

Scheda di valutazione del farmaco



Omalizumab

*(trattamento dell'orticaria
cronica spontanea)*

**A cura della Commissione Regionale del Farmaco
della Regione Emilia-Romagna**

Doc PTR n. 288

*Maggio 2016
Recepito con determina n. 9658 del 20/06/2016*

Omalizumab

Indicazioni registrate oggetto di valutazione	terapia aggiuntiva, per il trattamento dell'orticaria cronica spontanea in pz adulti e adolescenti (età ≥ 12 anni) con risposta inadeguata al trattamento con antistaminici H1.
Posologia	La dose raccomandata è 300 mg s.c. ogni quattro settimane, nella regione deltoidea del braccio. In alternativa, le iniezioni possono essere praticate nella coscia se vi sono motivi che precludono la somministrazione nella regione del deltoide. Vi sono esperienze limitate riguardo l'autosomministrazione, pertanto il trattamento deve essere effettuato esclusivamente da un operatore sanitario.
ATC	R03DX05
Classe di rimborsabilità e regime di fornitura	A RRL (prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - allergologo, pediatra, dermatologo), Piano terapeutico cartaceo (template AIFA), PHT
Procedura registrazione	Centralizzata
Confezioni disponibili e prezzo	1 siringa prer. di soluz. iniett. 150mg/1ml 351,12 € (prezzo ex factory, IVA esclusa)

Decisione della Commissione

La estensione delle indicazioni terapeutiche di omalizumab alla terapia aggiuntiva, per il trattamento dell'orticaria cronica spontanea in pazienti adulti e adolescenti (età ≥ 12 anni) con risposta inadeguata al trattamento con antistaminici H1 è inclusa in PTR.

La prescrizione dovrà essere effettuata tramite il Piano terapeutico regionale, (Documento PTR n. 289), elaborato a partire dal template AIFA, da parte degli specialisti dermatologo, allergologo, pediatra che operano nell'ambito delle Strutture ospedaliere, previa valutazione delle richieste di utilizzo sui singoli casi da parte delle Commissioni di Area Vasta (Nuclei Operativi Provinciali per AVEN). La erogazione è limitata alla distribuzione diretta.

La decisione assunta verrà rivalutata tra 6 mesi.

Inquadramento del problema e analisi delle prove di efficacia

Contesto clinico e attuale standard di cura

L'orticaria è caratterizzata dalla comparsa di placche eritematose circoscritte, rilevate, spesso pallide al centro ed estremamente pruriginose. Il prurito può essere talmente intenso da interferire con le attività quotidiane o il sonno.

Le singole lesioni spesso compaiono e si risolvono nell'arco di 24 ore.

L'orticaria cronica spontanea (CSU) o idiopatica (CIU) è caratterizzata dalla persistenza dei segni/sintomi per la maggior parte dei giorni della settimana per un periodo di almeno 6 settimane, senza che vi sia una causa esterna scate-

nante evidente.

Nel 40% circa dei pazienti si associa ad angioedema (manifestazioni episodiche sottomucosali o sottocutanee che interessano in genere le labbra, le guance, l'area periorbitale, le estremità, i genitali) e ad autoimmunità nel 45% circa. [UpToDate 2015]

Tende in genere a risolversi spontaneamente in un periodo di tempo variabile da 6 mesi a 5 anni, ma un 20% circa di pazienti rimane sintomatico per un tempo più lungo (anche per oltre 10 anni).

Le principali Linee Guida sul trattamento dell'orticaria cronica (BAD 2007, BSACI 2015,

AAAAI / ACAAI update 2014, EAACI/GA2LEN/EDF/WAO 2014) sono concordi nel raccomandare un approccio a gradini. In particolare raccomandano di utilizzare gli antiH1 di 2° generazione come farmaci di prima scelta.

Se questa non si ottiene un controllo soddisfacente dei sintomi nell'arco di 2 settimane, le LG europee congiunte EAACI/GA2LEN/EDF/WAO (2014), raccomandano di prendere in considerazione in primo luogo un aumento del dosaggio di tali farmaci fino a 4 volte la posologia registrata (2° step). [LG EAACI/GA2LEN/EDF/WAO]

Se dopo un periodo ulteriore di 1-4 settimane non si ottiene un controllo adeguato, le LG raccomandano di prendere in considerazione l'aggiunta di omalizumab o ciclosporina A o montelukast.

