

Baggrundsnotat for biologisk behandling af Kronisk Spontan Urticaria

Fagudvalg under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin, RADS, er interne, rådgivende arbejdsgrupper, der refererer til Rådet. Fagudvalgene udarbejder forslag til baggrundsnotater og behandlingsvejledninger for anvendelse af medicin inden for specifikke behandlingsområder. Dokumenterne forelægges RADS, som træffer beslutning om indholdet af de endelige baggrundsnotater og forpligtende behandlingsvejledninger.

Målgruppe	Dermatologiske afdelinger Lægemedelkomitéer Sygehusapoteker	
Udarbejdet af	Fagudvalget for biologisk behandling af kronisk spontan urticaria under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin	
Godkendt af RADS	September 2016	Version: 1.0 Dok.nr: 226674 Offentliggjort: Sept. 2016

Indholdsfortegnelse

1 Formål	2
2 RADS anbefalinger	2
3 Forkortelser	2
4 Baggrund.....	2
5 Lægemidler.....	3
6 Metode	4
7 Effekt og bivirkninger	5
8 Adherence	6
9 Håndtering af lægemidlet.....	7
10 Værdier og præferencer.....	7
11 Konklusion vedr. lægemidlerne	8
12 Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation	8
13 Kriterier for igangsætning af behandling	8
14 Monitorering af effekt og bivirkninger	8
15 Kriterier for skift af behandling	9
16 Kriterier for seponering af behandling.....	9
17 Algoritme for behandlingsforløbet	10
18 Monitorering af lægemiddelforbruget.....	11
19 Kriterier for revurdering af baggrundsnotatet	11
20 Referencer	11
21 Fagudvalgets sammensætning.....	13
22 Ændringslog	13
23 Bilagsoversigt.....	13
Bilag 1 - litteraturflow	14
Bilag 2 - Resultater på kritiske effektmål	15
Bilag 3 - GRADE vurdering.....	17
Bilag 4 - UAS7 spørgeskema	18

1 Formål

Formålet med RADS behandlingsvejledninger er at sikre national konsensus om behandling med lægemidler; herunder at definere hvilke lægemidler, doser, regimer og formuleringer der anses for ligestillede.

Formålet med RADS baggrundsnotater er at fremlægge beslutningsgrundlaget, der har ført frem til behandlingsvejledningen.

Formålet med RADS lægemiddelrekommandationer er at konkretisere behandlingsvejledningen med de anbefalede lægemidler og konkrete produkter, der skal anvendes.

2 RADS anbefalinger

RADS vurderer, at omalizumab er en sikker og effektiv behandling af patienter med kronisk spontan urticaria, som ikke kan behandles effektivt med perorale non-sederende antihistaminer i optimeret dosis. Anvendelsen af omalizumab forudsætter fortsat anvendelse af den konventionelle orale medicinering, med mindre denne ikke tolereres.

Patienter med kronisk spontan urticaria, der ikke kan behandles tilstrækkelig med perorale non-sederende antihistaminer i optimeret dosis	
Anvend som 1. valg til min. 80 % af populationen (Stærk anbefaling for)	300 mg omalizumab (2 injektioner af 150 mg) indgives hver 4. uge af sundhedspersonale. Behandlingen gives som tillægsbehandling til peroral non-sederende antihistamin i optimeret dosis. Før injektion i uge 16 vurderes den samlede effekt med henblik på fortsættelse eller titrering af dosis eller interval. For nogle patienter (<20 %) kan der først skaffes dette overblik i uge 32.

3 Forkortelser

AEQoL	Angioedema Quality of Life questionnaire
AAS	Angioedema Activity Score
CINDU	Kronisk inducerbar urticaria
CSU	Kronisk spontan urticaria
CU-Q2oL	Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire
DLQI	Dermatology Life Quality Index
RADS	Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin
UAS ₇	Urticaria Activity Score
UCT	Urticaria Control Test

4 Baggrund

4.1 Introduktion

Urticaria er defineret ved fremkomsten af nælder, angioødem eller begge i henhold til den internationalt anerkendte definition. (1)

Nælder er ledsaget af kløe eller brændende fornemmelser, er variable af størrelse og karakteriseret ved central hævelse omgivet af rødme, samt er flygtige af natur, idet de står mindre end 24 timer. (1).

Angioødem er ødem i den dybere del af dermis samt subcutis og involverer ofte slimhinder og løst bundet hud f.eks. omkring læber, øjne, ansigt, og tunge, men kan opstå overalt (2). Ofte følges angioødem af smertefulde fornemmelser snarere end kløe. Angioødem kan persistere i op til 72 timer, og foruden symptomerne fra hud og slimhinder give symptomer fra gastro-intestinkanalen i form af kvalme, ubehag, smerter, opkastninger og diarré (1).

Kronisk urticaria er defineret ved gentagne anfald af nælder og/eller angioødem i en periode på 6 uger eller mere. Der findes ingen konsensus om antallet af anfald i den givne periode. (1).

Kronisk urticaria inddeles på baggrund af inducerbarhed i henholdsvis kronisk spontan urticaria (CSU) udløst af ukendte eller kendte årsager, samt kronisk inducerbar urticaria (CIndU). (1) I det efterfølgende koncentrerer fagudvalget sig om biologisk behandling af kronisk spontan urticaria (CSU).

4.2 Patientgrundlag

Livstidsprævalensen af akut urticaria er 15-20 %, medens den for kronisk urticaria er 0,5-1 % (3). Der mangler systematiske undersøgelser af incidensen af kronisk urticaria i Danmark. Et italiensk studie over 12 år finder en incidens på 0,10-1,50 per 1000 personår(4).

5 Lægemidler

RADS har vurderet følgende lægemidler:

R03DX05 Omalizumab, monoklonalt antistof fremstillet ved rekombinant DNA-teknik.

Omalizumab (anti-IgE) er et humaniseret monoklonalt antistof registreret til subkutan behandling af CSU, som tillægsbehandling, hvor der er utilstrækkelig effekt af antihistaminbehandling i optimeret dosis alene.

Omalizumab er af EMA registreret til en initial dosis på 300 mg hver 4. uge, medens en initial dosis på 150 mg hver 4. uge såvel som 300 mg hver 4. uge er godkendt af FDA. Det skal bemærkes, at omalizumab er registreret til brug ved CSU, men at der også er rapporter om god effekt ved CIndU.

