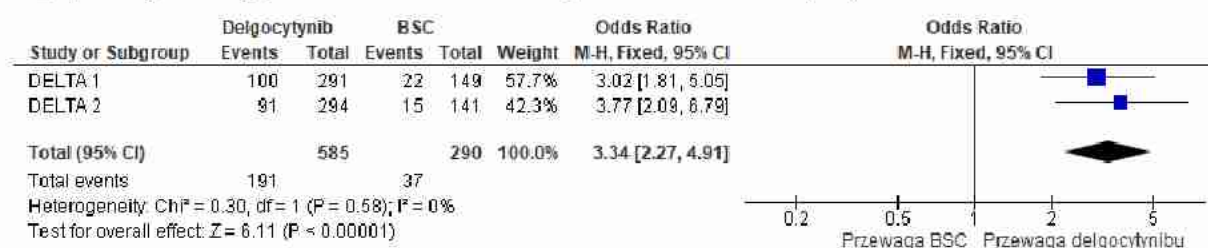
Ryc. 26. Metaanaliza skuteczności delgocytynibu w porównaniu z BSC: redukcja bólu w skali HESD o ≥ 4 punkty w 8. tygodniu leczenia. Miara wyniku: iloraz szans (OR).



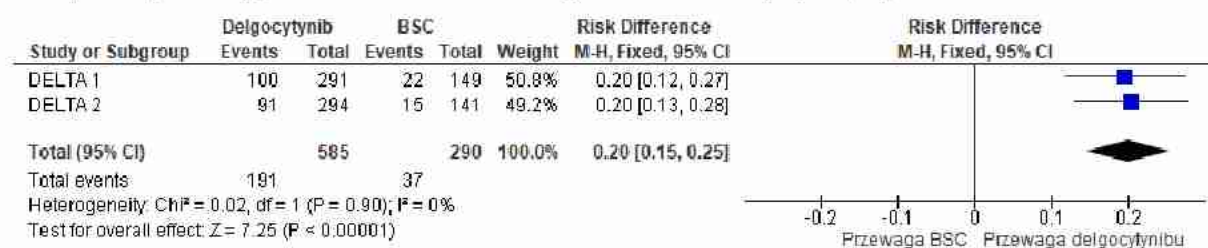
Ryc. 27. Metaanaliza skuteczności delgocytynibu w porównaniu z BSC: redukcja bólu w skali HESD o ≥ 4 punkty w 8. tygodniu leczenia. Miara wyniku: różnica ryzyka (RD).



Ryc. 28. Metaanaliza skuteczności delgocytynibu w porównaniu z BSC: redukcja bólu w skali HESD o ≥ 4 punkty w 4. tygodniu leczenia. Miara wyniku: iloraz szans (OR).



Ryc. 29. Metaanaliza skuteczności delgocytynibu w porównaniu z BSC: redukcja bólu w skali HESD o ≥ 4 punkty w 4. tygodniu leczenia. Miara wyniku: różnica ryzyka (RD).



4.4.1.5 Poprawa wskaźnika HECSI o $\geq 90\%$

DELTA 1

Wskaźnik HECSI, służący do oceny nasilenia i rozległości zmian skórnych w obrębie rąk, stanowił podstawę kolejnego kluczowego drugorzędowego punktu końcowego.

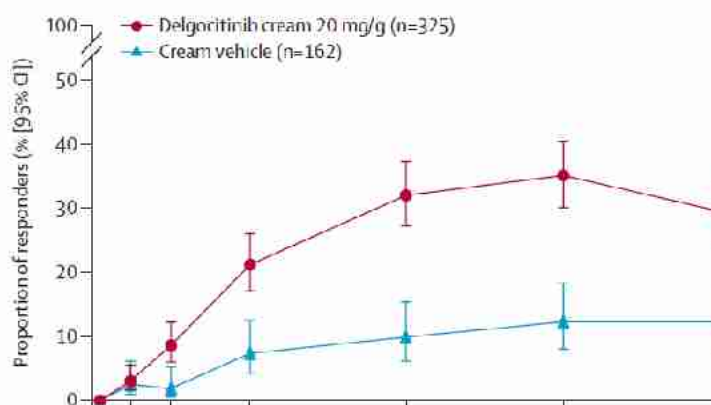
Oceniano odsetek pacjentów, u których w 16. tygodniu leczenia uzyskano poprawę wartości HECSI o co najmniej 90% względem wartości wyjściowej.

Taką poprawę zaobserwowano u 96 (29,5%) pacjentów w grupie delgocytynibu oraz u 20 (12,3%) pacjentów w grupie kontrolnej. Różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie ($OR=2,98$; 95%CI: 1,76; 5,03; $p<0,001$) (Tab. 31).

W całym 16-tygodniowym okresie leczenia w badaniu DELTA 1 odsetek pacjentów osiągających poprawę wskaźnika HECSI o $\geq 90\%$ był wyższy w grupie otrzymującej delgocytynib niż w grupie kontrolnej (Ryc. 30).

Tab. 31. Porównanie skuteczności delgocytynibu z BSC w badaniu DELTA 1: poprawa wskaźnika HECSI o $\geq 90\%$.

Punkt końcowy	Czas obserwacji	Krem z delgocytynibem Zdarzenia n/N (%)	BSC* Zdarzenia n/N (%)	OR (95%CI) p-value	RD (95%CI) p-value
Poprawa wskaźnika HECSI o $\geq 90\%$	16 tygodni	96 /325 (29,5%)	20/162 (12,3%)	2,98 (1,76; 5,03) $p<0,001$	0,17 (0,10; 0,24) $p<0,001$

Ryc. 30. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli poprawę wskaźnika HECSI o $\geq 90\%$ w badaniu DELTA 1 (Bissonnette 2024).**DELTA 2**

Wskaźnik HECSI, służący do oceny nasilenia i rozległości zmian skórnych w obrębie rąk, stanowił podstawę kolejnego kluczowego drugorzędowego punktu końcowego.

Oceniano odsetek pacjentów, u których w 16. tygodniu leczenia uzyskano poprawę wartości HECSI o co najmniej 90% względem wartości wyjściowej.

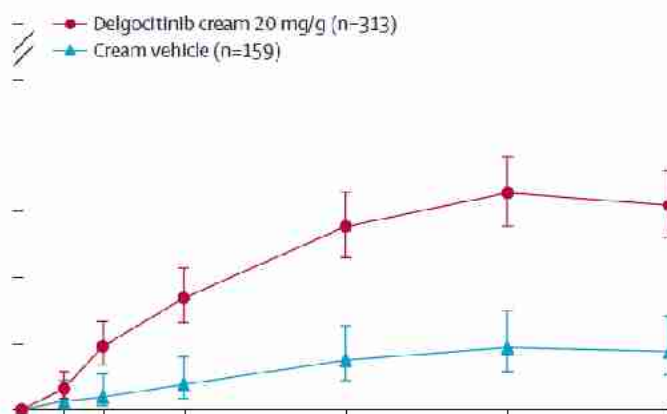
Taką poprawę zaobserwowano u 97 (31,0%) pacjentów w grupie delgocytynibu oraz u 14 (8,8%) pacjentów w grupie kontrolnej. Różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie (OR=4,65; 95%CI: 2,56; 8,46; $p<0,001$) (Tab. 32).

W całym 16-tygodniowym okresie leczenia w badaniu DELTA 2 odsetek pacjentów osiągających poprawę wskaźnika HECSI o $\geq 90\%$ był wyższy w grupie otrzymującej delgocytynib niż w grupie kontrolnej (Ryc. 31).

Tab. 32. Porównanie skuteczności delgocytynibu z BSC w badaniu DELTA 2: poprawa wskaźnika HECSI o $\geq 90\%$.

Punkt końcowy	Czas obserwacji	Krem z delgocytynibem Zdarzenia n/N (%)	BSC* Zdarzenia n/N (%)	OR (95%CI) p-value	RD (95%CI) p-value
Poprawa wskaźnika HECSI o $\geq 90\%$	16 tygodni	97/313 (31,0%)	14/159 (8,8%)	4,65 (2,56; 8,46) $p<0,001$	0,22 (0,15; 0,29) $p<0,001$

* Podłoże kremowe bez substancji czynnej w analizie klinicznej traktowane jest jako reprezentacja BSC (komparator zgodny z przyjętym PICO).

Ryc. 31. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli poprawę wskaźnika HECSI o $\geq 90\%$ w badaniu DELTA 2 (Bissonnette 2024).

DELTA 1 i DELTA 2

W Tab. 33 przedstawiono skumulowane dane z badań DELTA 1 i DELTA 2 dotyczące poprawy wskaźnika HECSI o $\geq 90\%$ w 16. tygodniu obserwacji.

Metaanaliza 2 badań wykazała, że odsetek pacjentów, u których w 16. tygodniu leczenia uzyskano poprawę wartości HECSI o co najmniej 90% względem wartości wyjściowej był istotnie statystycznie większy w grupie delgocytynibu w porównaniu z grupą kontrolną (OR=3,66; 95%CI: 2,47; 5,42; $p<0,001$) (Ryc. 32). Omawiany punkt końcowy osiągnęło 30,3% pacjentów z grupy delgocytynibu i 10,6% pacjentów z grupy podłoża kremowego bez dodatku substancji czynnej (BSC) (dane te zostały również przedstawione w abstrakcie konferencyjnym Schutelaar 2024).

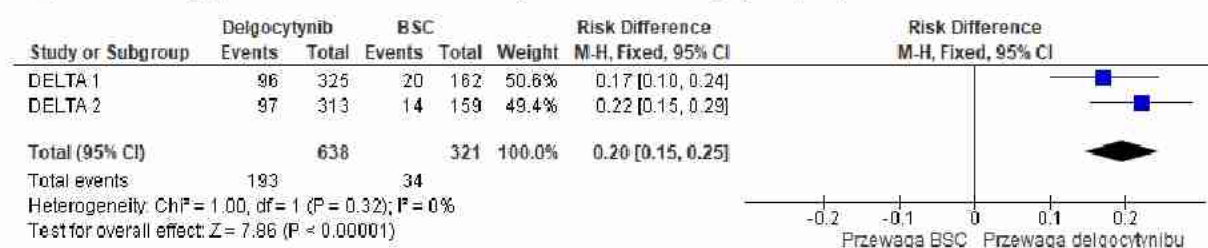
Tab. 33. Skumulowane porównanie skuteczności delgocytynibu z BSC w badaniach DELTA 1 i DELTA 2: poprawa wskaźnika HECSI o $\geq 90\%$.

Punkt końcowy	Czas obserwacji	Metaanaliza	Krem z delgocytynibem Zdarzenia n/N (%)	BSC* Zdarzenia n/N (%)	OR (95%CI) p-value	RD (95%CI) p-value
Poprawa wskaźnika HECSI o $\geq 90\%$	16 tygodni	<i>fixed effect model</i>	193/638 (30,3%)	34/321 (10,6%)	3,66 (2,47; 5,42) $p<0,001$	0,20 (0,15; 0,25) $p<0,001$

* Podłoże kremowe bez substancji czynnej w analizie klinicznej traktowane jest jako reprezentacja BSC (komparator zgodny z przyjętym PICO).

Ryc. 32. Metaanaliza skuteczności delgocytynibu w porównaniu z BSC: poprawa wskaźnika HECSI o $\geq 90\%$ w 16. tygodniu leczenia. Miara wyniku: iloraz szans (OR).

Ryc. 33. Metaanaliza skuteczności delgocytynibu w porównaniu z BSC: poprawa wskaźnika HECSI o $\geq 90\%$ w 16. tygodniu leczenia. Miara wyniku: różnica ryzyka (RD).



DELTA 3

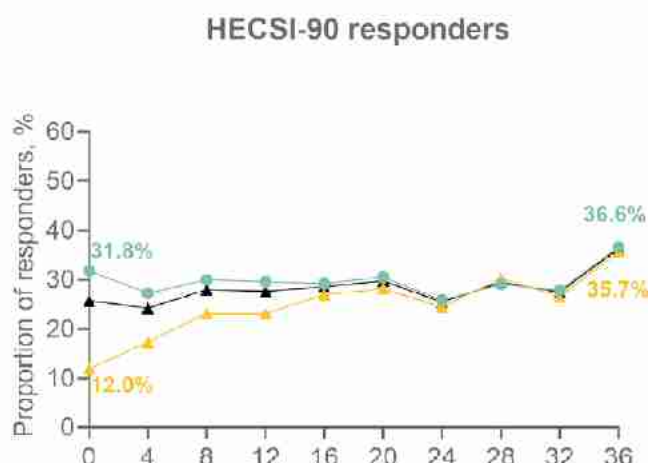
Ocena poprawy wskaźnika HECSI o $\geq 90\%$ w 36. tygodniu obserwacji stanowiła w badaniu DELTA 3 drugorzędowy punkt końcowy.

Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź HECSI-90 utrzymywał się w czasie wśród pacjentów wcześniej leczonych kremem z delgocytynibem oraz zwiększał się w czasie wśród pacjentów, którzy w badaniu macierzystym otrzymywali podłoże kremowe bez dodatku substancji czynnej (BSC) (Tab. 34, Ryc. 34).

Tab. 34. Poprawa wskaźnika HECSI o $\geq 90\%$ w badaniu DELTA 3.

Punkt końcowy	Krem z delgocytynibem Zdarzenia n/N (%)	Wcześniejsze BSC* Zdarzenia n/N (%)
Wartość wyjściowa/tydzień 0	178 /560 (31,8%)	29 /241 (12,0%)
Poprawa wskaźnika HECSI o $\geq 90\%$ w 4. tygodniu	153 /560 (27,3%)	42 /241 (17,4%)
Poprawa wskaźnika HECSI o $\geq 90\%$ w 8. tygodniu	168 /560 (30,0%)	56 /241 (23,2%)
Poprawa wskaźnika HECSI o $\geq 90\%$ w 12. tygodniu	166 /560 (29,6%)	56 /241 (23,2%)
Poprawa wskaźnika HECSI o $\geq 90\%$ w 16. tygodniu	164 /560 (29,3%)	65 /241 (27,0%)
Poprawa wskaźnika HECSI o $\geq 90\%$ w 20. tygodniu	171 /560 (30,5%)	68 /241 (28,2%)
Poprawa wskaźnika HECSI o $\geq 90\%$ w 24. tygodniu	145 /560 (25,9%)	59 /241 (24,5%)
Poprawa wskaźnika HECSI o $\geq 90\%$ w 28. tygodniu	163 /560 (29,1%)	73 /241 (30,3%)
Poprawa wskaźnika HECSI o $\geq 90\%$ w 32. tygodniu	156 /560 (27,9%)	64 /241 (26,6%)
Poprawa wskaźnika HECSI o $\geq 90\%$ w 36. tygodniu	205 /560 (36,6%)	86 /241 (35,7%)
* Podłoże kremowe bez substancji czynnej w analizie klinicznej traktowane jest jako reprezentacja BSC (komparator zgodny z przyjętym PICO).		

Ryc. 34. Odsetek pacjentów, u których nastąpiła poprawa wyniku wskaźnika HECSI o $\geq 90\%$ w badaniu DELTA 3 (Gooderham 2025).



4.4.1.6 Poprawa wskaźnika HECSI o $\geq 75\%$

DELTA 1

Kolejnym analizowanym punktem końcowym była poprawa wskaźnika HECSI o co najmniej 75% w 8. i 16. tygodniu obserwacji.

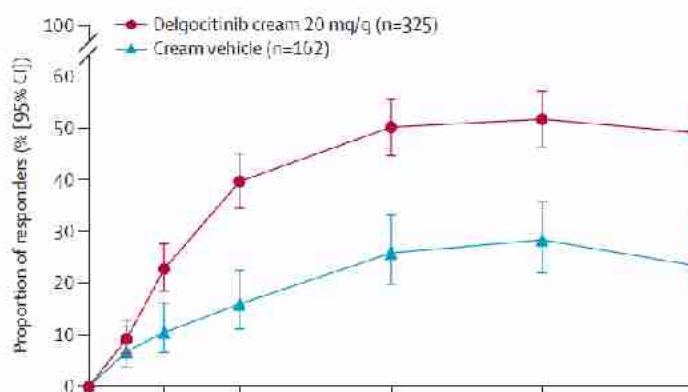
W 16. tygodniu taką poprawę uzyskało 160 (49,2%) pacjentów w grupie delgocytynibu oraz 38 (23,5%) pacjentów w grupie kontrolnej. Różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie (OR=3,16; 95%CI: 2,07; 4,83; $p<0,001$). Podobną zależność obserwowano również po 8 tygodniach leczenia (OR=2,87; 95%CI: 1,90; 4,35; $p<0,001$) (Tab. 35).

W całym 16-tygodniowym okresie leczenia w badaniu DELTA 1 odsetek pacjentów osiągających poprawę wskaźnika HECSI o $\geq 75\%$ był wyższy w grupie otrzymującej delgocytynib niż w grupie kontrolnej (Ryc. 35).

Tab. 35. Porównanie skuteczności delgocytynibu z BSC w badaniu DELTA 1: poprawa wskaźnika HECSI o $\geq 75\%$.

Punkt końcowy	Czas obserwacji	Krem z delgocytynibem Zdarzenia n/N (%)	BSC* Zdarzenia n/N (%)	OR (95%CI) p-value	RD (95%CI) p-value
Poprawa wskaźnika HECSI o $\geq 75\%$	16 tygodni	160 /325 (49,2%)	38 /162 (23,5%)	3,16 (2,07; 4,83) $p<0,001$	0,26 (0,17; 0,34) $p<0,001$
Poprawa wskaźnika HECSI o $\geq 75\%$	8 tygodni	163 /325 (50,2%)	42 /162 (25,9%)	2,87 (1,90; 4,35) $p<0,001$	0,24 (0,16; 0,33) $p<0,001$

* Podłoże kremowe bez substancji czynnej w analizie klinicznej traktowane jest jako reprezentacja BSC (komparator zgodny z przyjętym PICO).

Ryc. 35. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli poprawę wskaźnika HECSI o $\geq 75\%$ w badaniu DELTA 1 (Bissonnette 2024).

DELTA 2

Kolejnym analizowanym punktem końcowym była poprawa wskaźnika HECSI o co najmniej 75% w 8. i 16. tygodniu obserwacji.

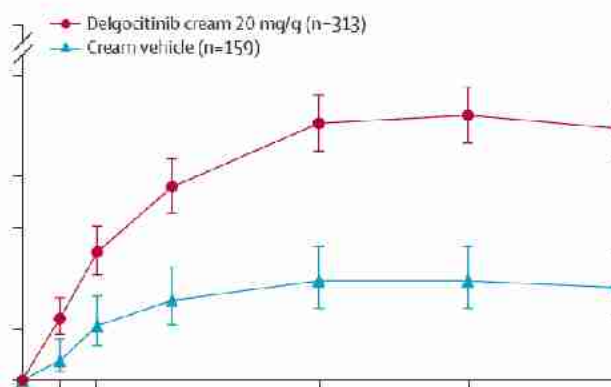
W 16. tygodniu taką poprawę uzyskało 155 (49,5%) pacjentów w grupie delgocytynibu oraz 29 (18,2%) pacjentów w grupie kontrolnej. Różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie (OR=4,40; 95%CI: 2,78; 6,96; $p<0,001$). Podobną zależność obserwowano również po 8 tygodniach leczenia (OR=4,21; 95%CI: 2,68; 6,60; $p<0,001$) (Tab. 36).

W całym 16-tygodniowym okresie leczenia w badaniu DELTA 2 odsetek pacjentów osiągających poprawę wskaźnika HECSI o $\geq 75\%$ był wyższy w grupie otrzymującej delgocytynib niż w grupie kontrolnej (Ryc. 36).

Tab. 36. Porównanie skuteczności delgocytynibu z BSC w badaniu DELTA 2: poprawa wskaźnika HECSI o $\geq 75\%$.

Punkt końcowy	Czas obserwacji	Krem z delgocytynibem Zdarzenia n/N (%)	BSC* Zdarzenia n/N (%)	OR (95%CI) p-value*	RR (95%CI) p-value*
Poprawa wskaźnika HECSI o $\geq 75\%$	16 tygodni	155/313 (49,5%)	29/159 (18,2%)	4,40 (2,78; 6,96) $p<0,001$	0,31 (0,23; 0,39) $p<0,001$
Poprawa wskaźnika HECSI o $\geq 75\%$	8 tygodni	158/313 (50,5%)	31/159 (19,5%)	4,21 (2,68; 6,60) $p<0,001$	0,31 (0,23; 0,39) $p<0,001$

* Podłoże kremowe bez substancji czynnej w analizie klinicznej traktowane jest jako reprezentacja BSC (komparator zgodny z przyjętym PICO).

Ryc. 36. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli poprawę wskaźnika HECSI o $\geq 75\%$ w badaniu DELTA 2 (Bissonnette 2024).

DELTA 1 i DELTA 2

W Tab. 37 przedstawiono skumulowane dane z badań DELTA 1 i DELTA 2 dotyczące poprawy wskaźnika HECSI o $\geq 75\%$ w 16. tygodniu obserwacji.

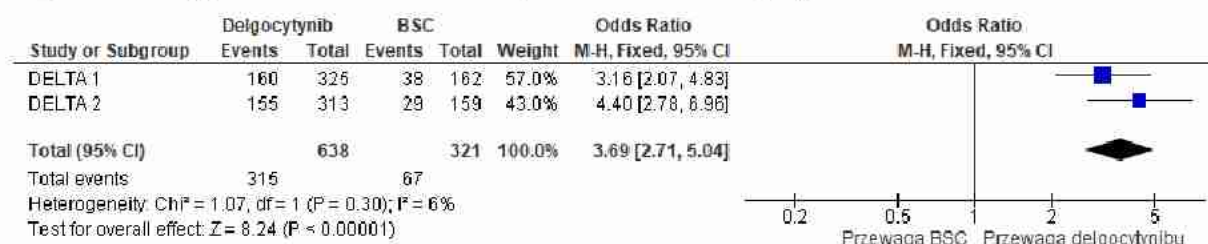
Metaanaliza 2 badań wykazała, że odsetek pacjentów, u których w 16. tygodniu leczenia uzyskano poprawę wartości HECSI o co najmniej 75% względem wartości wyjściowej był istotnie statystycznie większy w grupie delgocytynibu w porównaniu z grupą kontrolną (OR=3,69; 95%CI: 2,71; 5,04; $p<0,001$) (Ryc. 37). Omawiany punkt końcowy osiągnęło 49,4% pacjentów z grupy delgocytynibu i 20,9% pacjentów z grupy podłoża kremowego bez dodatku substancji czynnej (BSC) (dane te zostały również przedstawione w abstrakcie konferencyjnym Schutelaar 2024). Podobną zależność zaobserwowano również po 8 tygodniach leczenia (OR=3,44; 95%CI: 2,53; 4,66; $p<0,001$) (Ryc. 39).

Tab. 37. Skumulowane porównanie skuteczności delgocytynibu z BSC w badaniach DELTA 1 i DELTA 2: poprawa wskaźnika HECSI o $\geq 75\%$.

Punkt końcowy	Czas obserwacji	Metaanaliza	Krem z delgocytynibem Zdarzenia n/N (%)	BSC* Zdarzenia n/N (%)	OR (95%CI) p-value	RD (95%CI) p-value
Poprawa wskaźnika HECSI o $\geq 75\%$	16 tygodni	<i>fixed effect model</i>	315/638 (49,4%)	67/321 (20,9%)	3,69 (2,71; 5,04) $p<0,001$	0,28 (0,23; 0,34) $p<0,001$
Poprawa wskaźnika HECSI o $\geq 75\%$	8 tygodni	<i>fixed effect model</i>	321/638 (50,3%)	73/321 (22,7%)	3,44 (2,53; 4,66) $p<0,001$	0,28 (0,22; 0,34) $p<0,001$

* Podłoże kremowe bez substancji czynnej w analizie klinicznej traktowane jest jako reprezentacja BSC (komparator zgodny z przyjętym PICO).

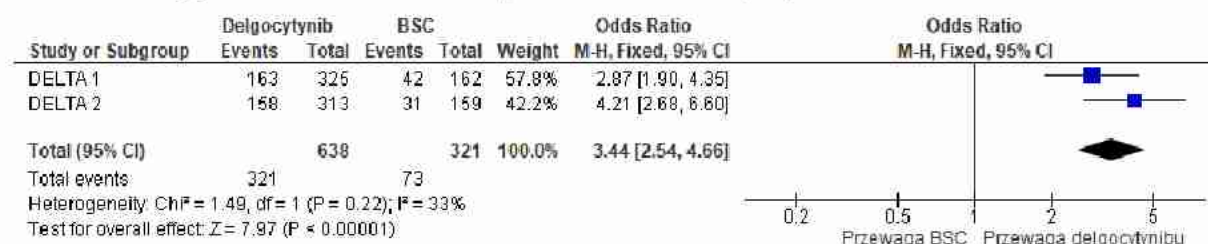
Ryc. 37. Metaanaliza skuteczności delgocytynibu w porównaniu z BSC: poprawa wskaźnika HECSI o $\geq 75\%$ w 16. tygodniu leczenia. Miara wyniku: iloraz szans (OR).



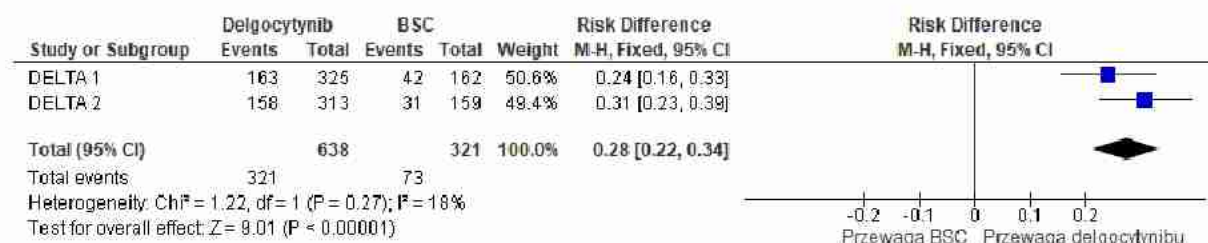
Ryc. 38. Metaanaliza skuteczności delgocytynibu w porównaniu z BSC: poprawa wskaźnika HECSI o $\geq 75\%$ w 16. tygodniu leczenia. Miara wyniku: różnica ryzyka (RD).



Ryc. 39. Metaanaliza skuteczności delgocytynibu w porównaniu z BSC: poprawa wskaźnika HECSI o $\geq 75\%$ w 8. tygodniu leczenia. Miara wyniku: iloraz szans (OR).



Ryc. 40. Metaanaliza skuteczności delgocytynibu w porównaniu z BSC: poprawa wskaźnika HECSI o $\geq 75\%$ w 8. tygodniu leczenia. Miara wyniku: różnica ryzyka (RD).



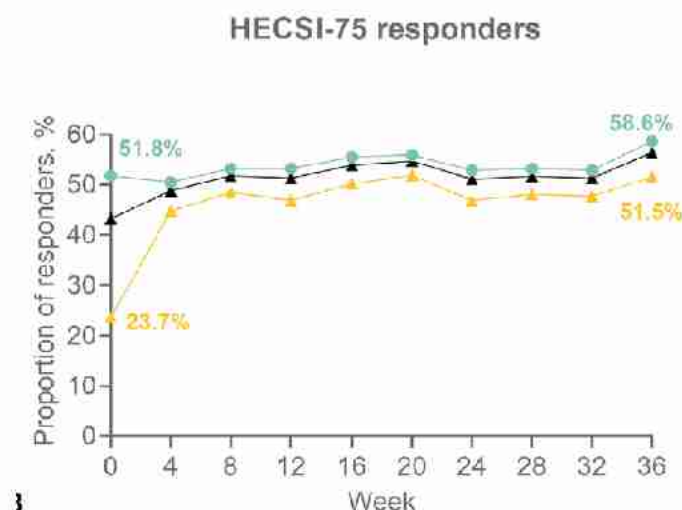
DELTA 3

Ocena poprawy wskaźnika HECSI o $\geq 75\%$ w 36. tygodniu obserwacji stanowiła w badaniu DELTA 3 drugorzędowy punkt końcowy.

Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź HECSI-75 utrzymywał się w czasie wśród pacjentów wcześniej leczonych kremem z delgocytynibem oraz zwiększał się w czasie wśród pacjentów, którzy w badaniu macierzystym otrzymywali podłoże kremowe bez dodatku substancji czynnej (BSC) (Tab. 38, Ryc. 41).

Tab. 38. Poprawa wskaźnika HECSI o $\geq 75\%$ w badaniu DELTA 3.

Punkt końcowy	Krem z delgocytynibem Zdarzenia n/N (%)	Wcześniejsze BSC* Zdarzenia n/N (%)
Wartość wyjściowa/tydzień 0	290 /560 (51,8%)	57 /241 (23,7%)
Poprawa wskaźnika HECSI o 75% w 4. tygodniu	283 /560 (50,5%)	108 /241 (44,8%)
Poprawa wskaźnika HECSI o 75% w 8. tygodniu	298 /560 (53,2%)	117 /241 (48,5%)
Poprawa wskaźnika HECSI o 75% w 12. tygodniu	298 /560 (53,2%)	113 /241 (46,9%)
Poprawa wskaźnika HECSI o 75% w 16. tygodniu	311 /560 (55,5%)	121 /241 (50,2%)
Poprawa wskaźnika HECSI o 75% w 20. tygodniu	313 /560 (55,9%)	125 /241 (51,9%)
Poprawa wskaźnika HECSI o 75% w 24. tygodniu	296 /560 (52,9%)	113 /241 (46,9%)
Poprawa wskaźnika HECSI o 75% w 28. tygodniu	298 /560 (53,2%)	116 /241 (48,1%)
Poprawa wskaźnika HECSI o 75% w 32. tygodniu	296 /560 (52,9%)	115 /241 (47,7%)
Poprawa wskaźnika HECSI o 75% w 36. tygodniu	328 /560 (58,6%)	124 /241 (51,5%)
* Podłoże kremowe bez substancji czynnej w analizie klinicznej traktowane jest jako reprezentacja BSC (komparator zgodny z przyjętym PICO).		

Ryc. 41. Odsetek pacjentów, u których nastąpiła poprawa wyniku wskaźnika HECSI o $\geq 75\%$ w badaniu DELTA 3 (Gooderham 2025).


4.4.1.7 Procentowa zmiana wyniku HECSI

DELTA 1

Procentowa zmiana wartości wskaźnika HECSI w 16. tygodniu leczenia stanowiła kolejny kluczowy drugorzędowy punkt końcowy.

Wśród pacjentów leczonych delgocytynibem odnotowano średnie zmniejszenie wartości HECSI o 56,5% (SE=3,4), z kolei w grupie kontrolnej redukcja wyniosła 21,2% (SE=4,8). W 16.

tygodniu obserwacji średnia procentowa zmiana wskaźnika HECSI (średnia $LS \pm SE$) była istotnie statystycznie większa w grupie delgocytynibu niż w grupie kontrolnej ($MD=-35,2\%$; $95\%CI: -46,7; -23,8$; $p<0,001$) (Tab. 39).

Istotna statystycznie różnica pomiędzy obiema grupami wskazuje na wyraźnie większą skuteczność delgocytynibu w redukcji nasilenia zmian skórnych w porównaniu z BSC.

Tab. 39. Porównanie skuteczności delgocytynibu z BSC w badaniu DELTA 1: procentowa zmiana wyniku HECSI.

Punkt końcowy	Czas obserwacji	Krem z delgocytynibem	BSC*	MD (95%CI) p-value**
Procentowa zmiana wyniku HECSI (SE)	16 tygodni	-56,5% (3,4)	-21,2% (4,8)	-35,2 (-46,7; -23,8) $p<0,001$
* Podłoże kremowe bez substancji czynnej w analizie klinicznej traktowane jest jako reprezentacja BSC (komparator zgodny z przyjętym PICO); ** na podstawie publikacji źródłowej (Bissonnette 2024).				

DELTA 2

Procentowa zmiana wartości wskaźnika HECSI w 16. tygodniu leczenia stanowiła kolejny kluczowy drugorzędowy punkt końcowy.

Wśród pacjentów leczonych delgocytynibem odnotowano średnie zmniejszenie wartości HECSI o 58,9% ($SE=3,2$), z kolei w grupie kontrolnej redukcja wyniosła 13,4% ($SE=4,5$). W 16. tygodniu obserwacji średnia procentowa zmiana wskaźnika HECSI (średnia $LS \pm SE$) była istotnie statystycznie większa w grupie delgocytynibu niż w grupie kontrolnej ($MD=-45,5\%$; $95\%CI: -56,4; -34,6$; $p<0,001$) (Tab. 40).

Istotna statystycznie różnica pomiędzy obiema grupami wskazuje na wyraźnie większą skuteczność delgocytynibu w redukcji nasilenia zmian skórnych w porównaniu z BSC.

Tab. 40. Porównanie skuteczności delgocytynibu z BSC w badaniu DELTA 2: procentowa zmiana wyniku HECSI.

Punkt końcowy	Czas obserwacji	Krem z delgocytynibem	BSC*	MD (95%CI) p-value**
Procentowa zmiana wyniku HECSI (SE)	16 tygodni	-58,9% (3,2)	-13,4% (4,5)	-45,5 (-56,4; -34,6) $p<0,001$
* Podłoże kremowe bez substancji czynnej w analizie klinicznej traktowane jest jako reprezentacja BSC (komparator zgodny z przyjętym PICO); ** na podstawie publikacji źródłowej (Bissonnette 2024).				

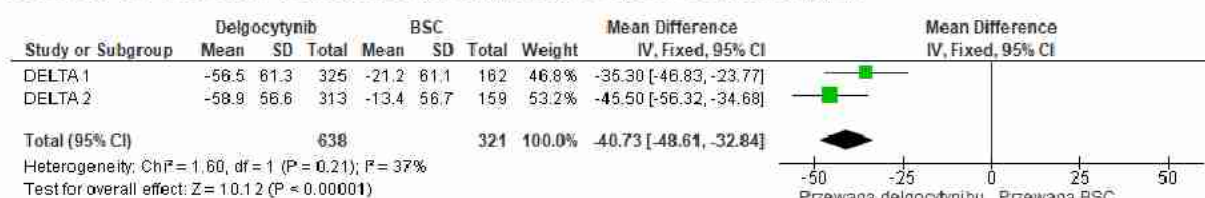
DELTA 1 i DELTA 2

W Tab. 41 przedstawiono skumulowane dane z badań DELTA 1 i DELTA 2 dotyczące procentowej zmiany wartości wskaźnika HECSI w 16. tygodniu obserwacji.

Analiza wyników badań wykazała istotnie statystycznie wyższą skuteczność delgocytynibu w zakresie procentowej poprawy wartości wskaźnika HECSI w porównaniu z grupą kontrolną ($MD=-40,73$; $95\%CI: -48,61; -32,84$; $p<0,001$) (Ryc. 42).

Tab. 41. Skumulowane porównanie skuteczności delgocytynibu z BSC w badaniach DELTA 1 i DELTA 2: procentowa zmiana wyniku HECSI.

Punkt końcowy	Czas obserwacji	Metaanaliza	MD (95%CI) p-value
Procentowa zmiana wyniku HECSI	16 tygodni	<i>fixed effect model</i>	-40,73 (-48,61; -32,84) p<0,001

Ryc. 42. Metaanaliza skuteczności delgocytynibu w porównaniu z BSC: procentowa zmiana wyniku HECSI w 16. tygodniu leczenia. Miara wyniku: różnica średnich (MD).

4.4.1.8 Zmiana wyniku DLQI

DELTA 1

Zmiana wyniku wskaźnika DLQI, odzwierciedlającego wpływ choroby na jakość życia pacjentów, stanowiła kluczowy drugorzędowy punkt końcowy w badaniu DELTA 1.

W 16. tygodniu leczenia u pacjentów stosujących delgocytynib zaobserwowano istotnie statystycznie większą poprawę jakości życia w porównaniu z grupą kontrolną (MD= -3,6 punktu; 95%CI: -4,7; -2,6; p<0,001).

Średnia zmiana wartości DLQI w grupie delgocytynibu wyniosła -7,6 punktu (SE=0,3), z kolei w grupie otrzymującej podłoże kremowe bez dodatku substancji czynnej (BSC) -3,9 punktu (SE=0,4) (Tab. 42).

Tab. 42. Porównanie skuteczności delgocytynibu z BSC w badaniu DELTA 1: zmiana wyniku DLQI.

