



Orifarm Generics A/S  
Energivej 15,  
5260 Odense

6. juli 2021  
Sagsnr. 2021041761

Reference usk  
T +45 44 88 93 50  
E usk@dkma.dk

## **Alitretinoin "Orifarm" får ikke generelt eller generelt klausuleret tilskud**

### **Afgørelse**

Alitretinoin "Orifarm", bløde kapsler med indhold af alitretinoin i styrkerne 10 mg og 30 mg får *ikke* generelt eller generelt klausuleret tilskud.

### **Sagsfremstilling**

I har den 15. april 2021 ansøgt om generelt tilskud til Alitretinoin "Orifarm", bløde kapsler med indhold af alitretinoin i styrkerne 10 mg og 30 mg (herefter Alitretinoin "Orifarm").

### Godkendt indikation

Alitretinoin "Orifarm" er ifølge produktresumeeet<sup>1</sup> indiceret til brug hos voksne, som har svær kronisk håndeksem, der ikke responderer på behandling med potente topikale kortikosteroider.

### Udleveringsgruppe

Alitretinoin "Orifarm" kan udskrives af sygehuslæger og speciallæger i dermatologi.<sup>1</sup>

### Anbefalet dosis

Den anbefalede startdosis er ifølge produktresumeeet<sup>1</sup> 30 mg en gang dagligt. En daglig dosis på 10 mg kan overvejes hos patienter, som oplever uacceptable bivirkninger på 30 mg dagligt.

### Behandlingsvejledninger

#### *Dansk Dermatologisk Selskab*

I behandlingsvejledningen *Håndeksem Operationelle retningslinjer for udredning og behandling*<sup>2</sup> fra 2009 angives, at lokalsteroid er førstevalgsbehandling ved behandling af håndeksem. Ved svær håndeksem og utilstrækkelig effekt af Gruppe III-IV lokalsteroid i 1-2 måneder anbefales (i ikke-prioriteret rækkefølge):

- Gruppe III-IV lokalsteroid under okklusion i 2 uger, derefter uden okklusion.
- Tjære, lys (UVB, PUVA) eller anden strålebehandling.
- Systemisk behandling:
  - Acitretin
  - Alitretinoin
  - Azathioprin
  - Ciclosporin
  - Methotrexat
  - Mycophenolsyre
  - Steroider

Nogle systemiske behandlinger kan kombineres indbyrdes og med intermitterende gruppe III-IV lokalsteroid og/eller tacrolimus/pimecrolimus. Alle behandlinger kombineres med fugtighedscreme.<sup>2</sup>

### *Sundhedsstyrelsen*

I Sundhedsstyrelsens *Nationale Kliniske Retningslinje for behandling af håndeksem*<sup>3</sup> fra 2016 er der en svag anbefaling om, at man bør overveje at tilbyde alitretinoin 30 mg dagligt til patienter med moderat til svær kronisk håndeksem, som ikke responderer på potent lokalsteroid. Arbejdsgruppen gør opmærksom på, at de alene har evalueret alitretinoin, fordi det er det eneste lægemiddel, der er godkendt til behandling af svær håndeksem, men arbejdsgruppen angiver, at der i klinisk praksis anvendes en række andre systemiske behandlinger off-label.<sup>3</sup>

### *European Society of Contact Dermatitis*

Ifølge European Society of Contact Dermatitis' behandlingsvejledning *Guidelines for diagnosis, prevention and treatment of hand eczema*<sup>4</sup> fra 2015 anbefales topikale kortikosteroider som førstevalgsbehandling. Selskabet finder stærk evidens for alitretinoin til behandling af patienter med svær kronisk håndeksem og anbefaler lægemidlet som 2. valg. For andre systemiske off-label behandlinger findes en moderat evidens for behandling med ciclosporin, lav evidens for behandling med acitretin, ingen evidens for behandling med azathioprin og ingen evidens for behandling med methotrexat. Systemisk kortikosteroid anbefales ikke til kronisk brug på grund af bivirkninger. Ifølge selskabet mangler der generelt randomiserede studier omhandlende andre systemiske behandlinger og head-to-head studier.<sup>4</sup>

### Studier af alitretinoin

I henviser i jeres ansøgning til flere kliniske studier<sup>5,6,7,8</sup> og et Cochrane review<sup>9</sup>.