Kronisk spontan urticaria er kendetegnet ved en konstant mobilisering af immunforsvaret med et deraf følgende stærkt forhøjet histaminniveau, som kommer fra de berørte celler. For at kupere de histaminrelaterede symptomer ved kronisk spontan urticaria er det derfor oftest nødvendigt at optimere dosis af **antihistamin** tilsvarende. Evidensen for anvendelse af moderne non-sederende antihistaminer i behandlingen af kronisk spontan urticaria er god og der er en god safety-profil. Ved manglende effekt af behandling med antihistaminer i enkelt dosis anbefales optimering af dosis op til 4 gange enkeltdosis af validerede non-sederende antihistaminer (fexofenadin, bilastine, cetirizine, desloratidin, levocetirizin, rupatidin). RADS henviser til Dansk Dermatologisk Selskabs guideline (6), som har beskrevet principperne om behandlingen med antihistaminer.

Montelukast og **ciclosporin** er omtalt i Dansk Dermatologisk Selskabs guideline (6), som alternativer til omalizumab. Imidlertid har hverken montelukast eller ciclosporin modtaget registrering til behandling af kronisk spontan urticaria. For montelukast finder RADS endvidere, at dokumentationen er mangelfuld, at den dokumentation der findes har vist inferior effekt i forhold til biologisk behandling og at den kliniske erfaring ikke har vist konsistente resultater. For ciclosporin finder RADS endvidere, at bivirkninger og toksikologiske bivirkninger ikke modsvarer den i øvrigt gode effekt, når der findes et effektivt biologisk lægemiddel med en favorabel safetyprofil.

6 Metode

RADS arbejder efter GRADE-metoden, som beskrevet i Rammenotat om GRADE i RADS Fagudvalg (www.rads.dk).

Der tages udgangspunkt i en GRADE-baseret systematisk review artikel publiceret i British Journal of Dermatology april 2015 (5) samt endvidere de internationale guidelines fra EAACI/GA2LEN/EDF/WAO 2014 (1) og den efterfølgende guideline udarbejdet i Dansk Dermatologisk Selskabs regi 2015 (6).

Behandlingsmæssigt afgrænses arbejdet til at omfatte kriterier for anvendelse af biologisk lægemiddel og regime for anvendelsen.

6.1 Kliniske spørgsmål

Er omalizumab effektivt til behandling af CSU hos patienter, hvis symptomer ikke kan behandles tilstrækkeligt med konventionel behandling med antihistaminer?

Hvilke kriterier anvendes for initiering af behandling af CSU med omalizumab?

Hvilke kriterier anvendes for titrering henholdsvis seponering af behandling af CSU med omalizumab?

Er der tilstrækkelig evidens for at anbefale en titreringsstrategi og seponeringsstrategi ved behandling af CSU med omalizumab?

6.2 Populationer, interventioner, komparatorer og kritiske effektmål

Population

P: Patienter med CSU der ikke kan behandles tilstrækkeligt med konventionel medicinering med antihistaminer.

Interventioner

I: Omalizumab (subkutan)

Komparatorer

C: Placebo

Kritiske effekt-/bivirkningsmål (Outcomes)

O₁: UAS₇

O₂: DLQI

O₃: CU-Q2oL

O₄: SAE

Urticaria Activity Score 7 (UAS₇) er baseret på patientens oplevede symptomer i løbet af 7 dage. Patienten scorer symptomerne i forhold til kløe og antallet af nælder på en skala fra 0-3 (se skema) og summerer disse over 7 konsekutive dage (7). Spørgeskemaet er simpelt og hurtigt, men dækker ikke alle aspekter af CSU.

Dermatology Life Quality Index (DLQI) er et spørgeskema designet til at vurdere påvirkningen af livskvaliteten, hvis patienten har en hudsygdom. Spørgeskemaet består af 10 spørgsmål (8). Det er relativt hurtigt at udfylde, men er ikke specifikt designet til CSU og viser således ikke alle aspekter af sygdommens indflydelse på livskvaliteten.

Chronic Urticaria quality of life Questionnaire (CU-Q2oL) er et spørgeskema specifikt designet til at måle CSU's indflydelse på patientens livskvalitet. Der spørges i 5 forskellige domæner, med i alt 23 spørgsmål. Spørgeskemaet er kompliceret og tidskrævende men dækkende (9).

UAS score

UAS₇ er summen af den daglige UAS score over 7 dage i træk. (Maksimalt mulige score over 7 dage er 42 point).

Score	Nælder	Kløe
0	Ingen	Ingen kløe
1	Mild (mindre end 20 nælder pr døgn)	Let kløe Kløe som ikke påvirker dagligdagen
2	Moderat (20 – 50 nælder pr døgn)	Moderat kløe Kløe som indvirker på nattesøvnen og/eller har indvirken på dagligdagen.
3	Mange (Mere end 50 nælder pr døgn, eller store sammenflydende områder)	Voldsom kløe Uudholdelig kløe som gøre dagligdagen umulig, og har svær indvirken på nattesøvnen.

UAS₇ skema til udlevering til patienten findes som bilag 4.

6.3 Litteratursøgning og –udvælgelse

National Guideline Clearinghouse blev søgt pr. 10-12-2015 på guidelines med søgeordet urticaria. Resultaterne i 36 hits, dog var ingen af disse relaterede til kronisk urticaria. PubMed blev søgt pr. 10-12-2015 med søgestrengen ("chronic urticaria" AND "European guideline") resulterende i syv hits, hvoraf to var relevante: Zuberbier *et al.* 2014 (1) og Zuberbier *et al.* 2009 (10).

Zuberbier *et al.* 2014 (1) er en opdatering af Zuberbier *et al.* 2009 (10). Guideline kvalitet og evidensbehandling blev vurderet gennem anvendelse af AGREE II redskabet (23). Det blev vurderet, at guidelinen er af høj klinisk og metodisk kvalitet. Da disse guidelines har behandlet samme kliniske spørgsmål som fagudvalget, er der foretaget en supplerende opdateret systematisk litteratursøgning med samme søgestreng.

Opdatering af europæiske guideline søgning 03-02-2015:

"urticaria"[MeSH Terms] OR "urticaria"[tiab] OR "hives"[tiab] AND ((Clinical Trial, Phase III[ptyp] OR Clinical Trial, Phase IV[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb]) AND ("2012/02/22"[PDAT] : "3000/12/31"[PDAT]) AND English[lang])

Den systematiske litteratursøgning resulterede i 111 hits, hvoraf 18 vurderes som værende relevante for fagudvalget efter screening af abstrakts. Ved gennemlæsning af artiklerne fandt fagudvalget otte artikler relevante.

