

## Meditsiinilise tõendus põhise hinnang

Teenuse nimetus	Bioloogiline ravi omalizumabiga kroonilise spontaanse urtikaaria korral, 1 mg
Taotluse number	1006

### 1. Meditsiiniline näidustus ja vajadus teenuse osutamiseks

Krooniline spontaanne urtikaaria (ingl. k. lühend *CSU*, *chronic spontaneus urticaria*, teada ka kui krooniline idiopaatiline urtikaaria) on määratletud kui sügelevate kupladega kulgev haigus, millega võib kaasnedagi angioödeem (sügavama nahakihi ja nahaaluskoe turse) ja mis on kestnud enam kui 6 nädalat, ning teised kroonilise urtikaaria vormid (näit. külmast jm. teadaolevatest põhjustest indutseeritud urtikaaria) on välja lülitatud (1, 2). Enamikul patsientidest kestab haigus 1-5 aastat, kuid osadel, vähemuses juhtudel, kauem (5, 25). Eelkõige kupladega kaasuva sügeluse tõttu võib haigus väga oluliselt häirida elukvaliteeti – igapäevaelu, sotsiaalset, emotsionaalset ja vaimset heaolu ning viia psüühikahäirete tekkeni (6, 7). Krooniline urtikaaria haarab 0,5-1% elanikkonnast mingil ajahetkel (*lifetime prevalence*) ja konkreetsel ajahetkel (*point prevalence*) 0,1-0,5% (5, 19). Suurem osa patsientidest on naised vanuses 20-40 aastat (4). Krooniline spontaanne urtikaaria on kroonilise urtikaaria kõige sagedasem vorm (3, 11).

Esmavaliku e. 1. rea raviks CSU puhul on 2. põlvkonna antihistamiinsed (H1-antihistamiinikumid) ravimid. Kui 2 nädala jooksul piisavat raviefekti ei saavutata (u. pooltel haigetel (4), võib eelmainitud ravimi doosi tõsta kuni 4-kordsele standarddoosile (2. valiku ravi). Uuringud toetavad arvamust, et kõrgemad doosid on osutunud efektiivsemaks standarddoosist ja on samas ohutud (2). Kui ka see ravivõte ebaõnnestub, on 3. valiku ravimiteks uute rahvusvaheliste ravijuhiste järgi (välja töötatud 2012 Berliinis - *4th International Consensus Meeting on Urticaria* raames (2), lõplik variant avaldamata) kas omalizumab, tsüklosporiin A (CysA) või leukotrieenireseptori antagonist (LTRA). Käesolevalt on kõik peale esmavalikuravimite nn. *off-label* kasutusega ravimid kroonilise urtikaaria puhul Euroopas.

Lisaks viimati mainitud kolmele ravimile võib ägenemistel kasutada lühiajaliselt (kuni 10 päeva) süsteemset glükokortikoidi, GK (11). GK on efektiivne, omab lisaks sümptomite leevendamisele haiguse kulgu mõjutavat toimet. Ravimi pikaajalist kasutamist piiravad kõrvaltoimed (kaalutõus, hüpertensioon jt.). Ühe hiljutise suure retrospektiivse uuringu alusel oli GK-raviga võimalik remissiooni saavutada u. 50% juhtudel, ülejäänud 50%-l esines vähem ägenemisi ja peale GK-ravi oli parem ravivastus H1-antihistamiinikumile (11, 20). Kontrollitud uuringud süsteemsete glükokortikoidide efektiivsuse kohta puuduvad.

CysA on osutunud efektiivseks kroonilise urtikaaria puhul doosis 3-5 mg/kg, kestvusega 3-6 kuud (2, 11, 21). Efektiivsuse kõrval kaasub raviga oluline kõrvaltoimete risk (vt. ravimiomaduste kokkuvõtte), mis nõuab vererõhu, neeru- ja maksafunktsiooni jälgimist. Ravimi plussiks on immuunsupressiivne, haiguse kulgu mõjutav toime, mistõttu on võimalik saavutada kestab efekt ka peale ravi lõpetamist. Osadel juhtudel võib vajalikuks osutuda mitu aastat kestab säilitusravi (kuni 5-7 a.) madalas doosis CysA-ga, 1,5-2 mg/kg (22). Halb kõrvaltoimete profiil, eriti kui arvestada, et urtikaaria ise pole eluohtlik ega organeid kahjustav haigus, on kindlasti ravimi piiratud kasutamise põhjuseks.