#### *Ruzicka et al. 2004*<sup>5</sup>

Et randomiseret, dobbelt-blindet, multicenter studie, som undersøgte effekten af oral alitretinoin i doserne 10 mg, 20 mg og 40 mg en gang dagligt sammenlignet med placebo hos 319 patienter med moderat eller svær refraktær kronisk håndeksem i 12 uger.

Det primære endepunkt, ændring i Physician Global Assessment score for sværhedsgraden af håndeksem, viste, at behandling med alitretinoin medførte en signifikant og dosisafhængig forbedring med respons hos op til 53% af patienterne og med op til 70% gennemsnitsreduktion af sygdomssymptomer.

#### *Ruzicka et al. 2008*<sup>6</sup>

Et randomiseret, dobbelt-blindet, multicenter studie, som undersøgte effekten af oral alitretinoin i styrken 30 mg dagligt eller 10 mg dagligt sammenlignet med placebo hos 1.032 patienter med kronisk refraktært håndeksem i 24 uger.

Det primære endepunkt, ændring i Physician Global Assessment score for sværhedsgraden af håndeksem, viste et helt eller næsten ophelet håndeksem hos 48% i behandling med alitretinoin 30 mg, 28% med alitretinoin 10 mg og 17% i placebo-gruppen.

#### *Bissonnette et al 2010*<sup>7</sup>

Et randomiseret, dobbelt-blindet studie, som undersøgte effekten af genbehandling med alitretinoin i styrken 10 mg dagligt eller 30 mg dagligt sammenlignet med placebo efter relaps af håndeksem hos 117 patienter med håndeksem i 12-24 uger.



I Tabel 1 ses oplysninger for systemiske lægemidler, der anvendes til behandling af svær kronisk håndeksem.

**Tabel 1. Oversigt over perorale systemiske lægemidler, der anvendes til behandling af svær kronisk håndeksem.**

Lægemiddel	Indikation	Tilskudsstatus	Udlevering	Pris per daglig dosis (kr.)*
<b>Retinoider (ATC-koder D05BB02 og D11AH04)</b>				
Alitretinoin "Orifarm" bløde kapsler, 10 mg og 30 mg (alitretinoin)	Voksne, som har svær kronisk håndeksem, der ikke responderer på behandling med potente topikale kortikosteroider	ingen	NBS Dermatologi	126,77 (30 mg) 128,10 (10 mg)
Toctino bløde kapsler, 10 mg og 30 mg (alitretinoin)				130,10 (10 mg eller 30 mg)
Acitretin hårde kapsler, 10 mg og 25 mg (fx Neotigason)	Off-label	Generelt tilskud	NBS Dermatovenerologi	10,05-11,52 (30 mg) 8,10-17,14 (25-50 mg)
<b>Glucokortikoider (H02AB)</b>				
Prednisolon tabletter, 5 mg (fx Prednisolon "DAK")	Off-label	Generelt tilskud	B	1,30-6,53 (10 mg)
Prednison tabletter, 5 mg (Prednison "DAK")				1,85 (10 mg)
<b>Selektive immunsuppressiva (L04AA)</b>				
Mycophenolsyre tabletter/kapsler, 250 mg og 500 mg (fx Myfenax)	Off-label	Generelt tilskud	NBS Gastroent.+ hepato., Kardiolo	19,71-32,30 (2 g)
<b>Calcineurin-hæmmer (L04AD)</b>				
Ciclosporin bløde kapsler, 50 mg og 100 mg (fx Sandimmun Neoral)	Off-label	Generelt tilskud	A	71,89-93,00 (250 mg)
<b>Andre immunsuppressiva (L04AX)</b>				
Azathioprin filmovertrukne tabletter, 25 mg og 50 mg (fx Imurel)	Off-label	Generelt tilskud	A	2,77-12,89 (150 mg)
Methotrexat tabletter, 2,5 mg (fx Emthexate)				0,67 (2,5 mg)

\* Tilskudspriser i takstperioden 28. juni 2021 til 11. juli 2021.