Le LG americane congiunte AAAAI / ACAAI, update 2014, raccomandano l'aggiunta di un antileucotriene o l'aumento del dosaggio degli antistaminici/il loro uso in associazione ad antiH2 (es. ranitidina) come 2° step del trattamento della CSU in caso di risposta insufficiente agli anti H1 e collocano omalizumab o ciclosporina A (ed altri immunosoppressori) al 3° step. [LG AAAAI/ACAI]

Tutte le LG prevedono lo step down della terapia, una volta ottenuto un controllo adeguato dei sintomi.

In Italia, gli antiH1 sono registrati e rimborsati SSN per il trattamento di "pazienti affetti da patologie su base allergica di grado medio e grave (rinocongiuntivite allergica stagionale, orticaria persistente non vasculitica) per trattamenti prolungati (> 60 gg.)" sulla base della Nota AIFA n. 89.

Per quanto riguarda ranitidina, ciclosporina A ed antileucotrieni, l'impiego nel trattamento della CSU configura un utilizzo off label.

Meccanismo d'azione e somministrazione

Omalizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato derivato dal DNA ricombinante che si lega in maniera selettiva all'immunoglobulina E

(IgE) umana e riduce così i livelli di IgE libere. Di conseguenza, l'espressione dei recettori cellulari delle IgE (FcεRI) diminuisce. Non è del tutto chiaro come ciò si traduca in un miglioramento dei sintomi della CSU. [RCP Xolair®]

A differenza di quanto previsto per il trattamento dell'asma, la posologia nella CSU è fissa: 300 mg s.c. ogni 4 settimane nel deltoide (o coscia). Un ciclo di trattamento prevede 6 somministrazioni; la scheda tecnica del farmaco riporta che l'esperienza da studi clinici di trattamenti ≥ 6 mesi limitata.

Prove di efficacia

Omalizumab ha ottenuto l'estensione delle indicazioni alla "terapia aggiuntiva, per il trattamento dell'orticaria cronica spontanea in pz adulti e adolescenti (età ≥ 12 anni) con risposta inadeguata al trattamento con antistaminici H1", sulla base dei risultati di 3 RCT registrativi principali, gli studi [EPAR EMA]:

- Q4881g (ASTERIA I)
- Q4882g (ASTERIA II)
- Q4883g (GLACIAL)

In tutti e 3 gli studi omalizumab (OMA) è stato somministrato in add on alla terapia in corso:

- un antiH1 somministrato alla posologia massima registrata per almeno 8 settimane (studi ASTERIA) [ASTERIA I e ASTERIA II]
- un antiH1 somministrato ad una posologia fino a 4 volte quella registrata + un antiH2 o un antileucotriene (LTRA) da almeno 6 settimane (studio GLACIAL). [GLACIAL]

In ASTERIA I e ASTERIA II sono stati valutati 3 dosaggi: 75 mg, 150 mg e 300 mg ogni 4 settimane; in GLACIAL è stato valutato solo il dosaggio di 300 mg ogni 4 settimane. In tutti gli studi il comparator era rappresentato dal placebo.

Era consentita la somministrazione di difenidramina come farmaco rescue.

Solo in ASTERIA I e GLACIAL sono state somministrate 6 dosi di OMA, secondo la posologia poi registrata, mentre in ASTERIA II sono

Urticaria Activity Score (UAS): è un punteggio composito utilizzato per misurare la gravità della orticaria cronica.

Per il calcolo, il paziente valuta giornalmente la gravità del prurito ed il numero/estensione delle placche eritematose. Ad ognuna delle 2 componenti viene attribuito un punteggio da 0 a 3 (all'aumentare del punteggio aumenta la gravità). I punteggi ottenuti per le singole componenti vengono poi sommati per ottenere il punteggio definitivo, che va quindi da 0 a 6. Il **UAS7** è la somma dei punteggi UAS giornalieri di una settimana e va quindi da 0 a 42.

Il punteggio **ISS** è il punteggio relativo alla componente prurito, va quindi da 0 a 3. Il relativo **ISS7** va da 0 a 21.

Differenza minima importante (MID) ISS7: 5 punti. **Differenza minima importante (MID) UAS7:** 10 punti.

state effettuate solo 3 somministrazioni.