Peale eelmainitu on kroonilise urtikaaria raviks rakendatud erinevaid immuunsupressiivseid ja immuunmoduleerivaid ravimeid (Dapson, sulfasalasiin, hüdroksüklorokiin, intravenoosne immuunglobuliin, metotreksaat jt.), kuid kontrollitud uuringud nende kohta puuduvad (11).

Leukotrieenireseptori antagonistid, LTRA, on kindlasti ohutud ravimid CSU puhul, kuid puuduvad piisavad efektiivsusandmed (11). Osadele patsientidele võivad anda lisaefetki H1-antihistamiinikumide kõrval.

Arvestades uuringute käigus selgunud efektiivsust ja head ohutusprofiili, on 3. rea ravimitest suured eelised omalizumabil, millest johtuvalt on vajadus teenuse osutamiseks olemas ja meditsiiniliselt näidustatud.

## 2. Tõendus põhisisus

### 2.1. Kliiniliste uuringute järgi

Kliinilistes II (MYSTIQUE) ja III faasi uuringutes (ASTERIA I ja II, GLACIAL) on omalizumabi saanud üle 900 patsiendi (23).

Randomiseeritud kontrollitud topeltpimedates mitmekeskuselistes uuringutes (RC DB MT) on rakendatud omalizumabi 12-75-aastastel patsientidel, kasutades erinevaid doose (75, 150, 300, 600 mg) võrdluses platsebo-grupiga. Uuringud on olnud erineva kestvuse ja ravijärgse jälgimisajaga, alates üksikust doosist (4 nädala ravi) kuni 24-nädalase ravini, millele on järgnenud 12-16-nädalane jälgimisperiood. Uuringutes hinnati ravimi, sh. erinevate dooside efektiivsust (sügeluse tugevuse skoori ISS, urtikaaria aktiivsuse nädalaskoori UAS7, remissiooni saavutanute hulka, lisaravimite vajadust, elukvaliteedi muutust jm.), samuti ohutust ja kõrvaltoimeid, muutusi elulistes näitajates ja laboratoorseses uuringutes, urtikaarianähtude dünaamikat peale omalizumabravi lõppu.

Enamus randomiseeritud uuringutest on kajastatud esitatud hinnatava teenuse taotluses. Lisaks on tehtud retrospektiivseid uuringuid (16) ning jälgimisuuringuid tavapärasel kliinilises praktikas omalizumabi saanud patsientidel (17).

Kõik tehtud uuringud on peegeldanud ravimi head efektiivsust, mis väljendub ISS ja UAS7 olulises paranemises, remissiooni saavutanute suures hulgas võrreldes platseeboga (12, 13, 14, 15, 24, 25).

Näiteks, kokkuvõetult ASTERIA I/II uuringute (N=319) 300 mg omalizumabi saanute grupis vähenes keskmine ISS 12. nädalaks võrreldes ravieelsega (esmane tulemusnäitaja) 5.28 (4.09, 6.48;  $P<0.0001$ ) punkti võrra enam ja 4.52 (3.08, 5.97;  $P<0.0001$ ) punkti võrra enam GLACIAL (N=335) uuringus sama omalizumabi doosi saanutel võrreldes platseeboga. 33.8% ASTERIA I/II patsientidest ja 40.0% GLACIAL patsientidest 300 mg omalizumabi grupis saavutasid 12. nädalaks täieliku remissiooni (UAS 7 päeva jooksul =0, ei sügelust ega kuplasid), võrreldes vastavalt 6.9% and 4.8% platseebogrupi haigetega ASTERIA I/II ja GLACIAL uuringus,  $P<0.0001$  (24).

