

UNA NUOVA ALBA NELL'ORTICARIA CRONICA: opportunità all'orizzonte per migliorare i risultati dei pazienti grazie a moderni principi diagnostici e a trattamenti innovativi
 Rispondere ad un bisogno insoddisfatto nel trattamento della CU: come si inseriscono nel paradigma medico gli approcci nuovi ed emergenti?

<p>1</p>		<p>Salve, mi chiamo Emek Kocatürk Göncü. Sono professore di dermatologia presso la Scuola di Medicina dell'Università di Koç, Istanbul, Turchia. Sono anche ricercatore presso la Scuola di Medicina dell'Università Charité,</p>
<p>2</p>		<p>Istituto di Allergologia, Berlino, Germania. Oggi, quindi, parlerò della mia malattia preferita, l'orticaria cronica, concentrandomi soprattutto sul trattamento attuale e sulle future opzioni terapeutiche che si intravedono all'orizzonte. Prima di tutto, vorrei iniziare con la presentazione di un caso. I casi che vediamo di solito nella pratica medica e che dimostrano che l'orticaria cronica a volte può essere molto gravosa, sia per i pazienti che per il medico curante.</p>
<p>3</p>	<p>Case Study</p> <ul style="list-style-type: none"> 38-year-old woman Experienced recurrent wheals and angioedema attacks for 6 months Prescribed hydroxyzine 25 mg/d by GP, which led to sedation Then prescribed cetirizine 2 x 10 mg/d by a dermatologist Visits emergency department every 2 weeks for steroid injections <p><i>What should be the next step in treatment for this patient?</i></p>	<p>Si tratta di una donna di 38 anni. Da 6 mesi la donna manifestava pomfi e attacchi ricorrenti di angioedema e le era stata prescritta idrossizina 25 mg al giorno. Ma ha detto che il trattamento portava alla sedazione. Poi è andata da un dermatologo e le è stata prescritta cetirizina due volte al giorno. Ma dice che continua a recarsi al pronto soccorso ogni 2 settimane per sottoporsi a iniezioni di steroidi per alleviare i sintomi. Quale dovrebbe essere il prossimo passo nel trattamento di questa paziente?</p>
<p>4</p>	<p>Treatment Guidelines for Urticaria</p> <p>EAACI Guidelines¹</p> <ul style="list-style-type: none"> Start with standard dose 2nd-generation H₁AH. If needed, increase 2nd-generation H₁AH (Step 1 to 4x) Add on to 2nd-generation H₁AH omalizumab³. If needed, increase dose and/or shorten interval⁴ Add on to 2nd generation H₁AH cyclosporine⁵ <p>AAAAI/ACAAI Guidelines²</p> <ul style="list-style-type: none"> Monotherapy with sgAH Assess for patient's tolerance and efficacy One or more of the following: <ul style="list-style-type: none"> Dose advancement of sgAH Add H₂ antagonist (not in Step 1) Add another sgAH Assess for patient's tolerance and efficacy Dose advancement of potent antihistamine (eg, hydroxyzine or doxepin) as tolerated Assess for patient's tolerance and efficacy Add an alternative agent: <ul style="list-style-type: none"> Omalizumab³ or cyclosporine Other anti-inflammatory agents, immunosuppressants, or biologics 	<p>Per ottenere le risposte, diamo uno sguardo alle linee guida per il trattamento dell'orticaria. La prima linea guida che vorrei trattare è quella dell'Accademia Europea di Allergologia e Immunologia Clinica (EAACI). Diciamo le linee guida europee. Queste linee guida sono state pubblicate nel 2022, quindi sono nuove. Il primo passo è iniziare con dosi standard di antistaminici H₁ di seconda generazione e se il paziente è refrattario a questo trattamento, le linee guida</p>


UNA NUOVA ALBA NELL'ORTICARIA CRONICA: opportunità all'orizzonte per migliorare i risultati dei pazienti grazie a moderni principi diagnostici e a trattamenti innovativi

Rispondere ad un bisogno insoddisfatto nel trattamento della CU: come si inseriscono nel paradigma medico gli approcci nuovi ed emergenti?

