

Meditsiinilise tõendus põhise hinnang

Teenuse nimetus	Bioloogiline ravi omalizumabiga kroonilise spontaanse urtikaaria korral, 1 mg
Taotluse number	1062

1. Meditsiiniline näidustus teenuse osutamiseks;

Krooniline spontaanne urtikaaria (CSU, *chronic spontaneous urticaria*) on pikaajaliselt (enam kui 6 nädalat) kestev tugevalt sügeleva kublalise lööbega kulgev haigus, millega võib kaasneda angioödeem (sügavama nahakihi ja nahaaluskoete turse) ning mille korral sümptomid tekivad ilma kindla vallandava faktorita (1,2). Kroonilise urtikaaria vaevused võivad häirida nii igapäevaelu kui ööund, häirida patsiendi võimet töötada ja sotsialiseeruda ning seetõttu langetada oluliselt inimese elukvaliteeti. Krooniline urtikaaria haarab teatud ajahetkel 0.5-1% elanikkonnast, seejuures valdav osa patsientidest on reproduktiivses eas naised (3).

Rahvusvahelises EAACI/GA²LEN/EDF/WAO urtikaaria 2014. a. ravijuhise alusel on CSU ravi eesmärgiks täielik remissioon ning esmavaliku ravimiks teise põlvkonna H1-antihistamiinid (4). Erinevate H1-antihistamiinsete ainete litsenseeritud annuste kasutamisega on võimalik saavutada sümptomite taandumine kuni pooltel CSU patsientidest (3,5). Teise astme ravietapina soovitatakse H1-antihistamiinsete ainete annust suurendada kuni neljakordse litsenseeritud annuseni. Kolmanda astme ravimite soovitatav ravijuhis H1-antihistamiinsetele ainetele lisada kas omalizumab, tsüklosporiin A (CyA) või leukotrieenireseptori antagonist (LTRA). Nimetatud ravimitest ainsana on registreeritud näidustus CSU raviks omalizumab'il. LTRA kohta CSU raviks puuduvad piisavad tõendus põhised uuringud (tõendus põhise on madal), aga hea ohutusprofiili tõttu on ravijuhises antud nende kasutamiseks nõrk soovitus (4). CyA on CSU ravim tõendatult efektiivne, kuid rohkete kõrvaltoimete ja piirangute tõttu (hüpertensioon, hüperlipideemia, neeru- ja maksafunktsiooni häired, mitmed muud kõrvaltoimed) ei ole kõigile patsientidele kasutamiseks sobilik ning vajab pidevat neeru- ja maksafunktsiooni jälgimist ja seetõttu ka korduvaid arstivisiite (4). Lisaks mainitud ravimitele on CSU ravimite kasutamisel ka süsteemsed glükokortikosteroidid, kuid rohkete kõrvaltoimete tõttu (eeskätt pikaajalisel kasutamisel) soovitatakse neid ravijuhiste põhjal kasutada vaid lühiajaliselt (kuni 10 päeva) ägenemiste ravimiseks (2,4).

Teine kaaluka tähtsusega ravijuhis on 3S ravijuhis (Saksamaa, Austria, Šveits), mis olemasoleva informatsiooni, samuti veebileheküljel oleva informatsiooni kohaselt lubati avalikustada 31.märtsil 2015, kuid hetkeseisuga (04.05.2015) uut ravijuhise versiooni avalikustatud ei ole (6). Tuginedes ravijuhise koostajate poolt avaldatud andmetele on nimetatud ravijuhise ravialgoritmis toodud omalizumab kui kolmanda astme ravim ning CyA ja LTRA nimetatud neljanda astme ravimitena.

Ameerika Toidu- ja Raviamet (FDA) on 2014.a. märtsis registreerinud omalizumabi CSU näidustuse kasutamiseks tingimusel kui H1-antihistamiinid on efektiivsed.