L'**esito primario di efficacia** era rappresentato in tutti gli studi dalla variazione del punteggio medio ISS7 rispetto al baseline alla 12° settimana.

Nello studio GLACIAL la sicurezza (frequenza e gravità degli eventi avversi) rappresentava l'esito primario di sicurezza.

Tra gli **esiti secondari** sono stati valutati: la variazione del punteggio medio UAS7; la percentuale di pazienti in cui il punteggio UAS7 raggiungeva valori ≤ 6 ; la percentuale di pazienti in cui si otteneva la remissione completa della sintomatologia (punteggio UAS7 = 0). Per maggiori dettagli vedi Tabelle delle evidenze in Allegato.

Attualmente è in corso un RCT (studio OPTIMA) il cui obiettivo è quello di valutare:

- efficacia e sicurezza del ritrattamento con OMA (150mg o 300mg ogni 4 settimane) in seguito a ricaduta nei pazienti con CSU clinicamente ben controllati in seguito ad un primo ciclo di trattamento;
- se l'aumento del dosaggio a 300mg possa comportare benefici nei pazienti che non hanno ottenuto un controllo adeguato dei sintomi in seguito ad un primo ciclo con il dosaggio di 150 mg.

E' previsto il completamento dello studio per settembre 2016.

Risultati principali (studi ASTERIA e GLACIAL):
Variatione del punteggio ISS7 alla 12° settimana (esito primario di efficacia): solo per i dosaggi da 150 mg e 300 mg q 4 wks la differenza è risultata statisticamente significativa vs placebo:

OMA 75 mg ogni 4 settimane vs placebo:

Differenza assoluta in ASTERIA I: -2,96 punti, 95% CI da -4,71 a -1,21.

Differenza assoluta in ASTERIA II: -0,69 punti, 95% CI da -2,54 a +1,16.

OMA 150 mg ogni 4 settimane vs placebo:

Differenza assoluta in ASTERIA I: -2,95 punti, 95% CI da -4,72 a -1,18.

Differenza assoluta in ASTERIA II: -3,04 punti, 95% CI da -4,85 a -1,24.

OMA 300 mg ogni 4 settimane vs placebo:

Differenza assoluta in ASTERIA I: -5,80 punti, 95% CI da -7,49 a -4,10.

Differenza assoluta in ASTERIA II: -4,81 punti, 95% CI da -6,49 a -3,13.

Differenza assoluta in GLACIAL: -4,42 punti, 95% CI da -5,97 a -3,08.

Solo per il dosaggio da 300 mg ogni 4 settimane, la differenza verso placebo è risultata clinicamente rilevante.

Inoltre, in ASTERIA I a 24 settimane, ovvero 4 settimane dopo l'ultima somministrazione della 6° dose di OMA, la differenza vs placebo rimaneva, tuttavia, statisticamente significativa SOLO per il dosaggio di 300 mg (differenza assoluta punteggio ISS7 OMA vs placebo: -4,49, 95% CI -6,3 a -2,7).

Anche in GLACIAL la differenza vs placebo nel punteggio ISS7 si è mantenuta statisticamente significativa anche alla settimana 24: -4,53 punti, 95%CI -6,06 a -3,01.

In entrambi gli studi al termine delle 16 settimane di osservazione post-trattamento, il punteggio ISS7 relativo al prurito ha raggiunto valori sovrapponibili a quelli del braccio placebo. (vedi figura 1 e figura 2)

Variatione del punteggio medio UAS alla 12° settimana (endpoint secondario):

OMA 75 mg ogni 4 settimane vs placebo:

Differenza assoluta in ASTERIA I: -5,75 punti, 95% CI da -9,59 a -1,92.

Differenza assoluta in ASTERIA II: non si riporta il dato perché l'endpoint primario non è stato raggiunto per questo dosaggio.

OMA 150 mg ogni 4 settimane vs placebo:

Differenza assoluta in ASTERIA I: -6,54 punti, 95% CI da -10,33 a -2,75.

Differenza assoluta in ASTERIA II: -7,69 punti, 95% CI da -11,49 a -3,88.

OMA 300 mg ogni 4 settimane vs placebo:

Differenza assoluta in ASTERIA I: -12,80 punti, 95% CI da -16,44 a -9,16.