### Enkelttilskud til alitretinoin

Vi bevilger aktuelt enkelttilskud til lægemidler med indhold af alitretinoin (Alitretinoin "Orifarm" og Toctino) til:

- patienter med refraktær svær kronisk håndeksem, som er udredt for kontaktallergi med epikutantest tilrettelagt efter en eksponeringskortlægning og med priktest, hvis det er relevant,
- samt hvor patientens eksem ikke har responderet på behandling med kombination af lokalsteroidsalve gruppe III-IV og fugtighedscreme i 1-2 måneder, derefter intermitterende,
- samt hvor patientens eksem ikke har responderet på eller patienten er intolerant over for mindst én anden billigere systemisk behandling med acitretin<sup>b</sup>, azathioprin, ciclosporin, methotrexat eller mycophenolsyre<sup>c</sup>,
- eller patienten har kontraindikation mod alle de førnævnte behandlinger.

Enkelttilskudsbevillingerne tidsbegrænses i 6 måneder.

I 2020 bevilligede vi enkelttilskud i 82 ansøgninger og gav afslag i 14 ansøgninger om enkelttilskud til lægemidler med indhold af alitretinoin.

### Sagsforløb

I ansøgte den 15. april 2021 om generelt tilskud til Alitretinoin "Orifarm".

Jeres ansøgning blev forelagt for Medicintilskudsnævnet den 18. maj 2021. Nævnet anbefaler, at Alitretinoin "Orifarm" ikke får generelt eller generelt klausuleret tilskud.

I sin indstilling af den 8. juni 2021 udtaler nævnet:

*"Vi indstiller, at Alitretinoin "Orifarm" ikke får generelt eller generelt klausuleret tilskud.*

*Vi begrundes vores indstilling med, at prisen for Alitretinoin "Orifarm" efter vores vurdering ikke står i rimeligt forhold til lægemidlets behandlingsmæssige værdi. Dette gælder, når vi stiller Alitretinoin "Orifarm" overfor systemisk behandling med acitretin, azathioprin, ciclosporin, methotrexat, mycophenolsyre, prednisolon og prednison.*

*I vores vurdering lægger vi vægt på, at behandlingsprisen på 126,77 – 128,10 kr. for Alitretinoin "Orifarm" er væsentligt højere end behandlingsprisen for lægemidler med indhold af acitretin, azathioprin, methotrexat, mycophenolsyre, prednisolon og prednison, hvor prisen er mellem 0,76 – 32,30 kr. og højere end behandlingsprisen for lægemidler med indhold af ciclosporin, hvor prisen er 71,09 – 89,00 kr.*

*Vi lægger vægt på, at Dansk Dermatologisk Selskab i ikke prioriteret rækkefølge anbefaler systemisk behandling med acitretin, alitretinoin, azathioprin, ciclosporin, methotrexat, mycophenolsyre og steroid som en mulighed hos patienter med svær håndeksem og utilstrækkelig effekt af Gruppe III-IV lokalsteroid i 1-2 måneder.<sup>2</sup> Vi er opmærksomme på, at de øvrige lægemidler til systemisk behandling, som Dansk Dermatologisk Selskab anbefaler, anvendes off-label til behandling af voksne med svær kronisk håndeksem. Vi har dog praksis for at inddrage farmakologiske behandlingsalternativer, der anvendes off-label, som*

<sup>b</sup> Kvinder i den fertile alder er undtaget på grund af risiko for fosterskader.

<sup>c</sup> Da behandlingsprisen er på niveau med lægemidler med alitretinoin, imødekommer vi ansøgninger, hvor behandling med mycophenolsyre er afprøvet som eneste systemiske behandling.

sammenligningsgrundlag i de tilfælde, hvor der foreligger evidens for behandlingen eller anbefalinger af brugen af lægemidlerne fra fx lægevidenskabelige selskaber.