7 Effekt og bivirkninger

Fem dobbeltblindede, randomiserede, kontrollerede undersøgelser, tre fase 3 (2,11,12) og to fase 2 (7,13) studier, af patienter i alderen 12-75 år har undersøgt behandlingseffekten af omalizumab på CSU med eller uden angioødem. Disse studier, der i alt inkluderede 1116 patienter (antal patienter i de individuelle studier varierede mellem 49 og 335), hvoraf kun 749 patienter, som blev behandlet med 300 mg omalizumab, er medtaget i analysen. Alle studier undersøgte omalizumab 300 mg, givet i op til 24 uger, over for placebo. Fire ud af fem studier undersøgte kun omalizumab 300 mg, og et studie undersøgte doser fra 75-375 mg, hvoraf kun data for 300 mg er medtaget i analysen.

Samlet viste en systematisk gennemgang og metaanalyse (5) (se bilag 2) af disse studier (høj evidens), at omalizumab givet i en dosis på 300 mg signifikant nedsætter sygdoms-aktiviteten af kronisk urticaria, sammenlignet med placebo, målt som gennemsnitlig reduktion af UAS₇ på 11,58 points (95 % CI: 13,39-9,77 [p=0,00001]), hvor den kliniske relevante forskel i UAS₇ er bestemt til at være 9,5-10,5 points (14). En tilsvarende signifikant forbedring af livskvalitet af omalizumab 300 mg s.c. hver 4. uge sammenlignet med placebo ses endvidere for DLQI (gennemsnitlig reduktion af DLQI sammenlignet med placebo, 4,30 points (95 % CI: 5,52-3,07 [p=0,00001]), klinisk meningsfuld effekt 2,24-3,10 points (15)) samt for CU-Q2oL (gennemsnitlig reduktion af CU-Q2oL sammenlignet med placebo, 13,12 points (95 % CI: 16,3-9,95 [p=0,0001])). En signifikant reduktion af angioødemfri dage ses endvidere ved behandling med omalizumab 300 mg s.c. hver 4. uge, medens dette ikke var tilfældet for patienter behandlet med 150 mg s.c. hver 4. uge. En klinisk meningsfuld gennemsnitlig ændring i UAS₇ og DLQI opnåedes ikke for patienter behandlet med en dosis på 150 mg s.c. hver 4. uge.

Effekten af omalizumab 300 mg s.c. var hurtigt indsættende, og ses for de fleste patienter inden for den første uge efter behandlingsstart. Efter ophør af behandlingen ses en gradvis tilbagevenden (op til 12 uger) til det symptomatiske udgangspunkt før behandlingsstart.

Kasuistikker og mindre patientserier (3,16,17) (meget lav evidens) har rapporteret udmærket effekt af omalizumab i doseringer på hhv. 150 mg s.c. og 300 mg s.c. eller efter vægt hver 4. uge på forskellige undertyper af CIndU; kuldeurticaria, solurticaria, cholinerg urticaria, trykurticaria, og symptomatisk dermografisme.

Bivirkninger:

De hyppigste rapporterede bivirkninger er for alle studierne hovedpine, øvre luftvejslidelse og gastrointestinale gener, herunder diarré. Metaanalysen af Urgert *et al.* 2015(5) viser en risk ratio på 1,05 (95 % CI: 0,96-1,16 [p=0,3]) for AE, til fordel for placebo. En metaanalyse af forekomsten af SAE viser en ikke statistisk signifikant risk ratio på 0,88 (95 % CI: 0,39-1,98 [p=0,76]), til fordel for omalizumab (se bilag 2).

Der er ikke rapporteret dødsfald eller anafylaksi. Der er blev fundet en enkelt patient med in situ malignt melanom, som ikke kunne relateres til forsøgsmedicinen.

Fagudvalget er bekendt med at der foreligger en publikation med 4 cases om mistænkt anafylaksi ved behandling med omalizumab af patienter med CSU. Fagudvalget finder ikke dokumentationen tilstrækkeligt underbygget (18).

8 Adherence

Adherence, der forstås som patientens overholdelse af den behandlingsaftale patienten har indgået med behandleren, forventes at være høj vedr. anvendelse af omalizumab, som administreres af sundhedspersonale. For den tilgrundliggende perorale behandling (se DDS guideline (6)) som patienten selv administrerer anbefales, at ordinerende læge gennem www.fmk-online.dk/www.medicinkort.dk eller tilsvarende medie sikrer sig, at patienten har indløst recept på den ordinerede perorale medicin, og løbende motiverer patienten til at tage medicinen.

9 Håndtering af lægemidlet

<p>Omalizumab R03DX05 (Xolair®) 150 mg i forfyldt eengangsprøjte</p>	<p>Administration: Administreres som udgangspunkt på hospital, med akut-medicinsk udstyr tilgængeligt, da patientpopulationen er kendetegnet ved et højt immunberedskab, og risiko for anafylaksi følgelig er større.</p>
<p>Opbevaring: 15 måneder i køleskab 2-8 °C. Lægemidlet kan opbevares i et samlet tidsrum på maksimalt 4 timer ved 25 °C. Ubrugt lægemidlet kan lægges tilbage i køleskab til senere brug, men kun <u>1</u> gang.</p>	
<p>Injektionerne administreres subkutant i området over over deltoideusmusklen eller subkutant i låret. Ved afslutningen af injektionen holdes stemplet i bund mens sprøjten trækkes ud. Herefter frigøres stemplet, og et beskyttelsesnet vil automatisk dække den blottede nål. Sprøjten med nål kasseres i en kanyleboks.</p>	

10 Værdier og præferencer

Der er søgt efter relevante patientforeninger, men hverken Danske Patienter eller Astma-Allergiforbundet har kunnet identificere relevante foreninger.

RADS lægger vægt på at

- Patienternes livskvalitet ved CSU forbedres signifikant og klinisk meningsfuldt.
- Der for de anvendte lægemidler samlet set er en positiv balance mellem fordele og ulemper, herunder effekt og bivirkninger.
- Administrationen er enkel og omfatter så lidt involvering af sundhedspersonale som muligt.
- Monitorering giver et pålideligt billede af udviklingen af symptomer hos patienten. UAS₇ score (initieret af den henvisende speciallæge i dermatologi) anvendt 4 uger i træk før der kan tages beslutning om behandlingsstart. UAS₇ skal anvendes op til hver injektion for at kunne vurdere udvikling af symptomer.
- Der fremadrettet er forventning om, at Urticaria Control Test (UCT) vil blive anvendt sideløbende eller i stedet for UAS₇ til at monitorere effekten af behandling ved CSU (men ikke andre typer urticaria). Der anvendes 4 spørgsmål, der hver kan scores fra 0-4, som sammenlagt giver en score fra 0-16. Score på mere en 12 angiver god sygdomskontrol (19).
- RADS anerkender, at anbefalingerne hvad angår cyclosporin A og montelukast afviger fra såvel DDS' og EAACI/GA2LEN/EDF/WAO's guidelines, idet de pågældende lægemidler ikke er medtaget på baggrund af bivirkningsprofil og effekt.