Kõik dokumenteeritud uuringud kirjeldavad kiirelt saabuvat raviefekti, enamasti 1. süste järgselt ning tulemused ei halvene ravi käigus.

Nn. tegeliku elu uuringutes kirjeldatakse veel paremaid täieliku ravivastuse (remissiooni) saajaid: 81,8% (17) ja 83% (16).

Eelmainitud uuringud on näidanud, ja ka ilmselt varasemalt astma ravi eesmärgil teostatud uuringud, et omalizumabravi on ohutu, ravimiga seotud tõsiste kõrvaltoimeteta (vt. ka esitatud taotlus).

Seega tegemist on väga efektiivse, kiirelt toimiva ravimiga kroonilise spontaanse urtikaaria ravis. Parimad ravitulemused on saavutatud 300 mg omalizumabi manustamisel 4 nädala järel.

Omalizumabravi oluliseks miinuseks on asjaolu, mida kõigis uuringutes kirjeldatakse, et jälgimisperioodil, peale ravi lõpetamist, haigusnähtud taastuvad, küll mitte ravieelsele, aga platseeboga samaväärsele tasemele (14). Kuna senini puuduvad pikemad, üle 24 nädala kestnud kontrollitud uuringud, ei ole andmeid, kas peale pikemaegset ravi võib raviefekt püsida vaatamata ravi lõpetamisele.

Täpsed toimemehhanismid, kuidas omalizumab kroonilise spontaanse urtikaaria puhul toimib, pole teada. Praeguseks puudub tõestus omalizumabi haiguse kulgu mõjutava efekti kohta.

Käesolevad ravijuhised ei soovita omavahel omalizumabi ja tsüklosporiin A kombineerida, kuid loogilise mõtte järgi oleks see mõistlik ja võimaldaks peale omalizumabiga induktsioonravi säilitada raviefekti ka peale omalizumabi lõpetamist ning samal ajal kasutada väiksemaid CysA doose, mis on ohutumad kõrgetest doosidest.

## **2.2. Ravijuhiste järgi**

Nagu esitatud taotluses on kirjas, on varasemas rahvusvahelises EAACI/GA2LEN/EDF/WAO urtikaaria 2009. a. ravijuhises omalizumab kirjas ühena 4. valiku ravimitest (10).

Uute rahvusvaheliste ravijuhiste järgi (mis on läbi arutatud 4. Rahvusvahelisel Urtikaaria Konsensusmiitingul - *4th International Consensus Meeting on Urticaria*), on omalizumab toodud ära 3. valikuna CysA ja LTRA kõrval. Kahe viimase ravimi kasutamise kitsendustest oli eespool juttu.

Ameerika Toidu- ja Raviamet (USA FDA) on registreerinud 03/2014 omalizumabi kroonilise spontaanse urtikaaria näidustuse, kui H1-antihistamiinikumid on efektita, s.t. 2. valiku ravimina. Ravim on jõudnud kasutusele ka Euroopas, kuid Euroopa Raviametis (*European Medicines Agency*) veel registreeritud ei ole.

Varasemate ravijuhiste alusel kasutusel olnud H2-antihistamiinsed ravimid ning Dapson on uuest loetelust välja jäetud, kuna piisavad tulemusnäitajad puuduvad (2).

## **2.3 Oodatavad ravitulemused, sealhulgas ravi tulemuslikkuse lühi- ja pikaajaline prognoos**

Juba eelnevalt on käsitletud, et kliiniliselt oluline raviefekt (kas vaevuste täielik või oluline taandumine) saavutatakse omalizumabravi puhul kiiresti ja enamusel patsientidest ning efekt püsib kogu ravi aja. Pikimad randomiseeritud kontrollitud uuringud on kestnud 40 nädalat (sh. 24 nädalat ravi, millele järgnes 16-nädalane jälgimisaeg), mistõttu ravi tulemuslikkuse pikaajaline prognoos ei ole teada. Praegustes uuringutes on ravi lõppedes raviefekt 2-3 kuu jooksul oluliselt vähenenud, haigusnähud taastekkinud.