Punkt końcowy	Czas obserwacji	Krem z delgocytynibem	BSC*	MD (95%CI) p-value**
Zmiana wyniku DLQI (SE)	16 tygodni	-7,6 (0,3; n=321)	-3,9 (0,4; n=158)	-3,6 (-4,7; -2,6) p<0,001

* Podłoże kremowe bez substancji czynnej w analizie klinicznej traktowane jest jako reprezentacja BSC (komparator zgodny z przyjętym PICO);
** na podstawie publikacji źródłowej (Bissonnette 2024).

DELTA 2

Zmiana wyniku wskaźnika DLQI, odzwierciedlającego wpływ choroby na jakość życia pacjentów, stanowiła kluczowy drugorzędowy punkt końcowy w badaniu DELTA 2.

W 16. tygodniu leczenia u pacjentów stosujących delgocytynib zaobserwowano istotnie statystycznie większą poprawę jakości życia w porównaniu z grupą kontrolną (MD= -3,9 punktu; 95%CI: -5,0; -2,8; p<0,001).

Średnia zmiana wartości DLQI w grupie delgocytynibu wyniosła -7,0 punktu (SE=0,3), z kolei w grupie otrzymującej podłoże kremowe bez dodatku substancji czynnej (BSC) -3,1 punktu (SE=0,5) (Tab. 43).

Tab. 43. Porównanie skuteczności delgocytynibu z BSC w badaniu DELTA 2: zmiana wyniku DLQI.

Punkt końcowy	Czas obserwacji	Krem z delgocytynibem	BSC*	MD (95%CI) p-value**
Zmiana wyniku DLQI (SE)	16 tygodni	-7,0 (0,3; n=310)	-3,1 (0,5; n=159)	-3,9 (-5,0; -2,8) p<0,001
* Podłoże kremowe bez substancji czynnej w analizie klinicznej traktowane jest jako reprezentacja BSC (komparator zgodny z przyjętym PICO);				
** na podstawie publikacji źródłowej (Bissonnette 2024).				

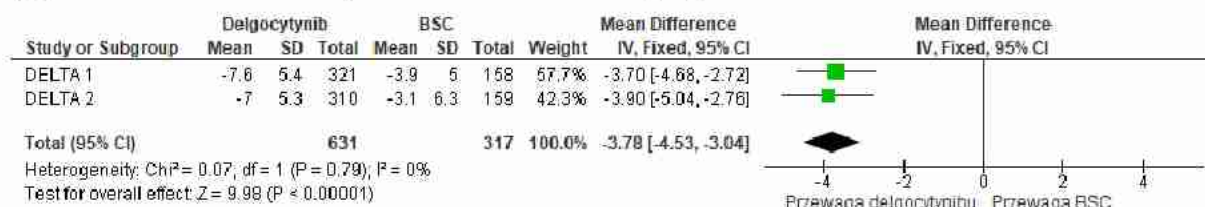
DELTA 1 i DELTA 2

W Tab. 44 przedstawiono skumulowane dane z badań DELTA 1 i DELTA 2 dotyczące zmiany wyniku DLQI oceniającego jakość życia pacjentów.

Analiza wyników badań wykazała istotnie statystycznie wyższą skuteczność delgocytynibu w zakresie poprawy jakości życia przy użyciu wskaźnika DLQI w porównaniu z grupą kontrolną (MD= -3,78; 95%CI: -4,53; -3,04; p<0,001) (Ryc. 43).

Tab. 44. Skumulowane porównanie skuteczności delgocytynibu z BSC w badaniach DELTA 1 i DELTA 2: zmiana wyniku DLQI.

Punkt końcowy	Czas obserwacji	Metaanaliza	MD (95%CI) p-value
Zmiana wyniku DLQI (SE)	16 tygodni	<i>fixed effect model</i>	-3,78 (-4,53; -3,04) p<0,001

Ryc. 43. Metaanaliza skuteczności delgocytynibu w porównaniu z BSC: zmiana wyniku DLQI w 16. tygodniu leczenia. Miara wyniku: różnica średnich (MD).

4.4.1.9 Zmiana wyniku HESD

DELTA 1

Zmiana ogólnego wyniku HESD w 16. tygodniu leczenia stanowiła kluczowy drugorzędowy punkt końcowy.

Średnia zmiana wyniku HESD wyniosła -3,4 punktu (SE=0,1) w grupie delgocytynibu oraz -1,7 punktu (SE=0,2) w grupie otrzymującej podłoże kremowe bez dodatku substancji czynnej (BSC).

W 16. tygodniu leczenia u pacjentów stosujących delgocytynib zaobserwowano istotnie statystycznie większe zmniejszenie nasilenia objawów choroby, ocenianych za pomocą wskaźnika HESD w porównaniu z grupą kontrolną (MD= -1,7 punktu; 95%CI: -2,2; -1,2; p<0,001) (Tab. 45), co potwierdza większą skuteczność delgocytynibu w redukcji objawów choroby.

Tab. 45. Porównanie skuteczności delgocytynibu z BSC w badaniu DELTA 1: zmiana wyniku HESD.

Punkt końcowy	Czas obserwacji	Krem z delgocytynibem	BSC*	MD (95%CI) p-value**
Zmiana wyniku HESD (SE)	16 tygodni	-3,4 (0,1; n=324)	-1,7 (0,2; n=162)	-1,7 (-2,2; -1,2) p<0,001
* Podłoże kremowe bez substancji czynnej w analizie klinicznej traktowane jest jako reprezentacja BSC (komparator zgodny z przyjętym PICO); ** na podstawie publikacji źródłowej (Bissonnette 2024).				

DELTA 2

Zmiana ogólnego wyniku HESD w 16. tygodniu leczenia stanowiła kluczowy drugorzędowy punkt końcowy.

Średnia zmiana wyniku HESD wyniosła -3,2 punktu (SE=0,1) w grupie delgocytynibu oraz -1,4 punktu (SE=0,2) w grupie otrzymującej podłoże kremowe bez dodatku substancji czynnej (BSC).

W 16. tygodniu leczenia u pacjentów stosujących delgocytynib zaobserwowano istotnie statystycznie większe zmniejszenie nasilenia objawów choroby, ocenianych za pomocą wskaźnika HESD w porównaniu z grupą kontrolną (MD= -1,9 punktu; 95%CI: -2,4; -1,4; p<0,001) (Tab. 46), co potwierdza większą skuteczność delgocytynibu w redukcji objawów choroby.

Tab. 46. Porównanie skuteczności delgocytynibu z BSC w badaniu DELTA 2: zmiana wyniku HESD.

Punkt końcowy	Czas obserwacji	Krem z delgocytynibem	BSC*	MD (95%CI) p-value**
Zmiana wyniku HESD (SE)	16 tygodni	-3,2 (0,1; n=312)	-1,4 (0,2; n=157)	-1,9 (-2,4; -1,4) p<0,001
* Podłoże kremowe bez substancji czynnej w analizie klinicznej traktowane jest jako reprezentacja BSC (komparator zgodny z przyjętym PICO); ** na podstawie publikacji źródłowej (Bissonnette 2024).				

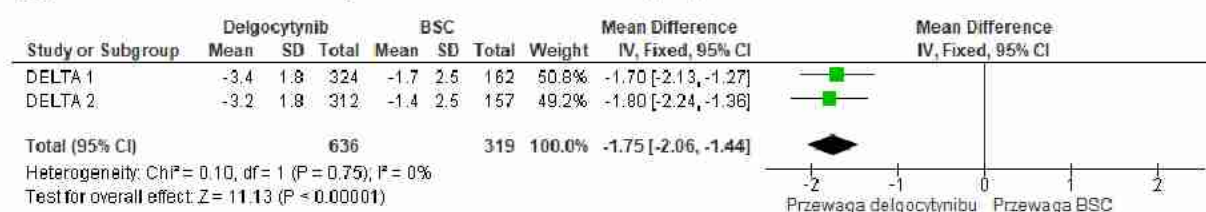
DELTA 1 i DELTA 2

W Tab. 47 przedstawiono skumulowane dane z badań DELTA 1 i DELTA 2 dotyczące zmiany ogólnego wyniku HESD w 16. tygodniu leczenia.

Analiza wyników badań wykazała, że u pacjentów leczonych delgocytynibem obserwowano istotnie statystycznie większe zmniejszenie nasilenia objawów choroby, ocenianych za pomocą podskali HESD, w porównaniu z grupą kontrolną (MD= -1,75; 95%CI: -2,06; -1,44; p<0,001) (Ryc. 50).

Tab. 47. Skumulowane porównanie skuteczności delgocytynibu z BSC w badaniach DELTA 1 i DELTA 2: zmiana wyniku HESD.

Punkt końcowy	Czas obserwacji	Metaanaliza	MD (95%CI) p-value
Zmiana wyniku HESD (SE)	16 tygodni	<i>fixed effect model</i>	-1,75 (-2,06; -1,44) p<0,001

Ryc. 44. Metaanaliza skuteczności delgocytynibu w porównaniu z BSC: zmiana wyniku HESD w 16. tygodniu leczenia. Miara wyniku: różnica średnich (MD).

4.4.1.10 Zmiana wyniku świądu wg HESD

DELTA 1

Zmiana wyniku świądu ocenianego za pomocą podskali HESD w 16. tygodniu leczenia była kolejnym kluczowym drugorzędowym punktem końcowym.

Średnia zmiana wyniku świądu wg HESD wyniosła -3,6 punktu (SE=0,2) w grupie delgocytynibu oraz -1,9 punktu (SE=0,2) w grupie otrzymującej podłoże kremowe bez dodatku substancji czynnej (BSC).

W 16. tygodniu leczenia u pacjentów stosujących delgocytynib zaobserwowano istotnie statystycznie większe zmniejszenie nasilenia świądu, ocenianego za pomocą podskali HESD w porównaniu z grupą kontrolną (MD= -1,7 punktu; 95%CI: -2,2; -1,2; p<0,001) (Tab. 45).

Tab. 48. Porównanie skuteczności delgocytynibu z BSC w badaniu DELTA 1: zmiana wyniku świądu wg HESD.

Punkt końcowy	Czas obserwacji	Krem z delgocytynibem	BSC*	MD (95%CI) p-value**
Zmiana wyniku świądu wg HESD (SE)	16 tygodni	-3,6 (0,2; n=324)	-1,9 (0,2; n=162)	-1,7 (-2,3; -1,2) p<0,001
* Podłoże kremowe bez substancji czynnej w analizie klinicznej traktowane jest jako reprezentacja BSC (komparator zgodny z przyjętym PICO);				
** na podstawie publikacji źródłowej (Bissonnette 2024).				

DELTA 2

Zmiana wyniku świądu ocenianego za pomocą podskali HESD w 16. tygodniu leczenia była kolejnym kluczowym drugorzędowym punktem końcowym.

Średnia zmiana wyniku świądu wg HESD wyniosła -3,4 punktu (SE=0,2) w grupie delgocytynibu oraz -1,4 punktu (SE=0,2) w grupie otrzymującej podłoże kremowe bez dodatku substancji czynnej (BSC).

W 16. tygodniu leczenia u pacjentów stosujących delgocytynib zaobserwowano istotnie statystycznie większe zmniejszenie nasilenia świądu, ocenianego za pomocą podskali HESD w porównaniu z grupą kontrolną (MD= -2,0 punktu; 95%CI: -2,5; -1,4; p<0,001) (Tab. 49).

Tab. 49. Porównanie skuteczności delgocytynibu z BSC w badaniu DELTA 2: zmiana wyniku świądu wg HESD.

Punkt końcowy	Czas obserwacji	Krem z delgocytynibem	BSC*	MD (95%CI) p-value**
Zmiana wyniku świądu wg HESD (SE)	16 tygodni	-3,4 (0,2; n=312)	-1,4 (0,2; n=157)	-2,0 (-2,5; -1,4) p<0,001
* Podłoże kremowe bez substancji czynnej w analizie klinicznej traktowane jest jako reprezentacja BSC (komparator zgodny z przyjętym PICO);				
** na podstawie publikacji źródłowej (Bissonnette 2024).				

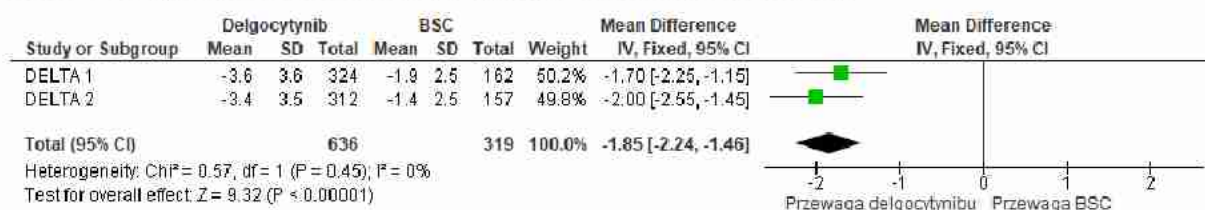
DELTA 1 i DELTA 2

W Tab. 50 przedstawiono skumulowane dane z badań DELTA 1 i DELTA 2 dotyczące zmiany wyniku świądu ocenianego za pomocą podskali HESD w 16. tygodniu leczenia.

Analiza wyników badań wykazała, że u pacjentów leczonych delgocytynibem obserwowano istotnie statystycznie większe zmniejszenie nasilenia świądu, ocenianego za pomocą podskali HESD, w porównaniu z grupą kontrolną (MD= -1,85; 95%CI: -2,24; -1,46; p<0,001) (Ryc. 45).

Tab. 50. Skumulowane porównanie skuteczności delgocytynibu z BSC w badaniach DELTA 1 i DELTA 2: zmiana wyniku świądu wg HESD.

Punkt końcowy	Czas obserwacji	Metaanaliza	MD (95%CI) p-value
Zmiana wyniku świądu wg HESD (SE)	16 tygodni	<i>fixed effect model</i>	-1,85 (-2,24; -1,46) p<0,001

Ryc. 45. Metaanaliza skuteczności delgocytynibu w porównaniu z BSC: zmiana wyniku świądu wg HESD w 16. tygodniu leczenia. Miara wyniku: różnica średnich (MD).

4.4.1.11 Zmiana wyniku bólu wg HESD

DELTA 1

Zmiana nasilenia bólu ocenianego za pomocą podskali HESD w 16. tygodniu leczenia stanowiła kluczowy drugorzędowy punkt końcowy w badaniu DELTA 1.

Średnia zmiana wyniku bólu wg HESD wyniosła -3,4 punktu (SE=0,2) w grupie delgocytynibu oraz -1,8 punktu (SE=0,2) w grupie otrzymującej podłoże kremowe bez dodatku substancji czynnej (BSC).

W 16. tygodniu leczenia u pacjentów stosujących delgocytynib zaobserwowano istotnie statystycznie większe zmniejszenie nasilenia bólu, ocenianego za pomocą podskali HESD w porównaniu z grupą kontrolną (MD= -1,6 punktu; 95%CI: -2,1; -1,0; p<0,001) (Tab. 51).

Tab. 51. Porównanie skuteczności delgocytynibu z BSC w badaniu DELTA 1: zmiana wyniku bólu wg HESD.

Punkt końcowy	Czas obserwacji	Krem z delgocytynibem	BSC*	MD (95%CI) p-value**
Zmiana wyniku bólu wg HESD (SE)	16 tygodni	-3,4 (0,2; n=324)	-1,8 (0,2; n=162)	-1,6 (-2,1; -1,0) p<0,001
* Podłoże kremowe bez substancji czynnej w analizie klinicznej traktowane jest jako reprezentacja BSC (komparator zgodny z przyjętym PICO);				
** na podstawie publikacji źródłowej (Bissonnette 2024).				

DELTA 2

Zmiana nasilenia bólu ocenianego za pomocą podskali HESD w 16. tygodniu leczenia stanowiła kluczowy drugorzędowy punkt końcowy w badaniu DELTA 2.

Średnia zmiana wyniku bólu wg HESD wyniosła -3,3 punktu (SE=0,2) w grupie delgocytynibu oraz -1,3 punktu (SE=0,2) w grupie otrzymującej podłoże kremowe bez dodatku substancji czynnej (BSC).

W 16. tygodniu leczenia u pacjentów stosujących delgocytynib zaobserwowano istotnie statystycznie większe zmniejszenie nasilenia bólu, ocenianego za pomocą podskali HESD w porównaniu z grupą kontrolną (MD= -2,0 punktu; 95%CI: -2,6; -1,5; p<0,001) (Tab. 52).

Tab. 52. Porównanie skuteczności delgocytynibu z BSC w badaniu DELTA 2: zmiana wyniku bólu wg HESD.

Punkt końcowy	Czas obserwacji	Krem z delgocytynibem	BSC*	MD (95%CI) p-value**
Zmiana wyniku bólu wg HESD (SE)	16 tygodni	-3,3 (0,2; n=312)	-1,3 (0,2; n=157)	-2,0 (-2,6; -1,5) p<0,001
* Podłoże kremowe bez substancji czynnej w analizie klinicznej traktowane jest jako reprezentacja BSC (komparator zgodny z przyjętym PICO);				
** na podstawie publikacji źródłowej (Bissonnette 2024).				

DELTA 1 i DELTA 2

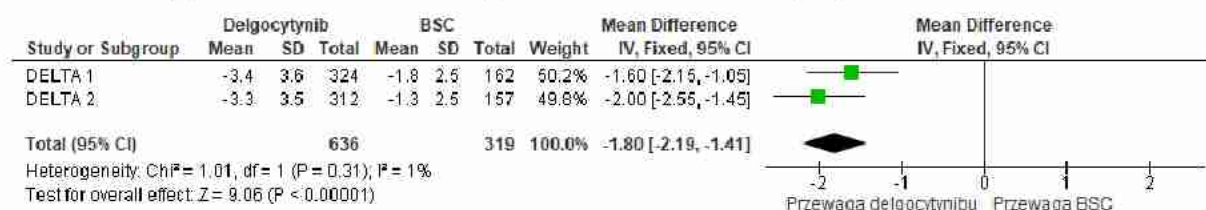
W Tab. 53 przedstawiono skumulowane dane z badań DELTA 1 i DELTA 2 dotyczące zmiany wyniku bólu ocenianego za pomocą podskali HESD w 16. tygodniu leczenia.

Analiza wyników badań wykazała, że u pacjentów leczonych delgocytynibem obserwowano istotnie statystycznie większe zmniejszenie nasilenia bólu, ocenianego za pomocą podskali HESD, w porównaniu z grupą kontrolną (MD= -1,80; 95%CI: -2,19; -1,41; p<0,001) (Ryc. 46).

Tab. 53. Skumulowane porównanie skuteczności delgocytynibu z BSC w badaniach DELTA 1 i DELTA 2: zmiana wyniku bólu wg HESD.

Punkt końcowy	Czas obserwacji	Metaanaliza	Różnica % (95%CI) p-value
Zmiana wyniku bólu wg HESD (SE)	16 tygodni	<i>fixed effect model</i>	-1,80 (-2,19; -1,41) p<0,001

Ryc. 46. Metaanaliza skuteczności delgocytynibu w porównaniu z BSC: zmiana wyniku bólu wg HESD w 16. tygodniu leczenia. Miara wyniku: różnica średnich (MD).



4.4.1.12 Zmiana wyniku HEIS

DELTA 1

Zmiana wartości wskaźnika HEIS w 16. tygodniu leczenia stanowiła kluczowy drugorzędowy punkt końcowy.

Średnia zmiana wartości HEIS w grupie delgocytynibu wyniosła -1,5 punktu (SE=0,1), z kolei w grupie otrzymującej podłoże kremowe bez dodatku substancji czynnej (BSC) -0,8 punktu (SE=0,1).

W 16. tygodniu leczenia u pacjentów stosujących delgocytynib zaobserwowano istotnie statystycznie większą poprawę nasilenia objawów choroby, ocenianych za pomocą wskaźnika HEIS, w porównaniu z grupą kontrolną (MD= -0,6 punktu; 95%CI: -0,8; -0,5; p<0,001) (Tab. 54).

Tab. 54. Porównanie skuteczności delgocytynibu z BSC w badaniu DELTA 1: zmiana wyniku HEIS.

Punkt końcowy	Czas obserwacji	Krem z delgocytynibem	BSC*	MD (95%CI) p-value**
Zmiana wyniku HEIS (SE)	16 tygodni	-1,5 (0,1; n=321)	-0,8 (0,1; n=158)	-0,6 (-0,8; -0,5) p<0,001
* Podłoże kremowe bez substancji czynnej w analizie klinicznej traktowane jest jako reprezentacja BSC (komparator zgodny z przyjętym PICO);				
** na podstawie publikacji źródłowej (Bissonnette 2024).				

DELTA 2

Zmiana wartości wskaźnika HEIS w 16. tygodniu leczenia stanowiła kluczowy drugorzędowy punkt końcowy.

Średnia zmiana wartości HEIS w grupie delgocytynibu wyniosła -1,5 punktu (SE=0,1), z kolei w grupie otrzymującej podłoże kremowe bez dodatku substancji czynnej (BSC) -0,6 punktu (SE=0,1).

W 16. tygodniu leczenia u pacjentów stosujących delgocytynib zaobserwowano istotnie statystycznie większą poprawę nasilenia objawów choroby, ocenianych za pomocą wskaźnika HEIS, w porównaniu z grupą kontrolną (MD= -0,8 punktu; 95%CI: -1,0; -0,6; p<0,001) (Tab. 55).

Tab. 55. Porównanie skuteczności delgocytynibu z BSC w badaniu DELTA 2: zmiana wyniku HEIS.

Punkt końcowy	Czas obserwacji	Krem z delgocytynibem	BSC*	MD (95%CI) p-value**
Zmiana wyniku HEIS (SE)	16 tygodni	-1,5 (0,1; n=310)	-0,6 (0,1; n=159)	-0,8 (-1,0; -0,6) p<0,001
* Podłoże kremowe bez substancji czynnej w analizie klinicznej traktowane jest jako reprezentacja BSC (komparator zgodny z przyjętym PICO);				
** na podstawie publikacji źródłowej (Bissonnette 2024).				

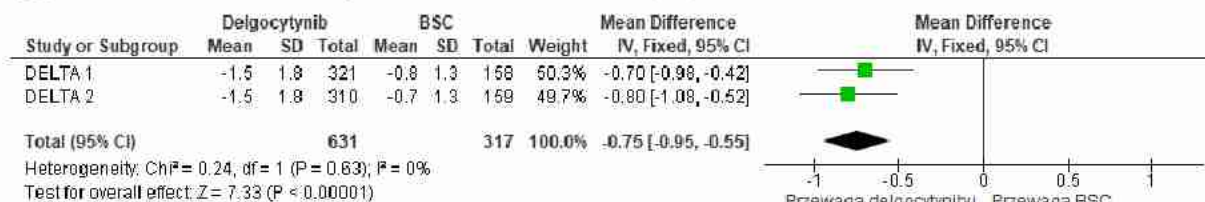
DELTA 1 i DELTA 2

W Tab. 56 przedstawiono skumulowane dane z badań DELTA 1 i DELTA 2 dotyczące zmiany wartości wskaźnika HEIS.

Analiza wyników badań wykazała, że u pacjentów leczonych delgocytynibem obserwowano istotnie statystycznie większą poprawę nasilenia objawów choroby, ocenianych za pomocą wskaźnika HEIS, w porównaniu z grupą kontrolną (MD= -0,75; 95%CI: -0,95; -0,55; p<0,001) (Ryc. 47).

Tab. 56. Skumulowane porównanie skuteczności delgocytynibu z BSC w badaniach DELTA 1 i DELTA 2: zmiana wyniku HEIS.

Punkt końcowy	Czas obserwacji	Metaanaliza	MD (95%CI) p-value
Zmiana wyniku HEIS (SE)	16 tygodni	<i>fixed effect model</i>	-0,75 (-0,95; -0,55) p<0,001

Ryc. 47. Metaanaliza skuteczności delgocytynibu w porównaniu z BSC: zmiana wyniku HEIS w 16. tygodniu leczenia. Miara wyniku: różnica średnich (MD).


4.4.1.13 Zmiana wyniku HEIS PDAL

DELTA 1

Zmiana wartości wskaźnika HEIS PDAL w 16. tygodniu obserwacji stanowiła kluczowy drugorzędowy punkt końcowy.

Średnia zmiana wartości wskaźnika HEIS PDAL w grupie delgocytynibu wyniosła -1,5 punktu (SE=0,1), z kolei w grupie otrzymującej podłoże kremowe bez dodatku substancji czynnej (BSC) -0,9 punktu (SE=0,1).

W 16. tygodniu leczenia u pacjentów stosujących delgocytynib zaobserwowano istotnie większą poprawę nasilenia objawów, ocenianych za pomocą wskaźnika HEIS PDAL, w porównaniu z grupą kontrolną (MD= -0,6 punktu; 95%CI: -0,8; -0,4; p<0,001) (Tab. 57).

Tab. 57. Porównanie skuteczności delgocytynibu z BSC w badaniu DELTA 1: zmiana wyniku HEIS PDAL.

Punkt końcowy	Czas obserwacji	Krem z delgocytynibem	BSC*	MD (95%CI) p-value**
Zmiana wyniku HEIS PDAL (SE)	16 tygodni	-1,5 (0,1; n=321)	-0,9 (0,1; n=158)	-0,6 (-0,8; -0,4) p<0,001
* Podłoże kremowe bez substancji czynnej w analizie klinicznej traktowane jest jako reprezentacja BSC (komparator zgodny z przyjętym PICO);				
** na podstawie publikacji źródłowej (Bissonnette 2024).				

DELTA 2

Zmiana wartości wskaźnika HEIS PDAL w 16. tygodniu obserwacji stanowiła kluczowy drugorzędowy punkt końcowy.

Średnia zmiana wartości wskaźnika HEIS PDAL w grupie delgocytynibu wyniosła -1,5 punktu (SE=0,1), z kolei w grupie otrzymującej podłoże kremowe bez dodatku substancji czynnej (BSC) -0,7 punktu (SE=0,1).

W 16. tygodniu leczenia u pacjentów stosujących delgocytynib zaobserwowano istotnie większą poprawę nasilenia objawów, ocenianych za pomocą wskaźnika HEIS PDAL, w porównaniu z grupą kontrolną (MD= -0,8 punktu; 95%CI: -1,0; -0,6; p<0,001) (Tab. 58).

Tab. 58. Porównanie skuteczności delgocytynibu z BSC w badaniu DELTA 2: zmiana wyniku HEIS PDAL.

Punkt końcowy	Czas obserwacji	Krem z delgocytynibem	BSC*	MD (95%CI) p-value**
Zmiana wyniku HEIS PDAL (SE)	16 tygodni	-1,5 (0,1; n=310)	-0,7 (0,1; n=159)	-0,8 (-1,0; -0,6) p<0,001
* Podłoże kremowe bez substancji czynnej w analizie klinicznej traktowane jest jako reprezentacja BSC (komparator zgodny z przyjętym PICO);				
** na podstawie publikacji źródłowej (Bissonnette 2024).				

DELTA 1 i DELTA 2

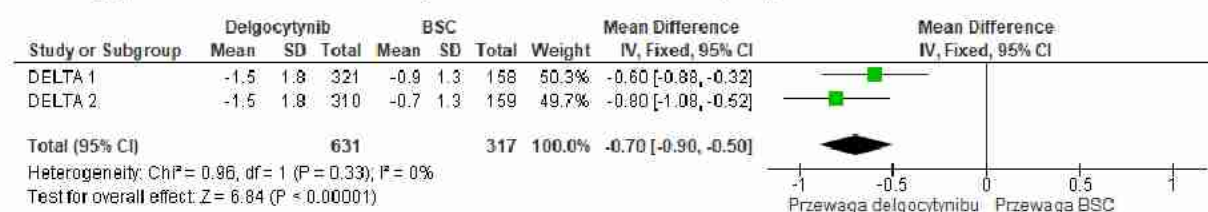
W Tab. 59 przedstawiono skumulowane dane z badań DELTA 1 i DELTA 2 dotyczące zmiany wartości wskaźnika HEIS PDAL.

Analiza wyników badań wykazała, że u pacjentów leczonych delgocytynibem obserwowano istotnie statystycznie większą poprawę nasilenia objawów choroby, ocenianych za pomocą wskaźnika HEIS PDAL, w porównaniu z grupą kontrolną (MD= -0,70; 95%CI: -0,90; -0,50; p<0,001) (Ryc. 48).

Tab. 59. Skumulowane porównanie skuteczności delgocytynibu z BSC w badaniach DELTA 1 i DELTA 2: zmiana wyniku HEIS PDAL.

Punkt końcowy	Czas obserwacji	Metaanaliza	MD (95%CI) p-value
Zmiana wyniku HEIS PDAL (SE)	16 tygodni	<i>fixed effect model</i>	-0,70 (-0,90; -0,50) p<0,001

Ryc. 48. Metaanaliza skuteczności delgocytynibu w porównaniu z BSC: zmiana wyniku HEIS PDAL w 16. tygodniu leczenia. Miara wyniku: różnica średnich (MD).



4.4.1.14 Redukcja wyniku DLQI o ≥ 4 punkty

DELTA 1

Redukcja wyniku DLQI o ≥ 4 punkty, uznawana za klinicznie istotną poprawę jakości życia, w 16. tygodniu obserwacji stanowiła kluczowy drugorzędowy punkt końcowy w badaniu DELTA 1.

W grupie delgocytynibu redukcję wyniku DLQI o ≥ 4 punkty uzyskano u 227 pacjentów (74,4%; N=305), z kolei w grupie otrzymującej podłoże kremowe bez dodatku substancji czynnej u 74 pacjentów (BSC) (50,0%; N=148).

W 16. tygodniu leczenia istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów leczonych delgocytynibem osiągnął klinicznie istotną poprawę jakości życia, definiowaną jako zmniejszenie wartości wskaźnika DLQI o co najmniej 4 punkty, w porównaniu z grupą kontrolną (OR=2,91; 95%CI: 1,93; 4,40; p<0,001).

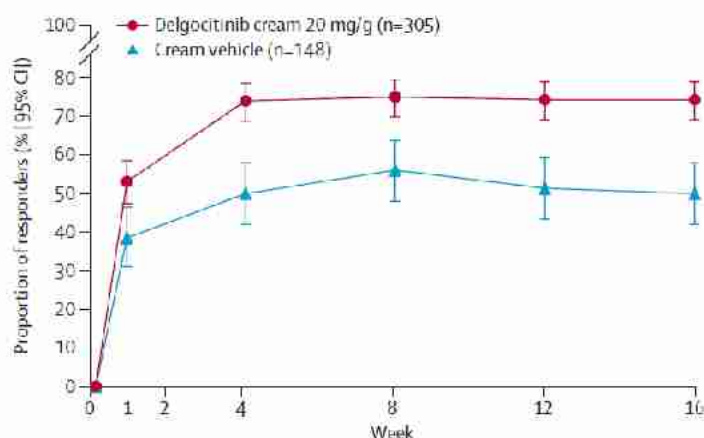
W całym 16-tygodniowym okresie leczenia w badaniu DELTA 1 odsetek pacjentów osiągających redukcję wyniku DLQI o ≥ 4 punkty był wyższy w grupie otrzymującej delgocytynib niż w grupie kontrolnej (Ryc. 49).

Tab. 60. Porównanie skuteczności delgocytynibu z BSC w badaniu DELTA 1: redukcja wyniku DLQI o ≥ 4 punkty.

Punkt końcowy	Czas obserwacji	Krem z delgocytynibem Zdarzenia n/N (%)	BSC* Zdarzenia n/N (%)	OR (95%CI) p-value*	RD (95%CI) p-value
Redukcja wyniku DLQI o ≥ 4 punkty	16 tygodni	227/305 (74,4%)	74/148 (50,0%)	2,91 (1,93; 4,40) p<0,001	0,24 (0,15; 0,34) <0,001

* Podłoże kremowe bez substancji czynnej w analizie klinicznej traktowane jest jako reprezentacja BSC (komparator zgodny z przyjętym PICO).

Ryc. 49. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli redukcję wyniku DLQI o ≥ 4 punkty w badaniu DELTA 1 (Bissonnette 2024).



DELTA 2

Redukcja wyniku DLQI o ≥ 4 punkty, uznawana za klinicznie istotną poprawę jakości życia, w 16. tygodniu obserwacji stanowiła kluczowy drugorzędowy punkt końcowy w badaniu DELTA 2.

W grupie delgocytynibu redukcję wyniku DLQI o ≥ 4 punkty uzyskano u 216 pacjentów (72,2%; N=299), z kolei w grupie otrzymującej podłoże kremowe bez dodatku substancji czynnej (BSC) u 70 pacjentów (45,8%; N=153).

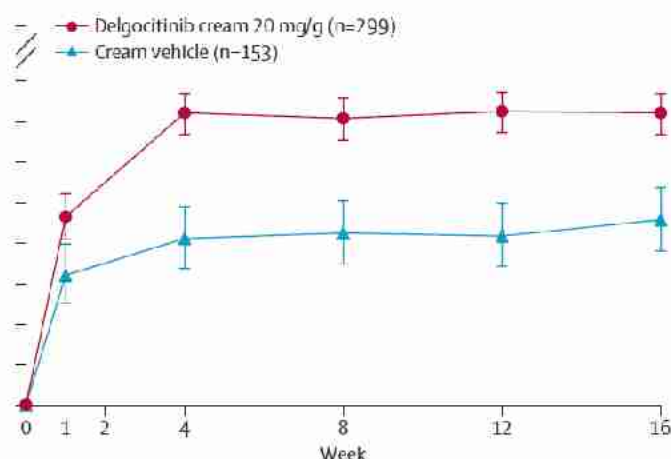
W 16. tygodniu leczenia istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów leczonych delgocytynibem osiągnął klinicznie istotną poprawę jakości życia, definiowaną jako zmniejszenie wartości wskaźnika DLQI o co najmniej 4 punkty, w porównaniu z grupą kontrolną (OR=3,09; 95%CI: 2,06; 4,63; $p<0,001$).

W całym 16-tygodniowym okresie leczenia w badaniu DELTA 2 odsetek pacjentów osiągających redukcję wyniku DLQI o ≥ 4 punkty był wyższy w grupie otrzymującej delgocytynib niż w grupie kontrolnej (Ryc. 50).

Tab. 61. Porównanie skuteczności delgocytynibu z BSC w badaniu DELTA 2: redukcja wyniku DLQI o ≥ 4 punkty.

Punkt końcowy	Czas obserwacji	Krem z delgocytynibem Zdarzenia n/N (%)	BSC* Zdarzenia n/N (%)	OR (95%CI) p-value	RD (95%CI) p-value
Redukcja wyniku DLQI o ≥ 4 punkty	16 tygodni	216 /299 (72,2%)	70 /153 (45,8%)	3,09 (2,06; 4,63) $p<0,001$	0,26 (0,17; 0,36) $p<0,001$
* Podłoże kremowe bez substancji czynnej w analizie klinicznej traktowane jest jako reprezentacja BSC (komparator zgodny z przyjętym PICO).					

Ryc. 50. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli redukcję wyniku DLQI o ≥ 4 punkty w badaniu DELTA 2 (Bissonnette 2024).



DELTA 1 i DELTA 2

W Tab. 62 przedstawiono skumulowane dane z badań DELTA 1 i DELTA 2 dotyczące redukcji wyniku DLQI o ≥ 4 punkty.

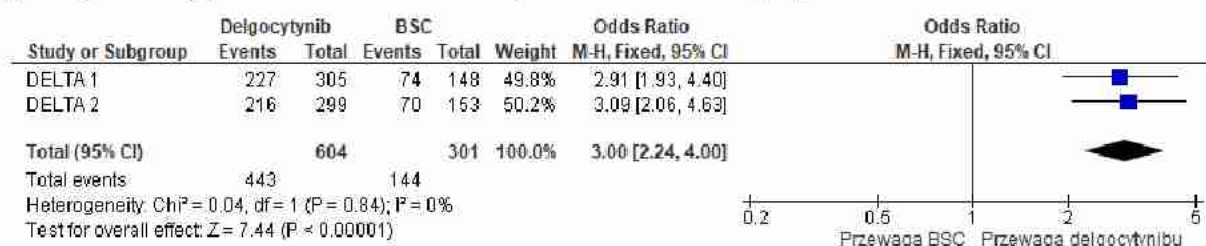
Metaanaliza 2 badań wykazała, że istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów leczonych delgocytynibem osiągnął klinicznie istotną poprawę jakości życia, definiowaną jako zmniejszenie wartości wskaźnika DLQI o co najmniej 4 punkty, w porównaniu z grupą kontrolną (OR=3,00; 95%CI: 2,24; 4,00; $p<0,001$) (Ryc. 51). Omawiany punkt końcowy osiągnęło 73,7% pacjentów z grupy delgocytynibu i 47,8% pacjentów z grupy podłoża kremowego bez dodatku substancji czynnej (BSC) (dane te zostały również przedstawione w abstrakcie konferencyjnym Schuttelaar 2024).