National Institute for Health and care Excellence (NICE) ravijuhise järgi, kus oluline on ravimi kulutõhusus, on omalizumab soovitatud CSU korral täiendava ravimina täiskasvanutele ja noorukitele (12a ja vanemad) järgnevate kriteeriumite täitmisel (7):

- 1) Haiguse raskusaste on hinnatud objektiivsete näitajate alusel (nt nädalane urtikaaria aktiivsuse skoori hinnang 28 palli või enam)
- 2) H1-antihistamiinsete ainete standardravi ning LTRA kasutamisega ei ole saavutatud remissiooni
- 3) omalizumab-ravi teostab spetsialiseeritud allergoloog-immunoloogia teenistus vastavalt NHS England'i poolt kehtestatud juhiste

Taotluses on esitatud tõene ning põhjalik ülevaade CSU patogeneesi, levimuse, sümptomite, haiguse kulu ning ravi kohta. Esitatud viited kajastavad kaasaegset ning tõendus põhist informatsiooni antud terapeutilises valdkonna kohta.

2. Tõendus põhisis

2.1. kliiniliste uuringute järgi

Omalizumab on rekombinantse DNA tehnoloogia abil saadud humaniseeritud monoklonaalne antikeha, mis seondub selektiivselt inimese immunoglobuliin E-ga (IgE).

Kahes randomiseeritud platseebokontrolliga III faasi kliinilises uuringus (edaspidi uuring 1 ja 2) näidati omalizumabi ohutust ja efektiivsust CSU-ga patsientidel, kelle sümptomid püsisid hoolimata soovituslikus annuses kasutatud H1-antihistamiinsete ainetega ravist. Kolmas uuring (edaspidi uuring 3) hindas peamiselt omalizumabi ohutust CSU-ga patsientidel, kelle sümptomid püsisid hoolimata kuni neljakordses annuses kasutatud H1-antihistamiinsete ainetega ravist ning ravist H2 antihistamiinsete ainetega ja/või LTRA-ga. Kolme uuringusse kaasati kokku 975 patsienti vanuses 12-75 aastat (keskmine vanus 42,3 aastat; 39 patsienti 12-17 aastat; 54 patsienti ≥ 65 aasta). Kõikide patsientide sümptomite kontroll pidi olema ebapiisav, milleks loeti nädalase urtikaaria aktiivsuse skoori (UAS7, vahemik 0-42) väärtust ≥ 16 ning 7 päeva jooksul enne randomiseerimist nädalase sügeluse tõsiduse skoori (mis on UAS7 komponent, vahemik 0-21) väärtust ≥ 8 hoolimata H1- antihistamiinsete ainete kasutamisest vähemalt eelneval 2 nädalal.

Kõigi kolme uuringu lõikes teatasid patsiendid, et enne uuringusse kaasamist kasutasid nad CSU sümptomite leevendamiseks keskmiselt 4 kuni 6 ravimit (sealhulgas H1-antihistamiinseid aineid). 300 mg omalizumabi vähendas nädalast sügeluse tõsiduse skoori 8,55 kuni 9,77 võrra ($p < 0,0001$), platseeboga vähenes 3,63 kuni 5,14 võrra (vt tabel 1). Patsiendid 300 mg ravirühmas saavutasid suurima keskmise angioödeemi vabade päevade osakaalu nädalatel 4 kuni 12 (91,0...96,1%; $p < 0.001$) võrreldes platseeborühmaga (88,1...89,2%) (8).

Tabel 1: Nädalase sügeluse tõsiduse skooris algväärtuse muutus nädalaks 12, uuringud 1, 2 ja 3 (mITT populatsioon*)

	Platseebo	Omalizumab 300 mg
Uuring 1		
N	80	81
Keskmine (SD)	-3,63 (5,22)	-9,40 (5,73)
Erinevus LS (vähimruutude) keskmised vs platseebo ¹	-	-5,80
Erinevuse 95% CI	-	-7,49, -4,10
P-väärtus vs platseebo ²	-	<0,0001
Uuring 2		
N	79	79
Keskmine (SD)	-5,14 (5,58)	-9,77 (5,95)
Erinevus LS keskmised vs platseebo ¹	-	-4,81
Erinevuse 95% CI	-	-6,49, -3,13
P-väärtus vs platseebo ²	-	<0,0001
Uuring 3		
N	83	252
Keskmine (SD)	-4,01 (5,87)	-8,55 (6,01)
Erinevus LS keskmised vs platseebo ¹	-	-4,52
Erinevuse 95% CI	-	-5,97, -3,08
P-väärtus vs platseebo ²	-	<0,0001

* Modifitseeritud kavatsusega-ravida (mITT - *Modified intent-to-treat*) populatsioon: sellesse kuuluvad kõik patsiendid, keda randomiseeriti ja kes said vähemalt ühte uuringuravimit.