Differenza assoluta in ASTERIA II: -12,40 punti, 95% CI da -16,13 a -8,66.

Differenza assoluta in GLACIAL: -10,2 punti, 95% CI da -13,17 a -6,86.

Anche in questo caso solo per il dosaggio da 300 mg ogni 4 settimane, la differenza verso placebo è risultata clinicamente rilevante.

Percentuale di pazienti in cui il punteggio UAS7 raggiungeva valori ≤ 6 alla 12° settimana (endpoint secondario):

OMA 75 mg ogni 4 settimane vs placebo:

ASTERIA I: 26% dei pazienti vs 11,3%; differenza assoluta statisticamente significativa.

ASTERIA II: non si riporta il dato perché l'endpoint primario non è stato raggiunto per questo dosaggio.

OMA 150 mg ogni 4 settimane vs placebo:

ASTERIA I: 40% dei pazienti vs 11,3%; differenza assoluta statisticamente significativa.

ASTERIA II: 43% dei pazienti vs 19%; differenza assoluta statisticamente significativa.

OMA 300 mg ogni 4 settimane vs placebo:

ASTERIA I: 51,9% dei pazienti vs 11,3%; differenza assoluta statisticamente significativa.

ASTERIA II: 66% dei pazienti vs 19%; differenza assoluta statisticamente significativa.

GLACIAL: 52,4% dei pazienti vs 12%; differenza assoluta statisticamente significativa.

Percentuale di pazienti in cui si otteneva la remissione completa della sintomatologia (punteggio UAS7 = 0):

OMA 75 mg ogni 4 settimane vs placebo:

ASTERIA I: la differenza assoluta non è risultata statisticamente significativa.

ASTERIA II: non si riporta il dato perché l'endpoint primario non è stato raggiunto per questo dosaggio.

OMA 150 mg ogni 4 settimane vs placebo:

ASTERIA I e ASTERIA II: la differenza assoluta non è risultata statisticamente significativa.

OMA 300 mg ogni 4 settimane vs placebo:

ASTERIA I: 35,8% dei pazienti vs 8,8%; differenza assoluta statisticamente significativa.

ASTERIA II: 44% dei pazienti vs 5%; differenza assoluta statisticamente significativa.

GLACIAL: 33,7% dei pazienti vs 4,8%; differenza assoluta statisticamente significativa.

Dati complessivi di sicurezza

Per quanto riguarda la sicurezza, gli eventi av-

versi più frequentemente riportati negli studi clinici sono stati: infezioni (nasofaringite: 8,4-12,6% dei pazienti con OMA; infezioni delle vie respiratorie superiori: 3,4%-7% dei pazienti; infezioni delle vie urinarie: 1,2-4,6% dei pazienti); cefalea (6,2-9,2%), sinusite (3,7-4,6%), artralgie (3,7-5,7%).

Valutazione di AIFA

OMA alla dose di 300 mg ogni 4 settimane ha ottenuto la rimborsabilità per l'indicazione nel trattamento della CSU ad agosto 2015 (GU n. 193 del 21.08.2015).

La prescrizione da parte dei Centri ospedalieri o degli specialisti dermatologo, allergologo, pediatra deve avvenire mediante Piano terapeutico cartaceo (template AIFA), che definisce:

- i criteri di eleggibilità al trattamento (ovvero CSU resistente al trattamento con antiH1, somministrati per almeno 30 giorni alle dosi massime consentite, attestata da un punteggio UAS > 3 e UAS7 > 16);
- le modalità attraverso cui valutarne l'efficacia. Tale valutazione va effettuata dopo le prime 3 somministrazioni e condiziona la rimborsabilità delle successive 3 somministrazioni che completano il ciclo di terapia. Infatti la terapia può essere proseguita in regime SSN solo in caso di risposta da moderata (miglioramento del quadro clinico e dei punteggi UAS e UAS7 > 50%) ad eccellente (controllo completo delle manifestazioni).

E' prevista la possibilità di un secondo ciclo di terapia, trascorse almeno 8 settimane dal termine del primo ciclo, se la sintomatologia risulta sovrapponibile a quella iniziale nonostante il trattamento con antiH1. Anche in questo caso la efficacia della terapia va rivalutata dopo le prime 3 somministrazioni.