Tab. 62. Skumulowane porównanie skuteczności delgocytynibu z BSC w badaniach DELTA 1 i DELTA 2: redukcja wyniku DLQI o ≥ 4 punkty.

Punkt końcowy	Czas obserwacji	Metaanaliza	Krem z delgocytynibem	BSC*	OR (95%CI) p-value	RD (95%CI) p-value
Redukcja wyniku DLQI o ≥ 4 punkty	16 tygodni	<i>fixed effect model</i>	443/604 (73,3%)	144/301 (47,8%)	3,00 (2,24; 4,00) $p<0,001$	0,25 (0,19; 0,32) $p<0,001$

* Podłoże kremowe bez substancji czynnej w analizie klinicznej traktowane jest jako reprezentacja BSC (komparator zgodny z przyjętym PICO).

Ryc. 51. Metaanaliza skuteczności delgocytynibu w porównaniu z BSC: redukcja wyniku DLQI o ≥ 4 punkty w 16. tygodniu leczenia. Miara wyniku: iloraz szans (OR).



Ryc. 52. Metaanaliza skuteczności delgocytynibu w porównaniu z BSC: redukcja wyniku DLQI o ≥ 4 punkty w 16. tygodniu leczenia. Miara wyniku: różnica ryzyka (RD).



4.4.1.15 Odpowiedź na leczenie wg IGA-CHE

Odpowiedź na leczenie wg IGA-CHE w 36. tygodniu stanowiła drugorzędowy punkt końcowy w badaniu DELTA 3. Wyniki dla tego punktu końcowego przedstawiono w Tab. 63.

Wśród pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź w badaniach DELTA 1 oraz DELTA 2 i mieli IGA-CHE 0/1 na początku DELTA 3 (N=138), 122 (88,4%) wznowiło leczenie po okresie przerwy. Mediana czasu do ponownego uzyskania odpowiedzi po wznowieniu terapii wyniosła 8 tygodni. Do końca okresu obserwacji 80,7% pacjentów (95%CI: 72,5; 87,7) ponownie osiągnęło IGA-CHE 0/1.

Wśród pacjentów bez odpowiedzi w badaniach pierwotnych (IGA-CHE ≥ 2 na początku DELTA 3), odpowiedź IGA-CHE 0/1 co najmniej raz w trakcie 36 tygodni uzyskało 48,1% pacjentów wcześniej leczonych delgocytynibem oraz 54,4% pacjentów wcześniej otrzymujących podłoże kremowe (BSC).

Tab. 63. Porównanie odpowiedzi na leczenie wg IGA-CHE w badaniu DELTA 3.

Punkt końcowy	Populacja	Czas obserwacji	Krem z delgocytynibem (%)	Wcześniejsze BSC* (%)
Ponowne uzyskanie IGA-CHE 0/1	Pacjenci ze wcześniejszą odpowiedzią	do 36 tygodnia	80,7%	-
Uzyskanie IGA-CHE ≥ 1 raz	Pacjenci bez odpowiedzi	36 tydzień	48,1%	54,4%
Mediana czasu do ponownego uzyskania odpowiedzi IGA-CHE 0/1	Pacjenci ze wcześniejszą odpowiedzią	do 36 tygodnia	8 tygodni	-

* Podłoże kremowe bez substancji czynnej w analizie klinicznej traktowane jest jako reprezentacja BSC (komparator zgodny z przyjętym PICO).

4.4.1.16 Wynik wskaźnika HECSI

W badaniu DELTA 3 oceniano długoterminową zmianę wartości wskaźnika HECSI do 36. tygodnia obserwacji jako drugorzędowy punkt końcowy.

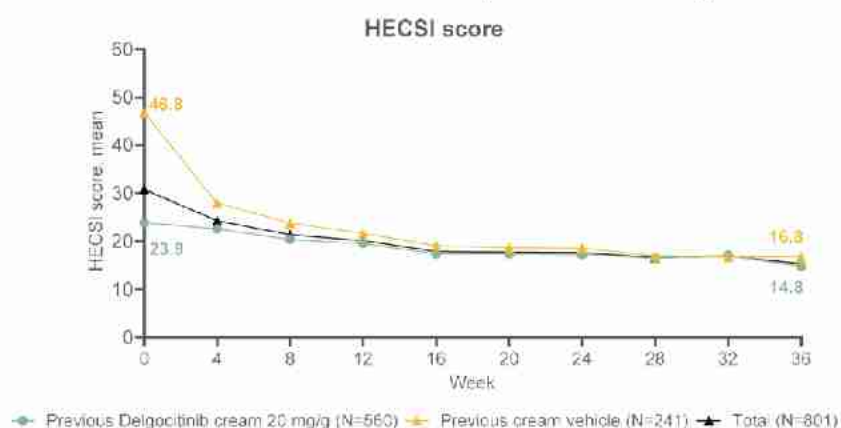
U pacjentów wcześniej leczonych delgocytynibem lub podłożem kremowym (BSC) obserwowano stopniowe zmniejszanie się wartości HECSI w ciągu pierwszych 16 tygodni leczenia, a następnie stabilizację wyników do 36. tygodnia obserwacji (Tab. 64, Ryc. 53).

Tab. 64. Poprawa wskaźnika HEC SI w badaniu DELTA 3.

Punkt końcowy	Krem z delgocyty nibem	Wcześniejsze BSC*
Wynik HECSI w punkcie wyjściowym	23,9	46,8
Wynik HECSI w 36. tygodniu	14,8	16,8

* Podłoże kremowe bez substancji czynnej w analizie klinicznej traktowane jest jako reprezentacja BSC (komparator zgodny z przyjętym PICO).

Ryc. 53. Wyniki wskaźnika HECSI w badaniu DELTA 3 (Gooderham 2025).



4.4.2 Skuteczność leczenia delgocytynibem w porównaniu z terapią PUVA

[illegible]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

4.5 Analiza bezpieczeństwa

4.5.1 Bezpieczeństwo leczenia delgocytynibem w porównaniu BSC

Bezpieczeństwo delgocytynibu w leczeniu przewlekłego wyprysku rąk o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, oceniono na podstawie randomizowanych badań klinicznych DELTA 1 i DELTA 2 oraz jednoramiennego badania o przedłużonym czasie obserwacji - DELTA 3. W badaniach DELTA 1 i DELTA 2 komparatorem dla kremu z delgocytynibem było podłoże kremowe bez dodatku substancji czynnej, które odpowiadało najlepszej opiece wspomagającej (BSC) (zgodnie z komparatorem przyjętym w PICO). W badaniu DELTA 3, pomimo że było to badanie jednoramienne, wyniki przedstawiono w zależności od wcześniejszego leczenia pacjenta w badaniach pierwotnych: kremem z delgocytynibem lub podłożem kremowym bez substancji czynnej (BSC), a także w zależności od momentu ich wystąpienia. Jeśli zdarzenie niepożądane wystąpiło w dniu leczenia, przypisywano je do kategorii „w trakcie leczenia” (ang. *on-treatment*). W przeciwnym wypadku zdarzenie przypisywano do kategorii „po zakończeniu leczenia” (ang. *off-treatment*).

Wyniki bezpieczeństwa z badań DELTA 1 i DELTA 2 zostały opisane w publikacji Bissonnette 2024 (publikacja główna badań DELTA 1 i DELTA 2). Z kolei skumulowane wyniki bezpieczeństwa z tych badań przedstawiono w publikacji Bauer 2025. Wyniki bezpieczeństwa z przedłużonego okresu obserwacji opisano na podstawie publikacji Gooderham 2025 (publikacja główna badania DELTA 3).

Zarówno w badaniu DELTA 1 jak i DELTA 2 ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w zestawie analiz bezpieczeństwa (ang. *safety analysis set*, SAS), obejmującym wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę kremu z delgocytynibem lub podłoże kremowe bez substancji czynnej (BSC) (w grupie kontrolnej). W badaniu DELTA 3 analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji bezpieczeństwa (ang. *safety population*), obejmującej wszystkich pacjentów włączonych do badania DELTA 3.

W badaniach DELTA 1 i DELTA 2 w analizowanych populacjach bezpieczeństwo delgocytynibu zostało ocenione na podstawie następujących punktów końcowych:

- zdarzenia niepożądane,
- ciężkie zdarzenia niepożądane,
- zdarzenia niepożądane w zależności od stopnia nasilenia,
- zdarzenia niepożądane prawdopodobnie lub potencjalnie związane z leczeniem,
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.

W badaniach DELTA 1, DELTA 2 i DELTA 3 oceniano również zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu. W badaniach DELTA 1 i DELTA 2 żaden zgon nie został odnotowany, a w badaniu DELTA 3 odnotowano 3 (0,4%) przypadki. Nie zostały one powiązane ze stosowanym leczeniem w związku z czym nie omówiono tego punktu końcowego w analizie klinicznej.

W odniesieniu do badania DELTA 3 w analizowanej populacji bezpieczeństwo zostało ocenione na podstawie następujących punktów końcowych:

- zdarzenia niepożądane,

- ciężkie zdarzenia niepożądane,
- zdarzenia niepożądane w zależności od stopnia nasilenia,
- zdarzenia niepożądane prawdopodobnie lub potencjalnie związane z leczeniem,
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia,
- zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania,
- inne.

Aby szerzej omówić bezpieczeństwo stosowania delgocytynibu postanowiono również przedstawić wyniki:

- oceny miejscowej tolerancji leczenia w zakresie maksymalnego nasilenia pieczenia lub uczucia palenia związanego ze stosowaniem badanego produktu leczniczego, dokonywanej przez pacjentów w wybranych tygodniach badania, w ujęciu cotygodniowym,
- oceny miejscowej tolerancji leczenia przeprowadzanej przez badacza, odnoszącej się do podejrzenia wystąpienia miejscowej reakcji skórnej związanej ze stosowaniem badanego produktu leczniczego, dokonywanej podczas poszczególnych wizyt badania.

4.5.1.1 Zdarzenia niepożądane

DELTA 1

W Tab. 69 przedstawiono dane dotyczące bezpieczeństwa leczenia pacjentów z przewlekłym wypryskiem rąk w odniesieniu do jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych. Zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*, AE) opisano na podstawie publikacji Bissonnette 2024 (opisano AE, które wystąpiły z częstością $\geq 2\%$).

Ogółem u 147 (45,2%) pacjentów z grupy badanej i 82 (50,6%) z grupy kontrolnej wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane. Wśród najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych można wyróżnić: COVID-19 (35 (10,8%) pacjentów z grupy delgocytynibu i 14 (8,6%) z grupy BSC) i zapalenie nosogardła (23 (7,1%) pacjentów z grupy delgocytynibu i 14 (8,6%) z grupy BSC).

W badaniu DELTA 1 odnotowano istotną statystycznie różnicę między grupą pacjentów leczonych kremem z delgocytynibem a podłożem kremowym bez substancji czynnej (BSC) w zakresie wystąpienia zapalenia nosogardła (RR=0,07; 95%CI: 0,01; 0,57; p=0,013).

Tab. 69. Zdarzenia niepożądane odnotowane w badaniu DELTA 1 (Bissonnette 2024).

Zdarzenie niepożądane	Krem z delgocytynibem			BSC**			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Jakiegokolwiek AE	147	325	45,2%	82	162	50,6%	0,89 (0,74; 1,08) p=0,254	-	-
<i>AE zgłaszane u $\geq 2\%$ pacjentów</i>									
COVID-19	35	325	10,8%	14	162	8,6%	1,25 (0,69;	-	-

Zdarzenie niepożądane	Krem z delgocytynibem			BSC**			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
							2,25) p=0,465		
Zapalenie nosogardła	23	325	7,1%	14	162	8,6%	0,82 (0,43; 1,55) p=0,539	-	-
Ból głowy	9	325	2,8%	4	162	2,5%	1,12 (0,35; 3,59) p=0,847	-	-
Zapalenie skóry rąk*	1	325	0,3%	7	162	4,3%	0,07 (0,01; 0,57) p=0,013	-0,04 (- 0,07; - 0,01) p=0,014	24,92 NNT (13,89; 121,24) NNT
Kontaktowe zapalenie skóry	4	325	1,2%	4	162	2,5%	0,50 (0,13; 1,97) p=0,320	-	-
Alergia na metale	7	325	2,2%	3	162	1,9%	1,16 (0,30; 4,44) p=0,825	-	-

AE - zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*)
* Zgłaszanie zaostrzenia lub pogorszenia przewlekłego wyprysku rąk, które przekraczało typowe wahania przebiegu choroby lub występowało w obszarach zwykle nieobjętych przewlekłym wypryskiem rąk;
** podłoże kremowe bez substancji czynnej w analizie klinicznej traktowane jest jako reprezentacja BSC (komparator zgodny z przyjętym PICO).

DELTA 2

W Tab. 70 przedstawiono dane dotyczące bezpieczeństwa leczenia pacjentów z przewlekłym wypryskiem rąk w odniesieniu do jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych. Zdarzenia niepożądane opisano na podstawie publikacji Bissonnette 2024 (opisano AE, które wystąpiły z częstością $\geq 2\%$).

Ogółem u 143 (45,7%) pacjentów z grupy badanej i 71 (44,7%) z grupy kontrolnej wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane. Wśród najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych można wyróżnić: COVID-19 (36 (11,5%) pacjentów z grupy delgocytynibu i 20 (12,6%) z grupy BSC) i zapalenie nosogardła (21 (6,7%) pacjentów z grupy delgocytynibu i 10 (6,3%) z grupy BSC).

W badaniu DELTA 2 nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną.

Tab. 70. Zdarzenia niepożądane odnotowane w badaniu DELTA 2 (Bissonnette 2024).

Zdarzenie niepożądane	Krem z delgocytynibem			BSC**			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Jakiegolwiek AE	143	313	45,7%	71	159	44,7%	1,02 (0,83; 1,26) p=0,832	-	-

Zdarzenie niepo- żądane	Krem z delgocytyni- bem			BSC**			RR (95% CI), p-va- lue	RD (95% CI), p-va- lue	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
AE zgłaszane u ≥2% pacjentów									
COVID-19	36	313	11,5%	20	159	12,6%	0,91 (0,55; 1,53) p=0,732	-	-
Zapalenie noso- gardła	21	313	6,7%	10	159	6,3%	1,07 (0,51; 2,21) p=0,862	-	-
Ból głowy	19	313	6,1%	9	159	5,7%	1,07 (0,50; 2,32) p=0,859	-	-
Zapalenie skóry rąk*	3	313	1,0%	6	159	3,8%	0,25 (0,06; 1,00) p=0,050	-	-
Zapalenie gar- dła	3	313	1,0%	5	159	3,1%	0,30 (0,07; 1,26) p=0,101	-	-
Kontaktowe za- palenie skóry	3	313	1,0%	2	159	1,3%	0,76 (0,13; 4,51) p=0,765	-	-
Opryszczka po- spolita	1	313	0,3%	4	159	2,5%	0,13 (0,01; 1,13) p=0,064	-	-
AE - zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>) * Zgłaszanie zaostrzenia lub pogorszenia przewlekłego wyprysku rąk, które przekraczało typowe wahania przebiegu choroby lub występowało w obszarach zwykle nieobjętych przewlekłym wypryskiem rąk; ** podłoże kremowe bez substancji czynnej w analizie klinicznej traktowane jest jako reprezentacja BSC (komparator zgodny z przyjętym PICO).									

DELTA 1 i DELTA 2

W Tab. 71 przedstawiono skumulowane dane z badań DELTA 1 i DELTA 2 dotyczące bezpieczeństwa leczenia pacjentów z przewlekłym wypryskiem rąk w odniesieniu do jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych. Zdarzenia niepożądane opisano na podstawie publikacji Bauer 2025 (opisano AE, które wystąpiły z częstością $\geq 2\%$).

Ogółem u 291 (45,6%) pacjentów z grupy badanej i 153 (47,7%) z grupy kontrolnej wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane. Wśród najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych można wyróżnić: COVID-19 (71 (11,1%) pacjentów z grupy delgocytynibu i 34 (10,6%) z grupy BSC) i zapalenie nosogardła (44 (6,9%) pacjentów z grupy delgocytynibu i 24 (7,5%) z grupy BSC).

Po skumulowaniu danych z badań DELTA 1 i DELTA 2 zaobserwowano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia zapalenia skóry rąk w grupie delgocytynibu w porównaniu z grupą kontrolną (RR=0,15; 95%CI: 0,05; 0,47; p=0,001).

Tab. 71. Skumulowane zdarzenia niepożądane odnotowane w badaniach DELTA 1 i DELTA 2 (Bauer 2025).

Zdarzenie niepo- żądane	Krem z delgocytyni- bem			BSC**			RR (95% CI), p-va- lue	RD (95% CI), p-va- lue	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Jakiegokolwiek AE	291	638	45,6%	153	321	47,7%	0,96 (0,83; 1,10) p=0,545	-	-
<i>AE zgłaszane u ≥2% pacjentów</i>									
COVID-19	71	638	11,1%	34	321	10,6%	1,05 (0,71; 1,55) p=0,802	-	-
Zapalenie noso- gardła	44	638	6,9%	24	321	7,5%	0,92 (0,57; 1,49) p=0,741	-	-
Ból głowy	28	638	4,4%	13	321	4,0%	1,08 (0,57; 2,06) p=0,807	-	-
Zapalenie skóry rąk*	4	638	0,6%	13	321	4,0%	0,15 (0,05; 0,47) p=0,001	-0,03 (- 0,06; - 0,01) p=0,003	29,22 NNT (17,65; 84,67) NNT
AE - zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>) * Zdarzenia niepożądane zaklasyfikowane jako zapalenie skóry rąk odzwierciedlały zaostrzenie przewlekłego wyprysku rąk (CHE), przekraczające typowe wahania przebiegu choroby, lub pojawienie się zmian skórnych w lokalizacji, która nie była zwykle zajęta przez CHE; ** podłoże kremowe bez substancji czynnej w analizie klinicznej traktowane jest jako reprezentacja BSC (komparator zgodny z przyjętym PICO).									

DELTA 3

W Tab. 72 przedstawiono dane dotyczące bezpieczeństwa leczenia pacjentów z przewlekłym wypryskiem rąk w odniesieniu do jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych występujące po dłuższym czasie obserwacji. Zdarzenia niepożądane opisano na podstawie publikacji Gooderham 2025.

Ogółem u 342 (61,1%) pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali krem z delgocytynibem i 153 (63,5%) z wcześniejszej grupy kontrolnej wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane. Wśród najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych można wyróżnić: COVID-19 (95 (17,0%) pacjentów z grupy wcześniej otrzymującej krem z delgocytynibem i 39 (16,2%) z grupy wcześniejszego BSC) i zapalenie nosogardła (91 (16,3%) pacjentów z grupy wcześniej otrzymującej krem z delgocytynibem i 44 (18,3%) z grupy wcześniejszego BSC).

W badaniu DELTA 3 zaobserwowano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia wyprysku w grupie, która wcześniej otrzymała krem z delgocytynibem w porównaniu z wcześniejszą grupą kontrolną (RR=0,22; 95%CI: 0,09; 0,53; p=0,001).

W odniesieniu do wszystkich zdarzeń niepożądanych obserwowanych zarówno w trakcie leczenia jak i po jego zakończeniu, większą liczbę przypadków AE odnotowano w okresie trwania leczenia. Częstość występowania powyżej wymienionych zdarzeń przedstawiono w Tab. 73.

Tab. 72. Zdarzenia niepożądane odnotowane w badaniu DELTA 3 (Gooderham 2025).

Zdarzenie niepożądane	Wcześniejszy krem z delgocytynibem			Wcześniejsze BSC***			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Jakiegolwiek AE	342	560	61,1%	153	241	63,5%	0,96 (0,86; 1,08) p=0,514	-	-
AE najczęściej zgłaszane i podzielone według układu narządów									
Infekcje									
COVID-19	95	560	17,0%	39	241	16,2%	1,05 (0,75; 1,47) p=0,786	-	-
Zapalenie nosogardła	91	560	16,3%	44	241	18,3%	0,89 (0,64; 1,23) p=0,485	-	-
Zapalenie górnych dróg oddechowych	24	560	4,3%	8	241	3,3%	1,29 (0,59; 2,83) p=0,524	-	-
Grypa	20	560	3,6%	8	241	3,3%	1,08 (0,48; 2,41) p=0,859	-	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej									
Zapalenie skóry rąk*	20	560	3,6%	12	241	5,0%	0,72 (0,36; 1,44) p=0,352	-	-
Wyprysk**	7	560	1,3%	14	241	5,8%	0,22 (0,09; 0,53) p=0,001	-0,05 (-0,08; -0,01) p=0,004	21,93 NNT (13,07; 68,22) NNT
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej									
Ból pleców	12	560	2,1%	8	241	3,3%	0,65 (0,27; 1,56) p=0,331	-	-
Zaburzenia układu nerwowego									
Ból głowy	15	560	2,7%	9	241	3,7%	0,72 (0,32; 1,62) p=0,423	-	-
AE - zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>) * Zgłaszanie zaostrzenia lub pogorszenia przewlekłego wyprysku rąk, które przekraczało typowe wahania przebiegu choroby lub występowało w obszarach zwykle nieobjętych przewlekłym wypryskiem rąk; ** preferowany termin określający niespecyficzne wypryski w obszarach innych niż dłonie i nadgarstki; *** podłoże kremowe bez substancji czynnej w analizie klinicznej traktowane jest jako reprezentacja BSC (komparator zgodny z przyjętym PICO).									

Tab. 73. Zdarzenia niepożądane z badania DELTA 3 zaobserwowane w trakcie leczenia i po jego zakończeniu (Gooderham 2025).

Zdarzenie niepożądane	W trakcie leczenia (N=779, PYO=407,52)		Po zakończeniu leczenia (N=770, PYO=128,14)		Łącznie (N=801, PYO=535,65)		
	E	R	E	R	n (%)	E	R
Jakiegokolwiek AE	979	240,24	259	202,12	495 (61,8)	1 238	231,12
<i>AE najczęściej zgłaszane i podzielone według układu narządów</i>							
Infekcje							
COVID-19	114	27,97	24	18,73	134 (16,7)	138	25,76
Zapalenie nosogardła	119	29,20	42	32,78	128 (16,0)	161	30,06
Zapalenie górnych dróg oddechowych	24	5,89	12	9,36	32 (4,0)	36	6,72
Grypa	22	5,40	6	4,68	28 (3,5)	28	5,23
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej							
Zapalenie skóry rąk*	24	5,89	12	9,36	31 (3,9)	36	6,72
Wyprysk**	18	4,42	3	2,34	17 (2,1)	21	3,92
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej							
Ból pleców	17	4,17	4	3,12	20 (2,5)	21	3,92
Zaburzenia układu nerwowego							
Ból głowy	22	5,40	5	3,90	22 (2,7)	27	5,04
Skróty: E - liczba zdarzeń, N - liczba pacjentów z analizowanym punkcie, n - liczba pacjentów z obserwacją, PYO - osobolata obserwacji pacjentów (ang. <i>patient years of observation</i>); R - częstość zdarzeń obliczona jako $(E/PYO) \times 100$							
* Zgłaszanie zaostrzenia lub pogorszenia przewlekłego wyprysku rąk, które przekraczało typowe wahania przebiegu choroby lub występowało w obszarach zwykle nieobjętych przewlekłym wypryskiem rąk;							
** preferowany termin określający niespecyficzne wypryski w obszarach innych niż dłonie i nadgarstki.							

4.5.1.2 Ciężkie zdarzenia niepożądane

DELTA 1

W publikacji Bissonnette 2024 przedstawiono częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych wśród pacjentów z przewlekłym wypryskiem rąk leczonych delgocytynibem, w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych była porównywalna pomiędzy analizowanymi grupami. Ciężkie zdarzenia

niepożądane wystąpiły u 6 (1,8%) pacjentów z grupy delgocytynibu i u 3 (1,9%) pacjentów z grupy BSC.

Na stronie clinicaltrials.gov przedstawiono wszystkie ciężkie zdarzenia niepożądane zaobserwowane w trakcie trwania badania DELTA 1. Żadne ze zdarzeń nie wystąpiło z częstością $\geq 2\%$, w związku z czym zdecydowano się nie przedstawiać ich w analizie klinicznej.

Tab. 74. Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowane w badaniu DELTA 1 (Bissonnette 2024).

Zdarzenie niepożądane	Krem z delgocytynibem			BSC*			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Jakiegokolwiek ciężkie AE	6	325	1,8%	3	162	1,9%	1,00 (0,25; 3,94) p=0,996	-	-

* Podłoże kremowe bez substancji czynnej w analizie klinicznej traktowane jest jako reprezentacja BSC (komparator zgodny z przyjętym PICO).

DELTA 2

W publikacji Bissonnette 2024 przedstawiono częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych wśród pacjentów z przewlekłym wypryskiem rąk leczonych delgocytynibem, w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych była porównywalna pomiędzy analizowanymi grupami. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 5 (1,6%) pacjentów z grupy delgocytynibu i u 3 (1,9%) pacjentów z grupy BSC.

Na stronie clinicaltrials.gov przedstawiono wszystkie ciężkie zdarzenia niepożądane zaobserwowane w trakcie trwania badania DELTA 2. Żadne ze zdarzeń nie wystąpiło z częstością $\geq 2\%$, w związku z czym zdecydowano się nie przedstawiać ich w analizie klinicznej.

Tab. 75. Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowane w badaniu DELTA 2 (Bissonnette 2024).

Zdarzenie niepożądane	Krem z delgocytynibem			BSC*			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Jakiegokolwiek ciężkie AE	5	313	1,6%	3	159	1,9%	0,85 (0,20; 3,50) p=0,818	-	-

* Podłoże kremowe bez substancji czynnej w analizie klinicznej traktowane jest jako reprezentacja BSC (komparator zgodny z przyjętym PICO).

DELTA 1 i DELTA 2

W publikacji Bauer 2025 przedstawiono skumulowaną częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych wśród pacjentów z przewlekłym wypryskiem rąk leczonych delgocytynibem, w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej z badań DELTA 1 i DELTA 2. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych była porównywalna pomiędzy analizowanymi grupami. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 11 (1,7%) pacjentów z grupy delgocytynibu i u 6 (1,9%) pacjentów z grupy BSC.

Tab. 76. Skumulowane ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowane w badaniach DELTA 1 i DELTA 2 (Bauer 2025).

Zdarzenie niepożądane	Krem z delgocytynibem			BSC*			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Jakiegokolwiek ciężkie AE	11	638	1,7%	6	321	1,9%	0,92 (0,34; 2,47) p=0,872	-	-
* Podłoże kremowe bez substancji czynnej w analizie klinicznej traktowane jest jako reprezentacja BSC (komparator zgodny z przyjętym PICO).									

DELTA 3

W Tab. 77 przedstawiono dane dotyczące bezpieczeństwa leczenia pacjentów z przewlekłym wypryskiem rąk w odniesieniu do jakiegokolwiek ciężkich zdarzeń niepożądanych występujących po dłuższym czasie obserwacji. Ciężkie zdarzenia niepożądane opisano na podstawie publikacji Gooderham 2025.

Ogółem u 19 (3,4%) pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali krem z delgocytynibem i 8 (3,3%) z wcześniejszej grupy kontrolnej wystąpiło co najmniej jedno ciężkie zdarzenie niepożądane.

Na stronie clinicaltrials.gov przedstawiono wszystkie ciężkie zdarzenia niepożądane zaobserwowane w trakcie trwania badania DELTA 3. Żadne ze zdarzeń nie wystąpiło z częstością $\geq 2\%$, w związku z czym zdecydowano się nie przedstawiać ich w analizie klinicznej.

W odniesieniu do wszystkich ciężkich zdarzeń niepożądanych obserwowanych zarówno w trakcie leczenia jak i po jego zakończeniu, większą liczbę przypadków AE odnotowano w okresie trwania leczenia. Częstość występowania powyżej wymienionych zdarzeń przedstawiono w Tab. 78.

Tab. 77. Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowane w badaniu DELTA 3 (Gooderham 2025).

Zdarzenie niepożądane	Wcześniejszy krem z delgocytynibem			Wcześniejsze BSC*			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Jakiegokolwiek ciężkie AE	19	560	3,4%	8	241	3,3%	1,02 (0,45; 2,30) p=0,958	-	-
AE - zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>) * Podłoże kremowe bez substancji czynnej w analizie klinicznej traktowane jest jako reprezentacja BSC (komparator zgodny z przyjętym PICO).									

Tab. 78. Ciężkie zdarzenia niepożądane z badania DELTA 3 zaobserwowane w trakcie leczenia i po jego zakończeniu (Gooderham 2025).

Zdarzenie niepożądane	W trakcie leczenia (N=779, PYO=407,52)		Po zakończeniu leczenia (N=770, PYO=128,14)		Łącznie (N=801, PYO=535,65)		
	E	R	E	R	n (%)	E	R
Jakiegolwiek ciężkie AE	27	6,63	9	7,02	27 (3,4)	36	6,72

Skróty: E - liczba zdarzeń, N - liczba pacjentów z analizowanym punkcie, n - liczba pacjentów z obserwacją, PYO - osobolata obserwacji pacjentów (ang. *patient years of observation*), R - częstość zdarzeń obliczona jako $(E/PYO) \times 100$

4.5.1.3 Zdarzenia niepożądane w zależności od stopnia nasilenia

DELTA 1

W Tab. 79 przedstawiono częstość występowania zdarzeń niepożądanych w podziale na stopień ich nasilenia. Skale nasilenia obejmowały: łagodne, umiarkowane i ciężkie zdarzenia niepożądane.

W badaniu DELTA 1 najczęściej obserwowano zdarzenia niepożądane o nasileniu łagodnym. Ich częstość była porównywalna między grupami - 32,6% w grupie otrzymującej delgocytynib i 35,2% w grupie kontrolnej (BSC). Częstości występowania zdarzeń niepożądanych o nasileniu łagodnym, umiarkowanym i ciężkim nie różniły się istotnie statystycznie między grupą delgocytynibu a grupą BSC.

Tab. 79. Zdarzenia niepożądane w zależności od ich stopnia nasilenia odnotowane w badaniu DELTA 1 (Bissonnette 2024).

Zdarzenie niepo- żądane	Krem z delgocytyni- bem			BSC*			RR (95% CI), p-va- lue	RD (95% CI), p-va- lue	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
AE w zależności od stopnia nasilenia									
Łagodne AE	106	325	32,6%	57	162	35,2%	0,93 (0,71; 1,20) p=0,569	-	-
Umiarkowane AE	68	325	20,9%	38	162	23,5%	0,89 (0,63; 1,26) p=0,521	-	-
Ciężkie AE	12	325	3,7%	5	162	3,1%	1,20 (0,43; 3,34) p=0,732	-	-

* Podłoże kremowe bez substancji czynnej w analizie klinicznej traktowane jest jako reprezentacja BSC (komparator zgodny z przyjętym PICO).

DELTA 2

W Tab. 80 przedstawiono częstość występowania zdarzeń niepożądanych w podziale na stopień ich nasilenia. Skale nasilenia obejmowały: łagodne, umiarkowane i ciężkie zdarzenia niepożądane.

W badaniu DELTA 2 najczęściej obserwowano zdarzenia niepożądane o nasileniu łagodnym. Ich częstość była porównywalna między grupami - 37,1% w grupie otrzymującej delgocytynib i 39,6% w grupie kontrolnej (BSC). Częstości występowania zdarzeń niepożądanych o nasileniu łagodnym, umiarkowanym i ciężkim nie różniły się istotnie statystycznie między grupą delgocytynibu a grupą BSC.

Tab. 80. Zdarzenia niepożądane w zależności od ich stopnia nasilenia odnotowane w badaniu DELTA 2 (Bissonnette 2024).

Zdarzenie niepo- żądane	Krem z delgocytyni- bem			BSC*			RR (95% CI), p-va- lue	RD (95% CI), p-va- lue	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
AE w zależności od stopnia nasilenia									
Łagodne AE	116	313	37,1%	63	159	39,6%	0,94 (0,74; 1,19) p=0,585	-	-
Umiarkowane AE	50	313	16,0%	22	159	13,8%	1,15 (0,73; 1,84) p=0,544	-	-
Ciężkie AE	3	313	1,0%	4	159	2,5%	0,38 (0,09; 1,68) p=0,203	-	-
* Podłoże kremowe bez substancji czynnej w analizie klinicznej traktowane jest jako reprezentacja BSC (komparator zgodny z przyjętym PICO).									

DELTA 1 i DELTA 2

W Tab. 81 przedstawiono skumulowaną częstość występowania zdarzeń niepożądanych w podziale na stopień ich nasilenia. Skale nasilenia obejmowały: łagodne, umiarkowane i ciężkie zdarzenia niepożądane.

W badaniu DELTA 1 i DELTA 2 najczęściej obserwowano zdarzenia niepożądane o nasileniu łagodnym. Ich częstość była porównywalna między grupami - 35,0% w grupie otrzymującej delgocytynib i 37,4% w grupie kontrolnej (BSC). Częstości występowania zdarzeń niepożądanych o nasileniu łagodnym, umiarkowanym i ciężkim nie różniły się istotnie statystycznie między grupą delgocytynibu a grupą BSC.

Tab. 81. Skumulowane zdarzenia niepożądane w zależności od ich stopnia nasilenia odnotowane w badaniach DELTA 1 i DELTA 2 (Bauer 2025).

Zdarzenie niepo- żądane	Krem z delgocytyni- bem			BSC*			RR (95% CI), p-va- lue	RD (95% CI), p-va- lue	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
AE w zależności od stopnia nasilenia									
Łagodne AE	223	638	35,0%	120	321	37,4%	0,93 (0,78; 1,12) p=0,456	-	-
Umiarkowane AE	118	638	18,5%	60	321	18,7%	0,99 (0,75;	-	-

Zdarzenie niepożądane	Krem z delgocytynibem			BSC*			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
							1,31) p=0,941		
Ciężkie AE	15	638	2,4%	9	321	2,8%	0,84 (0,37; 1,90) p=0,672	-	-

* Podłoże kremowe bez substancji czynnej w analizie klinicznej traktowane jest jako reprezentacja BSC (komparator zgodny z przyjętym PICO).

DELTA 3

W Tab. 82 przedstawiono dane dotyczące bezpieczeństwa leczenia pacjentów z przewlekłym wypryskiem rąk w odniesieniu do jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych w zależności od ich stopnia nasilenia i występujących po dłuższym czasie obserwacji. Zdarzenia niepożądane w zależności od ich stopnia nasilenia opisano na podstawie publikacji Gooderham 2025. Skale nasilenia obejmowały: łagodne, umiarkowane i ciężkie zdarzenia niepożądane.

W badaniu DELTA 3 najczęściej obserwowano zdarzenia niepożądane o nasileniu łagodnym. Ich częstość była porównywalna między grupami - 48,2% w grupie otrzymującej wcześniej krem z delgocytynibem i 49,8% we wcześniejszej grupie kontrolnej (BSC). Częstości występowania zdarzeń niepożądanych o nasileniu łagodnym, umiarkowanym i ciężkim nie różniły się istotnie statystycznie między analizowanymi grupami.

W odniesieniu do wszystkich zdarzeń niepożądanych w zależności od ich stopnia nasilenia, obserwowanych zarówno w trakcie leczenia jak i po jego zakończeniu, większą liczbę przypadków AE odnotowano w okresie trwania leczenia. Częstość występowania powyżej wymienionych zdarzeń przedstawiono w Tab. 83.

Tab. 82. Zdarzenia niepożądane w zależności od ich stopnia nasilenia odnotowane w badaniu DELTA 3 (Gooderham 2025).

Zdarzenie niepo- żądane	Wcześniejszy krem z delgocytynibem			Wcześniejsze BSC*			RR (95% CI), p-va- lue	RD (95% CI), p-va- lue	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
AE w zależności od stopnia nasilenia									
Łagodne AE	270	560	48,2%	120	241	49,8%	0,97 (0,83; 1,13) p=0,680	-	-
Umiarkowane AE	165	560	29,5%	77	241	32,0%	0,92 (0,74; 1,15) p=0,479	-	-
Ciężkie AE	21	560	3,8%	7	241	2,9%	1,29 (0,56; 3,00) p=0,552	-	-

AE - zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*)

* Podłoże kremowe bez substancji czynnej w analizie klinicznej traktowane jest jako reprezentacja BSC (komparator zgodny z przyjętym PICO).