11 Konklusion vedr. lægemidlerne

RADS vurderer, at omalizumab er en sikker og effektiv behandling af patienter med kronisk spontan urticaria, som ikke kan behandles effektivt med perorale nonsederende antihistaminer i optimeret dosis. Anvendelsen af omalizumab forudsætter fortsat anvendelse af den konventionelle orale medicinering, med mindre denne ikke tolereres.

Patienter med kronisk spontan urticaria, der ikke kan behandles tilstrækkeligt med perorale non-sederende antihistaminer i optimeret dosis	
Anvend som 1. valg til min. 80 % af populationen (Stærk anbefaling for)	300 mg omalizumab (2 injektioner af 150 mg) indgives hver 4. uge af sundhedspersonale. Behandlingen gives som tillægsbehandling til peroral non-sederende antihistamin i optimeret dosis. Før injektion i uge 16 vurderes den samlede effekt med henblik på fortsættelse eller titrering af dosis. For nogle patienter (<20 %) kan der først skaffes dette overblik i uge 32.

12 Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation

Er ikke relevant for dette behandlingsområde, idet der alene findes 1 registreret biologisk lægemiddel til denne indikation, og der ikke sædvanligvis anvendes andre biologiske lægemidler til denne patientgruppe.

13 Kriterier for igangsætning af behandling

Før behandling med omalizumab iværksættes til patienter med kronisk spontan urticaria skal der, på trods af anvendelse af perorale non-sederende antihistaminer i optimeret dosering i 4 uger, være en sygdomsbyrde resulterende i en UAS₇ score på ≥ 16 (dagbog).

Fagudvalget har fastlagt en grænseværdi for UAS₇ score på ≥ 16 , af følgende årsager:

- Evidensen fra de inkluderede fase III studier bygger på patienter med UAS₇ score på ≥ 16
- Velbehandlet CSU defineres med en UAS₇ score på ≤ 6
- Klinisk meningsfuld effekt er en reduktion i UAS₇ score på min 10.

14 Monitorering af effekt og bivirkninger

Levering af UAS₇ for den sidste uge op til den aftalte injektion eller kontrolbesøg.

I forbindelse med injektion og kontrolbesøg spørges om bivirkninger.

Patienten observeres i afdelingen efter injektion.

Urticaria Control Test (UCT) kan anvendes til at monitorere effekten af behandling ved CSU (men ikke andre typer urticaria). Der anvendes 4 spørgsmål, der hver kan scores fra 0-4, som sammenlagt giver en score fra 0-16. Scorer på mere end 12 angiver god sygdomskontrol (19).

15 Kriterier for skift af behandling

Behandlingen af CSU med omlizumab er 300 subkutant hver 4. uge. Der findes ingen randomiserede studier af nedtrapnings-/seponeringsstrategier, men i litteraturen angives 3 forskellige strategier. Indledningsvist gives Xolair i 12 uger (3 x 2 injektioner a 150 mg) og behandlingseffekten vurderes. Herefter er der 3 strategier for nedtrapning og seponering:

- 1) Såfremt UAS_7 er mindre end 6 og UCT er 12 eller højere øges intervallerne mellem xolair injektionerne (300mg) med en uge ad gangen. Ved recidiv af symptomer vendes tilbage til det længst mulige interval uden symptomer. Såfremt intervallerne mellem injektionerne bliver 8 uger eller derover uden recidiv seponeres behandlingen.
- 2) Såfremt UAS_7 er mindre end 6 og UCT er 12 eller højere nedsættes dosis af xolair til 150 mg/injektion. Herefter gives dette hver 2. uge, og igen vurderes om UAS_7 er mindre end 6 og UCT er 12 eller større. Hvis ikke vendes tilbage til 300 mg/4. uge, ellers øges intervallerne igen med en uge af gangen indtil recidiv af symptomerne hvorefter det længst mulige interval med symptomfrihed anvendes. Såfremt intervallerne når op på 8 uger seponeres behandlingen.
- 3) Hvis UAS_7 er mindre end 6 og UCT er 12 eller større pauseres i 8 uger og såfremt der ikke kommer recidiv seponeres behandlingen. Ved recidiv genoptages behandlingen med 4 ugers intervaller.