		<p>raccomandano di aumentare la dose fino a quattro volte nei pazienti refrattari alle dosi standard. Se i pazienti non rispondono nemmeno alle dosi quadruple del trattamento con antistaminico, le linee guida raccomandano di passare al trattamento con omalizumab e di associare gli antistaminici di seconda generazione al trattamento con omalizumab e di rimanere in trattamento con omalizumab per almeno 4 mesi prima di decidere che omalizumab non funziona. La terza opzione è il trattamento immunosoppressivo con ciclosporina. Le linee guida suggeriscono anche l'uso a breve termine di steroidi sistemici in caso di esacerbazioni, per un massimo di 10 giorni. E qui vedete le linee guida dell'American Academy of [Allergy, Asthma, and Immunology] (AAAAI). Queste linee guida sono state pubblicate nel 2014. A questo proposito vorrei ricordare che nel 2014 l'omalizumab era stato introdotto sul mercato per l'orticaria cronica spontanea. Quindi, al momento della stesura di queste linee guida non c'era un'esperienza sufficiente per il trattamento con omalizumab. Come le linee guida europee, anche quelle dell'American Academy raccomandano di iniziare con gli antistaminici di seconda generazione, gli antistaminici H₁, e poi di aumentare la dose con lo stesso antistaminico di seconda generazione fino a quadruplicarla. Ma queste linee guida prevedono anche altre opzioni nella seconda fase, come l'aggiunta di un altro antistaminico di seconda generazione, l'aggiunta di H₂-antagonisti, l'aggiunta di un antagonista dei recettori dei leucotrieni e anche antistaminici di prima generazione da assumere al momento di coricarsi. Vorrei sottolineare che le linee guida europee sconsigliano l'uso di antistaminici di prima generazione a causa dei loro effetti avversi sedativi e</p>
--	--	--

UNA NUOVA ALBA NELL'ORTICARIA CRONICA: opportunità all'orizzonte per migliorare i risultati dei pazienti grazie a moderni principi diagnostici e a trattamenti innovativi

Rispondere ad un bisogno insoddisfatto nel trattamento della CU: come si inseriscono nel paradigma medico gli approcci nuovi ed emergenti?


		<p>anticolinergici. La terza fase di trattamento prevista dalle linee guida americane è rappresentata da nuovi antistaminici più potenti. Se non c'è risposta a queste tre fasi, l'ultima fase comprende omalizumab, ciclosporina, altri agenti antinfiammatori e immunosoppressori.</p>
<p>5</p>	 <p>Treatment Guidelines for Urticaria</p> <p>British Guidelines</p> <p>2nd-generation H₁-antihistamine (licensed dose) 2nd-generation H₁-antihistamine (up to 4 fold the licensed dose, except mizolastina) Consider switching 2nd-generation H₁-antihistamine Montelukast, in addition to a 2nd-generation H₁-antihistamine Progress through first-line options every 2-4 weeks</p> <p>Consider BHSA/total IgE</p> <p>(in addition to a 2nd-generation H₁-antihistamine) Omalizumab or cyclosporine</p> <p>(in addition to a 2nd-generation H₁-antihistamine) 1st-generation H₁-antihistamine, H₂-antihistamine, azathioprine, desipone, doxepin, hydroxychloroquine, IVIg, methotrexate, mycophenolate mofetil, NB UVB, sulfasalazine, tacrolimus, or tranexamsic acid (the latter only for angioedema without anisyl)</p> <p><small>BHSA: basophil histamine release assay; H₁: histamine type 1; H₂: histamine type 2; IgE: immunoglobulin E; IVIg: intravenous immunoglobulin; NB-UVB: narrowband ultraviolet B Sabroe RA, et al. Br J Dermatol. 2022;186:398-413</small></p>	<p>Le altre linee guida che vorrei citare sono quelle della British [Association of Dermatologists]. Anche queste sono linee guida nuove, pubblicate nel 2022. Quindi, il primo passo è, ancora una volta, l'uso di antistaminici H₁ di seconda generazione e l'aumento della dose fino a quattro volte. Tranne la mizolastina a causa dei suoi effetti collaterali a livello cardiaco. Inoltre, le linee guida britanniche hanno aggiunto alla prima fase del trattamento altre opzioni, come altri antistaminici H₁ di seconda generazione e montelukast. Il secondo passo include omalizumab o ciclosporina. Ma hanno anche aggiunto esami di laboratorio come il dosaggio del rilascio di istamina da parte dei basofili o i livelli di IgE totali per decidere l'endotipo dei pazienti o per prevedere la risposta del paziente alla seconda fase del trattamento. Questo perché si sa già che i pazienti con positività al dosaggio del rilascio di istamina dai basofili possono rispondere meglio al trattamento con ciclosporina e che i pazienti con bassi livelli di IgE totali possono rispondere poco o lentamente al trattamento con omalizumab. Pertanto, è bene considerare i profili dei pazienti prima di iniziare il trattamento. Le linee guida britanniche considerano anche questo aspetto e, nei pazienti che non rispondono al trattamento con omalizumab o ciclosporina, raccomandano altri trattamenti. Questi trattamenti, tra l'altro, non sono stati inseriti nell'algoritmo delle linee guida</p>