Tab. 83. Zdarzenia niepożądane w zależności od ich stopnia nasilenia z badania DELTA 3 zaobserwowane w trakcie leczenia i po jego zakończeniu (Gooderham 2025).

Zdarzenie niepożądane	W trakcie leczenia (N=779, PYO=407,52)		Po zakończeniu leczenia (N=770, PYO=128,14)		Łącznie (N=801, PYO=535,65)		
	E	R	E	R	n (%)	E	R
<i>AE w zależności od stopnia nasilenia</i>							
Łagodne AE	613	150,42	158	123,30	390 (48,7)	771	143,94
Umiarkowane AE	336	82,45	93	72,58	242 (30,2)	429	80,09
Ciężkie AE	30	7,36	8	6,24	28 (3,5)	38	7,09
Skróty: E - liczba zdarzeń, N - liczba pacjentów w analizowanym punkcie, n - liczba pacjentów z obserwacją, PYO - osobolata obserwacji pacjentów (ang. <i>patient years of observation</i>), R - częstość zdarzeń obliczona jako $(E/PYO) \times 100$							

4.5.1.4 Zdarzenia niepożądane prawdopodobnie lub potencjalnie związane z leczeniem

DELTA 1

W Tab. 84 przedstawiono zdarzenia niepożądane prawdopodobnie lub potencjalnie związane z leczeniem. Zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem częściej występowały w grupie pacjentów, którzy stosowali podłoże kremowe bez substancji czynnej (BSC) (12 (3,7%) w grupie badanej vs 13 (8,0%) w grupie kontrolnej).

Leczenie wiązało się z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia: jakiegokolwiek AE prawdopodobnie lub potencjalnie związanego z leczeniem (RR=0,46; 95%CI: 0,21; 0,99; p=0,046).

Tab. 84. Zdarzenia niepożądane prawdopodobnie lub potencjalnie związane z leczeniem odnotowane w badaniu DELTA 1 (Bissonnette 2024).

Zdarzenie niepożądane	Krem z delgocytynibem			BSC*			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
AE prawdopodobnie lub potencjalnie związane z leczeniem	12	325	3,7%	13	162	8,0%	0,46 (0,21; 0,99) p=0,046	-0,04 (-0,09; 0,00) p=0,068	23,08 NNT (306,23 NNH; 11,12 NNT)
* Podłoże kremowe bez substancji czynnej w analizie klinicznej traktowane jest jako reprezentacja BSC (komparator zgodny z przyjętym PICO).									

DELTA 2

W Tab. 85 przedstawiono zdarzenia niepożądane prawdopodobnie lub potencjalnie związane z leczeniem. Zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem występowały z podobną częstością zarówno w grupie badanej jak i grupie kontrolnej (22 (7,0%) w grupie badanej vs 11 (6,9%) w grupie kontrolnej).

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie wystąpienia zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie lub potencjalnie związanych z leczeniem pomiędzy analizowanymi grupami.

Tab. 85. Zdarzenia niepożądane prawdopodobnie lub potencjalnie związane z leczeniem odnotowane w badaniu DELTA 2 (Bissonnette 2024).

Zdarzenie niepożądane	Krem z delgocytynibem			BSC*			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
AE prawdopodobnie lub potencjalnie związane z leczeniem	22	313	7,0%	11	159	6,9%	1,02 (0,51; 2,04) p=0,965	-	-

* Podłoże kremowe bez substancji czynnej w analizie klinicznej traktowane jest jako reprezentacja BSC (komparator zgodny z przyjętym PICO).

DELTA 1 i DELTA 2

W Tab. 86 przedstawiono skumulowane zdarzenia niepożądane prawdopodobnie lub potencjalnie związane z leczeniem, które zaobserwowano w badaniach DELTA 1 i DELTA 2. Zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem częściej występowały w grupie pacjentów, którzy stosowali podłoże kremowe bez substancji czynnej (BSC) (34 (5,3%) w grupie badanej vs 24 (7,5%) w grupie kontrolnej).

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie wystąpienia zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie lub potencjalnie związanych z leczeniem pomiędzy analizowanymi grupami.

Tab. 86. Skumulowane zdarzenia niepożądane prawdopodobnie lub potencjalnie związane z leczeniem odnotowane w badaniach DELTA 1 i DELTA 2 (Bauer 2025).

Zdarzenie niepożądane	Krem z delgocytynibem			BSC*			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
AE prawdopodobnie lub potencjalnie związane z leczeniem	34	638	5,3%	24	321	7,5%	0,71 (0,43; 1,18) p=0,189	-	-

* Podłoże kremowe bez substancji czynnej w analizie klinicznej traktowane jest jako reprezentacja BSC (komparator zgodny z przyjętym PICO).

DELTA 3

W Tab. 87 przedstawiono zdarzenia niepożądane prawdopodobnie lub potencjalnie związane z leczeniem występujące po dłuższym czasie obserwacji. Zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem występowały z większą częstością w grupie wcześniejszego BSC (12 (2,1%) w grupie pacjentów, którzy stosowali wcześniej krem z delgocytynibem i 15 (6,2%) w wcześniejszej grupie kontrolnej).

Leczenie delgocytynibem wiązało się z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia: jakiegokolwiek AE prawdopodobnie lub potencjalnie związanego z leczeniem (RR=0,34; 95%CI: 0,16; 0,72; p=0,005).

W odniesieniu do wszystkich zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie lub potencjalnie związanych z leczeniem, obserwowanych zarówno w trakcie leczenia jak i po jego zakończeniu, większą liczbę przypadków AE odnotowano w okresie trwania leczenia. Częstość występowania powyżej wymienionych zdarzeń przedstawiono w Tab. 88.

Tab. 87. Zdarzenia niepożądane prawdopodobnie lub potencjalnie związane z leczeniem odnotowane w badaniu DELTA 3 (Gooderham 2025).

Zdarzenie niepożądane	Wcześniejszy krem z delgocytynibem			Wcześniejsze BSC*			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
AE prawdopodobnie lub potencjalnie związane z leczeniem	12	560	2,1%	15	241	6,2%	0,34 (0,16; 0,72) p=0,005	-0,04 (-0,07; -0,01) p=0,015	24,50 NNT (13,59; 124,43) NNT

AE - zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*)
 * Podłoże kremowe bez substancji czynnej w analizie klinicznej traktowane jest jako reprezentacja BSC (komparator zgodny z przyjętym PICO).

Tab. 88. Zdarzenia niepożądane prawdopodobnie lub potencjalnie związane z leczeniem z badania DELTA 3 zaobserwowane w trakcie leczenia i po jego zakończeniu (Gooderham 2025).

Zdarzenie niepożądane	W trakcie leczenia (N=779, PYO=407,52)		Po zakończeniu leczenia (N=770, PYO=128,14)		Łącznie (N=801, PYO=535,65)		
	E	R	E	R	n (%)	E	R
AE prawdopodobnie lub potencjalnie związane z leczeniem	27	6,63	4	3,12	27 (3,4)	31	5,79

Skróty: E - liczba zdarzeń, N - liczba pacjentów z analizowanym punkcie, n - liczba pacjentów z obserwacją, PYO - osobolata obserwacji pacjentów (ang. *patient years of observation*), R - częstość zdarzeń obliczona jako (E/PYO) × 100

4.5.1.5 Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

DELTA 1

W Tab. 89 przedstawiono zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia. Zdarzenia niepożądane, które prowadziły do przerwania leczenia częściej występowały w grupie pacjentów, którzy stosowali podłoże kremowe bez substancji czynnej (BSC) (2 (0,6%) w grupie badanej vs 6 (3,7%) w grupie kontrolnej).

Leczenie delgocytynibem wiązało się z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia: jakiegokolwiek AE prowadzącego do przerwania leczenia (RR=0,17; 95%CI: 0,03; 0,81; p=0,027).

Tab. 89. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia odnotowane w badaniu DELTA 1 (Bissonnette 2024).

Zdarzenie niepożądane	Krem z delgocytynibem			BSC*			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
AE prowadzące do przerwania leczenia	2	325	0,6%	6	162	3,7%	0,17 (0,03; 0,81) p=0,027	-0,03 (-0,06; 0,00) p=0,046	32,38 NNT (16,34; 1712,50) NNT
* Podłoże kremowe bez substancji czynnej w analizie klinicznej traktowane jest jako reprezentacja BSC (komparator zgodny z przyjętym PICO).									

DELTA 2

W Tab. 90 przedstawiono zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia. Zdarzenia niepożądane, które prowadziły do przerwania leczenia częściej występowały w grupie pacjentów, którzy stosowali podłoże kremowe bez substancji czynnej (BSC) (1 (0,3%) w grupie badanej vs 6 (3,1%) w grupie kontrolnej).

Leczenie delgocytynibem wiązało się z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia: jakiegokolwiek AE prowadzącego do przerwania leczenia (RR=0,10; 95%CI: 0,01; 0,86; p=0,036).

Tab. 90. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia odnotowane w badaniu DELTA 2 (Bissonnette 2024).

Zdarzenie niepożądane	Krem z delgocytynibem			BSC*			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
AE prowadzące do przerwania leczenia	1	313	0,3%	5	159	3,1%	0,10 (0,01; 0,86) p=0,036	-0,03 (-0,06; 0,00) p=0,047	35,40 NNT (17,83; 2419,64) NNT
* Podłoże kremowe bez substancji czynnej w analizie klinicznej traktowane jest jako reprezentacja BSC (komparator zgodny z przyjętym PICO).									

DELTA 1 i DELTA 2

W Tab. 91 przedstawiono skumulowane zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia. Zdarzenia niepożądane, które prowadziły do przerwania leczenia częściej występowały w grupie pacjentów, którzy stosowali podłoże kremowe bez substancji czynnej (BSC) (2 (0,6%) w grupie badanej vs 6 (3,7%) w grupie kontrolnej).

Leczenie delgocytynibem wiązało się z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia: jakiegokolwiek AE prowadzącego do przerwania leczenia (RR=0,14; 95%CI: 0,04; 0,49; p=0,002).

Tab. 91. Skumulowane zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia odnotowane w badaniach DELTA 1 i DELTA 2 (Bauer 2025).

Zdarzenie niepożądane	Krem z delgocytynibem			BSC*			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
AE prowadzące do przerwania leczenia	3	638	0,5%	11	321	3,4%	0,14 (0,04; 0,49) p=0,002	-0,03 (-0,05; -0,01) p=0,005	33,82 NNT (19,94; 111,50) NNT
* Podłoże kremowe bez substancji czynnej w analizie klinicznej traktowane jest jako reprezentacja BSC (komparator zgodny z przyjętym PICO).									

DELTA 3

W Tab. 92 przedstawiono zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia występujące po dłuższym czasie obserwacji. Zdarzenia niepożądane, które prowadziły do przerwania leczenia częściej występowały w grupie pacjentów, którzy wcześniej stosowali podłoże kremowe bez substancji czynnej (BSC) (2 (0,4%) w grupie pacjentów, którzy stosowali wcześniej krem z delgocytynibem i 5 (2,1%) we wcześniejszej grupie kontrolnej).

Leczenie wcześniejsze delgocytynibem wiązało się z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia: jakiegokolwiek AE prowadzącego do przerwania leczenia (RR=0,17; 95%CI: 0,03; 0,88; p=0,035).

W odniesieniu do wszystkich zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, obserwowanych zarówno w trakcie leczenia jak i po jego zakończeniu, większą liczbę przypadków AE odnotowano w okresie trwania leczenia. Częstość występowania powyżej wymienionych zdarzeń przedstawiono w Tab. 93.

Tab. 92. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia odnotowane w badaniu DELTA 3 (Gooderham 2025).

Zdarzenie niepożądane	Wcześniejszy krem z delgocytynibem			Wcześniejsze BSC*			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
AE prowadzące do przerwania leczenia	2	560	0,4%	5	241	2,1%	0,17 (0,03; 0,88) p=0,035	-0,02 (-0,04; 0,00) p=0,071	58,22 NNT (672,80 NNH; 27,90 NNT)
AE - zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)									
* Podłoże kremowe bez substancji czynnej w analizie klinicznej traktowane jest jako reprezentacja BSC (komparator zgodny z przyjętym PICO).									

Tab. 93. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia z badania DELTA 3 zaobserwowane w trakcie leczenia i po jego zakończeniu (Gooderham 2025).

Zdarzenie niepożądane	W trakcie leczenia (N=779, PYO=407,52)		Po zakończeniu leczenia (N=770, PYO=128,14)		Łącznie (N=801, PYO=535,65)		
	E	R	E	R	n (%)	E	R
AE prowadzące do przerwania leczenia	6	1,47	2	1,56	7 (0,9)	8	1,49

Zdarzenie niepożądane	W trakcie leczenia (N=779, PYO=407,52)		Po zakończeniu leczenia (N=770, PYO=128,14)		Łącznie (N=801, PYO=535,65)		
	E	R	E	R	n (%)	E	R

Skróty: E - liczba zdarzeń, N - liczba pacjentów w analizowanym punkcie, n - liczba pacjentów z obserwacją, PYO - osobolata obserwacji pacjentów (ang. *patient years of observation*), R - częstość zdarzeń obliczona jako $(E/PYO) \times 100$

4.5.1.6 Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania

W badaniu DELTA 3 rozważano wystąpienie następujących zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania: wyprysk opryszczkowy, zakrzepica żył głębokich i zatorowość płucna. W trakcie trwania badania o przedłużonym czasie obserwacji odnotowano wyłącznie wystąpienie wyprysku opryszczkowego. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania przedstawiono w Tab. 94.

W odniesieniu do wszystkich zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania, obserwowanych zarówno w trakcie leczenia jak i po jego zakończeniu, większą liczbę przypadków AE odnotowano w okresie trwania leczenia. Częstość występowania powyżej wymienionych zdarzeń przedstawiono w Tab. 95.

Tab. 94. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania odnotowane w badaniu DELTA 3 (Gooderham 2025).

Zdarzenie niepożądane	Wcześniejszy krem z delgocytynibem			Wcześniejsze BSC*			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			

AE szczególnego zainteresowania

Wyprysk opryszczkowy	1	560	0,2%	0	241	0,0%	1,29 (0,05; 31,66) p=0,874	-	-
Zakrzepica żył głębokich	0	560	0,0%	0	241	0,0%	-	-	-
Zatorowość płucna	0	560	0,0%	0	241	0,0%	-	-	-

AE - zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*)
* Podłoże kremowe bez substancji czynnej w analizie klinicznej traktowane jest jako reprezentacja BSC (komparator zgodny z przyjętym PICO).

Tab. 95. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania z badania DELTA 3 zaobserwowane w trakcie leczenia i po jego zakończeniu (Gooderham 2025).

Zdarzenie niepożądane	W trakcie leczenia (N=779, PYO=407,52)		Po zakończeniu leczenia (N=770, PYO=128,14)		Łącznie (N=801, PYO=535,65)		
	E	R	E	R	n (%)	E	R

AE szczególnego zainteresowania

Wyprysk opryszczkowy	1	0,25	0	0	1 (0,1)	1	0,19
Zakrzepica żył głębokich	0	0	0	0	0 (0,0)	0	0

Zdarzenie niepożą- dane	W trakcie leczenia (N=779, PYO=407,52)		Po zakończeniu lecze- nia (N=770, PYO=128,14)		Łącznie (N=801, PYO=535,65)		
	E	R	E	R	n (%)	E	R
Zatoro- wość płucna	0	0	0	0	0 (0,0)	0	0

Skróty: E - liczba zdarzeń, N - liczba pacjentów w analizowanym punkcie, n - liczba pacjentów z obserwacją, PYO - osobolata obserwacji pacjentów (ang. *patient years of observation*), R - częstość zdarzeń obliczona jako $(E/PYO) \times 100$

4.5.1.7 Dodatkowe punkty końcowe

4.5.1.7.1 Ocena miejscowej tolerancji leczenia w zakresie maksymalnego nasilenia pieczenia lub uczucia palenia związanego ze stosowaniem badanego produktu leczniczego dokonanej przez pacjentów

DELTA 1 i DELTA 2

Zgodnie z oceną pacjentów dotyczącą miejscowej tolerancji leczenia, badany produkt lecz- niczy był dobrze tolerowany, a w obu ramionach leczenia obserwowano stopniową poprawę wyników tolerancji w trakcie 16-tygodniowego okresu terapii. Od 1. tygodnia leczenia i w ko- lejnych punktach czasowych wyższy odsetek pacjentów zgłaszał brak lub jedynie łagodne problemy z tolerancją miejscową (największe nasilenie pieczenia lub klucia oceniane jako brak lub łagodne) w grupie stosującej krem z delgocytynibem (79-80%) w porównaniu z grupą stosującą podłoże kremowe bez substancji czynnej (BSC) (70-74%). Jedyny wyjątek stanowiło badanie DELTA 2 w 16. tygodniu, w którym odsetek pacjentów z dobrą tolerancją był podobny w grupie delgocytynibu oraz w grupie kontrolnej (po 98%) (Tab. 96).

Tab. 96. Ocena miejscowej tolerancji leczenia w zakresie maksymalnego nasilenia pieczenia lub uczucia palenia związanego ze stosowaniem badanego produktu leczniczego dokonanej przez pacjentów (Bissonnette 2024, Łączne wyniki - opracowanie własne).

n (%)	DELTA 1		DELTA 2		Łącznie	
	Krem z del- gocytyni- bem	BSC*	Krem z del- gocytyni- bem	BSC*	Krem z del- gocytyni- bem	BSC*
Tydzień 1.	288 (100,0)	141 (100,0)	248 (100,0)	136 (100,0)	536 (100,0)	277 (100,0)
Brak	136 (47,2)	52 (36,9)	104 (41,9)	56 (41,2)	240 (44,8)	108 (39,0)
Łagodne	94 (32,6)	46 (32,6)	93 (37,5)	44 (32,4)	187 (34,9)	90 (32,5)
Umiarko- wane	43 (14,9)	23 (16,3)	39 (15,7)	22 (16,2)	82 (15,3)	45 (16,2)
Ciężkie	15 (5,2)	20 (14,2)	12 (4,8)	14 (10,3)	27 (5,0)	34 (12,3)
Tydzień 4.	295 (100,0)	143 (100,0)	264 (100,0)	137 (100,0)	559 (100,0)	280 (100,0)
Brak	173 (58,6)	61 (42,7)	149 (56,4)	64 (48,9)	322 (57,6)	125 (44,6)
Łagodne	86 (29,2)	50 (35,0)	82 (31,1)	38 (29,0)	168 (30,1)	88 (31,4)
Umiarko- wane	30 (10,2)	26 (18,2)	25 (9,5)	20 (15,3)	55 (9,8)	46 (16,4)
Ciężkie	6 (2,0)	6 (4,2)	8 (3,0)	9 (6,9)	14 (2,5)	15 (5,4)
Tydzień 8.	293 (100,0)	136 (100,0)	252 (100,0)	124 (100,0)	545 (100,0)	260 (100,0)
Brak	207 (70,6)	69 (50,7)	154 (61,1)	66 (53,2)	361 (66,2)	135 (51,9)
Łagodne	58 (19,8)	36 (26,5)	71 (28,2)	36 (29,0)	129 (23,7)	72 (27,7)

n (%)	DELTA 1		DELTA 2		Łącznie	
	Krem z delgocytynibem	BSC*	Krem z delgocytynibem	BSC*	Krem z delgocytynibem	BSC*
Umiarkowane	24 (8,2)	28 (20,6)	25 (9,9)	14 (11,3)	49 (9,0)	42 (16,2)
Ciężkie	4 (1,4)	3 (2,2)	2 (0,8)	8 (6,5)	6 (1,1)	11 (4,2)
Tydzień 12.	283 (100,0)	134 (100,0)	252 (100,0)	119 (100,0)	535 (100,0)	253 (100,0)
Brak	200 (70,7)	70 (52,2)	161 (63,9)	73 (61,3)	361 (67,5)	143 (56,5)
Łagodne	58 (19,8)	41 (30,6)	66 (26,2)	28 (23,5)	124 (23,2)	69 (27,3)
Umiarkowane	24 (8,2)	19 (14,2)	22 (8,7)	13 (10,9)	46 (8,6)	32 (12,6)
Ciężkie	4 (1,4)	4 (3,0)	3 (1,2)	5 (4,2)	7 (1,3)	9 (3,6)
Tydzień 16.	303 (100,0)	140 (100,0)	291 (100,0)	122 (100,0)	594 (100,0)	262 (100,0)
Brak	278 (91,7)	124 (88,6)	262 (90,0)	112 (91,8)	540 (90,9)	236 (90,1)
Łagodne	18 (5,9)	12 (8,6)	22 (7,6)	8 (6,6)	40 (6,7)	20 (7,6)
Umiarkowane	6 (2,0)	4 (2,9)	7 (2,4)	2 (1,6)	13 (2,2)	6 (2,3)
Ciężkie	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)

* Podłoże kremowe bez substancji czynnej w analizie klinicznej traktowane jest jako reprezentacja BSC (komparator zgodny z przyjętym PICO).

DELTA 3

Zgodnie z oceną pacjentów dotyczącą miejscowej tolerancji leczenia, badany produkt leczniczy był dobrze tolerowany. Większość pacjentów zgłaszała brak dolegliwości lub łagodne problemy z tolerancją od 1. tygodnia leczenia (83,9%), przy czym odsetek ten ulegał dalszej poprawie do 36. tygodnia (90,2%) (Tab. 97).

Tab. 97. Ocena miejscowej tolerancji leczenia w zakresie maksymalnego nasilenia pieczenia lub uczucia palenia związanego ze stosowaniem badanego produktu leczniczego dokonanej przez pacjentów (Gooderham 2025).

Okres obserwacji	Krem z delgocytynibem (N=801)			
	Brak, n/N (%)	Łagodne, n/N (%)	Umiarkowane, n/N (%)	Ciężkie, n/N (%)
Tydzień 1.	325/646 (50,3)	217/646 (33,6)	85/646 (13,2)	19/646 (2,9)
Tydzień 2.	350/640 (54,7)	196/640 (30,6)	78/640 (12,2)	16/640 (2,5)
Tydzień 3.	362/651 (55,6)	214/651 (32,9)	68/651 (10,4)	7/651 (1,1)
Tydzień 4.	394/661 (59,6)	191/661 (28,9)	65/661 (9,8)	11/661 (1,7)
Tydzień 5.	407/685 (59,4)	207/685 (30,2)	63/685 (9,2)	8/685 (1,2)
Tydzień 6.	391/647 (60,4)	182/647 (28,1)	63/647 (9,7)	11/647 (1,7)
Tydzień 7.	411/653 (62,9)	170/653 (26,0)	63/653 (9,6)	9/653 (1,4)
Tydzień 8.	414/663 (62,4)	178/663 (26,8)	59/663 (8,9)	12/663 (1,8)
Tydzień 9.	404/642 (62,9)	167/642 (26,0)	63/642 (9,8)	8/642 (1,2)
Tydzień 10.	380/609 (62,4)	164/609 (26,9)	52/609 (8,5)	13/609 (2,1)
Tydzień 11.	389/604 (64,4)	154/604 (25,5)	48/604 (7,9)	13/604 (2,2)
Tydzień 12.	401/608 (66,0)	145/608 (23,8)	49/608 (8,1)	13/608 (2,1)
Tydzień 13.	410/623 (65,8)	152/623 (24,4)	50/623 (8,0)	11/623 (1,8)

Okres obserwacji	Krem z delgocytynibem (N=801)			
	Brak, n/N (%)	Łagodne, n/N (%)	Umiarkowane, n/N (%)	Ciężkie, n/N (%)
Tydzień 14.	384/586 (65,5)	148/586 (25,3)	44/586 (7,5)	10/586 (1,7)
Tydzień 15.	391/594 (65,8)	151/594 (25,4)	42/594 (7,1)	10/594 (1,7)
Tydzień 16.	399/604 (66,1)	158/604 (26,2)	40/604 (6,6)	7/604 (1,2)
Tydzień 17.	412/613 (67,2)	144/613 (23,5)	50/613 (8,2)	7/613 (1,1)
Tydzień 18.	376/572 (65,7)	140/572 (24,5)	46/572 (8,0)	10/572 (1,7)
Tydzień 19.	385/563 (68,4)	129/563 (22,9)	39/563 (6,9)	10/563 (1,8)
Tydzień 20.	385/573 (67,2)	132/573 (23,0)	44/573 (7,7)	12/573 (2,1)
Tydzień 21.	381/571 (66,7)	127/571 (22,2)	50/571 (8,8)	13/571 (2,3)
Tydzień 22.	363/551 (65,9)	128/551 (23,2)	51/551 (9,3)	9/551 (1,6)
Tydzień 23.	366/547 (66,9)	127/547 (23,2)	44/547 (8,0)	10/547 (1,8)
Tydzień 24.	388/556 (69,8)	112/556 (20,1)	46/556 (8,3)	10/556 (1,8)
Tydzień 25.	392/577 (67,9)	134/577 (23,2)	40/577 (6,9)	11/577 (1,9)
Tydzień 26.	367/545 (67,3)	129/545 (23,7)	40/545 (7,3)	9/545 (1,7)
Tydzień 27.	374/543 (68,9)	117/543 (21,5)	42/543 (7,7)	10/543 (1,8)
Tydzień 28.	382/550 (69,5)	114/550 (20,7)	44/550 (8,0)	10/550 (1,8)
Tydzień 29.	387/562 (68,9)	126/562 (22,4)	41/562 (7,3)	8/562 (1,4)
Tydzień 30.	373/545 (68,4)	123/545 (22,6)	43/545 (7,9)	6/545 (1,1)
Tydzień 31.	370/534 (69,3)	114/534 (21,3)	44/534 (8,2)	6/534 (1,1)
Tydzień 32.	374/538 (69,5)	120/538 (22,3)	40/538 (7,4)	4/538 (0,7)
Tydzień 33.	377/551 (68,4)	123/551 (22,3)	43/551 (7,8)	8/551 (1,5)
Tydzień 34.	361/529 (68,2)	119/529 (22,5)	42/529 (7,9)	7/529 (1,3)
Tydzień 35.	373/524 (71,2)	98/524 (18,7)	44/524 (8,4)	9/524 (1,7)
Tydzień 36.	361/510 (70,8)	99/510 (19,4)	41/510 (8,0)	9/510 (1,8)

4.5.1.7.2 Ocena miejscowej tolerancji leczenia przeprowadzanej przez badacza, odnoszącej się do podejrzenia wystąpienia miejscowej reakcji skórnej związanej ze stosowaniem badanego produktu leczniczego

DELTA 1 i DELTA 2

Zgodnie z oceną badaczy dotyczącą miejscowej tolerancji leczenia, krem z delgocytynibem był dobrze tolerowany przez cały okres trwania obu badań. U części pacjentów wykonano test płatkowy z użyciem badanego produktu leczniczego. W wyniku tego testu nie stwierdzono przypadków alergii kontaktowej (w badaniu DELTA 1: 2 pacjentów w grupie delgocytynibu i 4 w grupie BSC; w badaniu DELTA 2: 1 pacjent w grupie delgocytynibu i 4 w grupie BSC) (Tab. 98).

Tab. 98. Ocena miejscowej tolerancji leczenia przeprowadzanej przez badacza, odnoszącej się do podejrzenia wystąpienia miejscowej reakcji skórnej związanej ze stosowaniem badanego produktu leczniczego (Bissonnette 2024, Łączne wyniki - opracowanie własne).

n (%)	DELTA 1		DELTA 2		Łącznie	
	Krem z delgocytynibem	BSC*	Krem z delgocytynibem	BSC*	Krem z delgocytynibem	BSC*
Tydzień 1.	318 (100,0)	157 (100,0)	303 (100,0)	150 (100,0)	621 (100,0)	307 (100,0)
Tak	1 (0,3)	3 (1,9)	0 (0,0)	2 (1,3)	1 (0,2)	5 (1,6)
Nie	317 (99,7)	154 (98,1)	303 (100,0)	148 (98,7)	620 (99,8)	302 (98,4)
Tydzień 2.	311 (100,0)	153 (100,0)	294 (100,0)	148 (100,0)	605 (100,0)	301 (100,0)
Tak	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,3)
Nie	311 (100,0)	153 (100,0)	294 (100,0)	147 (99,3)	605 (100,0)	300 (99,7)
Tydzień 4.	308 (100,0)	152 (100,0)	295 (100,0)	136 (100,0)	603 (100,0)	288 (100,0)
Tak	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,5)	0 (0,0)	2 (0,7)
Nie	308 (100,0)	152 (100,0)	295 (100,0)	134 (89,5)	603 (100,0)	286 (99,3)
Tydzień 8.	308 (100,0)	142 (100,0)	289 (100,0)	126 (100,0)	597 (100,0)	268 (100,0)
Tak	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Nie	308 (100,0)	141 (99,3)	289 (100,0)	126 (100,0)	597 (100,0)	267 (99,6)
Tydzień 12.	305 (100,0)	143 (100,0)	292 (100,0)	123 (100,0)	597 (100,0)	266 (100,0)
Tak	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nie	305 (100,0)	143 (100,0)	292 (100,0)	123 (100,0)	597 (100,0)	266 (100,0)
Tydzień 16.	305 (100,0)	141 (100,0)	291 (100,0)	122 (100,0)	596 (100,0)	263 (100,0)
Tak	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nie	305 (100,0)	141 (100,0)	291 (100,0)	122 (100,0)	596 (100,0)	263 (100,0)
Wcześniej-sze zakończenie	18 (100,0)	14 (100,0)	17 (100,0)	27 (100,0)	35 (100,0)	41 (100,0)
Tak	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (11,1)	0 (0,0)	3 (7,3)
Nie	18 (100,0)	14 (100,0)	17 (100,0)	24 (88,9)	35 (100,0)	38 (92,7)

* Podłoże kremowe bez substancji czynnej w analizie klinicznej traktowane jest jako reprezentacja BSC (komparator zgodny z przyjętym PICO).

DELTA 3

Zgodnie z oceną badaczy dotyczącą miejscowej tolerancji leczenia, krem z delgocytynibem był dobrze tolerowany przez cały okres trwania badania (Tab. 99).

Tab. 99. Ocena miejscowej tolerancji leczenia przeprowadzanej przez badacza, odnoszącej się do podejrzenia wystąpienia miejscowej reakcji skórnej związanej ze stosowaniem badanego produktu leczniczego (Gooderham 2025).

Okres obserwacji	Krem z delgocytynibem (N=801)	
	Miejscowe reakcje skórne związane z aplikacją leku badanego, n/N (%)	Brak miejscowych reakcji skórnych związanych z aplikacją leku badanego, n/N (%)
Tydzień 4.	1/774 (0,1)	773/774 (99,9)
Tydzień 8.	0/737 (0,0)	737/737 (100,0)
Tydzień 12.	0/726 (0,0)	726/726 (100,0)
Tydzień 16.	0/710 (0,0)	710/710 (100,0)

Okres obserwacji	Krem z delgocytynibem (N=801)	
	Miejscowe reakcje skórne związane z aplikacją leku badanego, n/N (%)	Brak miejscowych reakcji skórnych związanych z aplikacją leku badanego, n/N (%)
Tydzień 20.	0/690 (0,0)	690/690 (100,0)
Tydzień 24.	0/671 (0,0)	671/671 (100,0)
Tydzień 28.	0/666 (0,0)	666/666 (100,0)
Tydzień 32.	0/658 (0,0)	658/658 (100,0)
Tydzień 36.	1/663 (0,2)	662/663 (99,8)

4.5.1.8 Inne

W badaniu DELTA 3 zdarzenia niepożądane analizowano również z uwzględnieniem ich następstw klinicznych (tj. wyniku końcowego zdarzenia) oraz działań podejmowanych w związku z ich wystąpieniem, takich jak modyfikacja dawki lub przerwanie leczenia. Częstość występowania tych zdarzeń przedstawiono w Tab. 100.

Wśród powyższych zdarzeń niepożądanych odnotowano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko zaprzestania leczenia wśród pacjentów, którzy wcześniej przyjmowali delgocytynib (RR=0,17; 95%CI: 0,03; 0,88; p=0,035).

W odniesieniu do wszystkich zdarzeń niepożądanych wymienionych powyżej, obserwowanych zarówno w trakcie leczenia jak i po jego zakończeniu, większą liczbę przypadków AE odnotowano w okresie trwania leczenia. Częstość ich występowania ogółem przedstawiono w Tab. 101.

Tab. 100. Wynik zdarzeń niepożądanych oraz działania podejmowane w związku ze zdarzeniami niepożądanymi w badaniu DELTA 3 (Gooderham 2025).

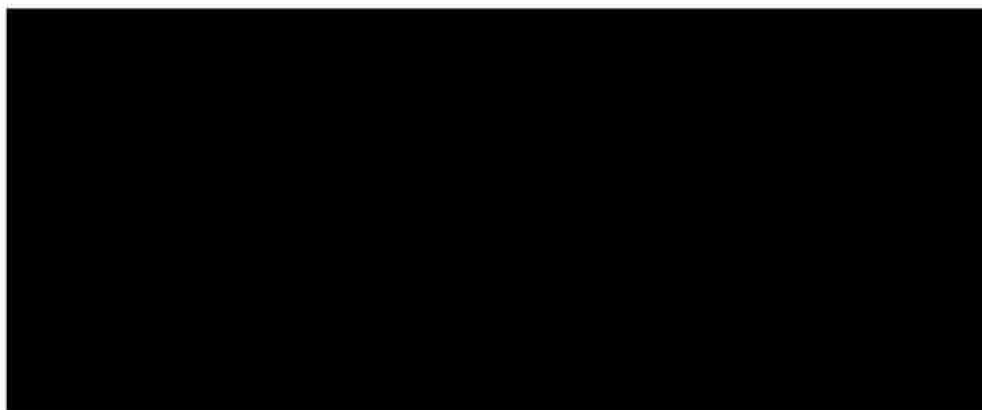
Zdarzenie niepo- żądane	Wcześniejszy krem z delgocytynibem			Wcześniejsze BSC*			RR (95% CI), p-va- lue	RD (95% CI), p-va- lue	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Wynik zdarzenia niepożądanego**									
Zgon	2	560	0,4%	1	241	2,1%	0,86 (0,08; 9,45) p=0,902	-	-
Nie ustąpił/nie roz- wiązano	82	560	14,6%	42	241	14,1%	0,84 (0,60; 1,18) p=0,315	-	-
Ustępujący/w trak- cie	33	560	0,4%	19	241	0,8%	0,75 (0,43; 1,29) p=0,294	-	-
Ustąpił/rozwiązano	314	560	17,0%	141	241	16,2%	0,96 (0,84; 1,09) p=0,519	-	-
Ustąpił/rozwiązano z powikłaniami	2	560	16,3%	1	241	18,3%	0,86 (0,08; 9,45) p=0,902	-	-

Zdarzenie niepo- żądane	Wcześniejszy krem z delgocytynibem			Wcześniejsze BSC*			RR (95% CI), p-va- lue	RD (95% CI), p-va- lue	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Nieznany	1	560	4,3%	2	241	3,3%	0,22 (0,02; 2,36) p=0,209	-	-
Działania podjęte w związku ze zdarzeniem niepożądanym									
Dawkowanie nie- zmienione	322	560	57,5%	138	241	57,3%	1,00 (0,88; 1,14) p=0,950	-	-
Zaprzestanie lecze- nia	2	560	0,4%	5	241	2,1%	0,17 (0,03; 0,88) p=0,035	-0,02 (- 0,04; 0,00) p=0,071	58,22 NNT (672,80 NNH; 27,90 NNT)
Nie dotyczy	82	560	14,6%	34	241	14,1%	1,04 (0,72; 1,50) p=0,844	-	-
Brak danych	2	560	0,4%	2	241	0,8%	0,43 (0,06; 3,04) p=0,398	-	-
AE - zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>) * Podłoże kremowe bez substancji czynnej w analizie klinicznej traktowane jest jako reprezentacja BSC (komparator zgodny z przyjętym PICO). ** Kategorie „Nie ustąpił/nie rozwiązano”, „Ustępujący/w trakcie”, „Ustąpił/rozwiązano”, „Ustąpił/rozwiązano z następstwami”, „Nieznany” oraz „Zgon” odnoszą się do statusu (wyniku) zdarzenia niepożądanego, a nie do jego rodzaju.									