BOCF (*Baseline Observation Carried Forward* – algväärtuse jälgimine kantud edasi) kasutati puuduvate andmete omistamiseks.

¹ LS keskmise hinnang saadi ANCOVA mudeliga. Kihtideks olid nädalase sügeluse tõsiduse skoori algväärtus (<13 vs ≥13) ja kehakaalu algväärtus (<80 kg vs ≥80 kg).

² p-väärtus on tuletatud ANCOVA t-testist.

Kõigis kolmes uuringus suurenes keskmine nädalase sügeluse tõsiduse skoor järk-järgult 16-nädalase ravivaba jälgimisperioodi jooksul, mis ühtis sümptomite taastekkega. Keskmised väärtused jälgimisperioodi lõpus olid sarnased platseeborühmaga, kuid madalamad kui vastavad algväärtused.

2.2. ravijuhiste järgi;

EAACI/GA2LEN/EDF/WAO ravijuhises, nagu ka esitatud taotluses, on omalizumab toodud ühena 3. astme ravimitest koos CyA ning LTRA-ga (4).

3S ravijuhises on omalizumab 3. astme ravim, aga CyA ja LTRA 4. astme ravimid (6).

NICE juhise järgi (kus väga oluliseks on peetud ka kulutõhusust), on omalizumab soovitatud CSU korral täiendava ravimina kui objektiivsete näitajate alusel hinnatud patsiendi kaebused ei ole allunud ravile H1-antihistamiinide ainetega ning LTRA-ga. NICE juhise järgi tuleb omalizumab-ravi katkestada kui hiljemalt pärast neljandat raviannust ei ole saavutatud raviefekti ning kuuenda raviannuse manustamise järgselt tuleb ravi katkestada hindamaks võimalikku spontaanset remissiooni teket (kaebuste taastekkel ravi jätkatakse).

Viimati nimetatud ravijuhise kriteeriumid on sarnased taotluses toodud kriteeriumitele:

- Teenust võib rakendada patsientidel, kellel krooniline spontaanne urtikaaria on diagnoositud vastava pädevusega raviarsti poolt ning kellel puudub piisav ravivastus eelnevale ravile. Teenust võib kasutada regionaal- ja keskhaiglates.
- Ravi omalizumabiga alustatakse Eesti Immunoloogide ja Allergoloogide Seltsi poolt moodustatud vähemalt kahe erineva kesk- ja regionaalhaigla spetsialistidest (allergoloog-immunoloogidest, laste-allergoloogidest, dermatoloogidest) koosneva ekspertkomisjoni otsusel järgmiste tingimuste koosinemise korral:
 - ravi alustatakse patsientidel, kellel puuduvad vastunäidustused bioloogiliseks raviks.
 - krooniline spontaanne urtikaaria on puudulikult kontrollitud vaatamata pikaajalisele igapäevasele H1 antihistamiinsete ainete kasutamisele kuni neljakordses annuses.
 - patsient on ettekirjutatud raviskeemi järginud.
- Ravi omalizumabiga lõpetatakse, kui 16 nädala möödumisel ravi alustamisest ei ole ekspertkomisjoni hinnangul kroonilise urtikaaria ravi tulemused märkimisväärselt paranenud, võttes arvesse sümptomite sagedust ja raskust, ägenemiste arvu, erakorralise arstiabi vajadust, ravimikasutust ning muutust elukvaliteedis võrreldes ravieelse perioodiga.