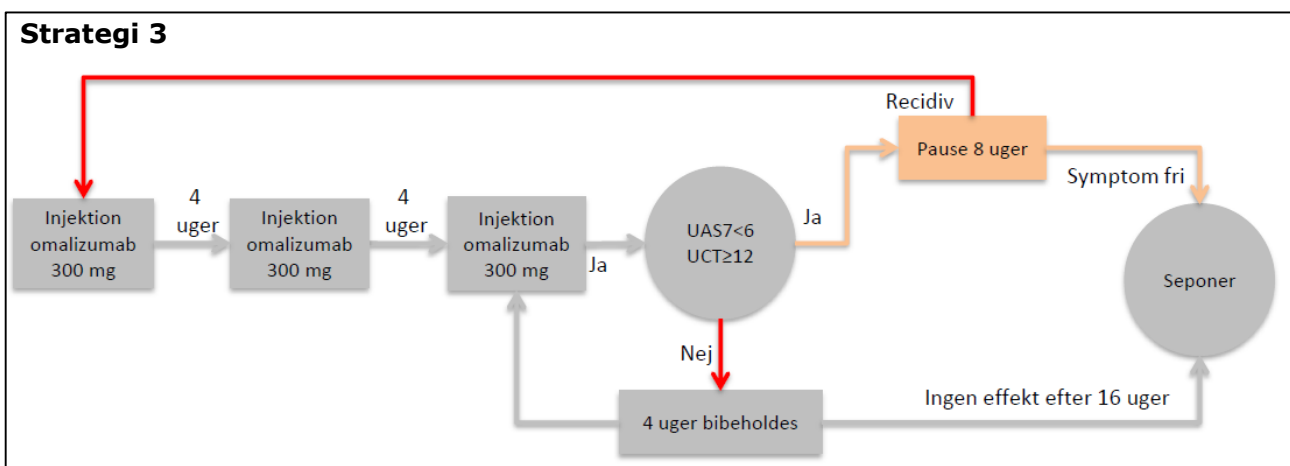
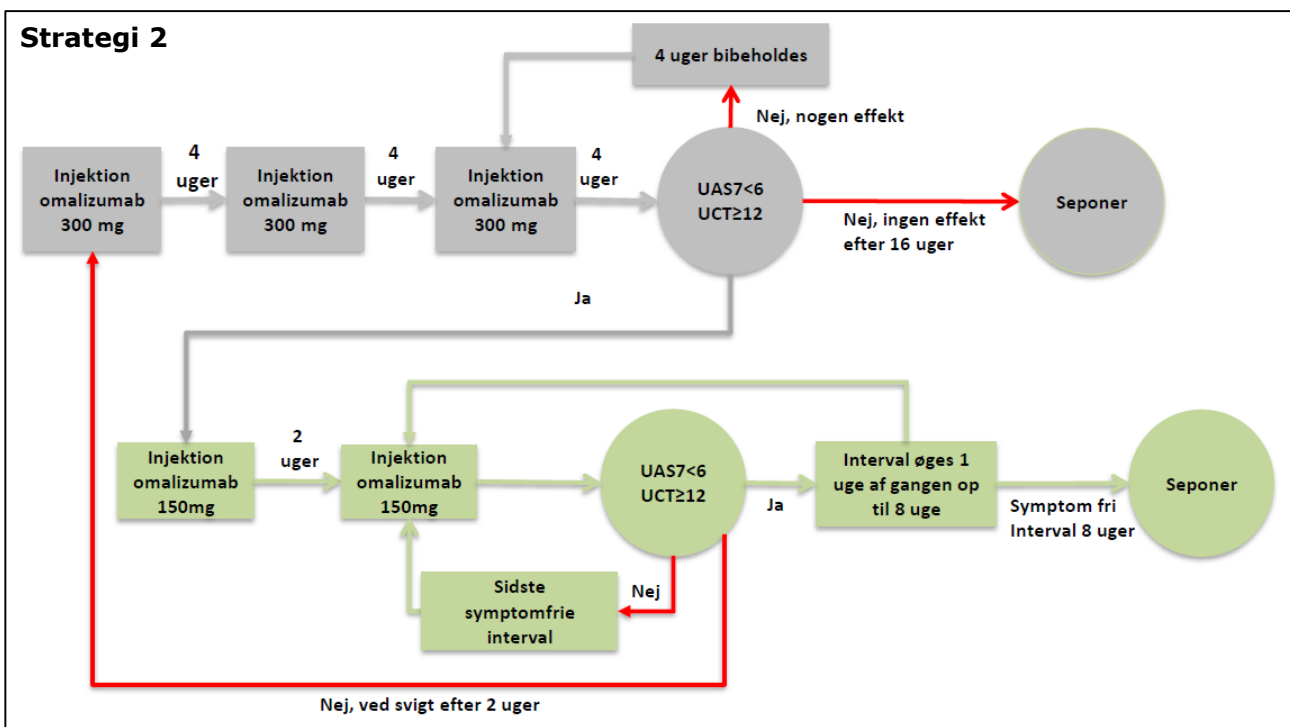
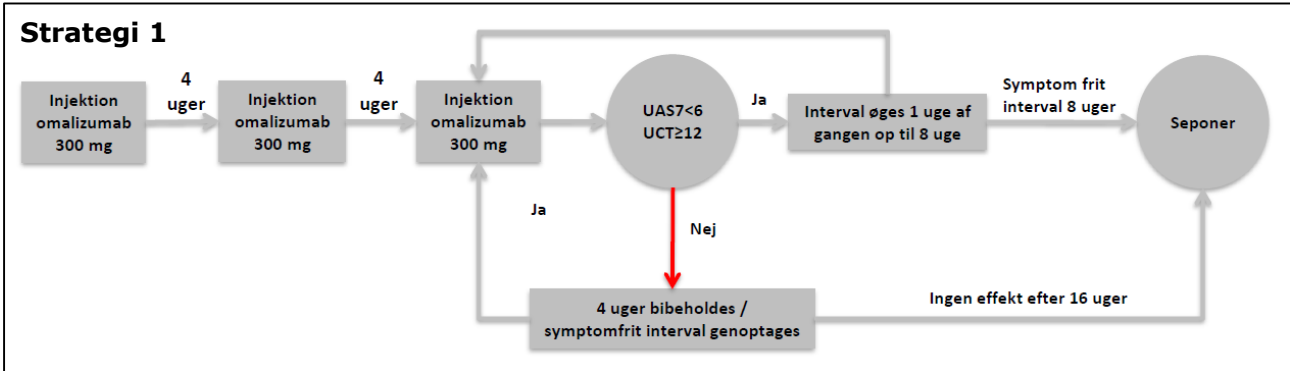
Ved partiel respons efter 12 ugers behandling kan det undtagelsesvis overvejes at fortsætte behandlingen, idet en lille gruppe patienter først opnår fuld effekt på et senere tidspunkt (20, 21, 22).

16 Kriterier for seponering af behandling

Se punkt 15 og 17.

17 Algoritme for behandlingsforløbet

Der er identificeret 3 strategier for behandlingsforløb og seponering efter initial behandling med inj. omalizumab 300 mg subkutan. Der er ikke på nuværende tidspunkt evidens for at foretrække én strategi i forhold til de øvrige.



18 Monitorering af lægemiddelforbruget

Lægemiddelforbruget kontrolleres gennem almindelig forbrugsopfølgning til dermatologiske afdelinger.

Den gennemsnitlige patient i behandling med omalizumab skønnes at være i behandling i 1-2 år. Der er imidlertid stor variation i forbruget baseret på dosering og doseringsinterval. CSU er kendetegnet ved spontan remission, så det vil kun undtagelsesvis være en livslang behandling.

19 Kriterier for revurdering af baggrundsnotatet

Baggrundsnotatet revurderes, når der fremkommer udvidelse af indikationsområdet for eksisterende lægemiddel eller introduktion af nye lægemidler på terapiområdet. Baggrundsnotatet revurderes senest 3 år efter publikationsdato.