## **2.4. Ravi võimalikud kõrvaltoimed**

Vt. taotluses kirjeldatud andmed ning ravimiomaduste kokkuvõtte. Ravimiga seotud rasked kõrvaltoimed puuduvad, ravimi ohutusprofiil on hea.

## **2.5. Teenuse kohaldamise tingimuste vajalikkus**

Taotluses toodud kohaldamise tingimused on vajalikud, s.t. omalizumabi näidustuseks on ravirefraktaarne krooniline spontaanse urtikaaria, vaatamata kuni 4-kordses annuses igapäevasele H1-antihistamiinikumi kasutamisele. Kaalumist vajab, kas peaks kohaldamise tingimustesse lisama lisaks H1-antihistamiinikumi kuni 4-kordsele doosile ka eelneva LTRA ja/või CysA kasutamise (3 kuu jooksul ?).

Kui taotlus rahuldatakse, oleks mõistlik, kui omalizumabravi alustamist otsustavad pädevad komisjonid oleksid nii Tartus kui Tallinnas (mitte ainult Tallinnas).

### **3. Eestis kasutatavad alternatiivsed raviviisid**

Mul puuduvad andmed, kui paljudel H1-antihistamiinikumi tavadoosile refraktaarsetel CSU juhtudel kasutatakse Eestis kuni 4-kordses tavapärasel doosis H1-antihistamiinikume, LTRA või CysA ning täiendavalt GK.

CysA on tunnustatud efektiivseks CSU ravimiks. CSU patsientidele Eestis on CysA 50%-lise soodustusega ravim, mistõttu patsiendile on ravi kulukas ja võib seetõttu oluliselt mõjutada ravisoostumust, lisaks kõrvaltoimetele. Seega oleks mõistlik, kui CysA oleks CSU haigetele suurema soodustusega (75 ja 90%) ning võimaldaks osad juhud ära ravida ilma omalizumabita.

### **4. Tõenduspõhisus Euroopas aktsepteeritud ravijuhiste järgi**

On kommenteeritud juba eespool, vt. punkt 1.

### **5. Kogemus maailmapraktikas ja Eestis**

Ravimuuringute käigus on omalizumabi saanud umbes 1000 patsienti (23).

Ameerika Toidu- ja Ravimiamet (USA FDA) on registreerinud 03/2014 omalizumabi kroonilise urtikaaria näidustuse, kui H1-antihistamiinikumid on efektita, seega 2.rea ravimina.

Euroopas on ravim kättesaadav, kuid Euroopa Ravimiameti poolt registreerimata.

Eestis, nagu taotluses kirjas, kogemus puudub.

### **6. Teenuse tegevuse kirjeldus**

Vt. taotlus.

### **7. Eestis teenust vajavate patsientide arvu hinnang ja prognoos**

Eestis puudub statistika kroonilise urtikaaria sh. CSU esinemissageduse kohta. Kuna teadaolevatel andmetel kroonilise urtikaaria esinemissagedus mingil konkreetsel ajahetkel on 0.1-0,5 % (nn. *point prevalence*) ja kui arvestada, et ligi pooled juhtudest on CSU, siis hinnaguliselt võiks CSU patsiente Eestis olla kuni mõne tuhande ringis. Taotluses toodud patsientide arv, kellele esialgu ravi soovitakse, ei ole suur.

Arvestatakse eeldatavat head ravitulemust valdaval osal patsientidest ja ka seda, et peale pooleaastast ravi on võimalik see lõpetada ning selle arvel uusi patsiente ravile võtta.

Praegused uuringud on aga näidanud, et ravi lõppedes tulevad haigusnähud tagasi, s.t. vajalik on uuesti ravi alustamine. Nagu eespool mainisin, võiks hea efekti puhul enne bioloogilise ravi (omalizumab) lõpetamist alustada CysA-ravi, mis tagaks efekti jätkumise peale bioloogilise ravi lõpetamist. Kuna aga ravijuhised seda taktikat ei maini, et saa seda ilmselt raviarstilt nõuda.