Valutazioni di altre Autorità regolatorie

TA NICE 2015: definisce i seguenti criteri di eleggibilità al trattamento con OMA:

- gravità dell'orticaria valutata oggettivamente, ad esempio, attraverso valori di UAS7 ≥ 28 ;
- mancata risposta alla terapia standard con antistaminici H1 e antileucotrieni.

E' prevista l'interruzione del trattamento prima della 4° somministrazione in caso di non risposta o al termine di un ciclo (6 dosi) se si è otte-

nuto il controllo della sintomatologia. E' prevista la risomministrazione in caso di ricaduta. La somministrazione è riservata a uno specialista in dermatologia, immunologia o allergologia. Viene fornito applicando gli accordi negoziali sul prezzo.

HAS 2015: la Agenzia sanitaria francese ha giudicato moderato il beneficio offerto da OMA nel trattamento della CSU non controllata dalla terapia con antiH1 e ne ha raccomandato la rimborsabilità per l'uso in ambito ospedaliero.

CADTH 2015: il Canadian Drug Expert Committee (CDEC) ha raccomandato la rimborsabilità da parte del sistema sanitario canadese per OMA nel trattamento add on della CSU nei pazienti che rimangono sintomatici nonostante la terapia con antiH1, a condizione che vengano soddisfatti i seguenti

- **criteri clinici:**

CSU da moderata a grave che rimane sintomatica (presenza di placche eritematose e/o

prurito) nonostante la terapia ottimale con i farmaci orali disponibili;

- **condizioni:**

- riduzione sostanziale del prezzo
- ciclo iniziale di trattamento di 6 mesi.

Il CDEC ha sottolineato che alcuni pazienti potrebbero beneficiare del ritrattamento dopo le iniziali 24 settimane, ma che tuttavia non sono disponibili dati sulla efficacia e sicurezza di un ritrattamento.

Costo della terapia

In base agli accordi negoziali con AIFA, il prezzo di cessione di OMA alle Aziende sanitarie dal 21.08.2015 è di 242,27 € + IVA. A partire dal 21 giugno 2016 verrà ridotto a 231,74 € + IVA, per l'entrata in vigore di un'ulteriore sconto concordato con le Autorità regolatorie.

In base al prezzo attuale, il costo mensile del trattamento con OMA è di 533 € circa; sarà di 509 € circa a partire dalla fine di giugno.

Sintesi delle prove di efficacia

Gli RCT registrativi che hanno confrontato la terapia add on con omalizumab alla posologia registrata (300 mg ogni 4 settimane per un totale di 6 somministrazioni) con placebo in pazienti con orticaria cronica spontanea grave refrattaria alla terapia con antistaminici H1 hanno dimostrato che il farmaco è più efficace del placebo nel ridurre il punteggio ISS7 relativo al prurito e UAS7 relativo alla gravità dei segni e sintomi dell'orticaria cronica nel suo complesso. La differenza rispetto al placebo nella variazione dei due punteggi è risultata statisticamente significativa e clinicamente rilevante sia a 12 che a 24 settimane (ovvero a 4 settimane dall'ultima somministrazione).

Inoltre, è risultata significativamente maggiore la percentuale di pazienti che a 12 settimane aveva ottenuto una riduzione della gravità della

sintomatologia (UAS7 \leq 6) o la remissione completa (UAS7 = 0).

Al termine della 16° settimana del follow up previsto, il punteggio relativo alla gravità di malattia era uguale a quello misurato con placebo. Tale osservazione sembra indicare che in seguito alla sospensione del farmaco nella maggior parte dei pazienti si perdono i benefici ottenuti sul controllo dei segni e sintomi della orticaria.

Nessuno degli RCT registrativi prevedeva il ritrattamento con OMA. E' tuttavia in corso uno studio che ha lo scopo di valutare efficacia e sicurezza di un secondo ciclo di terapia con il farmaco in seguito a ricaduta nei pazienti con CSU clinicamente ben controllati in seguito ad un primo ciclo di trattamento.

Gli eventi avversi osservati negli studi registrativi sono stati quelli già noti ed attesi per OMA.