20 Referencer

1. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy*. Denmark; 2014 Jul;69(7):868–87.
2. Maurer M, Rosén K, Hsieh H-J, Saini S, Grattan C, Giménez-Arnau A, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med* [Internet]. United States; 2013 Mar 7;368(10):924–35. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1215372>
3. Groffik A, Mitzel-Kaoukhov H, Magerl M, Maurer M, Staubach P. Omalizumab--an effective and safe treatment of therapy-resistant chronic spontaneous urticaria. *Allergy* [Internet]. Denmark; 2011 Feb;66(2):303–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21208221>
4. Lapi F, Cassano N, Pegoraro V, Cataldo N, Heiman F, Cricelli I, et al. Epidemiology of chronic spontaneous urticaria: results from a nationwide, population-based study in Italy. *Br J Dermatol* [Internet]. 2016 Feb 12; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26872037>
5. Urgert MC, van den Elzen MT, Knulst AC, Fedorowicz Z, van Zuuren EJ. Omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review and GRADE assessment. *Br J Dermatol*. England; 2015 Aug;173(2):404–15.
6. DDS. Dansk Dermatologisk Selskab - Guideline for kronisk urticaria hos voksne [Internet]. Available from: <http://www.dds.nu/wp-content/uploads/2012/08/Urticariaguidelines-2015.pdf>
7. Saini S, Rosen KE, Hsieh H-J, Wong D a, Conner E, Kaplan A, et al. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. United States; 2011 Sep;128(3):567–73.e1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21762974>
8. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol* [Internet]. 1994 May;19(3):210–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8033378>
9. Baiardini I, Pasquali M, Braido F, Fumagalli F, Guerra L, Compalati E, et al. A new tool to evaluate the impact of chronic urticaria on quality of life: chronic urticaria quality of life questionnaire (CU-QoL). *Allergy* [Internet]. 2005 Aug;60(8):1073–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15969690>

10. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, Church MK, Giménez-Arnau A, et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* [Internet]. 2009 Oct;64(10):1417–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19772512>
11. Kaplan A, Ledford D, Ashby M, Canvin J, Zazzali JL, Conner E, et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol*. United States; 2013 Jul;132(1):101–9.
12. Saini SS, Bindslev-Jensen C, Maurer M, Grob J-J, Bulbul Baskan E, Bradley MS, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria who remain symptomatic on H1 antihistamines: a randomized, placebo-controlled study. *J Invest Dermatol*. United States; 2015 Jan;135(1):67–75.
13. Maurer M, Altrichter S, Bieber T, Biedermann T, Bräutigam M, Seyfried S, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. United States; 2011 Jul;128(1):202–9.e5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21636116>
14. Mathias SD, Crosby RD, Zazzali JL, Maurer M, Saini SS. Evaluating the minimally important difference of the urticaria activity score and other measures of disease activity in patients with chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* [Internet]. United States; 2012 Jan;108(1):20–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22192960>
15. Shikiar R, Harding G, Leahy M, Lennox RD. Minimal important difference (MID) of the Dermatology Life Quality Index (DLQI): results from patients with chronic idiopathic urticaria. *Health Qual Life Outcomes* [Internet]. 2005;3:36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15907211>
16. Kaplan AP, Joseph K, Maykut RJ, Geba GP, Zeldin RK. Treatment of chronic autoimmune urticaria with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. United States; 2008 Sep;122(3):569–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18774392>
17. Rottem M, Segal R, Kivity S, Shamshines L, Graif Y, Shalit M, et al. Omalizumab therapy for chronic spontaneous urticaria: the Israeli experience. *Isr Med Assoc J* [Internet]. Israel; 2014 Aug;16(8):487–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25269339>
18. Ertaş R, Özyurt K, Yıldız S, Ulaş Y, Turasan A, Avcı A. Adverse Reaction to Omalizumab in Patients with Chronic Urticaria: Flare Up or Ineffectiveness? *Iran J Allergy Asthma Immunol* [Internet]. 2016 Feb;15(1):82–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26996116>
19. Weller K, Groffik A, Church MK, Hawro T, Krause K, Metz M, et al. Development and validation of the Urticaria Control Test: a patient-reported outcome instrument for assessing urticaria control. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2014 May;133(5):1365–72, 1372.e1–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24522090>
20. Kaplan A, Ferrer M, Bernstein JA, Antonova E, Trzaskoma B, Raimundo K, et al. Timing and duration of omalizumab response in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2016 Feb;137(2):474–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26483177>
21. Uysal P, Eller E, Mortz CG, Bindslev-Jensen C. An algorithm for treating chronic urticaria with omalizumab: dose interval should be individualized. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2014 Mar;133(3):914–5.e2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24360324>
22. Metz M, Ohanyan T, Church MK, Maurer M. Retreatment with omalizumab results in rapid remission in chronic spontaneous and inducible urticaria. *JAMA dermatology* [Internet]. 2014 Mar;150(3):288–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24477320>
23. www.agreetrust.org. **AGREE II - redskabet**

21 Fagudvalgets sammensætning

Fagudvalgets sammensætning	<p>Formand Susanne Fabricius, afdelingslæge. Dansk Dermatologisk Selskab og Region Sjælland</p> <p>Næstformand Simon Francis Thomsen, professor, dr.med., ph.d., overlæge. Dansk Dermatologisk Selskab og Region Hovedstaden.</p> <p>Sigurd Broesby-Olsen, klinisk lektor, overlæge. Region Syddanmark</p> <p>Christian Vestergaard, dr.med., ph.d, overlæge. Region Midt Region Nordjylland er ikke repræsenteret.</p>
-----------------------------------	---