Seega tuleb arvestada haigete hulga kumuleerumisega. Kui kaua peaks ravi kestma, pole teada, käesolevalt pikemate ravimuuringute (üle 24 näd. ravi) andmed puuduvad.

### **8. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele**

Mõju võib avaldada ravisoostumus, muus osas ei oska kommenteerida.

### **9. Teenuse pakkuja valmisoleku, sealhulgas vajalikud meditsiiniseadmed ja personali kvalifikatsioon ning pädevus, võimalik mõju ravi tulemustele**

Taotluses on kirjas, et valmisolek uue teenuse pakumiseks on olemas, lisapersonali ega seadmeid selleks vaja ei ole. Mainitud on, et on vajalik intensiivpalati olemasolu koos vajaliku personaliga. Piisab, kui antud raviasutuses on see olemas ja kiiresti kättesaadav.

Teenust on võimalik kvaliteetselt osutatada ka minimaalsete mahtude juures.

## **10. Teenuse seos kehtiva loeteluga, sealhulgas uue teenuse asendav või täiendav mõju kehtivale loetelule**

Kõneall olev teenus ei asenda ega täienda ühtki kehtivat teenust.

Omalizumabravi ajal võib olla vajadus jätkata teisi suukaudseid urtikaaria ravimeid (H1-antihist., GK, CysA), kuid kuna ravitulemused saavad küllalt kiiresti, siis ilmselt nende ravimite vajadus väheneb või on võimalik kasutada väiksemaid doose.

## **11. Teenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjelduse asjakohasus ja õigsus**

On asjakohane

## **12. Kokkuvõte**

Praktiline vajadus ohutu ja efektiivse kroonilise spontaanse urtikaaria ravimi järele, kui

H1-antihistamiinsed ravimid, kasutatuna kuni 4-kordses tavapärases (registreeritud) doosis, on efektita, on olemas. Praeguse ajani on taoline ravim meie ravimiarsenalist puudunud. Teenuse taotluses kõne all olev omalizumab vastab läbiviidud kontrollitud uuringute põhjal hea efektiivsuse ja hea ohutusprofiiliga ravimile.

Alternatiivsetest ravivõtetest CSU puhul tulevad kõne alla tsüklosporiin A, glükokortikoidid ning leukotrieenireseptori antagonistid. Esimesed kaks on omalizumabiga võrreldava efektiivsusega (v.a. fakt, et CysA efekti saabumine võtab kauem aega), kuid ohtlikuma kõrvaltoimete profiiliga, mis nende ravimite kasutamist oluliselt piirab. LTRA on küll hea ohutusprofiiliga, kuid ebapiisavate efektiivsusnäitajatega. Seega võrdväärset alternatiivi omalizumabile ravirefraktaarse kroonilise spontaanse urtikaaria puhul ei ole.

Omalizumabravi suurimaks probleemiks on raviefekti kadumine peale ravi lõpetamist, mis viitab kestva ravi vajadusele. Kuna praegu puuduvad pikema kestvusega ravimiuuringud, ei ole andmeid, kas peale pikemaajast (näit 1aasta või enam) ravi on raviefekt püsiv ka peale lõpetamist. Tuleks kaaluda võimalust omalizumabi ja tsüklosporiin A omavahel kombineerida.

Tingimused raviteenuse osutamiseks (teenuse pakkuja, infrastruktuur jm. vajalik) on Eestis olemas.

Kaaluda tuleks kohaldamise tingimustesse lisada lisaks H1-antihistamiinikumi kuni 4-kordse tavapärase doosi kasutamisele enne omalizumabravi alustamist proovida ära ka CysA.