Tab. 101. Wynik zdarzeń niepożądanych oraz działania podejmowane w związku ze zdarzeniami niepożądanymi w badaniu DELTA 3 zaobserwowanymi w trakcie leczenia i po zakończeniu leczenia (Gooderham 2025).

Zdarzenie niepo- żądane	W trakcie leczenia (N=779, PYO=407,52)		Po zakończeniu lecze- nia (N=770, PYO=128,14)		Łącznie (N=801, PYO=535,65)		
	E	R	E	R	n (%)	E	R
Wynik zdarzenia niepożądanego*							
Zgon	1	0,25	2	1,56	3 (0,4)	3	0,56
Nie usta- pił/nie rozwiązano	134	32,88	38	29,66	124 (15,5)	172	32,11
Ustępu- jący/w trakcie	38	9,32	24	18,73	52 (6,5)	62	11,57
Usta- pił/rozwia- żano	800	196,31	192	149,84	455 (56,8)	992	185,19
Usta- pił/rozwia- żano z po- wikłaniami	2	0,49	1	0,78	3 (0,4)	3	0,56
Nieznany	4	0,98	2	1,56	3 (0,4)	6	1,12
Działania podjęte w związku ze zdarzeniem niepożądanym							

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

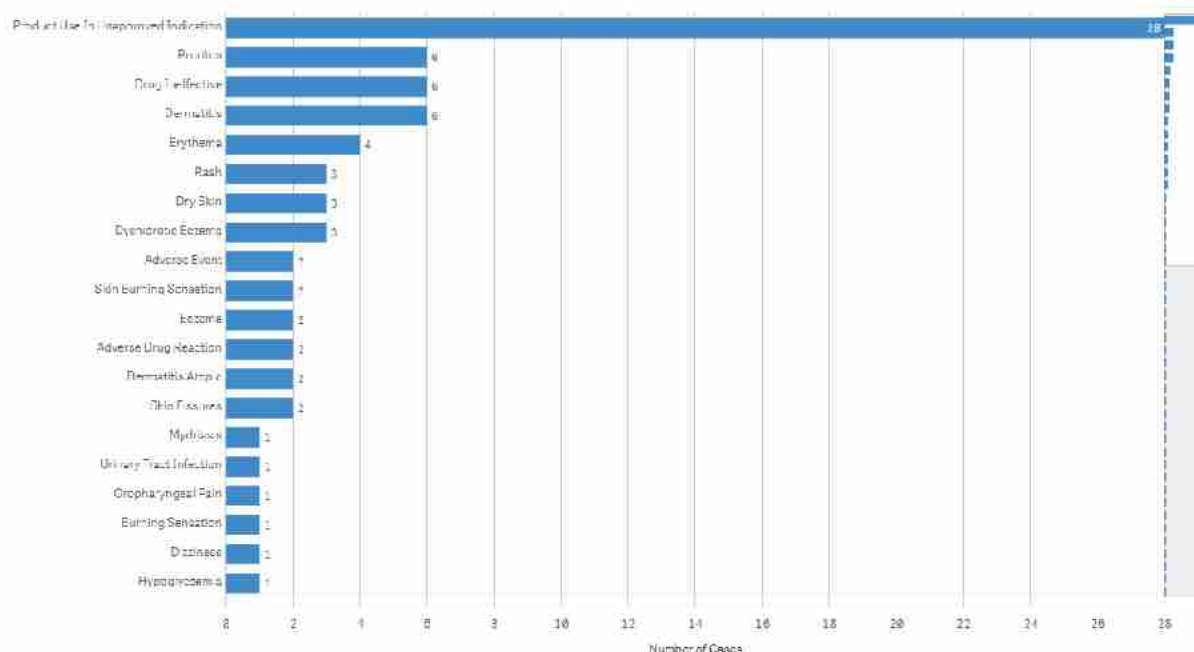
4.6 Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa pochodzące ze stron internetowych EMA, FDA, URPL

Do dnia 08.01.2026 na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie opublikowano dodatkowych informacji o bezpieczeństwie stosowania delgocytyribu (Anzupgo®).

Na stronie internetowej *Food and Drug Administration* (FDA) nie odnaleziono informacji o potencjalnych sygnałach poważnego ryzyka/nowych informacjach dotyczących bezpieczeństwa delgocytyribu, które zostałyby zidentyfikowane przez system zgłaszania zdarzeń niepożądanych (*FDA Adverse Event Reporting System*, FAERS).

W systemie zgłaszania zdarzeń niepożądanych FAERS w latach 2025-2026 odnotowano łącznie 50 zdarzeń niepożądanych preparatu Anzupgo®. Najwięcej zdarzeń odnotowano w 2025 roku - 47 (94,0%). Zdarzenia niepożądane wystąpiły u 27 (54,0%) kobiet i 21 (42,0%) mężczyzn. Płeć nie została sprecyzowana w 2 (4,0%) przypadkach. Wśród tych zdarzeń, 3 (6,0%) z nich należały do ciężkich zdarzeń niepożądanych. Nie odnotowano przypadków zgonu. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były: użycie produktu w niezatwierdzonym wskazaniu, świąd, brak skuteczności i zapalenie skóry. Zdarzenia niepożądane związane z lekiem Anzupgo® i zgłoszone do systemu FAERS, przedstawiono na Ryc. 61.

Ryc. 61. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem Anzupgo® odnotowane w systemie FAERS (FAERS 2026).



Poniżej zaprezentowano dane pozyskane z bazy *VigiBase* (zarządzanej przez WHO *Uppsala Monitoring Centre*), w której gromadzone są doniesienia dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych z terytorium 131 państw członkowskich.

Od 2024 roku zgłoszono 120 rekordów dotyczących wystąpień zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu delgocytynibu. Najczęściej raportowano zdarzenia z grupy zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (37%).

Tab. 106. Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianej interwencji, raportowanych przez WHO (stan na styczeń 2026, VigiBase 2026).

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu
	Delgocitinib
Data pierwszego zgłoszenia [rok]	2024
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	1 (1%)
Zaburzenia wzroku/oka	1 (1%)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	2 (1%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	29 (18%)
Zaburzenia układu immunologicznego	2 (1%)
Infekcje i zakażenia pasożytnicze	15 (9%)
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	29 (18%)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	1 (1%)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	2 (1%)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	3 (2%)
Zaburzenia układu nerwowego	10 (6%)
Ciąża, poród i stan okołoporodowy	1 (1%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	58 (37%)
Zaburzenia społeczne	1 (1%)
Procedury chirurgiczne i medyczne	3 (2%)

W Analizie problemu decyzyjnego przedstawiono dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa, odnalezione w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla preparatu Anzupgo® (ChPL Anzupgo®).

5 Ograniczenia

Do przeglądu systematycznego włączono [] randomizowanych badań klinicznych dotyczących leczenia przewlekłego wyprysku rąk: DELTA 1, DELTA 2, [] ALPHA oraz 1 badanie jednoramienne - DELTA 3.

Badania DELTA 1 i DELTA 2 to badania oceniające skuteczność leczenia delgocytynibu w porównaniu z podłożem kremowym bez dodatku substancji czynnej. Badanie DELTA 3 stanowi przedłużenie obserwacji z tych dwóch badań. []

[]

[] badanie ALPHA - alitretynoinę z terapią PUVA.

Badania DELTA 1, DELTA 2, [] ALPHA były prawidłowo zaprojektowanymi randomizowanymi badaniami klinicznymi. Badania DELTA 1, DELTA 2, [] oraz ALPHA miały charakter badań fazy III [] .

Badania DELTA 1, DELTA 2 [] prowadzono w schemacie podwójnie ślepej próby. Badania [] ALPHA miały charakter otwarty, co wynikało z charakteru porównywanych interwencji.

Badanie DELTA 1 charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu systematycznego, DELTA 2 [] - nieznanym ryzykiem błędu systematycznego, z kolei [] ALPHA - wysokim ryzykiem błędu systematycznego. Badanie DELTA 3 uzyskało wysoką ocenę jakości metodologicznej w skali NICE.

W odniesieniu do oceny badań DELTA 2 [] niepewność w ocenie jednej z domen wynikała z nierównowagi w liczbie pacjentów, którzy nie ukończyli badania. Mimo że przyczyny zaprzestania leczenia były znane, dysproporcja ta mogła wpływać na wiarygodność wyników i sposób ich interpretacji.

[]

W badaniach [] ALPHA wysokie ryzyko błędu systematycznego wynikało głównie z braku zaślepienia uczestników oraz personelu, co było nieuniknione ze względu na zasadniczo odmienny charakter porównywanych interwencji. Otwarty charakter badań mógł wpływać na zachowania pacjentów, sposób zgłaszania objawów oraz przestrzeganie zaleceń terapeutycznych, zwłaszcza w odniesieniu do punktów końcowych raportowanych przez pacjentów.

[]

[] W badaniu ALPHA stwierdzono z kolei nieznanne ryzyko błędu systematycznego w trzech domenach: ukrycia przydziału do grup leczenia, zaślepienia oceny efektów oraz niekompletnych danych dotyczących wyników.

Wszystkie niezgodności zaobserwowane w powyżej wymienionych badaniach stanowią ograniczenie interpretacyjne analizy klinicznej. Niemniej jednak, pomimo zidentyfikowanych niepewności metodologicznych, dostępne dane pochodzą z kilku randomizowanych badań

klinicznych fazy III, co pozwala na ostrożne formułowanie wniosków dotyczących skuteczności delgocytynibu, przy uwzględnieniu wskazanych ograniczeń.

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań bezpośrednio porównujących stosowanie delgocytynibu z terapią PUVA. [REDACTED]

[REDACTED]

Kolejnym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak danych pochodzących z badań rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. *real-world evidence*, RWE). Brak badań efektywności praktycznej może wynikać z relatywnie niedawnej rejestracji delgocytynibu we wskazanym wskazanym przez Europejską Agencję Leków (EMA) - 19 września 2024 roku. Warto jednak zauważyć, że dostępne są wyniki badania DELTA 3, które - zgodnie z opisem autorów publikacji głównej - zostało zaprojektowane w celu przybliżenia warunków rzeczywistej praktyki, polegającej na leczeniu zaostrzeń do momentu uzyskania czystej lub prawie czystej skóry. Ze względu na brak randomizacji, grupy kontrolnej oraz ograniczoną liczbę pacjentów, DELTA 3 oceniane jest jako jakościowo niższe i wprowadza dodatkowe ograniczenia w interpretacji wyników.

Innym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak przeglądów wtórnych dla delgocytynibu w analizowanym wskazaniu. Podczas przeglądu odnaleziono poster Pulleyblank 2025 przedstawiający wyniki z metaanalizy sieciowej, którego celem było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa delgocytynibu, alitretynoiny oraz terapii PUVA wśród pacjentów z przewlekłym wypryskiem rąk o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Poster ten dostarcza pośrednich dowodów wskazujących na korzystny profil skuteczności i bezpieczeństwa delgocytynibu w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego CHE, przy jednoczesnych ograniczeniach wynikających z niewielkiej liczby dostępnych badań i ograniczonej struktury sieci dowodów. Poster Pulleyblank 2025 opisano w dyskusji.

Należy również zauważyć, że w odniesieniu do przedstawianych skumulowanych wyników z badania DELTA 1 i DELTA 2, w jednym przypadku (wyniki RD dla skuteczności leczenia wg IGA-CHE w 16. tygodniu obserwacji) otrzymana wartość I^2 była większa niż 75%, co wskazywało na znaczną heterogeniczność. Heterogeniczność ta nie była obserwowana we wszystkich analizach i może wynikać z różnic w charakterystyce populacji pomiędzy badaniami, w szczególności w udziałach pacjentów z różnymi podtypami przewlekłego wyprysku rąk.

W odniesieniu do porównania delgocytynibu z terapią PUVA jako ograniczenie analizy klinicznej można podać ograniczoną ilość ocenianych punktów końcowych. Wynika to przede

wszystkim z braku badań bezpośrednio porównujących delgocytynib z terapią PUVA. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

6 Dyskusja

6.1 Dostępne dane i zastosowane metody

Celem niniejszej analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa delgocytynibu (Anzupgo®) w leczeniu przewlekłego wyprysku rąk (CHE) o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim u dorosłych pacjentów, u których działanie miejscowo stosowanych kortykosteroidów jest niewystarczające lub nieodpowiednie.

Przeprowadzono przegląd systematyczny skuteczności i bezpieczeństwa delgocytynibu w leczeniu przewlekłego wyprysku rąk o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim w bazach MEDLINE, EMBASE i Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień oraz rejestrów badań klinicznych. Poszukiwano badań pierwotnych i wtórnych spełniających predefiniowane kryteria. Ocenę wiarygodności badań pierwotnych przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego wg *Cochrane Handbook* oraz w przypadku badań jednoramienny wg skali NICE.

Przegląd systematyczny przeprowadzono zgodnie z zaleceniami Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016) oraz wymaganiami do analiz zawartymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku (Rozporządzenie MZ 2023). Wyszukiwanie, selekcja oraz ocena jakości badań były prowadzone niezależnie przez dwie osoby. Wyekstrahowane dane zostały poddane syntezie jakościowej, a następnie ilościowej.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego, do dnia 23.01.2026 zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej dwa randomizowane badania kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa delgocytynibu w leczeniu przewlekłego wyprysku rąk (DELTA 1, DELTA 2), jedno jednoramienne badanie przedstawiające wyniki z dłuższego czasu obserwacji (DELTA 3) oraz jedno randomizowane badanie kliniczne komparatora, tj.: fotochemioterapia PUVA w leczeniu ciężkiego wyprysku rąk (ALPHA).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Badania delgocytynibu - DELTA 1, DELTA 2, [REDAKTOWANE] oraz badanie ALPHA dotyczące terapii PUVA były prawidłowo zaprojektowanymi randomizowanymi badaniami klinicznymi. Badania DELTA 1, DELTA 2, [REDAKTOWANE] ALPHA miały charakter badań fazy III, [REDAKTOWANE]. Badania DELTA 1, DELTA 2 [REDAKTOWANE] przeprowadzono w schemacie podwójnie ślepej próby, z kolei badania [REDAKTOWANE] ALPHA, ze względu na charakter ocenianych interwencji, miały charakter badań otwartych. Badanie DELTA 1 charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu systematycznego, badanie DELTA 2 [REDAKTOWANE] - nieznany ryzykiem błędu systematycznego, a badania [REDAKTOWANE] ALPHA - wysokim ryzykiem błędu systematycznego. Badanie DELTA 3 w skali NICE uzyskało 7 z 8 możliwych punktów, co wskazywało na wysoką jakość metodologiczną.

W trakcie przeglądu systematycznego odnaleziono również 2 abstrakty konferencyjne (Bauer 2024, Schuttelaar 2024) przedstawiające skumulowane wyniki dla wybranych punktów końcowych z badań DELTA 1 i DELTA 2.

W badaniach DELTA 1 i DELTA 2 pierwszorzędowym punktem końcowym była skuteczność leczenia oceniana za pomocą skali IGA-CHE w 16. tygodniu. Z kolei w badaniu DELTA 3 - liczba zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem od wartości wyjściowej do końca okresu obserwacji bezpieczeństwa w 38. tygodniu.

W badaniach DELTA 1 i DELTA 2 kluczowe drugorzędowe punkty końcowe obejmowały: zmniejszenie nasilenia objawów mierzone za pomocą skali HESD, w tym redukcję wyniku ogólnego oraz wyniku świądu, poprawę wyniku HECSI o co najmniej 90% oraz o co najmniej 75% w porównaniu z wartością wyjściową w 16. tygodniu, skuteczność leczenia ocenianą wg IGA-CHE w 4. i 8. tygodniu badania, redukcję nasilenia świądu w skali HESD o ≥ 4 punkty w 2., 4. i 8. tygodniu, redukcję wyniku ogólnego w skali HESD o ≥ 4 punkty w 4. i 8. tygodniu, redukcję nasilenia bólu w skali HESD o ≥ 4 punkty w 4., 8. i 16. tygodniu, poprawę wskaźnika HECSI o $\geq 75\%$ w 8. tygodniu, zmianę wyniku DLQI w 16. tygodniu, zmianę wyniku HESD w 16. tygodniu, zmianę wyniku świądu wg HESD w 16. tygodniu, zmianę wyniku bólu wg HESD w 16. tygodniu, zmianę wyniku HEIS oraz podskali HEIS PDAL w 16. tygodniu oraz redukcja wyniku DLQI o ≥ 4 punkty w 16. tygodniu. Bezpieczeństwo w badaniach DELTA 1 i DELTA 2 stanowiło drugorzędowy punkt końcowy.

W badaniu DELTA 3 drugorzędowe punkty końcowe obejmowały wynik IGA-CHE w 36 tygodniu, odpowiedź na leczenie wg IGA-CHE w 36 tygodniu, wynik wskaźnika HECSI w 36 tygodniu, co najmniej 75% poprawę wyniku HECSI oraz co najmniej 90% poprawę wyniku HECSI podczas każdej zaplanowanej wizyty od wartości wyjściowej do 36. tygodnia. Dla HECSI-75 i HECSI-90 jako wartość wyjściową przyjęto wynik z badań pierwotnych (DELTA 1 i DELTA 2).

Skuteczność w badaniach DELTA 1 i DELTA 2 oceniano w pełnym zestawie analiz (FAS) obejmującym wszystkich losowo przydzielonych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leczenia. W odniesieniu do badania komparatora (terapia PUVA) skuteczność oceniono w populacji ITT.

W celu oceny ogólnej skuteczności delgocytynibu w porównaniu z najlepszą opieką wspomagającą (w analizie klinicznej BSC rozumiane jest jako stosowanie przez pacjenta podłoża kremowego (ang. *vehicle*) bez dodatku substancji czynnej) przeprowadzono metaanalizę wyników badań DELTA 1 i DELTA 2. [REDAKTOWANE]

Ocenę bezpieczeństwa leczenia delgocytynibem w badaniach DELTA 1 i DELTA 2 przeprowadzono w zestawie analiz bezpieczeństwa (SAS), obejmującym wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leczenia. Z kolei w badaniu komparatora bezpieczeństwa oceniano w populacji określonej jako *safety population* i obejmowała wszystkich pacjentów, którzy zostali zarejestrowani do badania, niezależnie od przestrzegania protokołu.

6.2 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych

Pacjenci biorący udział w badaniach DELTA 1 i DELTA 2 w wyniku randomizacji (2:1) mogli zostać przydzieleni do jednej z dwóch grup otrzymujących w trakcie terapii delgocytynib w dawce 20 mg/g lub podłoże kremowe bez dodatku substancji czynnej (reprezentujące w analizie klinicznej BSC), dwa razy na dobę w około 12-godzinnych odstępach. Cienką warstwę kremów nakładano przez 16 tygodni na obszary objęte przewlekłym wypryskiem rąk. Z kolei w jednoramiennym badaniu DELTA 3 krem z delgocytynibem stosowano dwa razy na dobę, według potrzeb, w około 12-godzinnych odstępach. Czas obserwacji wynosił 36 tygodni.

Skuteczność w badaniach DELTA 1 i DELTA 2 oceniano w pełnym zestawie analiz (ang. *full analysis set*, FAS) obejmującym wszystkich losowo przydzielonych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leczenia. Wyniki oparto na podstawie publikacji głównej oraz suplementie do badań DELTA 1 i DELTA 2 (Bissonnette 2024) oraz rejestrach badań klinicznych (NCT04871711 - DELTA 1, NCT04872101 - DELTA 2). Wyniki z badania DELTA 3 opisano na podstawie publikacji głównej oraz suplementu (Gooderham 2025), a także rejestru badań klinicznych (NCT04949841).

Bezpieczeństwo delgocytynibu w badaniach DELTA 1 i DELTA 2 w leczeniu przewlekłego wyprysku rąk przeprowadzono w zestawie analiz bezpieczeństwa (ang. *safety analysis set*, SAS), obejmującym wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia badanego. Z kolei w badaniu DELTA 3 analizę przeprowadzono w populacji bezpieczeństwa (ang. *safety population*), obejmującej wszystkich pacjentów włączonych do badania DELTA 3.

Skuteczność delgocytynibu w porównaniu z BSC (analiza bezpośrednia)

Skuteczność leczenia oceniana za pomocą skali IGA-CHE, odzwierciedlającej ogólną ocenę nasilenia zmian chorobowych dokonywaną przez badacza, w 16. tygodniu leczenia stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniach DELTA 1 i DELTA 2. Sukces terapeutyczny zdefiniowano jako uzyskanie wyniku 0 (brak zmian) lub 1 (niemal całkowite ustąpienie zmian) w skali IGA-CHE, przy jednoczesnej poprawie o co najmniej 2 stopnie względem wartości wyjściowej w 16. tygodniu leczenia. Kryterium to spełniło łącznie 155 (24,3%) pacjentów w grupie leczonej delgocytynibem oraz 27 (8,4%) pacjentów w grupie kontrolnej. **Odsetek pacjentów osiągających sukces leczenia w 16. tygodniu był istotnie statystycznie wyższy w grupie otrzymującej delgocytynib w porównaniu z grupą kontrolną (OR=3,47; 95%CI:**

1,43; 8,42; $p=0,006$). W całym 16-tygodniowym okresie leczenia obserwowano utrzymującą się przewagę delgocytynibu nad grupą kontrolną pod względem odsetka pacjentów osiagających sukces terapeutyczny. Różnice te były widoczne od 4. tygodnia leczenia ($OR=2,53$; 95%CI: 1,55; 4,14; $p<0,001$) i utrzymywały się również w 8. tygodniu ($OR=3,38$; 95%CI: 1,88; 6,07; $p<0,001$).

Jednym z kluczowych drugorzędowych punktów końcowych w badaniach DELTA 1 i DELTA 2 była ocena zmiany nasilenia objawów klinicznych za pomocą skali HESD, obejmującej subiektywną ocenę dolegliwości związanych z przewlekłym wypryskiem rąk. Analizie poddano odsetek pacjentów, u których w 4., 8. i 16. tygodniu leczenia odnotowano redukcję ogólnego wyniku HESD o co najmniej 4 punkty względem wartości wyjściowej. W 16. tygodniu obserwacji **istotnie statystycznie częściej obserwowano taką poprawę w grupie stosującej delgocytynib w porównaniu z grupą kontrolną** ($OR=2,90$; 95%CI: 2,13; 3,95; $p<0,001$). Podobne różnice odnotowano również w 4. tygodniu ($OR=3,60$; 95%CI: 2,38; 5,46; $p<0,001$) oraz w 8. tygodniu leczenia ($OR=3,60$; 95%CI: 2,53; 5,13; $p<0,001$).

Kolejnym kluczowym drugorzędowym punktem końcowym była ocena zmiany nasilenia świądu, mierzonego za pomocą odpowiedniej podskali HESD, w 2., 4., 8. i 16. tygodniu obserwacji. W 16. tygodniu leczenia u **istotnie statystycznie większego odsetka pacjentów z grupy delgocytynibu zaobserwowano zmniejszenie nasilenia świądu w porównaniu z grupą kontrolną** ($OR=3,27$; 95%CI: 2,39; 4,45; $p<0,001$). Różnice te były również widoczne w 2. tygodniu ($OR=2,46$; 95%CI: 1,49; 4,08; $p<0,001$), 4. tygodniu ($OR=3,33$; 95%CI: 2,27; 4,88; $p<0,001$) oraz w 8. tygodniu obserwacji ($OR=3,50$; 95%CI: 2,01; 6,10; $p<0,001$).

W badaniach DELTA 1 i DELTA 2 oceniano również zmianę nasilenia bólu związanego z chorobą, mierzoną za pomocą odpowiedniej podskali HESD, w 4., 8. i 16. tygodniu leczenia. W 16. tygodniu leczenia **istotnie statystycznie częściej obserwowano zmniejszenie nasilenia bólu w grupie delgocytynibu niż w grupie kontrolnej** ($OR=2,85$; 95%CI: 2,09; 3,89; $p<0,001$). Podobne zależności zaobserwowano również w 4. tygodniu ($OR=3,34$; 95%CI: 2,27; 4,91; $p<0,001$) oraz w 8. tygodniu obserwacji ($OR=3,74$; 95%CI: 2,65; 5,29; $p<0,001$).

Wskaźnik HECSI, służący do oceny nasilenia i rozległości zmian skórnych w obrębie rąk, stanowił podstawę kolejnego kluczowego drugorzędowego punktu końcowego. Oceniano odsetek pacjentów, u których w 16. tygodniu leczenia uzyskano poprawę wartości HECSI o co najmniej 90% względem wartości wyjściowej. Taką poprawę zaobserwowano łącznie u 193 (30,3%) pacjentów w grupie delgocytynibu oraz u 34 (10,6%) pacjentów w grupie kontrolnej. **Różnica między grupami była istotna statystycznie i wskazywała na przewagę delgocytynibu** ($OR=3,66$; 95%CI: 2,47; 5,42; $p<0,001$).

Kolejnym analizowanym punktem końcowym była poprawa wskaźnika HECSI o co najmniej 75% w 8. i 16. tygodniu obserwacji. W 16. tygodniu taką poprawę uzyskało łącznie 315 (49,4%) pacjentów w grupie delgocytynibu oraz 67 (20,9%) pacjentów w grupie kontrolnej. **Różnica między grupami była istotna statystycznie i wskazywała na przewagę delgocytynibu** ($OR=3,69$; 95%CI: 2,71; 5,04; $p<0,001$). Podobną zależność obserwowano również po 8 tygodniach leczenia ($OR=3,44$; 95%CI: 2,53; 4,66; $p<0,001$).

Procentowa zmiana wartości wskaźnika HECSI w 16. tygodniu leczenia stanowiła kolejny kluczowy drugorzędowy punkt końcowy. W 16. tygodniu obserwacji średnia procentowa zmiana wskaźnika HECSI (średnia LS $\pm$ SE) była **istotnie statystycznie większa w grupie delgocytynibu niż w grupie kontrolnej** ($MD=-40,73$; 95%CI: -48,61; -32,84; $p<0,001$).

Kolejnym kluczowym drugorzędowym punktem końcowym w badaniach DELTA 1 i DELTA 2 była zmiana wyniku wskaźnika DLQI, odzwierciedlającego wpływ choroby na jakość życia pacjentów. Analiza wyników badań wykazała **istotnie statystycznie wyższą skuteczność delgocytynibu w zakresie poprawy jakości życia przy użyciu wskaźnika DLQI w porównaniu z grupą kontrolną** (MD= -3,78; 95%CI: -4,53; -3,04; p<0,001).

W odniesieniu do pozostałych kluczowych punktów ocenianych w badaniach DELTA 1 i DELTA 2, analiza wyników badań wykazała, że u pacjentów leczonych delgocytynibem obserwowano **istotnie statystycznie: większe zmniejszenie nasilenia objawów choroby ocenianych za pomocą podskali HESD** (MD= -1,75; 95%CI: -2,06; -1,44; p<0,001), **większe zmniejszenie nasilenia świądu ocenianego za pomocą podskali HESD** (MD= -1,85; 95%CI: -2,24; -1,46; p<0,001), **większe zmniejszenie nasilenia bólu ocenianego za pomocą podskali HESD** (MD= -1,80; 95%CI: -2,19; -1,41; p<0,001), **większą poprawę nasilenia objawów choroby ocenianych za pomocą wskaźnika HEIS** (MD= -0,75; 95%CI: -0,95; -0,55; p<0,001), **większą poprawę nasilenia objawów choroby ocenianych za pomocą wskaźnika HEIS PDAL** (MD= -0,70; 95%CI: -0,90; -0,50; p<0,001).

Ostatnim kluczowym drugorzędowym punktem ocenianym w badaniach DELTA 1 i DELTA 2 była redukcja wyniku DLQI o ≥ 4 punkty, uznawana za klinicznie istotną poprawę jakości życia, w 16. tygodniu obserwacji. Metaanaliza 2 badań wykazała, że **istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów leczonych delgocytynibem osiągnął klinicznie istotną poprawę jakości życia**, definiowaną jako zmniejszenie wartości wskaźnika DLQI o co najmniej 4 punkty, w porównaniu z grupą kontrolną (OR=3,00; 95%CI: 2,24; 4,00; p<0,001).

Zestawienie wyników z badań DELTA 1, DELTA 2 i przeprowadzonej metaanalizy przedstawiono w Tab. 107.

Tab. 107. Podsumowanie skuteczności delgocytynibu z BSC w badaniach DELTA 1 i DELTA 2^{##}.

Punkt końcowy	Czas obserwacji	DELTA 1	DELTA 2	Metaanaliza - wynik
<i>Pierwszorzędowy punkt końcowy</i>				
Skuteczność leczenia wg IGA-CHE	16 tygodni	2,24 (1,25; 4,01) p=0,007	5,52 (2,85; 10,66) p<0,001	3,47 (1,43; 8,42) p=0,006
<i>Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe</i>				
Skuteczność leczenia wg IGA-CHE	8 tygodni	2,51 (1,43; 4,43) p=0,001	4,57 (2,56; 8,19) p<0,001	3,38 (1,88; 6,07) p<0,001
Skuteczność leczenia wg IGA-CHE	4 tygodnie	3,50 (1,62; 7,57) p=0,002	1,93 (1,01; 3,70) p=0,046	2,53 (1,55; 4,14) p<0,001
Redukcja wyniku ogólnego w skali HESD o ≥ 4 punkty	16 tygodni	2,78 (1,81; 4,27) p<0,001	3,03 (1,93; 4,75) p<0,001	2,90 (2,13; 3,95) p<0,001
Redukcja wyniku ogólnego w skali HESD o ≥ 4 punkty	8 tygodni	3,16 (1,97; 5,07) p<0,001	4,20 (2,47; 7,16) p<0,001	3,60 (2,53; 5,13) p<0,001
Redukcja wyniku ogólnego w skali HESD o ≥ 4 punkty	4 tygodnie	3,71 (2,09; 6,57) p<0,001	3,48 (1,90; 6,38) p<0,001	3,60 (2,38; 5,46) p<0,001
Redukcja świądu w skali HESD o ≥ 4 punkty	16 tygodni	2,98 (1,94; 4,57) p<0,001	3,61 (2,30; 5,68) p<0,001	3,27 (2,39; 4,45) p<0,001

Punkt końcowy	Czas obserwacji	DELTA 1	DELTA 2	Metaanaliza - wynik
Redukcja świądu w skali HESD o ≥ 4 punkty	8 tygodni	2,69 (1,74; 4,15) p<0,001	4,73 (2,83; 7,90) p<0,001	3,50 (2,01; 6,10) p<0,001
Redukcja świądu w skali HESD o ≥ 4 punkty	4 tygodnie	3,51 (2,04; 6,05) p<0,001	3,15 (1,84; 5,40) p<0,001	3,33 (2,27; 4,88) p<0,001
Redukcja świądu w skali HESD o ≥ 4 punkty	2 tygodnie	2,77 (1,36; 5,61) p=0,005	2,17 (1,05; 4,47) p=0,035	2,46 (1,49; 4,08); p<0,001
Redukcja bólu w skali HESD o ≥ 4 punkty	16 tygodni	2,55 (1,66; 3,90) p<0,001	3,23 (2,05; 5,09) p<0,001	2,85 (2,09; 3,89) p<0,001
Redukcja bólu w skali HESD o ≥ 4 punkty	8 tygodni	3,00 (1,91; 4,71) p<0,001	4,98 (2,89; 8,61) p<0,001	3,74 (2,65; 5,29) p<0,001
Redukcja bólu w skali HESD o ≥ 4 punkty	4 tygodnie	3,02 (1,81; 5,05) p<0,001	3,77 (2,09; 6,79) p<0,001	3,34 (2,27; 4,91) p<0,001
Poprawa wskaźnika HECSI o $\geq 90\%$	16 tygodni	2,98 (1,76; 5,03) p<0,001	4,65 (2,56; 8,46) p<0,001	3,66 (2,47; 5,42) p<0,001
Poprawa wskaźnika HECSI o $\geq 75\%$	16 tygodni	3,16 (2,07; 4,83) p<0,001	4,40 (2,78; 6,96) p<0,001	3,69 (2,71; 5,04) p<0,001
Poprawa wskaźnika HECSI o $\geq 75\%$	8 tygodni	2,87 (1,90; 4,35) p<0,001	4,21 (2,68; 6,60) p<0,001	3,44 (2,53; 4,66) p<0,001
Procentowa zmiana wyniku HECSI	16 tygodni	-35,2 (-46,7; -23,8) p<0,001	-45,5 (-56,4; -34,6) p<0,001	-40,73 (-48,61; - 32,84) p<0,001
Zmiana wyniku DLQI	16 tygodni	-3,6 (-4,7; -2,6) p<0,001	-3,9 (-5,0; -2,8) p<0,001	-3,78 (-4,53; -3,04) p<0,001
Zmiana wyniku HESD	16 tygodni	-1,7 (-2,2; -1,2) p<0,001	-1,9 (-2,4; -1,4) p<0,001	-1,75 (-2,06; -1,44) p<0,001
Zmiana wyniku świądu wg HESD	16 tygodni	-1,7 (-2,3; -1,2) p<0,001	-2,0 (-2,5; -1,4) p<0,001	-1,85 (-2,24; -1,46) p<0,001
Zmiana wyniku bólu wg HESD	16 tygodni	-1,6 (-2,1; -1,0) p<0,001	-2,0 (-2,6; -1,5) p<0,001	-1,80 (-2,19; -1,41) p<0,001
Zmiana wyniku HEIS	16 tygodni	-0,6 (-0,8; -0,5) p<0,001	-0,8 (-1,0; -0,6) p<0,001	-0,75 (-0,95; -0,55) p<0,001
Zmiana wyniku HEIS PDAL	16 tygodni	-0,6 (-0,8; -0,4) p<0,001	-0,8 (-1,0; -0,6) p<0,001	-0,70 (-0,90; -0,50) p<0,001
Redukcja wyniku DLQI o ≥ 4 punkty	16 tygodni	2,91 (1,93; 4,40) p<0,001	3,09 (2,06; 4,63) p<0,001	3,00 (2,24; 4,00) p<0,001

* Wyniki zaprezentowane jako OR lub MD;
#podłoże kremowe bez substancji czynnej w analizie klinicznej traktowane jest jako reprezentacja BSC (komparator zgodny z przyjętym PICO).

W jednoramiennym badaniu DELTA 3, obejmującym dłuższy okres obserwacji, skuteczność leczenia oceniana za pomocą skali IGA-CHE w 36. tygodniu stanowiła drugorzędowy punkt końcowy. Wśród pacjentów wcześniej leczonych delgocytynibem odsetek osób osiągających sukces terapeutyczny pozostawał stabilny do 36. tygodnia i wynosił 30,0%. Z kolei u pacjentów, którzy w badaniach pierwotnych otrzymywali BSC (w badaniach klinicznych DELTA 1 i DELTA 2 odpowiadało to podłożu kremowemu bez substancji czynnej), początkowy odsetek odpowiedzi był niższy (9,1%), jednak stopniowo wzrastał, osiągając w 36. tygodniu poziom porównywalny z grupą aktywnie leczoną (29,5%). Wyniki te wskazują na utrzymywanie się

porównywalnej skuteczności leczenia w długim okresie, niezależnie od wcześniejszego schematu terapii.

Drugorzędowymi punktami końcowymi badania DELTA 3 była również ocena odpowiedzi HECSI-90 oraz HECSI-75 w 36. tygodniu obserwacji. Odsetek pacjentów osiągających te poziomy poprawy pozostawał stabilny w grupie wcześniej leczonej delgocytynibem oraz stopniowo wzrastał wśród pacjentów pierwotnie otrzymujących BSC.

Analiza odpowiedzi według skali IGA-CHE wykazała, że wśród pacjentów, którzy uzyskali remisję w badaniach DELTA 1 oraz DELTA 2 i rozpoczęli DELTA 3 z wynikiem 0/1, większość wznowiła leczenie po przerwie, a mediana czasu do ponownej odpowiedzi wynosiła 8 tygodni. Do końca obserwacji ponowną remisję osiągnęło 80,7% pacjentów. Z kolei wśród osób bez wcześniejszej odpowiedzi, co najmniej jednorazową poprawę do poziomu IGA-CHE 0/1 uzyskało 48,1% pacjentów wcześniej leczonych delgocytynibem oraz 54,4% pacjentów z grupy wcześniejszego BSC.