Parere della Commissione sul ruolo in terapia del farmaco

La CRF ha espresso parere favorevole all'inclusione in PTR della estensione delle indicazioni terapeutiche di omalizumab alla terapia aggiuntiva, per il trattamento dell'orticaria cronica spontanea in pazienti adulti e adolescenti (età ≥ 12 anni) con risposta inadeguata al trattamento con antistaminici H1. La prescrizione dovrà essere effettuata tramite il Piano terapeutico regionale (Documento PTR n. 289), elaborato a partire dal template AIFA, da parte degli specialisti dermatologo, allergologo, pediatra che operano nell'ambito delle Strutture ospedaliere, previa valutazione delle richieste di utilizzo sui singoli casi da parte delle Commissioni di Area Vasta (Nuclei Operativi Provinciali per AVEN). La erogazione è limitata alla distribuzione diretta.

La CRF si ripropone di rivalutare tra 6 mesi i trattamenti intrapresi e le criticità emerse nell'uso del farmaco.

Bibliografia di riferimento

- [AAAAI / ACAAI update 2014] Bernstein JA et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1270-7.
- [ASTERIA I] Saini SS 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. *Journal of Investigative Dermatology* 2015; 135:67-75.
- [ASTERIA II] Maurer M et al. Omalizumab for the Treatment of Chronic Idiopathic or Spontaneous Urticaria. *N Engl J Med* 2013;368:924-35.
- [BAD 2007] Grattan CEH and Humphreys F on behalf of the British Association of Dermatologists Therapy Guidelines and Audit Subcommittee. Guidelines for evaluation and management of urticaria in adults and children. *British Journal of Dermatology* 2007;157:1116-23.
- [BSACI 2015] Powell RJ et al. BSACI guideline for the management of chronic urticaria and angioedema. *Clinical & Experimental Allergy*, 2015; 45:547-65.
- [CADTH 2015] Omalizumab. Indication: Chronic Idiopathic Urticaria. CDEC FINAL RECOMMENDATION. CADTH, May 7, 2015. https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_SR0398_Xolair-CIU_May-11-15.pdf [accesso: febbraio 2016]
- [EAACI/GA2LEN/EDF/WAO 2014] Zuberbier T et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy* 2014; 69:868-87.
- [EPAR EMA] Xolair. Assessment report. Procedure no. EMEA/H/C/000606/II/0048. EMA/CHMP/137079/2014, 23 January 2013. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000606/WC500164453.pdf [accesso: febbraio 2016]
- [GLACIAL] Kaplan A et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:101-9.
- [HAS 2015] XOLAIR (omalizumab), anti-IgE. Brief Summary of the Transparency Committee Opinion. *DERMATOLOGY New indication*. HAS April 2015. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2031554/fr/xolair-omalizumab-anti-ige [accesso: febbraio 2016]
- [RCP Xolair®] Xolair®. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Fonte: FarmaDati [accesso: febbraio 2016]
- [TA NICE 2015] Omalizumab for previously treated chronic spontaneous urticaria. NICE Technology appraisal guidance. Published: 8 June 2015 nice.org.uk/guidance/ta339 [accesso: febbraio 2016]
- [UpToDate 2015] Khan DA et al. Chronic urticaria: Standard management and patient education. In: UpToDate, www.uptodate.com. Last updated: Nov 05, 2015. [accesso: febbraio 2016]

Allegato

Tabella 1. Tabella PICOT degli RCT ASTERIA I ed ASTERIA II

	ASTERIA I (Saini et al. 2015) N=318	ASTERIA II (Maurer et al. 2013) N= 323
	RCT multicentrici, in doppio cieco. Randomizzazione = 1:1:1:1	
	Criteri inclusione: pz 12 – 75 aa. (18 a 75 aa. in Germania) con CIU/CSU ≥ 6 mesi, sintomatici* nonostante il trattamento con antistaminici H1.	
P	Caratteristiche della popolazione al baseline: vedi Tabella 3.	
I°	OMA 75 mg q 4wks (n=77) OMA 150 mg q 4 wks (n=80) OMA 300 mg q 4 wks (n=81)	OMA 75 mg q 4wks (n=82) OMA 150 mg q 4 wks (n=82) OMA 300 mg q 4 wks (n=79)
C°	Placebo (n = 80)	Placebo (n = 79)
O	1°: Δ ISS7 vs baseline alla 12° settimana 2° (a 12 sett. Vs baseline): Δ UAS7; Δ N. eruzioni/sett.; tempo alla MID dell'ISS7 ; % pz con UAS7 ≤ 6; % pz che ottengono una MID dell'ISS7; % giorni liberi da angioedema dalla settimana 4 alla settimana 12; DLQI; Δ dimensione della papula più grande (media misure settimanali); % di paz . UAS7=0	
T	40 settimane: 24 trattamento + 16 follow up	28 settimane: 12 trattamento + 16 follow up
	*in associazione alla terapia in corso con antiH1	