Vi har noteret os, at Sundhedsstyrelsen anfører, at arbejdsgruppen bag den nationale kliniske retningslinje for behandling af håndeksem gør opmærksom på, at arbejdsgruppen alene har vurderet alitretinoin og ikke andre systemiske behandlingsalternativer, der anvendes off-label i den kliniske hverdag. Retningslinjen belyser derfor ikke spørgsmålet om, hvorvidt alitretinoin bør foretrækkes frem for disse behandlingsalternativer.<sup>3</sup>

Vi har noteret os, at European Society of Contact Dermatitis' anbefaler brug af alitretinoin som 2. linje behandling forud for de øvrige systemiske behandlingsalternativer på baggrund af stærk evidens.<sup>4</sup> Anbefalingerne fra det europæiske selskab ændrer dog ikke på vores vurdering, da disse er baseret på studier, som stiller alitretinoin overfor placebo, og anbefalingerne er således ikke baseret på direkte sammenligningsstudier af alitretinoin og de relevante behandlingsalternativer. Vi mener derfor ikke, at anbefalingerne fra European Society of Contact Dermatitis<sup>4</sup> kan dokumentere en større behandlingsmæssig værdi af alitretinoin end af de øvrige systemiske lægemidler, som er anbefalet af Dansk Dermatologisk Selskab til behandling af kronisk refraktær håndeksem.

Endelig har vi noteret os resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse<sup>d</sup>. Vi mener ikke, at analysen er relevant for spørgsmålet om generelt tilskud til Alitretinoin "Orifarm", fordi analysen undersøger omkostningseffektiviteten af alitretinoin i forhold til placebo og ikke i forhold til de øvrige systemiske lægemidler, som vi vurderer er de relevante sammenligningsalternativer til alitretinoin.

Vi kan ikke identificere bestemte sygdomme eller persongrupper, til behandling af hvilke, Alitretinoin "Orifarm" opfylder kriterierne for generelt tilskud. Begrundelsen herfor er som ovenfor nævnt".

Vi har den 8. juni 2021 partshørt jer over Medicintilskudsnevnets indstilling.

I oplyste den 9. juni 2021, at I ikke havde bemærkninger til Medicintilskudsnevnets indstilling.

### **Begrundelse**

Det fremgår af medicintilskudsbekendtgørelsens<sup>d</sup> § 1, stk. 2, at Lægemiddelstyrelsen ved vurderingen af, om der skal ydes generelt tilskud til et lægemiddel, lægger vægt på, 1) om lægemidlet har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation, og 2) om lægemidlets pris står i rimeligt forhold til dets behandlingsmæssige værdi.

Der fremgår af § 1, stk. 3, at med mindre ganske særlige forhold gør sig gældende, ydes der ikke generelt tilskud til et lægemiddel, hvis

- 1) iværksættelse af behandling med lægemidlet kræver særlig undersøgelse og diagnosticering,
- 2) der er nærliggende risiko for, at lægemidlet vil blive anvendt uden for den godkendte indikation,
- 3) lægemidlet udelukkende eller overvejende anvendes til formål, hvortil der ikke med rimelighed kan forventes tilskud fra regionsrådet,
- 4) lægemidlets effekt ikke er klinisk dokumenteret,

---

<sup>d</sup> Bekendtgørelse nr. 1781 af 18. december 2018 om medicintilskud. Tilgængelig fra: <https://www.retsinformation.dk/eli/ta/2018/1781>

- 5) der er risiko for, at lægemidlet anvendes som førstevalg, uanset dette efter Lægemiddelstyrelsens vurdering ikke bør være tilfældet,
- 6) det er uafklaret, om eller hvornår lægemidlet skal anvendes som førstevalg,
- 7) der er nærliggende risiko for, at lægemidlet gøres til genstand for misbrug,
- 8) lægemidlet hovedsageligt anvendes i sygehusbehandling, eller
- 9) lægemidlet på grund af en særlig lægemiddelform ikke kan indtages af patienten selv.

Vi finder, at Alitretinoin "Orifarm" ikke opfylder kriterierne for generelt tilskud, herunder generelt klausuleret tilskud. Vi har ved vores vurdering lagt vægt på Medicintilskudsrådets anbefaling, som den kommer til udtryk i rådets indstilling af den 8. juni 2021, og som citeret ovenfor.

Vi vurderer, at prisen for Alitretinoin "Orifarm" ikke står i rimeligt forhold til lægemidlets behandlingsmæssige værdi og dermed ikke opfylder kriteriet for generelt tilskud i medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 2, nr. 2. Dette gælder, når vi stiller Alitretinoin "Orifarm" overfor systemisk behandling med acitretin, azathioprin, ciclosporin, methotrexat, mycophenolsyre, prednisolon og prednison.