Długoterminowa analiza wskaźnika HECSI wykazała, że u pacjentów wcześniej leczonych delgocytynibem lub BSC obserwowano stopniowe zmniejszanie się wartości HECSI w ciągu pierwszych 16 tygodni leczenia, a następnie stabilizację wyników do 36. tygodnia obserwacji.

Bezpieczeństwo delgocytynibu w porównaniu z BSC (analiza bezpośrednia)

Skumulowane wyniki bezpieczeństwa z badań DELTA 1 i DELTA 2 opisano na podstawie wyników przedstawionych w publikacji Bauer 2025. Wyniki bezpieczeństwa z przedłużonego okresu obserwacji opisano na podstawie publikacji Gooderham 2025. W badaniach DELTA 1 i DELTA 2 porównywano delgocytynib z podłożem kremowym bez substancji czynnej (BSC), z kolei badanie DELTA 3 miało charakter jednoramienny i obejmowało wyłącznie leczenie delgocytynibem. W analizach DELTA 3 wyniki przedstawiano w zależności od rodzaju wcześniejszego leczenia w badaniach DELTA 1 i DELTA 2. Leczenie delgocytynibem wiązało się z mniejszą częstością występowania zdarzeń niepożądanych.

W badaniach DELTA 1, DELTA 2 i DELTA 3 odnotowywano następujące zdarzenia niepożądane: zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane w zależności od stopnia nasilenia, zdarzenia niepożądane prawdopodobnie lub potencjalnie związane z leczeniem, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia. W badaniu DELTA 3 oceniano również zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania.

Aby szerzej omówić bezpieczeństwo stosowania delgocytynibu przedstawiono również wyniki oceny miejscowej tolerancji leczenia dokonywanej przez pacjentów i badaczy.

W badaniach DELTA 1, DELTA 2 i DELTA 3 oceniano także zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu. W badaniach DELTA 1 i DELTA 2 żaden zgon nie został odnotowany, a w badaniu DELTA 3 odnotowano 3 (0,4%) przypadki. Nie zostały one powiązane ze stosowanym leczeniem, w związku z czym nie omówiono wyników dla tego punktu końcowego w analizie klinicznej.

Wśród zdarzeń niepożądanych ogółem, najczęściej odnotowywano COVID-19 i zapalenie nosogardła. Skumulowana analiza badań DELTA 1 i DELTA 2 wykazała **istotnie statystycznie**

mniejsze ryzyko zapalenia skóry rąk w grupie delgocytynibu w porównaniu z BSC (RR=0,15; 95%CI: 0,05; 0,47; p=0,001). W badaniu DELTA 3 stwierdzono **istotnie statystycznie niższe ryzyko wyprysku u pacjentów wcześniej leczonych delgocytynibem w porównaniu z osobami wcześniej otrzymującymi BSC** (RR=0,22; 95%CI: 0,09; 0,53; p=0,001).

Częstość ciężkich zdarzeń niepożądanych była porównywalna pomiędzy grupami w DELTA 1 i DELTA 2 (1,7% vs 1,9%). W długoterminowej obserwacji w DELTA 3 co najmniej jedno ciężkie zdarzenie niepożądane wystąpiło u 3,4% pacjentów wcześniej leczonych delgocytynibem oraz u 3,3% pacjentów wcześniej otrzymujących BSC. We wszystkich badaniach dominowały zdarzenia o nasileniu łagodnym, bez istotnych różnic pomiędzy analizowanymi podgrupami.

W badaniu DELTA 1 leczenie delgocytynibem wiązało się z **istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia zdarzeń prawdopodobnie lub potencjalnie związanych z leczeniem w porównaniu z BSC** (RR=0,46; 95%CI: 0,21; 0,99; p=0,046). W analizie skumulowanej nie wykazano istotnych różnic. W badaniu DELTA 3 **wcześniejsze leczenie delgocytynibem wiązało się z istotnie statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia takich zdarzeń w porównaniu z wcześniejszą grupą kontrolną** (RR=0,34; 95%CI: 0,16; 0,72; p=0,005).

W badaniach DELTA 1 i DELTA 2 Zdarzenia niepożądane, które prowadziły do przerwania leczenia **istotnie statystycznie częściej występowały u pacjentów wcześniej otrzymujących BSC** (RR=0,14; 95%CI: 0,04; 0,49; p=0,002). W odniesieniu do dłuższego czasu obserwacji wcześniejsze leczenie delgocytynibem wiązało się z **istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia** jakiegokolwiek AE prowadzącego do przerwania leczenia (RR=0,17; 95%CI: 0,03; 0,88; p=0,035).

W badaniu DELTA 3 rozważano wystąpienie następujących zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania: wyprysk opryszczkowy, zakrzepica żył głębokich i zatorowość płucna. W trakcie trwania badania o przedłużonym czasie obserwacji odnotowano wyłącznie wystąpienie wyprysku opryszczkowego.

Zgodnie z oceną pacjentów dotyczącą miejscowej tolerancji leczenia, badany produkt leczniczy był dobrze tolerowany, a w obu ramionach leczenia obserwowano stopniową poprawę wyników tolerancji w trakcie 16-tygodniowego okresu terapii. Od 1. tygodnia leczenia i w kolejnych punktach czasowych wyższy odsetek pacjentów zgłaszał brak lub jedynie łagodne problemy z tolerancją miejscową (największe nasilenie pieczenia lub klucia oceniane jako brak lub łagodne) w grupie stosującej krem z delgocytynibem (79-80%) w porównaniu z grupą BSC (70-74%). Jedyny wyjątek stanowiło badanie DELTA 2 w 16. tygodniu, w którym odsetek pacjentów z dobrą tolerancją był podobny w grupie delgocytynibu oraz w grupie kontrolnej (po 98%). W badaniu DELTA 3 odsetek pacjentów z dobrą tolerancją wzrastał z 83,9% w 1. tygodniu do 90,2% w 36. tygodniu.

Zgodnie z oceną badaczy krem z delgocytynibem był dobrze tolerowany we wszystkich badaniach, a testy płatkowe nie wykazały przypadków alergii kontaktowej.

W badaniu DELTA 3 zdarzenia niepożądane analizowano również z uwzględnieniem ich następstw klinicznych (tj. wyniku końcowego zdarzenia) oraz działań podejmowanych w związku z ich wystąpieniem, takich jak modyfikacja dawki lub przerwanie leczenia. Wśród powyższych zdarzeń niepożądanych odnotowano **istotnie statystycznie mniejsze ryzyko zaprzestania leczenia** wśród pacjentów, którzy wcześniej przyjmowali delgocytynib (RR=0,17; 95%CI: 0,03; 0,88; p=0,035).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[illegible]

6.3 Wyniki innych analiz

6.3.1 Metaanalizy i przeglądy systematyczne

Do dnia 23.01.2026 nie odnaleziono pełnotekstowych przeglądów systematycznych i metaanaliz dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa delgocytynibu w porównaniu z BSC lub z fotokemioterapią PUVA w leczeniu przewlekłego wyprysku rąk o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono plakat: Pulleyblank 2025, którego celem było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa delgocytynibu, alitretynoiny oraz terapii PUVA wśród pacjentów z przewlekłym wypryskiem rąk o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego.

6.3.1.1 Pulleyblank 2025

Publikacja Pulleyblank 2025 miała na celu przeprowadzenie metaanalizy sieciowej oceniającej skuteczność i bezpieczeństwo terapii stosowanych w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego przewlekłego wyprysku rąk u pacjentów, którzy nie uzyskali wystarczającej odpowiedzi na leczenie miejscowymi kortykosteroidami lub u których ich stosowanie było niewskazane. Publikacja opiera się na wynikach metaanalizy przedstawionej w części głównej analizy klinicznej.

W ramach badania przeprowadzono systematyczny przegląd literatury obejmujący randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo interwencji w populacji docelowej. Przegląd literatury zrealizowano w październiku 2024 r. Na jego podstawie do analizy włączono siedem badań klinicznych (Tab. 112).

Analizę skuteczności przeprowadzono dla dwóch punktów końcowych: odsetka pacjentów osiągających wynik 0 lub 1 w skali IGA-CHE/PGA oraz odsetka pacjentów uzyskujących co najmniej 90% poprawę w skali HECSI (HECSI-90) w 12. tygodniu leczenia. Wyniki dotyczące punktu końcowego HECSI-90 nie zostały uwzględnione w dalszej dyskusji, ponieważ nie do-

starczyły informacji umożliwiające ocenę porównania skuteczności delgocytynibu względem terapii PUVA. Ocenę bezpieczeństwa oparto na częstości przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych.

Do estymacji względnych efektów terapeutycznych zastosowano bayesowskie modele sieciowej metaanalizy. Oceniono modele z efektami stałymi i losowymi, przy czym ze względu na ograniczoną liczbę badań oraz niewielką gęstość sieci dowodów za najbardziej adekwatne uznano modele z efektami stałymi.

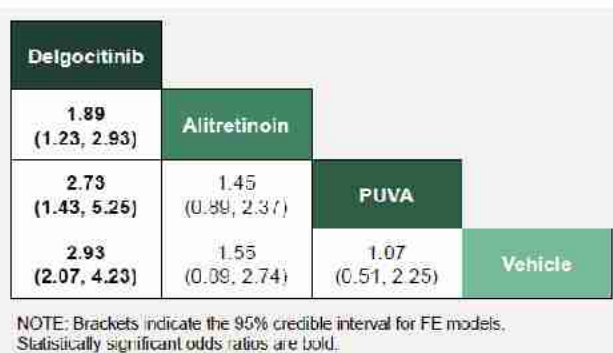
Tab. 112. Charakterystyka badań włączonych do metaanalizy sieciowej.

Badanie	Interwencja i komparator	IGA-CHE/PGA 0/1	AE prowadzące do przerwania leczenia
DELTA 1	Delgocytynib vs podłoże kremowe bez dodatku substancji czynnej	12/16	16
DELTA 2	Delgocytynib vs podłoże kremowe bez dodatku substancji czynnej	12/16	16
Worm 2022	Delgocytynib vs podłoże kremowe bez dodatku substancji czynnej	12/16	16
DELTA FORCE (S)	Delgocytynib vs alitretynoina	12	24
BACH (S)	Alitretynoina vs placebo	NR	24
HANDEL (S)	Alitretynoina vs placebo	NR	24
ALPHA (S)	Alitretynoina vs PUVA	12	24

* 12/16/24 wskazują tygodnie, w których raportowano ocenę punktu końcowego.
NR – nie zgłoszono (ang. *not reported*). S – badanie obejmowało wyłącznie pacjentów z ciężkim przebiegiem choroby.

Wyniki analizy wykazały, że stosowanie delgocytynibu wiązało się z istotnie statystycznie wyższym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi klinicznej ocenianej w skali IGA-CHE/PGA 0/1 w porównaniu z terapią PUVA oraz podłożem kremowym bez dodatku substancji czynnej (Ryc. 63).

Ryc. 63. Mediana OR dla IGA-CHE/PGA 0/1 w 12. tygodniu (Pulleyblank 2025).



W zakresie bezpieczeństwa wykazano, że pacjenci leczeni delgocytynibem rzadziej przerywali terapię z powodu zdarzeń niepożądanych w porównaniu z terapią PUVA oraz podłożem kremowym bez dodatku substancji czynnej (Ryc. 64).

Ryc. 64. Mediana OR dla zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia (Pulley-blank 2025).

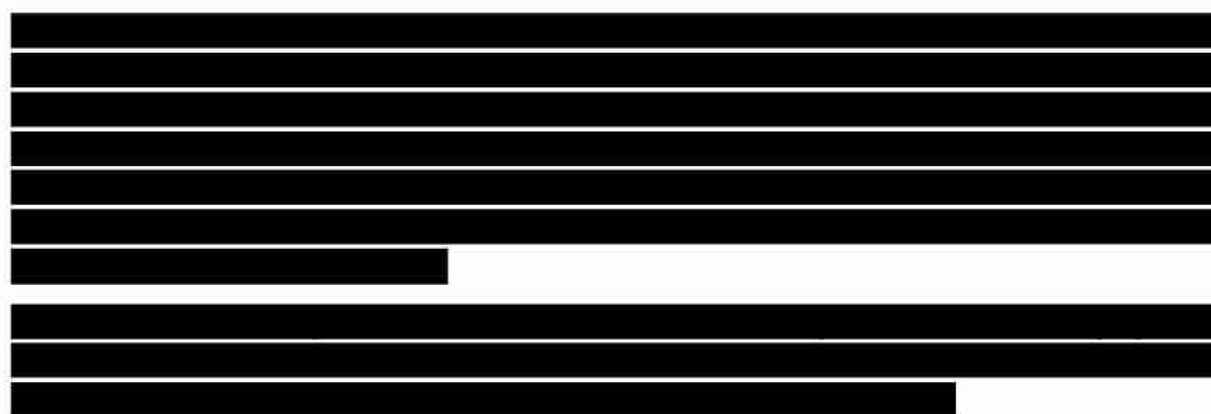
Delgocytinib			
0.07 (0.02, 0.17)	Alitretinoin		
0.07 (0.02, 0.25)	1.01 (0.40, 2.53)	PUVA	
0.15 (0.05, 0.36)	2.16 (1.38, 3.49)	2.18 (0.77, 6.03)	Placebo/ Vehicle

NOTE: Brackets indicate the 95% credible interval for FE models.
Statistically significant odds ratios are bold.

7 Wnioski

W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym wykazano, że zastosowanie delgocytynibu u pacjentów z umiarkowanym bądź ciężkim przewlekłym wypryskiem rąk wiąże się ze statystycznie istotną poprawą nasilenia zmian chorobowych, ocenianą za pomocą skali IGA-CHE, wyrażoną wyższym odsetkiem pacjentów osiągających sukces terapeutyczny, przy czym przewaga nad grupą kontrolną była widoczna od 4. tygodnia terapii i utrzymywała się do 16. tygodnia leczenia. Ponadto leczenie delgocytynibem prowadziło do istotnego zmniejszenia nasilenia objawów choroby, w tym świądu i bólu, ocenianych za pomocą skali HESD. Zastosowanie delgocytynibu wiązało się również z istotną statystycznie poprawą nasilenia i rozległości zmian skórnych rąk, ocenianych wskaźnikiem HECSI, zarówno w zakresie osiągania wysokich progów odpowiedzi klinicznej (HECSI-75 i HECSI-90) jak i średniej procentowej redukcji nasilenia zmian w porównaniu z grupą kontrolną. Dodatkowo terapia delgocytynibem istotnie poprawiała jakość życia pacjentów mierzoną wskaźnikiem DLQI. Wyniki badań wskazują także na utrzymywanie się efektu terapeutycznego po dłuższym czasie obserwacji oraz możliwość ponownego uzyskania odpowiedzi klinicznej po przerwie w terapii.

Profil bezpieczeństwa leczenia delgocytynibem był możliwy do kontrolowania. W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym wykazano, że stosowanie delgocytynibu u pacjentów z umiarkowanym bądź ciężkim przewlekłym wypryskiem rąk charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa i tolerancji. Leczenie delgocytynibem wiązało się z mniejszą częstością występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, w tym istotnie statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia zapalenia skóry rąk i wyprysku, zarówno w krótkoterminowej analizie jak i w dłuższym okresie obserwacji. Częstość ciężkich zdarzeń niepożądanych była niska i porównywalna pomiędzy analizowanymi grupami. Wśród odnotowywanych zdarzeń dominowały zdarzenia o nasileniu łagodnym, bez istotnych różnic pomiędzy analizowanymi populacjami. Ponadto leczenie delgocytynibem wiązało się z mniejszym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie lub potencjalnie związanych z leczeniem oraz z istotnie statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia zdarzeń prowadzących do przerwania terapii, zarówno w analizie krótkoterminowej jak i długoterminowej.



Włączenie delgocytynibu do praktyki klinicznej jako kolejnej opcji terapeutycznej w leczeniu umiarkowanego i ciężkiego przewlekłego wyprysku rąk u pacjentów, u których miejscowo stosowane kortykosteroidy nie zapewniają wystarczającej skuteczności lub nie mogą być stosowane, poszerza dostępne możliwości leczenia w tej populacji oraz umożliwia indywidualizację terapii w zależności od potrzeb pacjentów.

8 Aneks

8.1 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych

Tab. 113. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa delgocytynibu w leczeniu przewlekłego wyprysku rąk o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim w bazie Medline (PubMed) na dzień 23.01.2026.

1.	Hand Dermatitis [MeSH Terms]	6 587
2.	Eczema [Text Word]	27 711
3.	Hand eczema [Text Word]	1 564
4.	Hand dermatitis [Text Word]	817
5.	Chronic hand eczema [Text Word]	373
6.	Chronic hand dermatitis [Text Word]	81
7.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	32 392
8.	chronic* [Text Word]	1 874 590
9.	persistent* [Text Word]	365 579
10.	#8 OR #9	2 183 487
11.	moderate* [Text Word]	851 056
12.	severe* [Text Word]	1 547 125
13.	moderate to severe [Text Word]	63 962
14.	#11 OR #12 OR #13	2 188 825
15.	#7 AND #10 AND #14	1 107
16.	Delgocitinib [Supplementary Concept]	47
17.	Delgocitinib [Text Word]	138
18.	JTE-052 [Text Word]	13
19.	JTE052 [Text Word]	9
20.	JTE 052[Text Word]	13
21.	Anzupgo [Text Word]	5
22.	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	142
23.	#15 AND #14	26

Tab. 114. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa delgocytynibu w leczeniu przewlekłego wyprysku rąk o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim w bazie Embase na dzień 23.01.2026.

1.	'hand dermatitis'/exp	87
2.	'eczema':ti,kw,ab	37 127
3.	'hand eczema':ti,kw,ab	2 537
4.	'hand dermatitis':ti,kw,ab	1 325
5.	'chronic hand eczema':ti,kw,ab	665
6.	'chronic hand dermatitis':ti,kw,ab	134
7.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	38 104
8.	'chronic':ti,kw,ab	2 512 736
9.	'persistent':ti,kw,ab	528 376
10.	#8 OR #9	2 954 011

11.	'moderate':ti,kw,ab	1 240 211
12.	'severe':ti,kw,ab	2 286 589
13.	'moderate to severe':ti,kw,ab	116 207
14.	#11 OR #12 OR #13	3 150 707
15.	#7 AND #10 AND #14	2 543
16.	'delgocitinib'/exp	425
17.	'delgocitinib':ti,kw,ab	194
18.	'jte-052':ti,kw,ab	16
19.	'jte052':ti,kw,ab	16
20.	'jte 052':ti,kw,ab	16
21.	'anzupgo':ti,kw,ab	4
22.	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	436
23.	#15 AND #22	56

Tab. 115. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa delgocytynibu w leczeniu przewlekłego wyprysku rąk o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim w bazie Cochrane na dzień 23.01.2026.

1.	MeSH descriptor: [Hand Dermatitis] explode all trees	0
2.	(eczema):ti,ab,kw	5 701
3.	(hand eczema):ti,ab,kw	455
4.	(hand dermatitis):ti,ab,kw	521
5.	(chronic hand eczema):ti,ab,kw	213
6.	(chronic hand dermatitis):ti,ab,kw	124
7.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	6 004
8.	(chronic*):ti,ab,kw	209 540
9.	(persistent*):ti,ab,kw	31 956
10.	#8 OR #9	235 457
11.	(moderate*):ti,ab,kw	158 835
12.	(severe*):ti,ab,kw	162 761
13.	(moderate to severe):ti,ab,kw	55 670
14.	#11 OR #12 OR #13	260 304
15.	#7 AND #10 AND #14	553
16.	MeSH descriptor: [delgocitinib] explode all trees	0
17.	(delgocitinib):ti,ab,kw	69
18.	(JTE-052):ti,ab,kw	9
19.	(JTE052):ti,ab,kw	3
20.	(JTE 052):ti,ab,kw	9
21.	(anzupgo):ti,ab,kw	1
22.	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	73
23.	#15 AND #22	35

8.2 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych komparatora

Tab. 116. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa PUVA w leczeniu przewlekłego wyprysku rąk o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim w bazie Medline (PubMed) na dzień 23.01.2026.

1.	Hand Dermatitis [MeSH Terms]	6 587
2.	Eczema [Text Word]	27 711
3.	Hand eczema [Text Word]	1 564
4.	Hand dermatitis [Text Word]	817
5.	Chronic hand eczema [Text Word]	373
6.	Chronic hand dermatitis [Text Word]	81
7.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	32 392
8.	chronic* [Text Word]	1 874 590
9.	persistent* [Text Word]	365 579
10.	#8 OR #9	2 183 487
11.	moderate* [Text Word]	851 056
12.	severe* [Text Word]	1 547 125
13.	moderate to severe [Text Word]	63 962
14.	#11 OR #12 OR #13	2 188 825
15.	#7 AND #10 AND #14	1 107
16.	PUVA[Supplementary Concept] - Schema: all	0
17.	PUVA[Supplementary Concept]	0
18.	PUVA [Text Word]	4 785
19.	Psoralen [Text Word]	3 928
20.	UV-A [Text Word]	3 582
21.	UVA[Text Word]	13 398
22.	UV A [Text Word]	3 582
23.	#20 OR #21 OR #22	13 871
24.	#20 AND #24	1 048
25.	Phototherapy [Text Word]	21 596
26.	#16 OR #17 OR #18 OR #24 OR #25	25,848
27.	#15 AND #26	70
28.	randomized controlled trial [Publication Type]	653,521
29.	controlled clinical trial [Publication Type]	744,373
30.	randomized [tw]	1,181,164
31.	drug therapy [tw]	2,981,275
32.	randomly [tw]	479,906
33.	trial [tw]	1,585,247
34.	groups [tw]	3,101,072
35.	#28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34	6,915,949
36.	#27 AND #35	48

Tab. 117. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa PUVA w leczeniu przewlekłego wyprysku rąk o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim w bazie Embase na dzień 23.01.2026.

1.	'hand dermatitis'/exp	87
2.	'eczema'/exp	37 127
3.	'hand eczema':ti,kw,ab	2 537
4.	'hand dermatitis':ti,kw,ab	1 325
5.	'chronic hand eczema':ti,kw,ab	665
6.	'chronic hand dermatitis':ti,kw,ab	134
7.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	38 104
8.	'chronic':ti,kw,ab	2 512 736
9.	'persistent':ti,kw,ab	528 376
10.	#8 OR #9	2 954 011
11.	'moderate':ti,kw,ab	1 240 211
12.	'severe':ti,kw,ab	2 286 589
13.	'moderate to severe':ti,kw,ab	116 207
14.	#11 OR #12 OR #13	3 150 707
15.	#7 AND #10 AND #14	2 543
16.	'PUVA'/exp	10 693
17.	'PUVA':ti,kw,ab	4 942
18.	'UVA':ti,kw,ab	19 082
19.	'UV-A':ti,kw,ab	4 217
20.	'UV A':ti,kw,ab	4 135
21.	#18 OR #19 OR #20	19 591
22.	'psoralen':ti,kw,ab	5 113
23.	#21 AND #22	1 409
24.	'phototherapy':ti,kw,ab	19 364
25.	#16 OR #17 OR #23 OR #24	30 005
26.	#15 AND #25	159
27.	#26 AND ('controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'randomized controlled trial'/de)	49
28.	#27 AND [embase]/lim	39

Tab. 118. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa PUVA w leczeniu przewlekłego wyprysku rąk o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim w bazie Cochrane na dzień 23.01.2026.

1.	MeSH descriptor: [Hand Dermatitis] explode all trees	0
2.	(eczema):ti,ab,kw	5 701
3.	(hand eczema):ti,ab,kw	455
4.	(hand dermatitis):ti,ab,kw	521
5.	(chronic hand eczema):ti,ab,kw	213
6.	(chronic hand dermatitis):ti,ab,kw	124
7.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	6 004
8.	(chronic*):ti,ab,kw	209 540
9.	(persistent*):ti,ab,kw	31 956
10.	#8 OR #9	235 457
11.	(moderate*):ti,ab,kw	158 835

12.	(severe*):ti,ab,kw	162 761
13.	(moderate to severe):ti,ab,kw	55 670
14.	#11 OR #12 OR #13	260 304
15.	#7 AND #10 AND #14	553
16.	MeSH descriptor: [PUVA] explode all trees	0
17.	(PUVA):ti,ab,kw	654
18.	(UV A):ti,ab,kw	2 446
19.	(UVA):ti,ab,kw	907
20.	(UV-A):ti,ab,kw	143
21.	#18 OR #19 OR #20	3 093
22.	(psoralen):ti,ab,kw	311
23.	#21 AND #22	154
24.	(phototherapy):ti,ab,kw	4 213
25.	#16 OR #17 OR #23 OR #24	4 706
26.	#15 AND #25	21
27.	#26 in Trials	18

8.3 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane

Tab. 119. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.

Bada- nie	Randomi- zacja	Ukrycie kodu ran- domizacji	Zasłepie- nie bada- czy i pa- cjentów	Zasłepienie oceny efektów	Niekom- pletne dane zaadreso- wane	Selektywne raportowa- nie	Inne źró- dła błę- dów

Legenda (Cochrane Handbook):

- Randomizacja
 - właściwa - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - niewłaściwa - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
 - poprawne - niskie ryzyko błędu systematycznego
 - niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Zasłepienie badaczy i pacjentów
 - badanie opisane jako zasłepione lub badanie niezasłepione, jednak brak za-
słepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego
 - badanie opisane jako niezasłepione; brak zasłepienia może mieć wpływ na
wyniki - wysokie ryzyko błędu systematycznego
 - brak danych na temat zasłepienia - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Zasłepienie oceny efektów

- opisane i właściwe - niskie ryzyko błędu systematycznego
- brak lub niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego
- brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Niekompletne dane zaadresowane
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $> 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego
 - brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Selekttywne raportowanie
 - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu - niskie ryzyko błędu systematycznego
 - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis - wysokie ryzyko błędu systematycznego
 - niewystarczające dane dla określenia czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Ogólna jakość
 - niskie ryzyko błędu systematycznego dla wszystkich kluczowych domen - potencjalny błąd z małym prawdopodobieństwem w poważny sposób wpłynie na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego
 - niejasne ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który poddaje w wątpliwość wyniki - nieznane ryzyko błędu
 - wysokie ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który w poważny sposób osłabia pewność wyników - wysokie ryzyko błędu

8.4 Kryteria Cook'a

Tab. 120. Ocena opracowań wtórnych wg kryteriów Cook'a (Cook 1997).

Kryteria Cook'a	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

8.5 Skala NICE dla badań jednoramiennych

Tab. 121. Ocena jakości badań jednoramiennych wg skali NICE (skala NICE).

Pytanie	
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?	
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?	
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	
5. Czy dane były gromadzone w sposób prospektywny?	
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?	
7. Czy opisano jasno wyniki badania?	
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?	
Podsumowanie wyników (za każdą odpowiedź twierdzącą przyznaje się 1 punkt, maksymalna liczba punktów wynosi 8)	/8

8.6 Zestawienie odrzuconych badań wtórnych

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Abdelhalim 2025	Abdelhalim A, Yilmaz O, Elshaikh Berair M, Torres T. Topical delgocitinib for the treatment of chronic hand eczema. J Dermatolog Treat. 2025;36(1):2479126.	Brak cech przeglądu systematycznego
Ho 2023	Ho JSS, Molin S. A Review of Existing and New Treatments for the Management of Hand Eczema. J Cutan Med Surg. 2023;27(5):493-503.	Brak cech przeglądu systematycznego
Pulleyblank 2025	Pulleyblank R, Eyben RV, Goncalvez-Bradley D, Langford B, Sawyer L. Comparative Efficacy and Safety of Delgocitinib, Alitretinoin, and PUVA in Patients With Moderate-to-Severe Chronic Hand Eczema: A Network Meta-Analysis. Value in Health. 2025;28(12):S52.	Abstrakt konferencyjny, opisany w dyskusji
Saeki 2024	Saeki H, Kanda N. Treatment of chronic hand eczema with topical anti-inflammatory drugs other than topical corticosteroids. Med. 2024;5(10):1203-5.	Brak cech przeglądu systematycznego

8.7 Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych

Kod badania	Referencja
Bauer 2024	Bauer A, Schuttelaar ML, Baranowski K, Plohberger U, Sørensen L, Worm M. 53696 Delgocitinib cream reduces itch and pain in adults with moderate to severe chronic hand eczema: pooled analyses of the Phase 3 DELTA-1 and -2 trials. 2024. p. AB174.
Bauer 2025	Bauer A, Schuttelaar ML, Baranowski K, Plohberger U, Sørensen L, Worm M. Delgocitinib Cream Reduces Itch and Pain in Moderate to Severe Chronic Hand Eczema: Phase 3 DELTA 1 and 2 Pooled Analyses. Dermatol Ther (Heidelb). 2025.
Bissonnette 2024	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

Kod badania	Referencja
	chronic hand eczema (DELTA 1 and DELTA 2): results from multicentre, randomised, controlled, double-blind, phase 3 trials. The Lancet. 2024;404(10451):461-73.
Gooderham 2025	Gooderham M, Molin S, Bissonnette R, Worm M, Crépy MN, Stingeni L, et al. Long-term safety and efficacy of delgocitinib cream for up to 52 weeks in adults with Chronic Hand Eczema: Results of the phase 3 open-label extension DELTA 3 trial following the DELTA 1 and 2 trials. J Am Acad Dermatol. 2025;93(1):95-103.
NCT04871711	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)
NCT04872101	Nct. Efficacy and Safety of Delgocitinib Cream in Adults With Moderate to Severe Chronic Hand Eczema (DELTA 2). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04872101 . 2021.
NCT04949841	Open-label Multi-site Extension Trial in Subjects Who Completed the DELTA 1 or DELTA 2 Trials (DELTA 3)
Schuttelaar 2024	Schuttelaar MLA, Bissonnette R, Worm M, Warren RB, Agner T, Gooderham M, et al. Efficacy and safety of delgocitinib cream in adults with moderate to severe chronic hand eczema: Pooled results of the Phase 3 DELTA-1 and -2 trials. Contact Dermatitis. 2024;91:86.

8.8 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Bauer 2023	Bauer A, Halling C, Korn S, Nyholm N. PCR41 The Impact of Moderate to Severe Chronic Hand Eczema and the Effect of Improved Clinical Symptoms on Work Productivity Loss: Data from the DELTA 1 and DELTA 2 Phase 3 Trials. Value in Health. 2023;26(12):S456.	Niewłaściwe punkty końcowe, abstrakt konferencyjny
Bissonnette 2025	Bissonnette R, Albreiki F, Ehst BD, Al Hammadi A, Schliepmann S, Yang B, et al. Summary of Research: 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. Am J Clin Dermatol. 2025.	Niewłaściwy typ badania, podsumowanie wyników z badania DELTA 1 i DELTA 2
Bissonnette 2025a	Bissonnette R, Albreiki F, Ehst BD, Al Hammadi A, Schliepmann S, Yang B, et al. Correction to: Summary of Research: 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. Am J Clin Dermatol. 2025.	Niewłaściwy typ badania, podsumowanie wyników z badania DELTA 1 i DELTA 2

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Bissonnette 2025b	Bissonnette R, Albreiki F, Ehst BD, Al Hammadi A, Schlie-mann S, Yang B, et al. Correction to: Summary of Research: 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 (American Journal of Clinical Dermatology, (2025), 10.1007/s40257-025-00974-4). American Journal of Clinical Dermatology. 2025.	Niewłaściwy typ badania, podsumowanie wyników z badania DELTA 1 i DELTA 2
Buhl 2022	Buhl T, Bauer A, Thyssen JP, Hagen BF, Agner T. Treatment with delgocitinib cream improves healthrelated quality of life (HRQoL) in patients with chronic hand eczema (CHE). Contact Dermatitis. 2022;86(SUPPL 1):67-8.	Niewłaściwa populacja - brak danych dla populacji o nasileniu od umiarkowa-nego do ciężkiego
Buhl 2025	Buhl T, Bauer A, Ehst BD, Thyssen JP, Hahn-Pedersen J, Ha-gen BF, et al. Health-Related Quality of Life in Chronic Hand Eczema in a Phase 2b Trial of Delgocitinib Cream. Dermatol Ther (Heidelb). 2025;15(5):1181-93.	Niewłaściwy typ badania - badanie fazy IIb
CN-02329060	Euctr IT. Efficacy and safety of delgocitinib cream in adults with moderate to severe chronic hand eczema. https://trialsearchwho.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002960-30-IT . 2021.	Brak wyników
Gooderham 2024	Gooderham M, Molin S, Bissonnette R, Worm M, Crépy MN, Stingeni L, et al. Long-term safety and efficacy of delgocitinib cream for up to 36 weeks in adults with chronic hand eczema: results of the phase 3 open-label extension DELTA-3 trial. British Journal of Dermatology. 2024;191:ii35-ii6.	Abstrakt konferencyjny, niedostarczający nowych informacji na temat bada-nia DELTA 3
Gooderham 2024a	Gooderham M, Thaçi D, Damgaard T, Madsen D, Soehoel A, Bissonnette R. 53695 Systemic exposure and safety profile of delgocitinib cream in adults with moderate to severe chronic hand eczema in the Phase 3 DELTA-2 trial. 2024. p. AB320.	Abstrakt konferencyjny, niedostarczający nowych informacji na temat bada-nia DELTA 2
Gooderham 2024b	Gooderham M, Thaçi D, Damgaard T, Madsen D, Soehoel A, Bissonnette R. Systemic exposure and safety profile of delgocitinib cream in adults with moderate to severe chronic hand eczema in the phase 3 DELTA-2 trial. British Journal of Dermatology. 2024;191:ii36-ii7.	Abstrakt konferencyjny, niedostarczający nowych informacji na temat bada-nia DELTA 2
NCT04871711a	Nct. Efficacy and Safety of Delgocitinib Cream in Adults With Moderate to Severe Chronic Hand Eczema. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04871711 . 2021.	Powtórzenie wyników - od-niesienie do strony clini-caltrials.gov
NCT04872101a	A Phase 3 Clinical Trial to Confirm Efficacy and Evaluate Safety of Twice-daily Delgocitinib Cream 20 mg/g Com-pared With Cream Vehicle for a 16-week Treatment Period in Adult Subjects With Moderate to Severe Chronic Hand Ec-zema (DELTA 2). 2021.	Powtórzenie wyników - od-niesienie do strony clini-caltrials.gov
NCT06004050	A Phase 3 Trial to Evaluate Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Twice-Daily Applications of Delgocitinib Cream 20 mg/g in Chinese Adults and Adolescents (12-17 Years of Age) With Moderate to Severe Chronic Hand Eczema. 2023.	Brak wyników dla popula-cji dorosłych
NL-OMON54950	NL O. A phase 3 clinical trial to confirm efficacy and evalu-ate safety of twice-daily delgocitinib cream 20 mg/g com-pared with cream vehicle for a 16-week treatment period in adult subjects with moderate to severe chronic hand ec-zema (DELTA 2). https://trialsearchwho-int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON54950 . 2021.	Brak wyników

8.9 Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych komparatorów

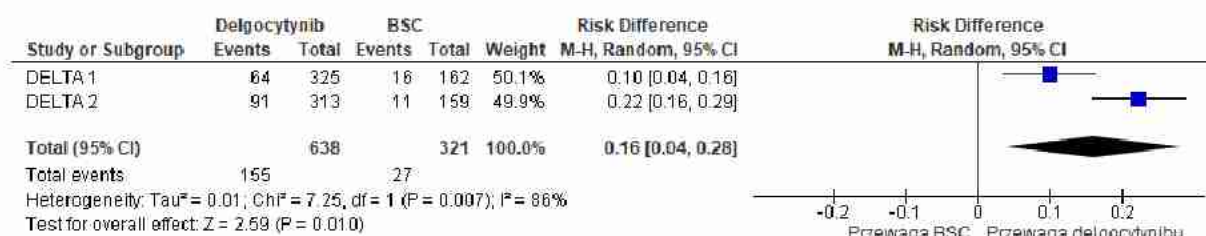
Kod badania	Referencja
Smith 2022	Smith IL, Gilberts R, Brown S, Fernandez C, Nixon J, Reynolds C, et al. Comparison of ALitretinoin with PUVA as the first-line treatment in patients with severe chronic HAnd eczema (ALPHA): study protocol for a randomised controlled trial. <i>BMJ Open</i> . 2022;12(2).
Wittmann 2024	Wittmann M, Smith IL, Brown ST, Berekméri A, Vargas-Palacios A, Sunderland L, et al. Alitretinoin versus phototherapy as the first-line treatment in adults with severe chronic hand eczema: the ALPHA RCT. <i>Health Technol Assess</i> 2024;28(59). https://doi.org/10.3310/TWQC0141

8.10 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Gritiyarangsang 1998	Gritiyarangsang P, Sukhum A, Tresukosol P, Kullavanijaya P. Topical PUVA therapy for chronic hand eczema. <i>J Dermatol</i> . 1998;25(5):299-301.	Komparator uniemożliwiający przeprowadzenie porównania z delgocytynibem
Isrctn 2015	Isrctn. Comparing treatments for severe chronic hand eczema. https://trialsearchwho.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN80206075 . 2015.	Brak wyników
Jensen 2012	Jensen L, Stensgaard A, Andersen KE. Psoralen plus ultraviolet A (PUVA) soaks and UVB TL01 treatment for chronic hand dermatoses. <i>Dermatology Reports</i> . 2012;4(1).	Komparator uniemożliwiający przeprowadzenie porównania z delgocytynibem
Musters 2021	Musters AH, Mashayekhi S, Harvey J, Axon E, Lax SJ, Flohr C, et al. Phototherapy for atopic eczema. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> . 2021;10(10):Cd013870.	Niewłaściwy typ badania
Patrizi 2017	Patrizi A, Raone B, Ravaioli GM. Safety and Efficacy of Phototherapy in the Management of Eczema. 2017. p. 319-31.	Niewłaściwy typ badania
Schempp 1997	Schempp CM, Müller H, Czech W, Schöpf E, Simon JC. Treatment of chronic palmoplantar eczema with local bath-PUVA therapy. <i>J Am Acad Dermatol</i> . 1997;36(5 Pt 1):733-7.	Komparator uniemożliwiający przeprowadzenie porównania z delgocytynibem
Wittmann 2023	Wittmann M, Smith I, Brown S, Berekméri A, Vargas-Palacios A, Sunderland L, et al. Comparison of alitretinoin vs. Psoralen plus ultraviolet A as first-line treatments for chronic severe hand eczema: Results from the ALPHA trial. <i>British Journal of Dermatology</i> . 2023;188:iv3-iv4.	Abstrakt konferencyjny badania ALPHA

8.11 Wykresy metaanaliz o heterogeniczności danych >75%

Ryc. 65. Metaanaliza skuteczności delgocytynibu w porównaniu z BSC: IGA-CHE w 16. tygodniu leczenia. Miara wyniku: różnica ryzyka (RD).