*Paziente sintomatico: paziente che presenta i seguenti segni/sintomi:

- presenza di prurito e lesioni da ≥ 8 settimane consecutive in qualunque momento prima dell'arruolamento nonostante il trattamento in corso con antiH1
- UAS7 score (range 0-42) ≥ 16 E componente relativa al prurito (ISS7) (range 0-21) ≥ 8 nei 7 gg. precedenti la randomizzazione (Week 0)
- UAS score ≥ 4 in almeno una visita di screening prearruolamento (Day -14, Day -7, or Day 1)

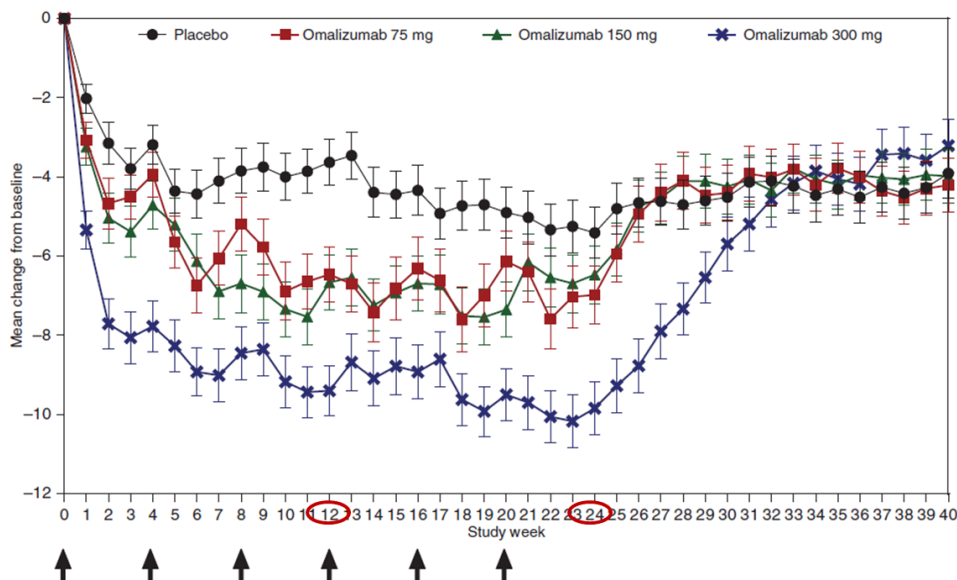
Tabella 2. Tabella PICOT dell'RCT GLACIAL

GLACIAL (Kaplan et al. 2013) N=336	
	RCT multicentrico, in doppio cieco. Randomizzazione = 3:1
	Criteri inclusione: pz di età fra 12 e 75aa. affetti da CIU/CSU da almeno 6 mesi, sintomatica (prurito e pomfi da più di 6 sett.) nonostante il tratt. con antiH1 a dosi fino a 4 volte le dosi indicate in RCP + anti H2 e/o anti-leucotrieni; AUS7 >16 (range da 0 a 42), ISS settimanale >8 (range 0-21) durante i 7 gg prima della randomizzazione; AUS7>4 di screening pre-arruolamento
P	Caratteristiche della popolazione al baseline: vedi Tabella 3
I°	Omalizumab 300 mg sc (n = 252) ogni 4 settimane (6 dosi totali)
C°	Placebo (n = 80)
O	1° (di sicurezza a 24 sett.): frequenza e gravità delle ADR tot., ADR gravi, variazioni dei sintomi vitali, valutazioni laboratoristiche 1° (di efficacia a 12 sett.): variazione media sett. dell'Itch Severity Score (ISS7) dal baseline.
T	24 settimane + 16 settimane di follow-up senza farmaco
	*In associazione alla terapia in corso con: <ul style="list-style-type: none"> • antiH1+ antiH2 (55% dei pazienti) • antiH1+antiH2+antileucotr. (27% dei pazienti) Dose antiH1 utilizzata: 37% dei pazienti dose standard, 35% dei pazienti 2x, 16% dei pazienti 4x