22 Ændringslog

Version	Dato	Ændring
1.0	September 2016	1. vurdering

23 Bilagsoversigt

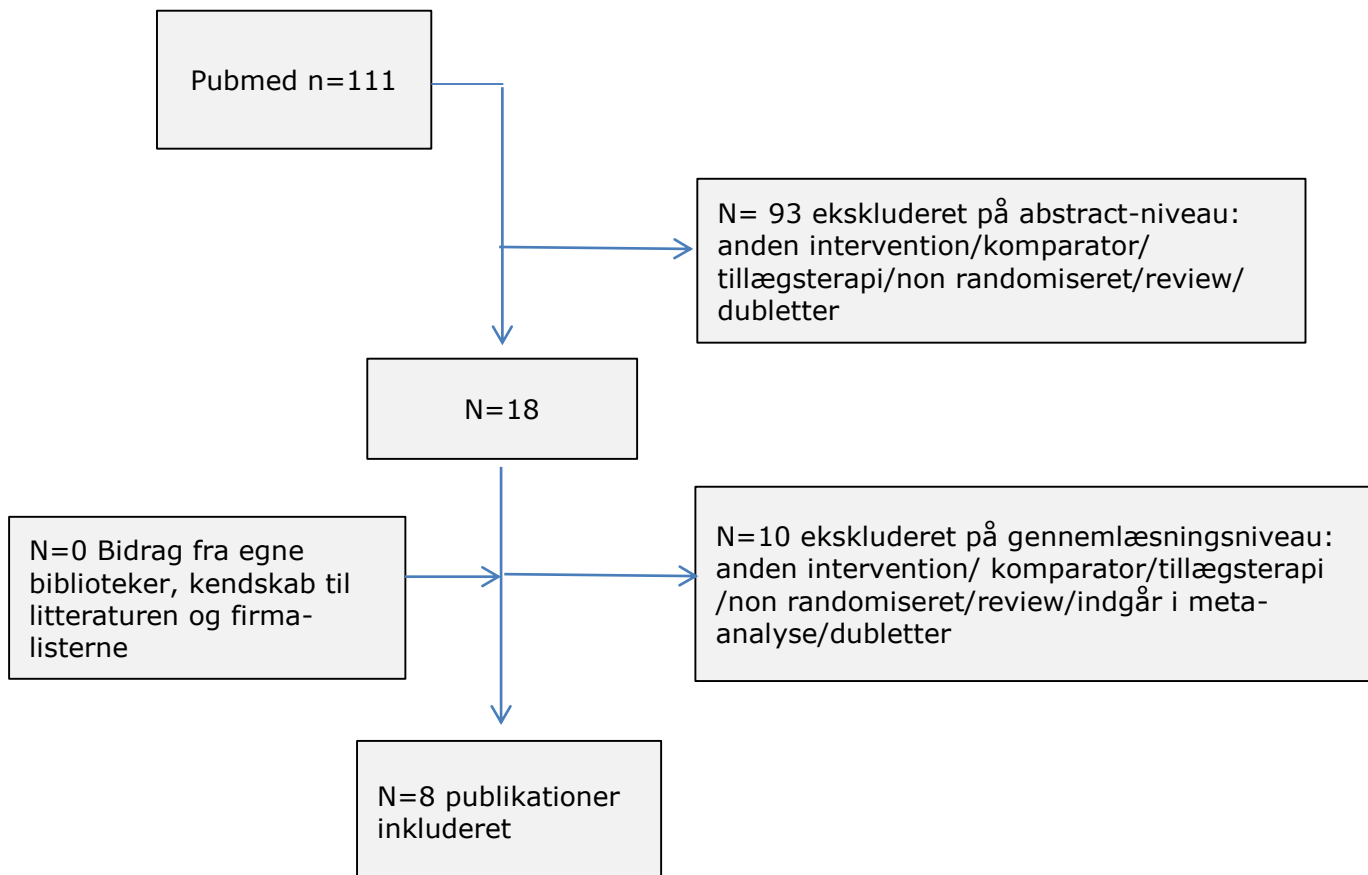
- Bilag 1: Litteraturløse
- Bilag 2: Resultater på kritiske effektmål
- Bilag 3: GRADE evidens vurdering
- Bilag 4: UAS₇ scoringskema til patienterne

Bilag 1 - litteraturflow

Den systematiske litteratursøgning resulterede i 111 hits, hvoraf 18 vurderes som værende relevante for fagudvalget efter screening af abstrakts. Ved gennemlæsning af artiklerne fandt fagudvalget 8 artikler relevante.

Søgestreng: "urticaria"[MeSH Terms] OR "urticaria"[tiab] OR "hives"[tiab] AND ((Clinical Trial, Phase III[ptyp] OR Clinical Trial, Phase IV[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb]) AND ("2012/02/22"[PDAT] : "3000/12/31"[PDAT]) AND English[lang])

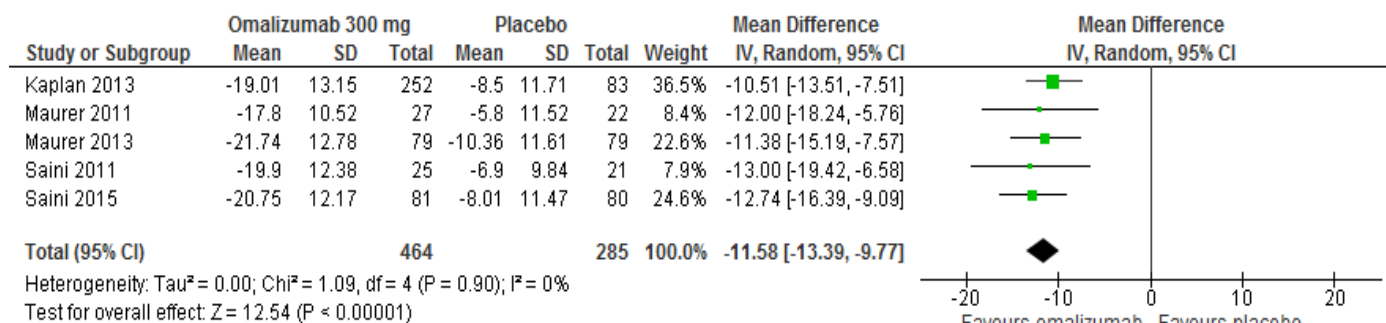
Flow:



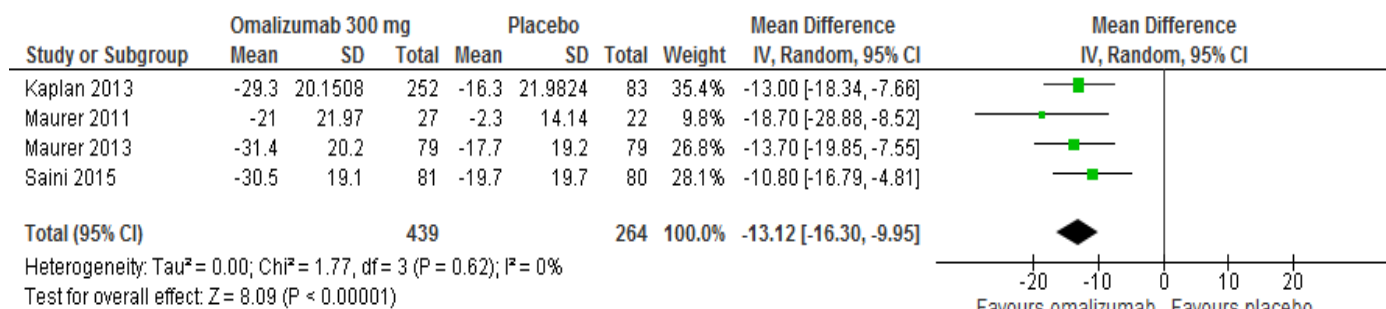
Bilag 2 - Resultater på kritiske effektmål

Opdateret metaanalyse baseret på Urgert *et al.* 2015(5) foretaget i RevMan 5,3 med random effects modellen. Inverse variance og Mantel-Haentzel er anvendt på hhv. kontinuerlige og dikotomiske effektmål. Kontinuerlige effektmål er præsenteret som forskel i middelværdig (mean difference) og dikotomiske effektmål som risk ratios, begge med tilhørende 95 % konfidensintervaller.