8.12 Przegląd systematyczny badań klinicznych komparatora

8.12.1 Metodyka

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem badań pierwotnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa fotochemioterapii PUVA w leczeniu przewlekłego wyprysku rąk o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego:

- MEDLINE (PubMed): do 23.01.2026 r.,
- EMBASE (EMBASE.com): do 23.01.2026 r.,
- Cochrane Library: do 23.01.2026 r.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień,
- rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu), w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych,
- wyszukiwarek internetowych.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza (■■■■), a następnie sprawdzona przez drugiego (■■■■). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (aneks 8.2). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej przez dwie osoby (■■■■).

Kryteria kwalifikacji badań, strategia ekstrakcji danych, metody oceny wiarygodności i użyteczności badań, metody syntezy danych oraz metody porównania pośredniego są zgodne z opisanymi w rozdziale 3.

8.12.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych

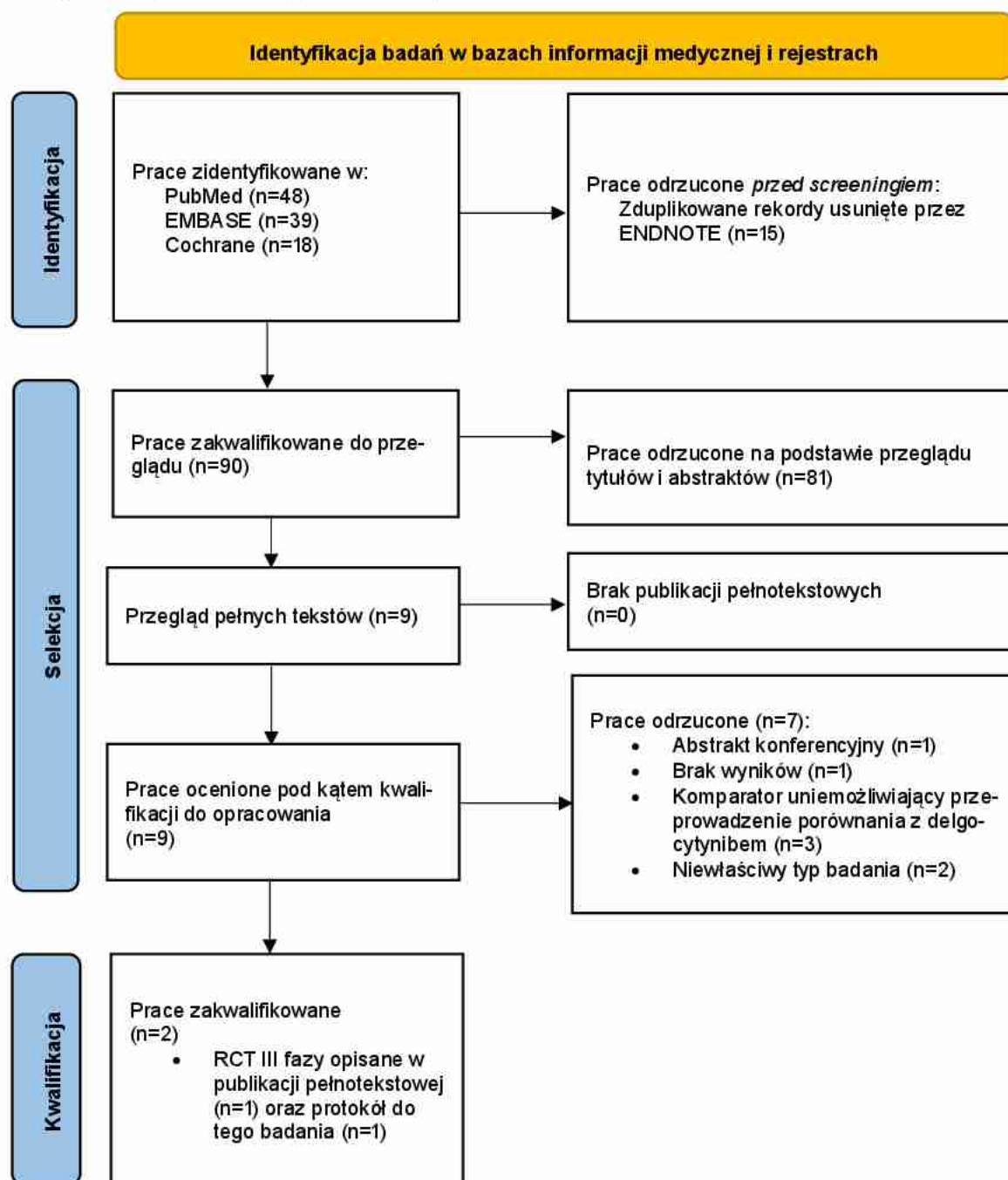
Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania badań dotyczących terapii PUVA w leczeniu przewlekłego wyprysku rąk o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego oceniono pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Wykluczano publikacje napisane w językach innych niż polski i angielski.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (■■■■■■). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. Pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej przez dwie osoby (■■■■■■).

Schemat kolejnych etapów wyszukiwania badań pierwotnych dotyczących terapii PUVA przedstawiono na Ryc. 66.

Do dnia 23.01.2026 r. zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej jedno badanie kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa terapii PUVA (ALPHA), które opisano w jednej publikacji pełnotekstowej (Wittmann 2023). Ponadto w trakcie przeglądu systematycznego zidentyfikowano protokół badania ALPHA (Smith 2022).

Ryc. 66. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i wtórnych włączonych do opracowania (PRISMA 2020).



8.12.3 Charakterystyka badania komparatora włączonego do analizy

8.12.3.1 Metodologia badania komparatora włączonego do analizy

Do przeglądu włączono jedno randomizowane badanie kliniczne - ALPHA. Było to wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane, równoległe, dwuramienne badanie kliniczne III fazy, porównujące alitretynoinę z fotochemioterapią kąpielową PUVA w leczeniu pacjentów z przewlekłym wypryskiem rąk o ciężkim nasileniu.

Pacjenci zakwalifikowani do badania zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do jednej z dwóch grup terapeutycznych. W zależności od przydziału otrzymywali alitretynoinę w dawce 30 mg raz na dobę, z możliwością zmniejszenia dawki do 10 mg w przypadku wystąpienia bólów głowy i ponownego zwiększenia do 30 mg po ustąpieniu objawów, lub fotochemioterapię kąpielową PUVA (Meladinine® 3 mg/l z promieniowaniem UVA, dwa razy w tygodniu) w 12-tygodniowej fazie leczenia interwencyjnego. Niezależnie od przydzielonego leczenia wszyscy pacjenci otrzymywali leczenie wspomagające, obejmujące miejscowe kortykosteroidy, emolienty oraz edukację pacjenta.

Pacjenci wykazujący częściową odpowiedź na leczenie w obu grupach mogli kontynuować przypisaną terapię przez maksymalnie kolejne 12 tygodni. Leczenie mogło zostać przerwane w okresie od 12. do 24. tygodnia, jeżeli pacjent osiągnął stan „czysty/prawie czysty” skóry albo jeśli stwierdzono u niego ciężkie nasilenie choroby. Wszyscy uczestnicy zakończyli leczenie najpóźniej do 24. tygodnia badania.

Pacjenci, u których wystąpił nawrót choroby, oraz pacjenci nieodpowiadający na leczenie, byli następnie leczeni zgodnie ze standardową praktyką kliniczną, według decyzji zespołu prowadzącego.

Łącznie 441 pacjentów zostało poddanych randomizacji. Spośród nich 220 (49,9%) przydzielono do grupy alitretynoiny, a 221 (50,1%) do grupy PUVA. W grupie alitretynoiny 201 (91,4%) pacjentów rozpoczęło leczenie w ciągu 7 dni od randomizacji, w porównaniu z 165 (74,7%) pacjentami w grupie PUVA. Łącznie 132 (29,9%) uczestników zostało wycofanych z badania, zrezygnowało z udziału lub utraciono z nimi kontakt, w tym 54 (24,5%) pacjentów w grupie alitretynoiny oraz 78 (35,3%) pacjentów w grupie PUVA.

Analizę skuteczności przeprowadzono w populacji ITT (ang. *intention-to-treat*), obejmującej wszystkich pacjentów losowo przydzielonych do grup leczenia, analizowanych zgodnie z przydziałem randomizacyjnym. Populację, w której oceniono bezpieczeństwo określono jako *safety population* i obejmowała wszystkich pacjentów, którzy zostali zarejestrowani do badania, niezależnie od przestrzegania protokołu.

Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa z badania ALPHA przedstawiono na podstawie jednej publikacji pełnotekstowej (Wittmann 2024). W badaniu zaplanowano jedną analizę pośrednią.

Charakterystykę badania ALPHA przedstawiono w Tab. 122 i Tab. 123.

Tab. 122. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa terapii PUVA w leczeniu przewlekłego wyprysku rąk o nasileniu ciężkim.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Metoda badania
ALPHA	31 centrów badawczych w Wielkiej Brytanii	441	52 tygodnie (po 24 tygodniach obserwacji następowało zakończenie leczenia)	Dorośli z przewlekłym wypryskiem rąk o nasileniu ciężkim	Alitretynoina (N=220)	Terapia PUVA (N=221)	132 (29,9%)	RCT, otwarte, faza III

Tab. 123. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa terapii PUVA w leczeniu przewlekłego wyprysku rąk o nasileniu ciężkim – cd.

Badanie	Podtyp badania*	Metody statystyczne	Uzasadnienie liczebności próby	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
ALPHA	II A	Opisanie	Tak	<i>superiority</i>	Skuteczność: ITT Bezpieczeństwo: <i>safety population</i>	University of Leeds
* wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne Oceny Technologii Medycznych z 2016 r.						

8.12.3.2 Wiarygodność zakwalifikowanego badania

Ocenę wiarygodności badania klinicznego ALPHA włączonego do przeglądu systematycznego, zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 roku, przeprowadzono wg procedury oceny ryzyka błędu systematycznego opisanej w *Cochrane Handbook*. W analizie brano pod uwagę następujące typy błędów: błąd selekcji, błąd związany z odmiennym traktowaniem pacjentów (błąd wykonania), błąd detekcji, błąd utraty, błąd raportowania.

Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego i jej podsumowanie dla randomizowanego badania klinicznego ALPHA przedstawione zostały odpowiednio w Tab. 124 i Tab. 125.

Badanie ALPHA było poprawnie zaprojektowaną randomizowaną próbą kliniczną, jednak charakteryzowało się wysokim ryzykiem błędu systematycznego w jednej domenie oraz nieznanym ryzykiem błędu w trzech domenach.

Wysokie ryzyko błędu systematycznego dotyczyło przede wszystkim braku zaślepienia uczestników i personelu badawczego, co było nieuniknione ze względu na zasadniczo odmienny charakter porównywanych interwencji (fotochemioterapia kąpielowa PUVA vs doustna alitretynoina). Otwarty charakter badania mógł wpływać na zachowania pacjentów, sposób zgłaszania objawów oraz decyzje kliniczne podejmowane w trakcie leczenia, zwiększając ryzyko błędu wykonania.

Nieznane ryzyko błędu systematycznego dotyczyło domeny ukrycia przydziału do grup leczenia, ponieważ w dostępnych publikacjach nie przedstawiono wystarczających informacji na temat procedur zapewniających skuteczne ukrycie randomizacji. Kolejne nieznane ryzyko odnosiło się do zaślepienia oceny efektów. Chociaż deklarowano udział oceniających nieznających przydziału do grup terapeutycznych oraz podejmowano działania mające na celu utrzymanie zaślepienia, otwarty charakter badania oraz wyraźne różnice pomiędzy interwencjami (leczenie doustne vs. fotochemioterapia) nie pozwalają całkowicie wykluczyć niezamierzonego ujawnienia przydziału terapeutycznego w trakcie wizyt kontrolnych. Ostatnie nieznane ryzyko błędu systematycznego dotyczyło domeny niekompletnych danych dotyczących wyników. Odnotowano wysoki odsetek braków danych (29,9%) oraz dysproporcję w odsetku przerwania leczenia pomiędzy grupami (40,9% vs 78,7%). Autorzy publikacji zastosowali wielokrotną imputację oraz przeprowadzili analizy wrażliwości, co ogranicza ryzyko błędu związanego z brakami danych. Jednak ze względu na skalę utraconych obserwacji zasadna jest ostrożna ocena tej domeny jako obciążonej nieznanym ryzykiem błędu systematycznego.

Tab. 124. Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Inne źródła błędów
ALPHA	Uczestnicy zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do otrzymywania alitretynoiny lub terapii PUVA. W badaniu ALPHA zastosowano centralną, komputerową randomizację z wykorzystaniem programu minimalizacyjnego z elementem losowym. Uwzględniono następujące czynniki równoważące: ośrodek prowadzący badanie, czas trwania choroby, kliniczny fenotyp wyprysku, obecność atopii, wynik w skali DLQI, typ skóry uczestnika.	Randomizacja przeprowadzona centralnie. Badanie otwarte. Lekarze i pacjenci byli świadomi przydziału do grup leczenia. Brak dodatkowych informacji.	Badanie było otwarte, ponieważ charakter interwencji (tabletki vs. fototerapia PUVA) uniemożliwiał zaślepienie zarówno pacjentów, jak i personelu medycznego. Uczestnicy oraz lekarze byli świadomi przydziału do grupy.	Oceny wyników w skali nasilenia HE dokonywał niezależny oceniający (pielęgniarka badawcza/dermatologiczna lub lekarz). Osoba ta nie posiadała wiedzy na temat losowego przydziału uczestników do grup terapeutycznych. W miarę możliwości ta sama osoba przeprowadzała wszystkie oceny danego uczestnika. Uczestnicy zostali poinformowani, aby nie ujawniać oceniającym, nieznającym przydziału do grup terapeutycznych, informacji dotyczących otrzymywanego leczenia, w celu zachowania zaślepienia badania.	Dla każdej z grup przedstawiono liczbę pacjentów, którzy przerwali leczenie. Odnotowano niezbilansowany odsetek przerwania leczenia między grupami (40,9% vs 78,7%). Pomimo wysokiego odsetka braków danych (29,9%) autorzy zastosowali wielokrotną imputację przy założeniu mechanizmu MAR, z uwzględnieniem zmiennych pomocniczych oraz przeprowadzili analizy wrażliwości.	Podano wyniki dla wszystkich raportowanych punktów końcowych.	Nie zidentyfikowano

Tab. 125. Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
ALPHA	niskie	nieznane	wysokie	nieznane	nieznane	niskie	wysokie ryzyko błędu systematycznego

8.12.3.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniu

Do badania ALPHA kwalifikowano dorosłych pacjentów z przewlekłym wypryskiem rąk o ciężkim nasileniu choroby, zdefiniowanym jako uzyskanie wyniku wskazującego na ciężkie nasilenie choroby w skali globalnej oceny lekarza (ang. *physician global assessment*, PGA) oraz brak odpowiedzi na leczenie silnymi miejscowymi kortykosteroidami stosowanymi przez co najmniej 4 tygodnie przed kwalifikacją do badania.

Ocena stopnia ciężkości choroby w skali PGA opiera się na nasileniu poszczególnych cech klinicznych oraz zakresie ich rozprzestrzenienia na ocenianym obszarze skóry. Skala ta ma charakter pięciostopniowy i obejmuje następujące kategorie: skóra czysta, prawie czysta, łagodne nasilenie, umiarkowane nasilenie oraz ciężkie nasilenie choroby (Pascoe 2015).

Z badania ALPHA wykluczano pacjentów z rozpoznaniem, klinicznie istotnym alergicznym kontaktowym zapaleniem skóry rąk, o ile nie podjęli oni odpowiednich i racjonalnych działań w celu unikania alergenu kontaktowego. Wykluczeniu podlegali również pacjenci chorujący na atopowe zapalenie skóry obejmujące więcej niż 10% powierzchni ciała (z wyłączeniem rąk). Ponadto do badania nie włączano pacjentów z chorobami skóry nasilającymi się pod wpływem światła słonecznego, tj. nietolerujących promieniowania UV (np. toczeń rumieniowaty, porfiria). Kolejnymi kryteriami wykluczenia było otrzymanie przez pacjentów fototerapii lub fotochemioterapii w okresie 3 miesięcy przed randomizacją, a także stosowanie w tym samym okresie ogólnoustrojowych pochodnych witaminy A lub innych ogólnoustrojowych leków immunosupresyjnych, takich jak metotreksat czy terapie biologiczne, w leczeniu przewlekłego wyprysku rąk.

Kryteria włączenia i wykluczenia z badania ALPHA przedstawiono w Tab. 126.

Tab. 126. Porównanie kryteriów włączenia i wykluczenia z poszczególnych badań pierwotnych zakwalifikowanych do analizy.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
ALPHA	- wiek ≥ 18 lat; - występowanie niekontrolowanego, ciężkiego CHE, zdefiniowanego jako spełnienie obu poniższych kryteriów: a) wynik w skali PGA wskazujący na ciężkie nasilenie choroby; b) oporność na leczenie silnymi miejscowymi kortykosteroidami przez okres ≥ 4 tygodni przed kwalifikacją do badania; - pisemna świadoma zgoda na udział w badaniu.	- podejrzenie zakażenia (grzybiczego, bakteryjnego lub wirusowego) jako przyczynę zapalenia skóry rąk; - klinicznie istotne alergiczne kontaktowe zapalenie skóry rąk (o ile nie podjęto odpowiednich działań w celu uniknięcia alergenu kontaktowego); - aktywne atopowe zapalenie skóry obejmujące $>10\%$ powierzchni ciała (z wyłączeniem rąk); - choroby skóry nasilające się pod wpływem światła słonecznego, tj. nietolerancja promieniowania UV (np. toczeń rumieniowaty, porfiria); - otrzymanie fototerapii lub fotochemioterapii w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją; - przyjmowanie ogólnoustrojowych pochodnych witaminy A lub innych ogólnoustrojowych leków immunosupresyjnych np. metotreksat lub leczenie biologiczne z powodu wyprysku rąk w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją; - przyjmowanie cyklosporyny A lub ogólnoustrojowych glikokortykosteroidów z powodu

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		wyprysku rąk w ciągu 1 tygodnia przed randomizacją; - leczenie miejscowymi inhibitorami kalcyneuryny w ciągu 1 tygodnia przed randomizacją; - jednoczesne otrzymywanie tetracykliny lub leków mogących wchodzić w interakcje lek-lek z alitretynoiną (np. inhibitor CYP3A4 - ketokonazol), których nie można odstawić lub zastąpić akceptowalną alternatywą; - jednoczesne otrzymywanie leków o istotnym działaniu fotouczulającym, jeżeli leczenie to nie może zostać przerwane na czas trwania interwencji ani zastąpione odpowiednią alternatywą; - rozpoznanie w wywiadzie czerniaka skóry lub nieczerniakowego raka skóry - w zależności od wywiadu, lokalizacji i „ciężkości” nowotworu, ocenianych na podstawie doświadczeń z rutynowej praktyki klinicznej; - wcześniejsze otrzymanie leczenia preparatami arsenu lub poddanie się działaniu promieniowania jonizującego w obszarze planowanego leczenia; - posiadanie niewydolności wątroby (aktywność aminotransferazy alaninowej i/lub asparaginianowej >2,5-krotność górnej granicy normy), znanej ciężkiej niewydolności nerek, niekontrolowanej hiperlipidemii (dotyczącej triglicerydów, cholesterolu i/lub cholesterolu LDL) lub niekontrolowanej niedoczynności tarczycy w okresie 12 tygodni przed randomizacją - kobieta w ciąży, karmiąca, planująca ciążę lub w wieku rozrodczym niestosująca skutecznej antykoncepcji.

8.12.3.4 Opis populacji

Mediana wieku pacjentów uczestniczących w badaniu ALPHA wynosiła 47,7 lat w grupie leczonej alitretynoiną oraz 45,1 lat w grupie leczonej terapią PUVA. Kobiety stanowiły większość badanej populacji (60,0% w grupie alitretynoiny oraz 63,8% w grupie terapii PUVA). W obu grupach dominowali pacjenci z „białym” typem skóry (87,7% w grupie alitretynoiny i 90,0% w grupie terapii PUVA).

Charakterystyki wyjściowe pacjentów były porównywalne pomiędzy grupami. Większość pacjentów chorowała na przewlekły wyprysk rąk dłużej niż 2 lata (71,4% w grupie alitretynoiny i 69,7% w grupie terapii PUVA) i miała przeważającą hiperkeratotyczną postać CHE (65,0% w grupie alitretynoiny i 64,7% w grupie terapii PUVA). Nieco u ponad połowy pacjentów zaobserwowano obecność atopii, co potwierdzono badaniem na ilość swoistych IgE przeciwko alergenom (51,8% w grupie alitretynoiny i 51,1% w grupie terapii PUVA).

Porównanie charakterystyki pacjentów włączonych do badania przedstawiono w Tab. 127. Odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie w badaniu przedstawiono w Tab. 128.

Tab. 127. Porównanie wybranych parametrów charakterystyki pacjentów z badania klinicznego ALPHA włączonego do opracowania.

Parametr	Alitretynoina (N=221)	Terapia PUVA (N= 221)	Łącznie (N=441)
Wiek (lata)			
Średnia (SD)	46,5 (14,9)	45,1 (15,2)	45,8 (15,1)
Mediana (zakres)	47,7 (20-81)	44,6 (18-79)	46,0 (18-81)
Płeć			
Mężczyzna, n (%)	85 (38,6)	77 (34,8)	162 (36,7)
Kobieta, n (%)	132 (60,0)	141 (63,8)	273 (61,9)
Nieznane, n (%)	3 (1,4)	3 (1,4)	6 (1,4)
Typ skóry			
Biała, n (%)	193 (87,7)	199 (90,0)	392 (88,9)
Jasna, n (%)	5 (2,3)	2 (0,9)	7 (1,6)
Ciemna, n (%)	22 (10,0)	20 (9,0)	42 (9,5)
Czas trwania choroby			
<6 miesięcy, n (%)	6 (2,7)	4 (1,8)	10 (2,3)
6-24 miesięcy, n (%)	57 (25,9)	63 (28,5)	120 (27,2)
>24 miesięcy, n (%)	157 (71,4)	154 (69,7)	311 (70,5)
Fenotyp kliniczny			
Z przewagą zmian hiperkeratotycznych	143 (65,0)	143 (64,7)	286 (64,9)
Z przewagą zmian pęcherzykowych	62 (28,2)	62 (28,1)	124 (28,1)
Zapalenie skóry opuszek palców	15 (6,8)	16 (7,2)	31 (7,0)
Obecność swoistych IgE			
Tak, n (%)	114 (51,8)	113 (51,1)	227 (51,5)
Nie, n (%)	106 (48,2)	107 (48,4)	213 (48,3)
Nieznane, n (%)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,2)
Wyjściowy DLQI (skategoryzowany)			
<15, n (%)	121 (55,0)	129 (58,4)	250 (56,7)
≥15, n (%)	99 (45,0)	92 (41,6)	191 (43,3)
Wyjściowy DLQI (wartość ciągła)			
Średnia (SD)	13,9 (6,8)	13,6 (6,0)	13,8 (6,4)
Mediana (zakres)	13,0 (2-30)	13,0 (2-30)	13,0 (2-30)

Tab. 128. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia w badaniach klinicznych zakwalifikowanych do analizy.

Parametr	ALPHA (N=441)	
	Alitretynoina (N=220)	Terapia PUVA (N=221)
Przerwanie leczenia, n (%)	90 (40,9)	174 (78,7)
Przyczyna przerwania leczenia, n (%)		
Wycofanie pacjenta z badania lub utrata z obserwacji	54 (60,0)	78 (44,8)
Wczesne zakończenie leczenia	36 (40,0)	96 (55,2)

8.12.3.5 Opis punktów końcowych

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu ALPHA było porównanie alitretynoiny i terapii PUVA stosowanych jako leczenie pierwszej linii pod względem aktywności choroby ocenianej po 12 tygodniach od planowanego rozpoczęcia leczenia.

Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały porównanie alitretynoiny z terapią PUVA w okresie do 52 tygodni od planowanego rozpoczęcia leczenia w zakresie: aktywności choroby w czasie, czasu do nawrotu choroby, jakości życia oraz korzyści odczuwanych przez pacjentów w czasie, efektywności kosztowej w trakcie trwania badania oraz w dłuższym horyzoncie czasowym, bezpieczeństwa stosowanych terapii, potrzeb edukacyjnych pacjentów.

Podsumowanie pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych z badania ALPHA przedstawiono w Tab. 129.

Tab. 129. Zestawienie punktów końcowych badań klinicznych włączonych do analizy.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
ALPHA	- porównanie alitretynoiny i terapii PUVA stosowanych jako leczenie pierwszej linii pod względem aktywności choroby ocenianej po 12 tygodniach od planowanego rozpoczęcia leczenia	- porównanie alitretynoiny z terapią PUVA w okresie do 52 tygodni od planowanego rozpoczęcia leczenia w zakresie: 1. aktywności choroby w czasie; 2. czasu do nawrotu choroby; 3. jakości życia oraz korzyści odczuwanych przez pacjentów w czasie; 4. efektywności kosztowej w trakcie trwania badania oraz w dłuższym horyzoncie czasowym; 5. bezpieczeństwa stosowanych terapii; 6. potrzeb edukacyjnych pacjentów.

8.12.4 Analiza skuteczności

Poniżej przedstawiono porównanie skuteczności doustnej alitretynoiny z terapią PUVA, przeprowadzone na podstawie danych z badania ALPHA. Przegląd obejmował pacjentów z przewlekłym wypryskiem rąk o nasileniu ciężkim wg PGA.

Wyniki skuteczności z badania ALPHA przedstawiono na podstawie jednej publikacji pełnotekstowej: Wittmann 2024.

Skuteczność w badaniu ALPHA oceniano w populacji ITT obejmującej wszystkich pacjentów losowo przydzielonych do grup leczenia, analizowanych zgodnie z przydziałem randomizacyjnym.

Należy podkreślić, że nie odnaleziono badań dotyczących terapii PUVA, w których komparator byłby zgodny z tym zastosowanym w badaniach DELTA 1 i DELTA 2, czyli podłożem kremowym bez dodatku substancji czynnej.

[Redacted text block]

██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████ ██████████	██████████ ██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████
██████████ ██████████ ██████████	██████████	██████████	██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████

8.12.5 Analiza bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo terapii PUVA w leczeniu przewlekłego wyprysku rąk o nasileniu ciężkim oceniono na podstawie randomizowanego badania klinicznego ALPHA. Komparatorem w badaniu dla terapii PUVA była alitretynoina. Bezpieczeństwo w badaniu ALPHA stanowiło drugorzędowy punkt końcowy.

Wyniki bezpieczeństwa z badania ALPHA przedstawiono na podstawie jednej publikacji pełnotekstowej: Wittmann 2024 oraz metaanalizy sieciowej udostępnionej przez Wnioskodawcę (Symmetron NMA 2024).

Ocenę bezpieczeństwa w badaniu ALPHA przeprowadzono w populacji określono jako *safety population* i obejmowała wszystkich pacjentów, którzy zostali zarejestrowani do badania, niezależnie od przestrzegania protokołu.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]					

[REDACTED]							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[illegible]

--	--	--	--	--

[Redacted text block containing multiple paragraphs of clinical trial data]

[Redacted]		[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]
		[Redacted]
		[Redacted]
		[Redacted]
		[Redacted]

[illegible]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Punkt końcowy	Czas obserwacji	Krem z delgocytynibem Zdarzenia n/N (%)	Alitretynoina Zdarzenia n/N (%)	OR (95%CI) p-value	RD (95%CI) p-value

[REDACTED]

[REDACTED]											
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]								
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]								

[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						

[illegible][illegible]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

[illegible]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]



8.15 Skale i kwestionariusze zastosowane w badaniach włączonych do analizy

8.15.1 Skala IGA-CHE

Ryc. 68. Skala IGA-CHE (NCT04871711).

IGA-CHE severity	IGA-CHE score	Sign and intensity
Clear	0	No signs of erythema, scaling, hyperkeratosis/lichenification, vesiculation, oedema or fissures
Almost clear	1	Barely perceptible erythema No signs of scaling, hyperkeratosis/lichenification, vesiculation, oedema or fissures
Mild	2	At least one: - Slight but definite erythema (pink) - Slight but definite scaling (mostly fine scales) - Slight but definite hyperkeratosis/lichenification and at least one: - Scattered vesicles, without erosion - Barely palpable oedema - Superficial fissures
Moderate	3	At least one: - Clearly perceptible erythema (dull red) - Clearly perceptible scaling (coarse scales) - Clearly perceptible hyperkeratosis/lichenification and at least one: - Clustered vesicles, without visible erosion - Definite oedema - Definite fissures
Severe	4	At least one: - Marked erythema (deep or bright red) - Marked and thick scaling - Marked hyperkeratosis/lichenification and at least one: - High density of vesicles with erosions - Marked oedema - One or more deep fissures

Abbreviation: IGA-CHE = Investigator's Global Assessment for chronic hand eczema.

8.15.2 Skala HECSI

Ryc. 69. Skala oceny nasilenia HECSI i skala oceny obszaru (NCT04871711).

Severity score (SS) scale (based on both hands)	
0	None/absent
1	Mild
2	Moderate
3	Severe

Note: half-scores (0.5, 1.5, 2.5) are not allowed.

Area score (AS) scale (based on the affected area of both hands)	
0	0% affected area
1	1% to 25% affected area
2	26% to 50% affected area
3	51% to 75% affected area
4	76% to 100% affected area

Note: half-scores (0.5, 1.5, 2.5, 3.5) are not allowed.

Ryc. 70. Obliczanie całkowitego wyniku HECSI (NCT04871711).

Hand region	Erythema	Infiltration/ papulation	Vesicles	Fissures	Scaling	Oedema	Area score	Score
Fingertips	(SS +	SS +	SS +	SS +	SS +	SS)	× AS	
Fingers (except fingertips)	(SS +	SS +	SS +	SS +	SS +	SS)	× AS	
Palm of hands	(SS +	SS +	SS +	SS +	SS +	SS)	× AS	
Back of hands	(SS +	SS +	SS +	SS +	SS +	SS)	× AS	
Wrists	(SS +	SS +	SS +	SS +	SS +	SS)	× AS	
The total HECSI score equals the sum of the 5 above region scores:								(range 0-360)

Abbreviations: AS = area score; HECSI = Hand Eczema Severity Index; SS = severity score.

8.15.3 Kwestionariusz DLQI

Ryc. 71. Kwestionariusz DLQI (NHS 2026).

1. Over the last week, how itchy , sore , painful or stinging has your skin been?	Very much ☐	
	A lot ☐	
	A little ☐	
	Not at all ☐	
2. Over the last week, how embarrassed or self conscious have you been because of your skin?	Very much ☐	
	A lot ☐	
	A little ☐	
	Not at all ☐	
3. Over the last week, how much has your skin interfered with you going shopping or looking after your home or garden ?	Very much ☐	
	A lot ☐	
	A little ☐	
	Not at all ☐	Not relevant ☐
4. Over the last week, how much has your skin influenced the clothes you wear?	Very much ☐	
	A lot ☐	
	A little ☐	
	Not at all ☐	Not relevant ☐
5. Over the last week, how much has your skin affected any social or leisure activities?	Very much ☐	
	A lot ☐	
	A little ☐	
	Not at all ☐	Not relevant ☐
6. Over the last week, how much has your skin made it difficult for you to do any sport ?	Very much ☐	
	A lot ☐	
	A little ☐	
	Not at all ☐	Not relevant ☐
7. Over the last week, has your skin prevented you from working or studying ?	Yes ☐	
	No ☐	Not relevant ☐
If "No", over the last week how much has your skin been a problem at work or studying ?	A lot ☐	
	A little ☐	
	Not at all ☐	
8. Over the last week, how much has your skin created problems with your partner or any of your close friends or relatives ?	Very much ☐	
	A lot ☐	
	A little ☐	
	Not at all ☐	Not relevant ☐
9. Over the last week, how much has your skin caused any sexual difficulties ?	Very much ☐	
	A lot ☐	
	A little ☐	
	Not at all ☐	Not relevant ☐
10. Over the last week, how much of a problem has the treatment for your skin been, for example by making your home messy, or by taking up time?	Very much ☐	
	A lot ☐	
	A little ☐	
	Not at all ☐	Not relevant ☐

Please check you have answered EVERY question. Thank you.

Ryc. 72. Kwestionariusz DLQI - c.d. (NHS 2026).

SCORING

The scoring of each question is as follows:

Very much	scored 3
A lot	scored 2
A little	scored 1
Not at all	scored 0
Not relevant	scored 0
Question 7, 'prevented work or studying'	scored 3

The DLQI is calculated by summing the score of each question resulting in a maximum of 30 and a minimum of 0. The higher the score, the more quality of life is impaired.

HOW TO INTERPRET MEANING OF DLQI SCORES

0 – 1	no effect at all on patient's life
2 – 5	small effect on patient's life
6 – 10	moderate effect on patient's life
11 – 20	very large effect on patient's life
21 – 30	extremely large effect on patient's life

8.15.4 Skala PGA

Tab. 152. Charakterystyka stopni nasilenia wyprysku rąk na podstawie PGA (International Eczema Council 2021).