I vores vurdering lægger vi i lighed med Medicintilskudsrådet vægt på, at behandlingsprisen på 126,77 – 128,10 kr. for Alitretinoin "Orifarm" er væsentligt højere end behandlingsprisen for lægemidler med indhold af acitretin, azathioprin, methotrexat, mycophenolsyre, prednisolon og prednison, hvor prisen er mellem 0,67 – 32,30 kr. og højere end behandlingsprisen for lægemidler med indhold af ciclosporin, hvor prisen er 71,89 – 93,00 kr.

Vi lægger, ligesom Medicintilskudsrådet, vægt på, at Dansk Dermatologisk Selskab i ikke prioriteret rækkefølge anbefaler systemisk behandling med acitretin, alitretinoin, azathioprin, ciclosporin, methotrexat, mycophenolsyre og steroid som en mulighed hos patienter med svær håndeksem og utilstrækkelig effekt af Gruppe III-IV lokalsteroid i 1-2 måneder.<sup>2</sup>

Vi har noteret os, at Sundhedsstyrelsen anfører, at arbejdsgruppen bag den nationale kliniske retningslinje for behandling af håndeksem gør opmærksom på, at arbejdsgruppen alene har vurderet alitretinoin og ikke andre systemiske behandlingsalternativer, der anvendes off-label i den kliniske hverdag.<sup>3</sup> Retningslinjen belyser derfor ikke spørgsmålet om, hvorvidt alitretinoin bør foretrækkes frem for disse behandlingsalternativer.

Vi har noteret os, at European Society of Contact Dermatitis anbefaler brug af alitretinoin som 2. linjebehandling forud for de øvrige systemiske behandlingsalternativer på baggrund af stærk evidens.<sup>4</sup> Vi lægger dog vægt på, at Medicintilskudsrådet lægger afgørende vægt på, at Dansk Dermatologisk Selskab i ikke prioriteret rækkefølge anbefaler systemisk behandling med acitretin, alitretinoin, azathioprin, ciclosporin, methotrexat, mycophenolsyre og steroid som en mulighed hos patienter med svær håndeksem og utilstrækkelig effekt af Gruppe III-IV lokalsteroid i 1-2 måneder til behandling af kronisk refraktær håndeksem.

Endelig har vi noteret os resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse<sup>e</sup>. Vi mener i lighed med Medicintilskudsrådet, at analysen ikke er relevant for spørgsmålet om generelt tilskud til Alitretinoin "Orifarm", fordi analysen undersøger

---

<sup>e</sup> Den sundhedsøkonomiske analyse er beskrevet i ansøgningen.

omkostningseffektiviteten af alitretinoin i forhold til placebo og ikke i forhold til de øvrige systemiske lægemidler, som vi vurderer er de relevante sammenligningsalternativer til alitretinoin.

Det følger af medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 4, at Lægemiddelstyrelsen i overensstemmelse med kriterierne fastsat i § 1, stk. 2 og 3, vurderer, om regionsrådets tilskud skal betinges af, at lægemidlet ordineres med henblik på behandling af bestemte sygdomme eller persongrupper (generelt klausuleret tilskud).

Vi kan ikke identificere bestemte sygdomme eller persongrupper, til behandling af hvilke, Alitretinoin "Orifarm" opfylder kriterierne for generelt tilskud. Begrundelsen herfor er som ovenfor nævnt.

### **Retsregler**

Afgørelsen er truffet med hjemmel i medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 2, nr. 2, herunder sammenholdt med stk. 4.

### **Revurdering**

Afgørelsen er truffet på baggrund af oplysninger til rådighed på afgørelsestidspunktet. Hvis disse senere ændrer sig, kan Lægemiddelstyrelsen revurdere afgørelsen.

Tilskudsstatus for Alitretinoin "Orifarm" bliver revurderet i forbindelse med den regelmæssige revurdering af lægemidlers tilskudsstatus.

### **Klagevejledning**

I kan klage over denne afgørelse hos Sundhedsministeriet, Holbergsgade 6, 1057 København K, der dog ikke vurderer vores faglige skøn.