UNA NUOVA ALBA NELL'ORTICARIA CRONICA: opportunità all'orizzonte per migliorare i risultati dei pazienti grazie a moderni principi diagnostici e a trattamenti innovativi
 Rispondere ad un bisogno insoddisfatto nel trattamento della CU: come si inseriscono nel paradigma medico gli approcci nuovi ed emergenti?

		<p>europee a causa della mancanza di evidenze o di evidenze sufficienti.</p>
<p>6</p>		<p>Riguardo alle linee guida europee, occorre notare che raccomandano di rimanere in trattamento con omalizumab per almeno 6 mesi prima di decidere che omalizumab non funziona, e di gestire il trattamento in base alle esigenze del paziente. Ad esempio, se il paziente diventa sintomatico alla terza settimana di iniezione di omalizumab, si possono ridurre gli intervalli di trattamento in questi pazienti. Oppure, se il paziente risponde parzialmente al trattamento con omalizumab, si può aumentare la dose di omalizumab fino a 1200 mg al mese, ma è importante notare che si tratta di un trattamento off-label.</p>
<p>7</p>		<p>Torniamo al nostro caso di studio. La paziente si è quindi rivolta nuovamente alla nostra clinica e la sua dose di cetirizina è stata aumentata fino a quattro volte e sono stati eseguiti esami di laboratorio. Gli esami di laboratorio hanno mostrato che la paziente presentava livelli di anti-TPO più elevati e livelli di IgE totali leggermente più alti. La CRP era elevata, ma la paziente non presentava infezioni, né comorbidità psichiatriche, l'ecografia tiroidea era normale; abbiamo eseguito un test di controllo dell'orticaria (UCT) e il punteggio del test era 4. Ciò significa che la malattia della paziente non era sotto controllo nel momento in cui è arrivata da noi. La paziente è stata quindi avviata al trattamento con omalizumab 300 mg ogni 4 settimane.</p>