### 13. Kasutatud kirjandus

1. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, Church MK, Giménez-Arnau A, et al. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy*. 2009; 64: p. 1417-1426.
2. Maurer M, Magerl M, Metz M, Zuberbier T. Revisions to the international guidelines on the diagnosis and therapy of chronic urticaria. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2013; 11: p. 971-978.
3. Powell RJ, Du Toit GL, Siddique N, Leech SC, Dixon TA, Clark AT, et al. BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema. *Clin Exp Allergy*. 2007; 37: p. 631-650.
4. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, Giménez-Arnau A, Bousquet PJ, Bousquet J, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA2LEN task force report. *Allergy*. 2011; 66: p. 317-330.
5. Toubi K, Kessel A, Avshovich N, Bamberger E, Sabo E, Nusem D. Clinical and laboratory parameters in predicting chronic urticaria duration: a prospective study of 139 patients. *Allergy*. 2004; 59: p. 869-873.
6. Lewis V, Finlay A. 10 years experience of the Dermatology Life Quality Index (DLQI). *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2004; 9: p. 169-180.
7. Staubach P, Dechene M, Metz M, Magerl M, Siebenhaar F, Weller K, et al. High prevalence of mental disorders and emotional distress in patients with chronic spontaneous urticaria. *Acta Derm Venereol*. 2011; 91: p. 557-561.
8. Kapp A, Demarteau N. Cost effectiveness of levocetirizine in chronic idiopathic urticaria: a pooled analysis of two randomised controlled trials. *Clin Drug Investig*. 2006; 26: p. 1-11.
9. Altman K, Chang C. Pathogenic intracellular and autoimmune mechanisms in urticaria and angioedema. *Clinic Rev Allerg Immunol*. 2013; 45: p. 47-62.
10. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, Church MK, Giménez-Arnau AM, et al. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria.
11. Asero R, Tedeschi A, Cugno M. Treatment of refractory chronic urticaria: current and future therapeutic options. *Am J Clin Dermatol*. 2013 Dec;14(6):481-8.
12. Saini S, Rosen KE, Hsieh HJ, Wong D, 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*. 2011; 128: p. 567-573.
13. Maurer M, Rosen K, Hsieh HJ, Saini S, Grattan C, Giménez-Arnau A, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med*. 2013; 368: p. 924-935.
14. 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*. 2013; 132: p. 101-109.
15. 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 againsts thyroperoxidase. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 128: p. 202-209.
16. Metz M, Ohanyan T, Church M, Maurer M. Omalizumab is an effective and rapidly acting therapy in difficult-to-treat chronic urticaria: A retrospective clinical analysis. *J Dermatol Sci*. 2014; 73: p. 57-62.
17. Labrador-Horillo M, Valero A, Velasco M, Jáuregui I, Sastre J, Bartra J, et al. Efficacy of omalizumab in chronic spontaneous urticaria refractory to conventional therapy: analysis of 110 patients in real-life practice. *Expert Opin Biol Ther*. 2013; 13: p. 1225-1228.
18. Makris M, Maurer M, Zuberbier T. Pharmacotherapy of chronic spontaneous urticaria. *Expert Opin Pharmacother*. 2013; 14: p. 2511-2519.

19. Patient.co.uk. Urticaria. September 2010. <http://www.patient.co.uk/doctor/Urticaria.htm>. Accessed 26 July 2012.
20. Asero R, Tedeschi A Usefulness of a short course of oral prednisolone in antihistamine-resistant chronic urticaria: a retrospective analysis. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2010; 20:386- 90.
21. Vena GA, Gassano N, Colombo D, Peruzzi E, Pigatto P, Neo-I-30 Study Group. Cyclosporin in chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol*, 2006; 55: 705-9.
22. Kessel A, Toubi E, Cyclosporin in severe chronic urticaria: the option for long-term therapy. *Allergy*. 2010;65 1478-82.
23. Kaplan AP Therapy of chronic urticaria: a simple, modern approach *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014 May; 112(5): 419-425, Epub 2014 Mar 20.
24. Bernstein JA, Saini SS, Maurer M et al. Efficacy Of Omalizumab In Patients With Chronic Idiopathic/Spontaneous Urticaria With Different Background Therapy: Post Hoc Analysis Of Asteria I, Asteria II, and Glacial Studies (poster). American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI) 2013 Annual Meeting March 2, 2013.
25. Omalizumab for chronic spontaneous urticaria – second line. National Institute for Health Research (NIHR) Horizon Scanning Centre, University of Birmingham September 2012.