Ciężkość wg PGA	Objawy kliniczne	Nasilenie	Objęty obszar
Czysty	Rumień, złuszczenie, nadmierne rogowacenie/liszajowacenie Pęcherzyki, obrzęk, pęknięcia, świąd/ból	Nie występują Nie występują	Niewykrywalne
Prawie czysty	Rumień, złuszczenie, nadmierne rogowacenie/liszajowacenie Pęcherzyki, obrzęk, pęknięcia, świąd/ból	Co najmniej jedno łagodne Nie występują	Mniej niż 10% zajętej powierzchni ręki
Łagodny	Rumień, złuszczenie, nadmierne rogowacenie/liszajowacenie Pęcherzyki, obrzęk, pęknięcia, świąd/ból	Co najmniej jedno łagodne Co najmniej jedno łagodne	Mniej niż 10% zajętej powierzchni ręki
Umiarkowany	Rumień, złuszczenie, nadmierne rogowacenie/liszajowacenie Pęcherzyki, obrzęk, pęknięcia, świąd/ból	Co najmniej jedno łagodne lub umiarkowane Co najmniej jedno umiarkowane	10%-30% zajętej powierzchni ręki
Ciężki	Rumień, złuszczenie, nadmierne rogowacenie/liszajowacenie Pęcherzyki, obrzęk, pęknięcia, świąd/ból	Co najmniej jedno umiarkowane lub ciężkie Co najmniej jedno ciężkie	>30% zajętej powierzchni ręki

8.16 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej

Wymaganie	Rozdział/Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Data wyszukiwania publikacji pierwotnych: 23.01.2026 (wnioskowana interwencja i komparatory)
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	

Wymaganie	Rozdział/Tabela
opis problemu zdrowotnego	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego (APD)
opis technologii opcjonalnych	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego (APD)
przegląd systematyczny badań pierwotnych	Rozdział 4.2 Aneks 8.12
kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdział 3.2
wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdział 4.1
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdział 4.2.1, 4.2.1.4 Aneks 8.12.3, 8.12.3.4
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdział 4.2.1.4 Aneks 8.12.3.4
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi	Dobór komparatorów opisany w Analizie problemu decyzyjnego (APD)
wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Rozdział 8.7, 8.9
opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks 8.1, 8.2
opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Rozdział 4.2 Aneks 8.12.2
charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Rozdział 4.2.1 Aneks 8.12.3
zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Rozdział 4.4, 4.5 Aneks 8.12.4, 8.12.5
informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Rozdział 4.6
§ 4.4 Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	Nie dotyczy

Spis rycin

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i wtórnych włączonych do opracowania (PRISMA 2020).....	24
Ryc. 2. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli sukces terapeutyczny według IGA-CHE w 16 tygodniu obserwacji w badaniu DELTA 1 (Bissonnette 2024).	56
Ryc. 3. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli sukces terapeutyczny według IGA-CHE w 16 tygodniu obserwacji w badaniu DELTA 2 (Bissonnette 2024).	57
Ryc. 4. Metaanaliza skuteczności delgocytynibu w porównaniu z BSC: skuteczność wg IGA-CHE w 16. tygodniu leczenia. Miara wyniku: iloraz szans (OR).....	58
Ryc. 5. Metaanaliza skuteczności delgocytynibu w porównaniu z BSC: skuteczność wg IGA-CHE w 8. tygodniu leczenia. Miara wyniku: iloraz szans (OR).	58
Ryc. 6. Metaanaliza skuteczności delgocytynibu w porównaniu z BSC: skuteczność wg IGA-CHE w 8. tygodniu leczenia. Miara wyniku: różnica ryzyka (RD).	58
Ryc. 7. Metaanaliza skuteczności delgocytynibu w porównaniu z BSC: skuteczność wg IGA-CHE w 4. tygodniu leczenia. Miara wyniku: iloraz szans (OR).	59
Ryc. 8. Metaanaliza skuteczności delgocytynibu w porównaniu z BSC: skuteczność wg IGA-CHE w 4. tygodniu leczenia. Miara wyniku: różnica ryzyka (RD).	59
Ryc. 9. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli sukces terapeutyczny według IGA-CHE w badaniu DELTA 3 (Gooderham 2025).	60
Ryc. 10. Metaanaliza skuteczności delgocytynibu w porównaniu z BSC: redukcja wyniku ogólnego w skali HESD o ≥ 4 punkty w 16. tygodniu leczenia. Miara wyniku: iloraz szans (OR).	62
Ryc. 11. Metaanaliza skuteczności delgocytynibu w porównaniu z BSC: redukcja wyniku ogólnego w skali HESD o ≥ 4 punkty w 16. tygodniu leczenia. Miara wyniku: różnica ryzyka (RD).	63
Ryc. 12. Metaanaliza skuteczności delgocytynibu w porównaniu z BSC: redukcja wyniku ogólnego w skali HESD o ≥ 4 punkty w 8. tygodniu leczenia. Miara wyniku: iloraz szans (OR).	63
Ryc. 13. Metaanaliza skuteczności delgocytynibu w porównaniu z BSC: redukcja wyniku ogólnego w skali HESD o ≥ 4 punkty w 8. tygodniu leczenia. Miara wyniku: różnica ryzyka (RD).	63
Ryc. 14. Metaanaliza skuteczności delgocytynibu w porównaniu z BSC: redukcja wyniku ogólnego w skali HESD o ≥ 4 punkty w 4. tygodniu leczenia. Miara wyniku: iloraz szans (OR).	63
Ryc. 15. Metaanaliza skuteczności delgocytynibu w porównaniu z BSC: redukcja wyniku ogólnego w skali HESD o ≥ 4 punkty w 4. tygodniu leczenia. Miara wyniku: różnica ryzyka (RD).	63
Ryc. 16. Metaanaliza skuteczności delgocytynibu w porównaniu z BSC: redukcja świądu w skali HESD o ≥ 4 punkty w 16. tygodniu leczenia. Miara wyniku: iloraz szans (OR).	66
Ryc. 17. Metaanaliza skuteczności delgocytynibu w porównaniu z BSC: redukcja świądu w skali HESD o ≥ 4 punkty w 16. tygodniu leczenia. Miara wyniku: różnica ryzyka (RD).....	66
Ryc. 18. Metaanaliza skuteczności delgocytynibu w porównaniu z BSC: redukcja świądu w skali HESD o ≥ 4 punkty w 8. tygodniu leczenia. Miara wyniku: iloraz szans (OR).	66

Ryc. 19. Metaanaliza skuteczności delgocytynibu w porównaniu z BSC: redukcja świądu w skali HESD o ≥ 4 punkty w 8. tygodniu leczenia. Miara wyniku: różnica ryzyka (RD).....	67
Ryc. 20. Metaanaliza skuteczności delgocytynibu w porównaniu z BSC: redukcja świądu w skali HESD o ≥ 4 punkty w 4. tygodniu leczenia. Miara wyniku: iloraz szans (OR).	67
Ryc. 21. Metaanaliza skuteczności delgocytynibu w porównaniu z BSC: redukcja świądu w skali HESD o ≥ 4 punkty w 4. tygodniu leczenia. Miara wyniku: różnica ryzyka (RD).....	67
Ryc. 22. Metaanaliza skuteczności delgocytynibu w porównaniu z BSC: redukcja świądu w skali HESD o ≥ 4 punkty w 2. tygodniu leczenia. Miara wyniku: iloraz szans (OR).	67
Ryc. 23. Metaanaliza skuteczności delgocytynibu w porównaniu z BSC: redukcja świądu w skali HESD o ≥ 4 punkty w 2. tygodniu leczenia. Miara wyniku: różnica ryzyka (RD).....	67
Ryc. 24. Metaanaliza skuteczności delgocytynibu w porównaniu z BSC: redukcja bólu w skali HESD o ≥ 4 punkty w 16. tygodniu leczenia. Miara wyniku: iloraz szans (OR).	70
Ryc. 25. Metaanaliza skuteczności delgocytynibu w porównaniu z BSC: redukcja bólu w skali HESD o ≥ 4 punkty w 16. tygodniu leczenia. Miara wyniku: różnica ryzyka (RD).	70
Ryc. 26. Metaanaliza skuteczności delgocytynibu w porównaniu z BSC: redukcja bólu w skali HESD o ≥ 4 punkty w 8. tygodniu leczenia. Miara wyniku: iloraz szans (OR).	70
Ryc. 27. Metaanaliza skuteczności delgocytynibu w porównaniu z BSC: redukcja bólu w skali HESD o ≥ 4 punkty w 8. tygodniu leczenia. Miara wyniku: różnica ryzyka (RD).	70
Ryc. 28. Metaanaliza skuteczności delgocytynibu w porównaniu z BSC: redukcja bólu w skali HESD o ≥ 4 punkty w 4. tygodniu leczenia. Miara wyniku: iloraz szans (OR).	71
Ryc. 29. Metaanaliza skuteczności delgocytynibu w porównaniu z BSC: redukcja bólu w skali HESD o ≥ 4 punkty w 4. tygodniu leczenia. Miara wyniku: różnica ryzyka (RD).	71
Ryc. 30. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli poprawę wskaźnika HECSI o $\geq 90\%$ w badaniu DELTA 1 (Bissonnette 2024).	72
Ryc. 31. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli poprawę wskaźnika HECSI o $\geq 90\%$ w badaniu DELTA 2 (Bissonnette 2024).	73
Ryc. 32. Metaanaliza skuteczności delgocytynibu w porównaniu z BSC: poprawa wskaźnika HECSI o $\geq 90\%$ w 16. tygodniu leczenia. Miara wyniku: iloraz szans (OR).	73
Ryc. 33. Metaanaliza skuteczności delgocytynibu w porównaniu z BSC: poprawa wskaźnika HECSI o $\geq 90\%$ w 16. tygodniu leczenia. Miara wyniku: różnica ryzyka (RD).	74
Ryc. 34. Odsetek pacjentów, u których nastąpiła poprawa wyniku wskaźnika HECSI o $\geq 90\%$ w badaniu DELTA 3 (Gooderham 2025).	75
Ryc. 35. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli poprawę wskaźnika HECSI o $\geq 75\%$ w badaniu DELTA 1 (Bissonnette 2024).	76
Ryc. 36. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli poprawę wskaźnika HECSI o $\geq 75\%$ w badaniu DELTA 2 (Bissonnette 2024).	77
Ryc. 37. Metaanaliza skuteczności delgocytynibu w porównaniu z BSC: poprawa wskaźnika HECSI o $\geq 75\%$ w 16. tygodniu leczenia. Miara wyniku: iloraz szans (OR).	78
Ryc. 38. Metaanaliza skuteczności delgocytynibu w porównaniu z BSC: poprawa wskaźnika HECSI o $\geq 75\%$ w 16. tygodniu leczenia. Miara wyniku: różnica ryzyka (RD).	78
Ryc. 39. Metaanaliza skuteczności delgocytynibu w porównaniu z BSC: poprawa wskaźnika HECSI o $\geq 75\%$ w 8. tygodniu leczenia. Miara wyniku: iloraz szans (OR).	78
Ryc. 40. Metaanaliza skuteczności delgocytynibu w porównaniu z BSC: poprawa wskaźnika HECSI o $\geq 75\%$ w 8. tygodniu leczenia. Miara wyniku: różnica ryzyka (RD).	78

Ryc. 41. Odsetek pacjentów, u których nastąpiła poprawa wyniku wskaźnika HECSI o $\geq 75\%$ w badaniu DELTA 3 (Gooderham 2025).	79
Ryc. 42. Metaanaliza skuteczności delgocytynibu w porównaniu z BSC: procentowa zmiana wyniku HECSI w 16. tygodniu leczenia. Miara wyniku: różnica średnich (MD).	81
Ryc. 43. Metaanaliza skuteczności delgocytynibu w porównaniu z BSC: zmiana wyniku DLQI w 16. tygodniu leczenia. Miara wyniku: różnica średnich (MD).	82
Ryc. 44. Metaanaliza skuteczności delgocytynibu w porównaniu z BSC: zmiana wyniku HESD w 16. tygodniu leczenia. Miara wyniku: różnica średnich (MD).	84
Ryc. 45. Metaanaliza skuteczności delgocytynibu w porównaniu z BSC: zmiana wyniku świądu wg HESD w 16. tygodniu leczenia. Miara wyniku: różnica średnich (MD).	85
Ryc. 46. Metaanaliza skuteczności delgocytynibu w porównaniu z BSC: zmiana wyniku bólu wg HESD w 16. tygodniu leczenia. Miara wyniku: różnica średnich (MD).	87
Ryc. 47. Metaanaliza skuteczności delgocytynibu w porównaniu z BSC: zmiana wyniku HEIS w 16. tygodniu leczenia. Miara wyniku: różnica średnich (MD).	88
Ryc. 48. Metaanaliza skuteczności delgocytynibu w porównaniu z BSC: zmiana wyniku HEIS PDAL w 16. tygodniu leczenia. Miara wyniku: różnica średnich (MD).	90
Ryc. 49. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli redukcję wyniku DLQI o ≥ 4 punkty w badaniu DELTA 1 (Bissonnette 2024).	91
Ryc. 50. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli redukcję wyniku DLQI o ≥ 4 punkty w badaniu DELTA 2 (Bissonnette 2024).	92
Ryc. 51. Metaanaliza skuteczności delgocytynibu w porównaniu z BSC: redukcja wyniku DLQI o ≥ 4 punkty w 16. tygodniu leczenia. Miara wyniku: iloraz szans (OR).	92
Ryc. 52. Metaanaliza skuteczności delgocytynibu w porównaniu z BSC: redukcja wyniku DLQI o ≥ 4 punkty w 16. tygodniu leczenia. Miara wyniku: różnica ryzyka (RD).	93
Ryc. 53. Wyniki wskaźnika HECSI w badaniu DELTA 3 (Gooderham 2025).	94
	95
	95
	97
	98
	125
	126
	127
Ryc. 61. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem Anzupgo® odnotowane w systemie FAERS (FAERS 2026).	128

.....	143
Ryc. 63. Mediana OR dla IGA-CHE/PGA 0/1 w 12. tygodniu (Pulleyblank 2025).	145
Ryc. 64. Mediana OR dla zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia (Pulleyblank 2025).....	146
Ryc. 65. Metaanaliza skuteczności delgocytynibu w porównaniu z BSC: IGA-CHE w 16. tygodniu leczenia. Miara wyniku: różnica ryzyka (RD).....	158
Ryc. 66. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i wtórnych włączonych do opracowania (PRISMA 2020).	160
.....	183
Ryc. 68. Skala IGA-CHE (NCT04871711).....	197
Ryc. 69. Skala oceny nasilenia HECSI i skala oceny obszaru (NCT04871711).....	197
Ryc. 70. Obliczanie całkowitego wyniku HECSI (NCT04871711).	198
Ryc. 71. Kwestionariusz DLQI (NHS 2026).....	198
Ryc. 72. Kwestionariusz DLQI - c.d. (NHS 2026).....	199

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	14
Tab. 2. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego.	17
Tab. 3. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii wg Wytocznych Przeprowadzenia Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016).	19
Tab. 4. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa delgocytynibu w leczeniu przewlekłego wyprysku rąk o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego.	29
Tab. 5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa delgocytynibu w leczeniu przewlekłego wyprysku rąk o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego – cd.	30
Tab. 6. Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy.	32
Tab. 7. Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy.	33
Tab. 8. Ocena jakości badań jednoramiennych wg skali NICE (skala NICE).	34
Tab. 9. Porównanie kryteriów włączenia i wykluczenia z poszczególnych badań pierwotnych zakwalifikowanych do analizy.	35
Tab. 10. Porównanie charakterystyki pacjentów z badania klinicznego DELTA 1 włączonego do opracowania [#]	38
Tab. 11. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia w badaniach klinicznych zakwalifikowanych do analizy.	39
Tab. 12. Porównanie charakterystyki pacjentów z badania klinicznego DELTA 2 włączonego do opracowania [#]	40
Tab. 13. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia w badaniach klinicznych zakwalifikowanych do analizy*.	42
Tab. 14. Porównanie charakterystyki pacjentów z badania klinicznego DELTA 3 włączonego do opracowania [#]	43
Tab. 15. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia w badaniach klinicznych zakwalifikowanych do analizy.	44
Tab. 16. Zestawienie punktów końcowych badań klinicznych włączonych do analizy.	46
Tab. 17. Porównanie badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej.	50
Tab. 18. Porównanie skuteczności delgocytynibu z BSC w badaniu DELTA 1: skuteczność leczenia wg IGA-CHE.	55
Tab. 19. Porównanie skuteczności delgocytynibu z BSC w badaniu DELTA 2: skuteczność leczenia wg IGA-CHE.	56
Tab. 20. Skumulowane porównanie skuteczności delgocytynibu z BSC w badaniach DELTA 1 i DELTA 2: skuteczność leczenia wg IGA-CHE.	57
Tab. 21. Skuteczność leczenia wg IGA-CHE w badaniu DELTA 3.	59
Tab. 22. Porównanie skuteczności delgocytynibu z BSC w badaniu DELTA 1: redukcja wyniku ogólnego w skali HESD o ≥ 4 punkty.	61

Tab. 23. Porównanie skuteczności delgocytynibu z BSC w badaniu DELTA 2: redukcja wyniku ogólnego w skali HESD o ≥ 4 punkty.	61
Tab. 24. Skumulowane porównanie skuteczności delgocytynibu z BSC w badaniach DELTA 1 i DELTA 2: redukcja wyniku ogólnego w skali HESD o ≥ 4 punkty.	62
Tab. 25. Porównanie skuteczności delgocytynibu z BSC w badaniu DELTA 1: redukcja świądu w skali HESD o ≥ 4 punkty.	64
Tab. 26. Porównanie skuteczności delgocytynibu z BSC w badaniu DELTA 2: redukcja świądu w skali HESD o ≥ 4 punkty.	65
Tab. 27. Skumulowane porównanie skuteczności delgocytynibu z BSC w badaniach DELTA 1 i DELTA 2: redukcja świądu w skali HESD o ≥ 4 punkty.	65
Tab. 28. Porównanie skuteczności delgocytynibu z BSC w badaniu DELTA 1: redukcja bólu w skali HESD o ≥ 4 punkty.	68
Tab. 29. Porównanie skuteczności delgocytynibu z BSC w badaniu DELTA 2: redukcja bólu w skali HESD o ≥ 4 punkty.	69
Tab. 30. Skumulowane porównanie skuteczności delgocytynibu z BSC w badaniach DELTA 1 i DELTA 2: redukcja bólu w skali HESD o ≥ 4 punkty.	69
Tab. 31. Porównanie skuteczności delgocytynibu z BSC w badaniu DELTA 1: poprawa wskaźnika HECSI o $\geq 90\%$	71
Tab. 32. Porównanie skuteczności delgocytynibu z BSC w badaniu DELTA 2: poprawa wskaźnika HECSI o $\geq 90\%$	72
Tab. 33. Skumulowane porównanie skuteczności delgocytynibu z BSC w badaniach DELTA 1 i DELTA 2: poprawa wskaźnika HECSI o $\geq 90\%$	73
Tab. 34. Poprawa wskaźnika HECSI o $\geq 90\%$ w badaniu DELTA 3.	74
Tab. 35. Porównanie skuteczności delgocytynibu z BSC w badaniu DELTA 1: poprawa wskaźnika HECSI o $\geq 75\%$	75
Tab. 36. Porównanie skuteczności delgocytynibu z BSC w badaniu DELTA 2: poprawa wskaźnika HECSI o $\geq 75\%$	76
Tab. 37. Skumulowane porównanie skuteczności delgocytynibu z BSC w badaniach DELTA 1 i DELTA 2: poprawa wskaźnika HECSI o $\geq 75\%$	77
Tab. 38. Poprawa wskaźnika HECSI o $\geq 75\%$ w badaniu DELTA 3.	79
Tab. 39. Porównanie skuteczności delgocytynibu z BSC w badaniu DELTA 1: procentowa zmiana wyniku HECSI.	80
Tab. 40. Porównanie skuteczności delgocytynibu z BSC w badaniu DELTA 2: procentowa zmiana wyniku HECSI.	80
Tab. 41. Skumulowane porównanie skuteczności delgocytynibu z BSC w badaniach DELTA 1 i DELTA 2: procentowa zmiana wyniku HECSI.	81
Tab. 42. Porównanie skuteczności delgocytynibu z BSC w badaniu DELTA 1: zmiana wyniku DLQI.	81
Tab. 43. Porównanie skuteczności delgocytynibu z BSC w badaniu DELTA 2: zmiana wyniku DLQI.	82
Tab. 44. Skumulowane porównanie skuteczności delgocytynibu z BSC w badaniach DELTA 1 i DELTA 2: zmiana wyniku DLQI.	82
Tab. 45. Porównanie skuteczności delgocytynibu z BSC w badaniu DELTA 1: zmiana wyniku HESD.	83

Tab. 46. Porównanie skuteczności delgocytynibu z BSC w badaniu DELTA 2: zmiana wyniku HESD.....	83
Tab. 47. Skumulowane porównanie skuteczności delgocytynibu z BSC w badaniach DELTA 1 i DELTA 2: zmiana wyniku HESD.	83
Tab. 48. Porównanie skuteczności delgocytynibu z BSC w badaniu DELTA 1: zmiana wyniku świądu wg HESD.....	84
Tab. 49. Porównanie skuteczności delgocytynibu z BSC w badaniu DELTA 2: zmiana wyniku świądu wg HESD.	85
Tab. 50. Skumulowane porównanie skuteczności delgocytynibu z BSC w badaniach DELTA 1 i DELTA 2: zmiana wyniku świądu wg HESD.....	85
Tab. 51. Porównanie skuteczności delgocytynibu z BSC w badaniu DELTA 1: zmiana wyniku bólu wg HESD.....	86
Tab. 52. Porównanie skuteczności delgocytynibu z BSC w badaniu DELTA 2: zmiana wyniku bólu wg HESD.	86
Tab. 53. Skumulowane porównanie skuteczności delgocytynibu z BSC w badaniach DELTA 1 i DELTA 2: zmiana wyniku bólu wg HESD.....	86
Tab. 54. Porównanie skuteczności delgocytynibu z BSC w badaniu DELTA 1: zmiana wyniku HEIS.	87
Tab. 55. Porównanie skuteczności delgocytynibu z BSC w badaniu DELTA 2: zmiana wyniku HEIS.....	88
Tab. 56. Skumulowane porównanie skuteczności delgocytynibu z BSC w badaniach DELTA 1 i DELTA 2: zmiana wyniku HEIS.	88
Tab. 57. Porównanie skuteczności delgocytynibu z BSC w badaniu DELTA 1: zmiana wyniku HEIS PDAL.	89
Tab. 58. Porównanie skuteczności delgocytynibu z BSC w badaniu DELTA 2: zmiana wyniku HEIS PDAL.....	89
Tab. 59. Skumulowane porównanie skuteczności delgocytynibu z BSC w badaniach DELTA 1 i DELTA 2: zmiana wyniku HEIS PDAL.	89
Tab. 60. Porównanie skuteczności delgocytynibu z BSC w badaniu DELTA 1: redukcja wyniku DLQI o ≥ 4 punkty.	90
Tab. 61. Porównanie skuteczności delgocytynibu z BSC w badaniu DELTA 2: redukcja wyniku DLQI o ≥ 4 punkty.	91
Tab. 62. Skumulowane porównanie skuteczności delgocytynibu z BSC w badaniach DELTA 1 i DELTA 2: redukcja wyniku DLQI o ≥ 4 punkty.....	92
Tab. 63. Porównanie odpowiedzi na leczenie wg IGA-CHE w badaniu DELTA 3.	93
Tab. 64. Poprawa wskaźnika HECSI w badaniu DELTA 3.	94
	96
	96
	98
	99

Tab. 69. Zdarzenia niepożądane odnotowane w badaniu DELTA 1 (Bissonnette 2024).....	101
Tab. 70. Zdarzenia niepożądane odnotowane w badaniu DELTA 2 (Bissonnette 2024).	102
Tab. 71. Skumulowane zdarzenia niepożądane odnotowane w badaniach DELTA 1 i DELTA 2 (Bauer 2025).....	104
Tab. 72. Zdarzenia niepożądane odnotowane w badaniu DELTA 3 (Gooderham 2025).	105
Tab. 73. Zdarzenia niepożądane z badania DELTA 3 zaobserwowane w trakcie leczenia i po jego zakończeniu (Gooderham 2025).....	106
Tab. 74. Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowane w badaniu DELTA 1 (Bissonnette 2024).....	107
Tab. 75. Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowane w badaniu DELTA 2 (Bissonnette 2024).....	107
Tab. 76. Skumulowane ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowane w badaniach DELTA 1 i DELTA 2 (Bauer 2025).....	108
Tab. 77. Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowane w badaniu DELTA 3 (Gooderham 2025).....	108
Tab. 78. Ciężkie zdarzenia niepożądane z badania DELTA 3 zaobserwowane w trakcie leczenia i po jego zakończeniu (Gooderham 2025).....	109
Tab. 79. Zdarzenia niepożądane w zależności od ich stopnia nasilenia odnotowane w badaniu DELTA 1 (Bissonnette 2024).	109
Tab. 80. Zdarzenia niepożądane w zależności od ich stopnia nasilenia odnotowane w badaniu DELTA 2 (Bissonnette 2024).....	110
Tab. 81. Skumulowane zdarzenia niepożądane w zależności od ich stopnia nasilenia odnotowane w badaniach DELTA 1 i DELTA 2 (Bauer 2025).....	110
Tab. 82. Zdarzenia niepożądane w zależności od ich stopnia nasilenia odnotowane w badaniu DELTA 3 (Gooderham 2025).....	111
Tab. 83. Zdarzenia niepożądane w zależności od ich stopnia nasilenia z badania DELTA 3 zaobserwowane w trakcie leczenia i po jego zakończeniu (Gooderham 2025).....	112
Tab. 84. Zdarzenia niepożądane prawdopodobnie lub potencjalnie związane z leczeniem odnotowane w badaniu DELTA 1 (Bissonnette 2024).	112
Tab. 85. Zdarzenia niepożądane prawdopodobnie lub potencjalnie związane z leczeniem odnotowane w badaniu DELTA 2 (Bissonnette 2024).....	113
Tab. 86. Skumulowane zdarzenia niepożądane prawdopodobnie lub potencjalnie związane z leczeniem odnotowane w badaniach DELTA 1 i DELTA 2 (Bauer 2025).....	113
Tab. 87. Zdarzenia niepożądane prawdopodobnie lub potencjalnie związane z leczeniem odnotowane w badaniu DELTA 3 (Gooderham 2025).....	114
Tab. 88. Zdarzenia niepożądane prawdopodobnie lub potencjalnie związane z leczeniem z badania DELTA 3 zaobserwowane w trakcie leczenia i po jego zakończeniu (Gooderham 2025).....	114
Tab. 89. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia odnotowane w badaniu DELTA 1 (Bissonnette 2024).	115
Tab. 90. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia odnotowane w badaniu DELTA 2 (Bissonnette 2024).....	115
Tab. 91. Skumulowane zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia odnotowane w badaniach DELTA 1 i DELTA 2 (Bauer 2025).....	116

Tab. 92. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia odnotowane w badaniu DELTA 3 (Gooderham 2025).	116
Tab. 93. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia z badania DELTA 3 zaobserwowane w trakcie leczenia i po jego zakończeniu (Gooderham 2025).	116
Tab. 94. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania odnotowane w badaniu DELTA 3 (Gooderham 2025).	117
Tab. 95. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania z badania DELTA 3 zaobserwowane w trakcie leczenia i po jego zakończeniu (Gooderham 2025).	117
Tab. 96. Ocena miejscowej tolerancji leczenia w zakresie maksymalnego nasilenia pieczenia lub uczucia palenia związanego ze stosowaniem badanego produktu leczniczego dokonanej przez pacjentów (Bissonnette 2024, Łączne wyniki - opracowanie własne).	118
Tab. 97. Ocena miejscowej tolerancji leczenia w zakresie maksymalnego nasilenia pieczenia lub uczucia palenia związanego ze stosowaniem badanego produktu leczniczego dokonanej przez pacjentów (Gooderham 2025).	119
Tab. 98. Ocena miejscowej tolerancji leczenia przeprowadzanej przez badacza, odnoszącej się do podejrzenia wystąpienia miejscowej reakcji skórnej związanej ze stosowaniem badanego produktu leczniczego (Bissonnette 2024, Łączne wyniki - opracowanie własne).	121
Tab. 99. Ocena miejscowej tolerancji leczenia przeprowadzanej przez badacza, odnoszącej się do podejrzenia wystąpienia miejscowej reakcji skórnej związanej ze stosowaniem badanego produktu leczniczego (Gooderham 2025).	121
Tab. 100. Wynik zdarzeń niepożądanych oraz działania podejmowane w związku ze zdarzeniami niepożądanymi w badaniu DELTA 3 (Gooderham 2025).	122
Tab. 101. Wynik zdarzeń niepożądanych oraz działania podejmowane w związku ze zdarzeniami niepożądanymi w badaniu DELTA 3 zaobserwowanymi w trakcie leczenia i po zakończeniu leczenia (Gooderham 2025).	123
	125
	125
	127
	127
Tab. 106. Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianej interwencji, raportowanych przez WHO (stan na styczeń 2026, VigiBase 2026).	129
Tab. 107. Podsumowanie skuteczności delgocytynibu z BSC w badaniach DELTA 1 i DELTA 2*#.	138
	140
	141
	143

.....	144
Tab. 112. Charakterystyka badań włączonych do metaanalizy sieciowej.	145
Tab. 113. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa delgocytynibu w leczeniu przewlekłego wyprysku rąk o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim w bazie Medline (PubMed) na dzień 23.01.2026.	148
Tab. 114. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa delgocytynibu w leczeniu przewlekłego wyprysku rąk o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim w bazie Embase na dzień 23.01.2026.	148
Tab. 115. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa delgocytynibu w leczeniu przewlekłego wyprysku rąk o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim w bazie Cochrane na dzień 23.01.2026.	149
Tab. 116. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa PUVA w leczeniu przewlekłego wyprysku rąk o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim w bazie Medline (PubMed) na dzień 23.01.2026.	150
Tab. 117. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa PUVA w leczeniu przewlekłego wyprysku rąk o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim w bazie Embase na dzień 23.01.2026.	151
Tab. 118. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa PUVA w leczeniu przewlekłego wyprysku rąk o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim w bazie Cochrane na dzień 23.01.2026.	151
Tab. 119. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.	152
Tab. 120. Ocena opracowań wtórnych wg kryteriów Cook’a (Cook 1997).	153
Tab. 121. Ocena jakości badań jednoramiennych wg skali NICE (skala NICE).	154
Tab. 122. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa terapii PUVA w leczeniu przewlekłego wyprysku rąk o nasileniu ciężkim.	162
Tab. 123. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa terapii PUVA w leczeniu przewlekłego wyprysku rąk o nasileniu ciężkim – cd.	162
Tab. 124. Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy.	164
Tab. 125. Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy.	165
Tab. 126. Porównanie kryteriów włączenia i wykluczenia z poszczególnych badań pierwotnych zakwalifikowanych do analizy.	166
Tab. 127. Porównanie wybranych parametrów charakterystyki pacjentów z badania klinicznego ALPHA włączonego do opracowania.	168
Tab. 128. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia w badaniach klinicznych zakwalifikowanych do analizy.	168
Tab. 129. Zestawienie punktów końcowych badań klinicznych włączonych do analizy.	169
.....	170
.....	171

	173
	173
	175
	176
	177
	178
	180
	181
	183
	184
	186
	186
	188
	188
	189
	190
	192
	192
	194
	196
Tab. 152. Charakterystyka stopni nasilenia wyprysku rąk na podstawie PGA (International Eczema Council 2021).	199

Bibliografia

- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, Warszawa. sierpień 2016
- APD Anzupgo** [redacted] Analiza problemu decyzyjnego. Delgocytynib (Anzupgo®) w leczeniu przewlekłego wyprysku rąk o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Warszawa, 2026
- Bauer 2024** Bauer A, Schuttelaar MLA, Baranowski K, Plohberger U, Sørensen L, Worm M. Delgocitinib cream reduces itch and pain in adults with moderate to severe Chronic Hand Eczema: Pooled analyses of the Phase 3 DELTA-1 and -2 trials. *Contact Dermatitis*. 2024;91:56.
- Bauer 2025** Bauer A, Schuttelaar ML, Baranowski K, Plohberger U, Sørensen L, Worm M. Delgocitinib Cream Reduces Itch and Pain in Moderate to Severe Chronic Hand Eczema: Phase 3 DELTA 1 and 2 Pooled Analyses. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2025.
- Bissonnette 2024** 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. *The Lancet*. 2024;404(10451):461-73.
- ChPL Anzupgo** https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/anzupgo-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 20.01.2026]
- Cochrane Handbook** Narzędzie Cochrane Collaboration służące do oceny ryzyka błędu systematycznego. Podręcznik Cochrane <http://handbook.cochrane.org/>, rozdział 8.5, dostęp: 06.10.2017
- Cook 1997** Cook DJ, Greengold NL, Ellrodt AG, Weingarten SR. The Relation between Systematic Reviews and Practice Guidelines. *Ann Intern Med* 1997;127:210-6.
- ESCD 2022** European Society of Contact Dermatitis. Guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of hand eczema (2022). <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/cod.14035> [dostęp: 09.02.2026]
- FAERS 2026** <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis> [data dostępu: 2026.01.08]
- FDA 2026** https://www.fda.gov/search?s=anzupgo&sort_bef_combine=rel_DESC [data dostępu: 2026.01.08]
- [redacted]
- Gooderham 2025** Gooderham M, Molin S, Bissonnette R, Worm M, Crépy MN, Stingeni L, et al. Long-term safety and efficacy of delgocitinib cream for up to 52 weeks in adults with Chronic Hand Eczema: Results of the phase 3 open-label extension DELTA 3 trial following the DELTA 1 and 2 trials. *J Am Acad Dermatol*. 2025;93(1):95-103.
- International Eczema Council 2021** https://www.eczemacouncil.org/assets/docs/5.%20Handout_Bissonnette_Tools%20to%20Measure%20Severity%20of%20CHE_FINAL.pdf [dostęp: 21.11.2024]
- [redacted]
- NCT04871711 (DELTA 1)** <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04871711?term=delta%201&intr=Delgocitinib%20cream&rank=1> [data dostępu: 2026.01.08]

NCT04872101 (DELTA 2)	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04872101?term=delta%20&intr=Delgocitinib%20cream&rank=1 [data dostępu: 2026.01.08]
NCT04949841 (DELTA 3)	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04949841?term=delta%20&intr=Delgocitinib%20cream&rank=1 [data dostępu: 2026.01.08]
NHS 2026	https://www.imperial.nhs.uk/-/media/website/services/dermatology/patient-forms/dermatology-life-quality-iindex-dlqi.pdf [data dostępu: 2026.01.13]
Obwieszczenie MZ 2026	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2026 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2026-r [dostęp: 29.01.2026]
Pascoe 2015	Pascoe VL, Enamandram M, Corey KC, et al. Using the Physician Global Assessment in a Clinical Setting to Measure and Track Patient Outcomes. <i>JAMA Dermatol.</i> 2015;151(4):375-381. doi:10.1001/jamadermatol.2014.3513
PRISMA 2020	PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases and registers only. PRISMA 2020 flow diagram – PRISMA statement (prisma-statement.org) [dostęp: 21.11.2025]
Pulleyblank 2025	Pulleyblank R, Eyben RV, Goncalvez-Bradley D, Langford B, Sawyer L. Comparative Efficacy and Safety of Delgocitinib, Alitretinoin, and PUVA in Patients With Moderate-to-Severe Chronic Hand Eczema: A Network Meta-Analysis. <i>Value in Health.</i> 2025;28(12):S52.
Rozporządzenie MZ 2023	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230002345 [dostęp: 25.10.2025]
Schuttelaar 2024	Schuttelaar MLA, Bissonnette R, Worm M, Warren RB, Agner T, Gooderham M, et al. Efficacy and safety of delgocitinib cream in adults with moderate to severe chronic hand eczema: Pooled results of the Phase 3 DELTA-1 and -2 trials. <i>Contact Dermatitis.</i> 2024;91:86.
Skala NICE	Quality Assessment for Case Series. NICE guidelines (CG3); June 2003. https://www.nice.org.uk/guidance/ng45/evidence/appendix-o-cg3-full-guideline-pdf-87258149466 [data dostępu: 2026.01.19]
Smith 2022	Smith IL, Gilberts R, Brown S, Fernandez C, Nixon J, Reynolds C, et al. Comparison of ALitretinoin with PUVA as the first-line treatment in patients with severe chronic HAND eczema (ALPHA): study protocol for a randomised controlled trial. <i>BMJ Open.</i> 2022;12(2).
VigiBase 2026	https://www.vigiaccess.org/ [data dostępu: 2026.01.08]
Wittmann 2024	Wittmann M, Smith IL, Brown ST, Berekméri A, Vargas-Palacios A, Sunderland L, et al. Alitretinoin versus phototherapy as the first-line treatment in adults with severe chronic hand eczema: the ALPHA RCT. <i>Health Technol Assess</i> 2024;28(59). https://doi.org/10.3310/TWQC0141

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]