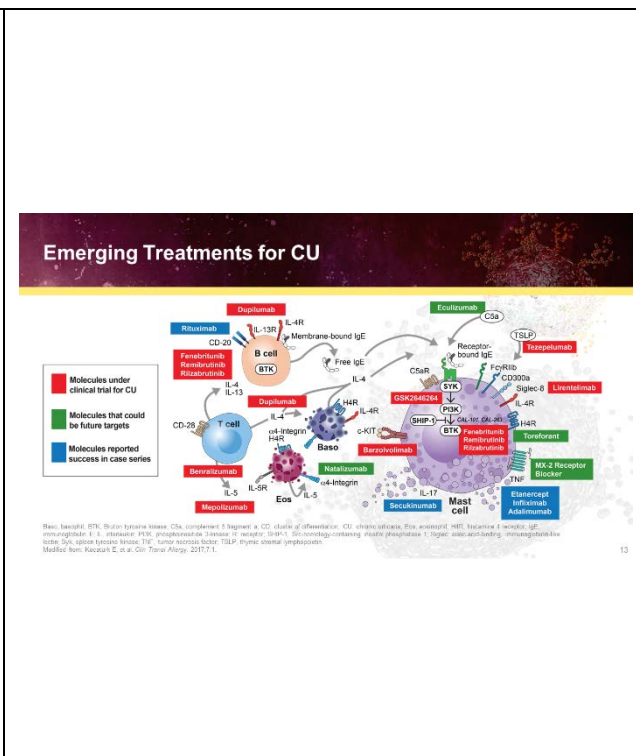
UNA NUOVA ALBA NELL'ORTICARIA CRONICA: opportunità all'orizzonte per migliorare i risultati dei pazienti grazie a moderni principi diagnostici e a trattamenti innovativi

Rispondere ad un bisogno insoddisfatto nel trattamento della CU: come si inseriscono nel paradigma medico gli approcci nuovi ed emergenti?

		<p>Prevedevamo di ottenere punteggi più alti nei test di controllo dell'orticaria poiché quando il test di controllo dell'orticaria è superiore a 12, significa che l'orticaria è sotto controllo. Ma per questa paziente, anche dopo tre iniezioni di omalizumab, avevamo ancora un punteggio di 4 al test di controllo dell'orticaria. Quindi, cosa si dovrebbe fare per trattare questa paziente?</p>
<p>8</p>	 <p>Modification of Treatment</p> <p>UCT score</p> <p>Control level</p> <p>Action</p> <p>UCT < 12 Uncontrolled Step-up^a if: • On 1- to 4-fold • ZpAH > 7-28 days • On OMA > 3 mo</p> <p>UCT = 12-15 Well controlled Continue therapy and try to optimize</p> <p>UCT = 16 Completely controlled Step-down: Based on individual factors by reducing dose or extending intervals</p> <p><small>^aFor Omalizumab, individual decisions are based on estimated trigger exposure (eg, calculations in winter). ^bZpAH: On-demand oral H₁-antihistamine; Omalizumab: Omalizumab; UCT: Urticaria Control Test. Querehio T, et al. Allergy. 2022;77:734-766.</small></p>	<p>Le linee guida europee raccomandano ai medici di mantenere i trattamenti in base ai punteggi UCT. Quando il punteggio UCT è inferiore a 12, significa che la malattia non è controllata e che è necessario intensificare il trattamento. Quindi, se il paziente assume una dose standard di antistaminici, è necessario aumentare il trattamento antistaminico o se il paziente è in trattamento con omalizumab, è necessario aumentare il trattamento con omalizumab. Se i punteggi UCT sono compresi tra 12 e 15, il paziente è ben controllato e si può continuare il trattamento e cercare di ottimizzarlo. Se l'UCT è 16, significa che l'orticaria è completamente controllata e si può iniziare a ridurre il trattamento. Quindi, nel caso di una dose quadrupla di antistaminici, si può dimezzare la dose di antistaminici o iniziare a diminuire le dosi di omalizumab o aumentare gli intervalli di somministrazione di omalizumab.</p>
<p>9</p>	 <p>Case Study</p> <ul style="list-style-type: none"> • Omalizumab dose was increased to 450 mg for 1 month and afterwards to 600 mg/month^a —UCT score after 6 monthly injections: 8 • Continued systemic steroid injections on demand • Omalizumab was stopped and cyclosporine 4 mg/kg (220 mg) was started —UCT score after 2 weeks: 11 • Wants to stop because of adverse effects <p><small>^aOver the 2020 guidelines, JEPPI recommends PCN-approved doses of 150 to 300 mg. EAACI: European Academy of Allergy and Clinical Immunology; FIA: (E)-Form and (Z)-Administration; JEPPI: Joint Task Force on Practice Parameters; UCT: Urticaria Control Test. 1. Querehio T, et al. Allergy. 2022;77:734-766; 2. Querehio JA, et al. J Allergy Clin Immunol. 2014;133:1070-1077.</small></p>	<p>Quindi, in questa paziente, abbiamo aumentato la dose di omalizumab, prima fino a 450 mg al mese, poi a 600 mg. Abbiamo proseguito l'iniezione per 6 mesi e la paziente ha fatto un totale di nove iniezioni di omalizumab, ma il suo punteggio UCT era ancora 8 e ci ha detto che continuava a fare iniezioni di steroidi sistemici al bisogno. In questo caso, quindi, è stato interrotto omalizumab ed è stata iniziata cyclosporina 220 mg. I sintomi cominciavano ad attenuarsi, perché il punteggio dell'UCT è salito a 11 dopo 2 settimane. Tuttavia, la paziente si è</p>