2.3. oodatavad ravitulemused, sealhulgas ravi tulemuslikkuse lühi- ja pikaajaline prognoos; võrdlus hinnangu punktis 2.1. esitatud alternatiividega;

Omalizumab ravi puhul saavutatakse raviefekt juba 1-2 esimese raviannuse manustamisega ning efekti püsib kogu ravi vältel. Samas on CSU iselimeeruv haigus, kusjuures ligi pooltel patsientidest taanduvad kaebused 6 kuu jooksul ja ligi 90%-l saabub remissioon 5 aasta jooksul. Seni avaldatud kliinilistes uuringutes on patsiente jälgitud kuni 40 nädalat (kuni 24 nädalat ravi ja seejärel 16 nädalat jälgimisperioodi) – kõigis uuringutes on täheldatud olulist CSU sümptomite vähenemist, sümptomaatilise ravimkasutuse vähenemist ning elukvaliteedi paranemist. Pikemaajalist ravi tulemuslikkuse prognoosi teada ei ole.

2.4. ravi võimalikud kõrvaltoimed;

Taotluses kirjeldatud andmed iseloomustavad adekvaatselt omalizumabi kõrvaltoimete iseloomu ning esinemissagedust – omalizumabi kõrvaltoimete profiil urtikaaria näidustused on võrdsustatud platseeboga (5,9). Omalizumabi ohutust ja taluvust uuriti annustega 75 mg, 150 mg ja 300 mg manustatuna iga nelja nädala järel 975 CSU patsiendile, kellest 242 said platseebot. Kokku raviti 733 patsienti kuni 12 nädalat omalizumabiga ning 490 patsienti kuni 24 nädalat. Nendest patsientidest 412 said ravi kuni 12 nädalat ning 333 patsienti kuni 24 nädalat annuses 300 mg. Astma näidustusel on omalizumabi tänaseks kasutatud pikka aega ning teostatud on hulgaliselt kliinilisi uuringuid, mis kõik on näidanud head ohutusprofiili. Ei ole alust eeldada, et omalizumabi kõrvaltoimete profiil urtikaaria näidustusel kasutamisel erineks oluliselt astma näidustused kasutamisest.

Tabelis 2 on loetletud CSU näidustuse korral esinenud kõrvaltoimed (kõrvaltoimed, mis esinevad $\geq 1\%$ patsientidel mis tahes rühmas, ning kõrvaltoimed, mis esinevad $\geq 2\%$ sagedamini võrreldes platseeboga (pärast meditsiinilist hinnangut)), millest teatati 300 mg annuse korral kolme III faasi uuringu koondandmetes (8).

Tabel 2: Kõrvaltoimed CSU ohutuse koondandmetest 300 mg omalizumabi korral

Nädal 12	Uuringud 1, 2 ja 3 (koondandmed)		Uuringud 1 ja 3 (koondandmed)	
	Platseebo N=242	300 mg N=412	Platseebo N=163	300 mg N=333
Infektsioonid ja infestatsioonid				
Sinusiit	5 (2,1%)	20 (4,9%)		
Närvisüsteemi häired				
Peavalu	7 (2,9%)	25 (6,1%)		
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused				
Artralgia	1 (0,4%)	12 (2,9%)		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid				
Süstekoha reaktsioonid*	2 (0,8%)	11 (2,7%)		
Infektsioonid ja infestatsioonid				
Ülemiste hingamisteede infektsioon			5 (3,1%)	19 (5,7%)

* Olgugi et platseeboga puudus 2%-line erinevus, kaasati süstekoha reaktsioonid kõrvaltoimetusse, sest kõiki juhte käsitleti kui põhjuslikku seost uuringuravimiga.

2.5. teenuse kohaldamise tingimuste vajalikkus;

CSU näidustusel omalizumab-ravi korral on vajadus rakendada teenuse kohaldamise tingimusi vastavalt esitatud taotlusele, sest tegemist on kroonilise urtikaaria ravi pädevust ning kogemust omava erialaspetsialisti poolt määratava ravimiga. Eesti tingimustel on omalizumab-ravi vajavaid patsiente jälginud ja ravinud peamiselt allergoloog-immunoloogid ja dermatoloogid. Seniste ravijuhiste valguses (seetõttu, et veel ei ole publitseeritud 3S ravijuhist) võiks olla asjakohane lisada kohaldamise tingimustesse ka eelneva LTRA kasutamise nõude. CyA kasutamise nõue ei ole asjakohane tulenevalt eelkõige ravimi ohutusprofiilist ja hinnast. Asjakohane on ka EIAS poolt moodustatud erialaspetsialistidest koosneva üle-Eestilise ekspertkomisjoni moodustamine ravi alustamise ja jälgimise ühtlustamiseks.