Med venlig hilsen



Ulla Kirkegaard Madsen  
Sektionsleder

### **Referencer**

<sup>1</sup> Produktresumé for Alitretinoin "Orifarm". Lægemiddelstyrelsen. 20. marts 2020. Offentliggjort 23. marts 2020. Besøgt 21. juni 2021. Tilgængelig fra: [http://produkt-resume.dk/AppBuilder/logging\\_redirect/http%253A%252F%252Fspcweb.dkma.dk%252FSPCREPL%252FHu-man%252FA%252FAlitretinoin%252520Ori-farm%252C%252520bl%2525c3%2525b8de%252520kaps-ler%25252010%252520mg%252520og%25252030%252520mg.docx?button=S%C3%B8g&entity\\_id=63e56a149fd8ec879416914b1949db4e&entity\\_type=productresum&q=alitretinoin&rank=0&type=&utf8=%E2%9C%93](http://produkt-resume.dk/AppBuilder/logging_redirect/http%253A%252F%252Fspcweb.dkma.dk%252FSPCREPL%252FHu-man%252FA%252FAlitretinoin%252520Ori-farm%252C%252520bl%2525c3%2525b8de%252520kaps-ler%25252010%252520mg%252520og%25252030%252520mg.docx?button=S%C3%B8g&entity_id=63e56a149fd8ec879416914b1949db4e&entity_type=productresum&q=alitretinoin&rank=0&type=&utf8=%E2%9C%93)

<sup>2</sup> Dansk Dermatologisk Selskab. Håndeksem Operationelle retningslinier for udredning og behandling. December 2009. Besøgt 21. juni 2021. Tilgængelig fra: <http://dds.nu/wp-content/uploads/2012/08/Retningslinier-for-udredning-og-behandling-lang-version.pdf>

<sup>3</sup> Sundhedsstyrelsen. National klinisk retningslinje for behandling af håndeksem. 2016. Besøgt 21. juni 2021. Tilgængelig fra: [https://www.sst.dk/da/udgivelser/2016/~media/B3730B725C404191AEF906B427391D99.ashx](https://www.sst.dk/da/udgivelser/2016/~/media/B3730B725C404191AEF906B427391D99.ashx)



- 
- <sup>4</sup> Diepgen TL, Andersen KE, Chosidow O, Coenraads PJ, Elsner P, English J, Fartasch M, Gimenez-Arnau A, Nixon R, Sasseville D, Agner T. Guidelines for diagnosis, prevention and treatment of hand eczema. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2015 Jan;13(1):e1-22.
- <sup>5</sup> Ruzicka T, Larsen FG, Galewicz D, Horváth A, Coenraads PJ, Thestrup-Pedersen K, Ortonne JP, Zouboulis CC, Harsch M, Brown TC, Zultak M. Oral alitretinoin (9-cis-retinoic acid) therapy for chronic hand dermatitis in patients refractory to standard therapy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Arch Dermatol.* 2004 Dec;140(12):1453-9.
- <sup>6</sup> Ruzicka T, Lynde CW, Jemec GB, Diepgen T, Berth-Jones J, Coenraads PJ, Kaszuba A, Bissonnette R, Varjonen E, Holló P, Cambazard F, Lahfa M, Elsner P, Nyberg F, Svensson A, Brown TC, Harsch M, Maares J. Efficacy and safety of oral alitretinoin (9-cis retinoic acid) in patients with severe chronic hand eczema refractory to topical corticosteroids: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Br J Dermatol.* 2008 Apr;158(4):808-17.
- <sup>7</sup> Bissonnette R, Worm M, Gerlach B, Guenther L, Cambazard F, Ruzicka T, Maares J, Brown TC. Successful retreatment with alitretinoin in patients with relapsed chronic hand eczema. *Br J Dermatol.* 2010 Feb 1;162(2):420-6.
- <sup>8</sup> Fowler JF, Graff O, Hamedani AG. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of alitretinoin (BAL4079) in the treatment of severe chronic hand eczema refractory to potent topical corticosteroid therapy. *J Drugs Dermatol.* 2014 Oct;13(10):1198-204.
- <sup>9</sup> Christoffers WA, Coenraads PJ, Svensson Å, Diepgen TL, Dickinson-Blok JL et al. Interventions for hand eczema. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Apr 26;4(4):CD004055.