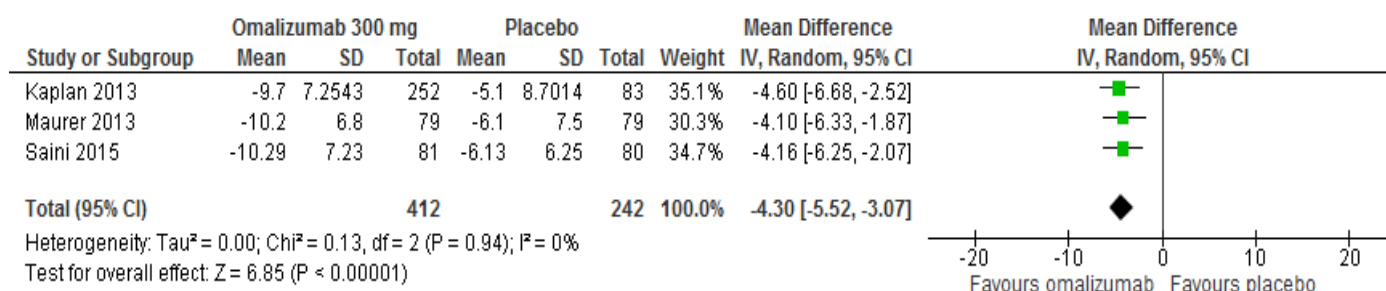
Forbedring af sygdomsaktivitet ift. baseline (UAS₇)



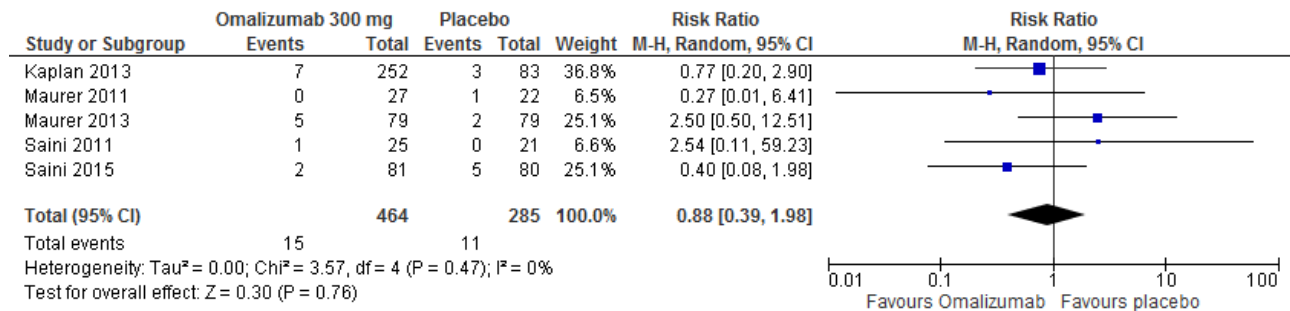
Improvement in quality of life (CU-Q2oL) from baseline



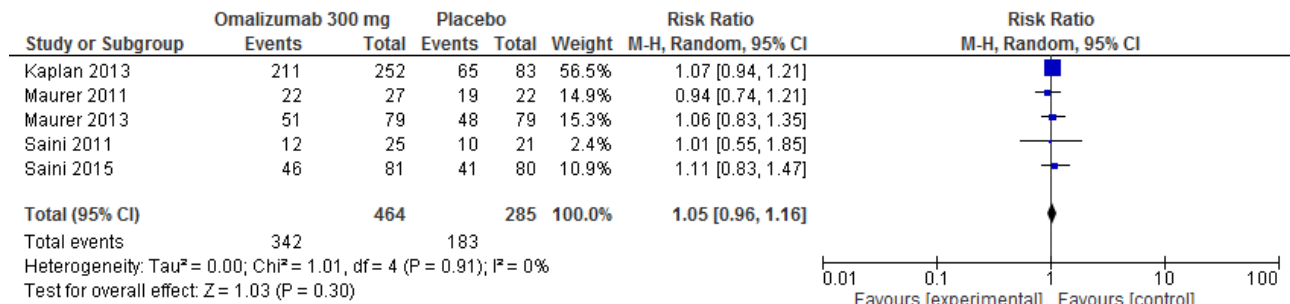
Improvement in DLQI from baseline.



Proportion of patients with a serious adverse event (SAE).



Proportion of patients with an adverse event (AE).



Bilag 3 - GRADE vurdering

Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	omalizumab 300 mg	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Improvement in disease activity (UAS 7) from baseline (follow up: range 4 weeks to 24 weeks; Scale from: 0 to 42)												
5	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	464	285	-	MD 11.58 lower (13.39 lower to 9.77 lower)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Improvement in quality of life (CU-Q2oL) from baseline (follow up: range 12 weeks to 24 weeks)												
4	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	439	264	-	MD 13.12 lower (16.3 lower to 9.95 lower)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Improvement in DLQI from baseline (follow up: range 12 weeks to 24 weeks)												
3	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	412	242	-	MD 4.3 lower (5.52 lower to 3.07 lower)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Serious adverse events (follow up: range 12 weeks to 24 weeks)												
5	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	15/464 (3.2%)	11/285 (3.9%)	RR 0.88 (0.39 to 1.98)	5 fewer per 1.000 (from 24 fewer to 38 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Adverse events (follow up: range 12 weeks to 24 weeks)												
5	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	342/464 (73.7%)	183/285 (64.2%)	RR 1.05 (0.96 to 1.16)	32 more per 1.000 (from 26 fewer to 103 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	

Label

Dato dag 1 _____

Evaluering af Nældefeber aktivitet (UAS₇).

I forbindelse med behandlingen af din nældefeber er det vigtigt at vi har så godt et mål for aktiviteten af sygdommen som muligt.

Til dette bruger vi UAS₇ (*Urticaria Activity Score 7 days*) hvor du de sidste 7 dage inden næste konsultation hver dag bedes registrere mængden af nælder og graden af kløe.

Både kløe og mængden af nælder kan give 0-3 point pr døgn.

Kløe:

- 0= ingen kløe
- 1= Let kløe, som ikke påvirker dagligdagen
- 2= Kløe som indvirker på nattesøvnen og/eller har indvirken på dagligdagen.
- 3= Uudholdelig kløe som gøre dagligdagen umulig, og har svær indvirken på nattesøvnen

Mængden af nælder:

- 0= Ingen Nælder
- 1= mindre end 20 nælder pr døgn
- 2= mellem 20 og 50 nælder pr døgn
- 3= mere end 50 nælder pr dag eller store sammenflydende områder.

Dag	Kløe	Mængden af Nælder
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		

Score_{tot} (Udfyldes af lægen) _____