3. Eestis kasutatavad alternatiivsed raviviisid;

Eestis on alternatiivsete raviviisidena seni olnud kasutusel H1-antihistamiinsed ained (kuni 4-kordses tavapärasel annuses), LTRA, CyA ning süsteemsed glükokortikosteroidid.

CyA efektiivsust, vaatamata madalale tõendus põhisele (kliinilised uuringud) loetakse heaks, samas on üldteada, et CyA võib põhjustada tõsiseid (hüpertensioon, hüperlipideemia, maksa ning neerukahjustus jne) ja vähemtõsiseid kõrvaltoimeid (vt Ravimi omaduste kokkuvõte). CyA kasutamine nõuab patsientide väga hoolikat monitoorimist, millega kaasnevad täiendavad visiidid erialaspetsialisti ja perearsti juurde. CSU esineb sageli just reproduktiivses eas (20-40 aasta vanused) naispatsientidel, kellel rohkete kõrvaltoimetega immunosuppressandi kasutamine ei ole soovitatav. Võrdlusuuringuid omalizumabi ja CyA kohta ei ole teostatud ja selliste uuringute tegemine ei ole asjakohane. Samuti ei ole võimalik teostada kaudseid võrdlusuuringuid omalizumab ja CyA osas, kuna tulenevalt väga piiratud patsientide arvust uuringutes, võrdlusravimite erinevast tulemusnäitajast, uuritavate haiguse raskusastmest, erinevatest kaasuvatest ravimitest uuringutes, erinevast ravipikkusest jne, puudub võrdlusrühm CyA ravigrupi näol.

LTRA kohta puuduvad piisavad tõendus põhised uuringud CSU korral, seetõttu on LTRA madala tõendus põhisele aga väga hea ohutusprofiili tõttu siiski CSU ravis kasutatavad (2,4,10).

4. Tõendus põhisele Euroopas aktsepteeritud ravijuhendite alusel;

Vt peatükid 1 ja 2.2.

5. Kogemus maailmapraktikas ja Eestis;

Ameerika Toidu- ja Ravimiamet (FDA) ja Euroopa Ravimiamet (EMA) on 2014. kevadel registreerinud omalizumabi CSU näidustusel kasutamiseks tingimusel kui H1-antihistamiinsed ained on efektita.

Kirjanduse andmetel on kliinilistes uuringutes CSU näidustusel osalenud üle 1100 patsiendi (11). Astma näidustusel on kontrollitud randomiseeritud kliinilistes uuringutes osalenud üle 4400 patsiendi (12).

Eestis on omalizumab-ravi saanud raske CSU tõttu 1 patsient (ravimi kõrge hinna tõttu vaid 2 ravidoosi).

6. Teenuse tegevuse kirjeldus;

Taotluses kirjeldatud tõeselt, vt. Taotlus.

7. Eestis teenust vajavate patsientide arvu hinnang ja prognoos;

Krooniline urtikaaria haarab teatud ajahetkel 0.5-1% elanikkonnast, seejuures valdav osa patsientidest on reproduktiivses eas naised (3). Täpseid epidemioloogilisi andmeid Eesti kohta teada ei ole, mistõttu võiks urtikaaria epidemioloogiliste uuringute tulemusel saadud esinemissageduse alusel eeldada kuni 5-6 tuhande CSU patsiendi olemasolu. Valdaval osal patsientidest on võimalik saavutada adekvaatne ravivastus H1-antihistamiinsete ainetega. Tulenevalt Eesti väikesest rahvaarvust, on enamus raskekululisi CSU patsientidest (eelnevalt H1-antihistamiinsete ainete, LTRA ja CyA ravitud) allergoloog-immunoloogide, allergoloogis lisaerialaga sisearstidele ja dermatoloogide jälgida ja seetõttu taotluse esitanud spetsialistidele teada. Taotluses esitatud eeldatav patsientide arv ja teenuse hulk arvestades ravi rakendamiseks esitatud kriteeriume, on adekvaatne.

8. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele;

Puudub.

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

9.1. teenuse osutaja;

9.2. infrastruktuur, tervishoiuteenuse osutaja täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu vajadus;

9.3. personali täiendava väljaõppe vajadus;

9.4. minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks;

9.5. teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele;

Teenuse pakkujale esitatavad nõuded on taotluses adekvaatselt kirjeldatud. Teenuse osutajateks on planeeritud kesk- ja regionaalhaiglad, kus on olemas valmisolek teenuse osutamiseks, kus ei ole eeldada takistusi personali (allergoloog-immunoloog, dermatoloog, lasteallergoloog) pädevuse ega teenusepakkuja infrastruktuuri osas. Sarnane tingimus on toodud ka NICE ravijuhises. Vastavalt taotlusele puudub vajadus personali täiendavaks väljaõppeks eelpool nimetatud kõrgema etapi raviastutustes. Raviteenuse osutamise mahu ja osutatava teenuse kvaliteedi vahel seost ei ole.

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

Taotletav teenus ei asenda ega täienda ühtegi kehtivat teenust. Teenuse foonil on eeldada olulist soodusravimite kasutamise vähenemist.

11. Teenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjelduse asjakohasus ja õigsus

On asjakohane.

12. Kokkuvõte

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Bioloogiline ravi omalizumabiga kroonilise spontaanse urtikaaria korral, 1 mg	
Ettepaneku esitaja	Eesti Immunoloogide ja Allergoloogide Selts	
Teenuse tõendus põhisis taotluses esitatud näidustustel võrreldes alternatiivi(de)ga	<i>Tõendus põhisis A</i>	
Senine praktika Eestis	<i>Antud teenust Eestis varem kasutatud ei ole; Seni on CSU näidustusel ravi saanud 1 patsient kokku 2 raviannusega (väga hea raviefektiga).</i>	
Vajadus	Taotluses esitatud vajaduse prognoos adekvaatne.	
Muud asjaolud	Võrdväärset alternatiivi omalizumab-ravile ravirefraktarse CSU puhul ei ole – kolmanda astme ravimitest on omalizumabil ainsana CSU näidustus ning väga hea ohutuse ja efektiivsuse profiil.	
Kohaldamise tingimuste lisamine	Soovitav parandada kohaldamise tingimuste 2. punkti ja lisada eelnev ravi LTRA-ga: „Krooniline spontaanne urtikaaria on puudulikult kontrollitud vaatamata pikaajalisele igapäevasele kuni neljakordses annuses antihistamiinikumi annuse ja LTRA kasutamisele“	

13. Kasutatud kirjandus

- Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Wlatter 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.
- 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.
- 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.
- Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy*. 2014;69:868-887.
- Kaplan AP. Therapy of chronic urticaria: a simple, modern approach. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014; 112:419-425.
- <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ anmeldung/1/II/013-028.html> (seisuga 04.05.2015)

7. National Institute for Health and care Excellence (NICE):
<https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag463>
8. Xolair (omalizumab) ravimiomaduste kokkuvõte:
http://www.ema.europa.eu/docs/et_EE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000606/WC500057298.pdf
9. McCormack PL. Omalizumab: a review of its use in patients with chronic spontaneous urticaria. *Drugs* 2014;74:1693-1699.
10. Makris M, Maurer M, Zuberbier T. Pharmacotherapy of chronic spontaneous urticaria. *Expert Opin Pharmacother.* 2013;14:2511-2519.
11. Carrillo DC, Borges MS, García E, Egea E, Serrano CD. Omalizumab vs placebo in the management of chronic idiopathic urticaria: a systematic review. *World Allergy Organization Journal* 2014, 7:72 doi:10.1186/s40413-014-0050-z.
12. Xolair (omalizumab) Ravimi omaduste kokkuvõte www.ravimiamet.ee