Tabella 3. Caratteristiche demografiche principali dei pazienti arruolati negli studi ASTERIA e GLACIAL

	ASTERIA I	ASTERIA II	GLACIAL
Età media (aa.)	41,2 (18/319 pz 12-17 aa.)	42,5 (10/323 pz 12-17 aa.)	43 (11/335 pz 12-17aa.)
BMI medio (kg/mq)	29,3	29,8	30
Tempo dalla diagnosi di CIU	Medio: da 6,2 a 7,6 aa.	Medio: 5,3 a 7,2 aa. Mediano: da 2,5 a 3,9 aa.	Medio: 7,4 aa.
N. medio di farmaci assunti per la CIU	4,7	4,3	6,0
UAS7	31,1	30,7	31
ISS7	14,3	14	14
angioedema	47,3% pz	40,6% pz	53% pz

Figura 1. Studio ASTERIA I: variazione del punteggio ISS7 rispetto al baseline

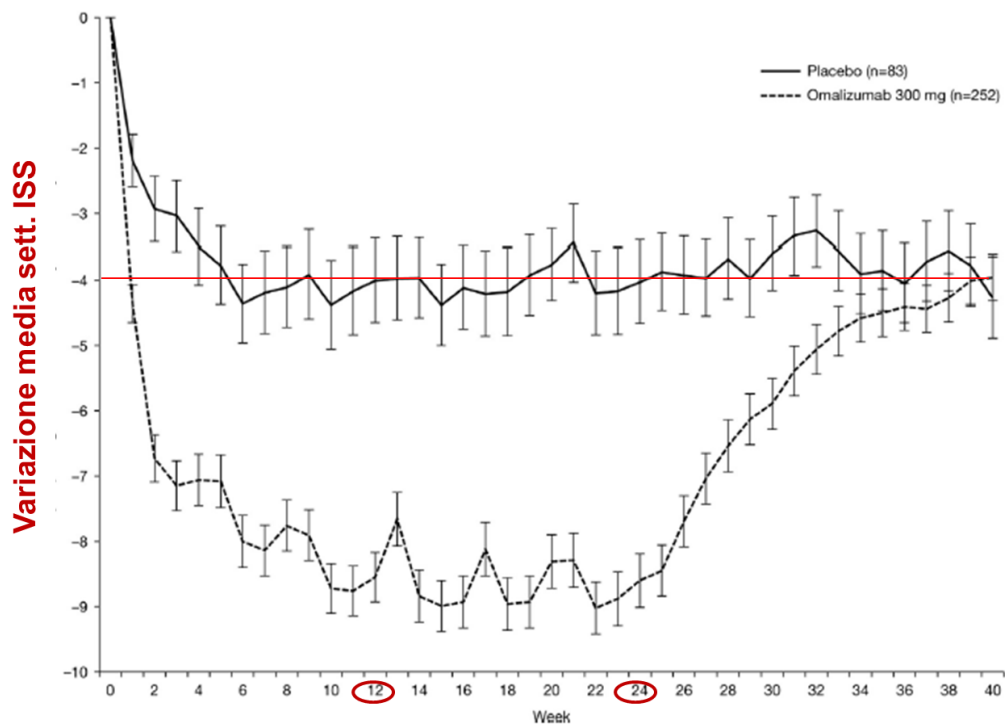


Modificato da: Saini SS et al. *Journal of Investigative Dermatology* 2015; 135:67–75.

Le frecce nere indicano le singole somministrazioni di omalizumab.

Sono evidenziate (cerchio rosso): il tempo di valutazione dell'outcome primario (12° settimana) ; il termine del periodo di trattamento/inizio del follow up (24° settimana).

Figura 2. Studio GLACIAL: variazione del punteggio ISS7 rispetto al baseline



Modificato da: Kaplan A et al. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:101-9.

Sono evidenziate (cerchio rosso): il tempo di valutazione dell'outcome primario (12° settimana) ; il termine del periodo di trattamento/inizio del follow up (24° settimana).

Lo schema di somministrazione del farmaco è analogo a quello dello studio ASTERIA I (vedi descrizione degli studi nel testo della presente scheda).