UNA NUOVA ALBA NELL'ORTICARIA CRONICA: opportunità all'orizzonte per migliorare i risultati dei pazienti grazie a moderni principi diagnostici e a trattamenti innovativi
 Rispondere ad un bisogno insoddisfatto nel trattamento della CU: come si inseriscono nel paradigma medico gli approcci nuovi ed emergenti?

13



Vediamo le opzioni nella diapositiva sui patomeccanismi dell'orticaria. Quelle rosse sono le molecole in fase di sperimentazione clinica per l'orticaria cronica. Vediamo qui dupilumab, qui gli inibitori di BTK, qui gli anti-IL-5, qui l'inibitore di c-KIT, qui Siglec-8 e qui l'anticorpo monoclonale TSLP. Abbiamo anche altre molecole che si sono dimostrate efficaci in serie di casi, come i bloccanti di TNF-alfa, il secukinumab, il bloccante di IL-17 e l'anticorpo monoclonale CD20 rituximab che si è dimostrato efficace in serie di casi. Inoltre, in futuro potremo avere altri bersagli come i bloccanti del recettore H4, i bloccanti di C5a, il natalizumab, l'anticorpo monoclonale dell'integrina alfa 4 o i bloccanti del recettore MX2. Analizziamo quindi i trattamenti che sono

14

Dupilumab as a Novel Therapy for Difficult-to-Treat Chronic Spontaneous Urticaria

Characteristics of all 6 patients who responded favorably to dupilumab for refractory CSU*

Patient No.	Age (y)	Sex	Duration (y)	Medical History	Concomitant Medications	Umalumab 300 mg monthly (no. of months)	Secukinumab 400 mg monthly (no. of months)	Rescue UAS	UAS at 3 mo Post Dupilumab	UAS Score (UAS of All)	UAS of All
1	18	Male	2	JA, AD	Ketotifen 2 mg po TID, gabapentin 300 mg po TID, moxibutol 15 mg po daily, ranitidine 150 mg po BID, celecoxib 60 mg po daily	6	4	31	Not done	1	5
2	40	Female	4	AD, autoimmune hypothyroid	Ketotifen 2 mg po BID, desloratadine 100 mg po daily, ropinirole 40 mg po daily, propranolol 0.1% ointment BID	6	3	36-42	Not done but reports no efficacy	3	30
3	50	Female	12	AD	Cetirizine 40 mg po daily, topical ointment 0.1% BID	4	2	37	0	4	70
4	28	Male	3	AD	Cetirizine 40 mg po daily, topical ointment 0.1% BID	6	6	42	2	2	30
5	31	Female	8	AD, severe asthma	Ropinirole 40 mg po daily, topical ointment 0.1% BID	38	0	Not done	Not done but reports no further urticaria	3	20
6	50	Male	7	AD, severe asthma	Ruxolitinib 40 mg po daily, topical ointment 0.1% BID, desloratadine (BD)	12	3	38	3	2	20

*Follow-up periods vary (not shown).
 *Responses in table case presented.
 AD, atopic dermatitis; BID, twice daily; BSA, body surface area; CSU, chronic spontaneous urticaria; ESA, etanercept; gabapentin, JA, juvenile idiopathic arthritis, po, per os (by mouth); TID, 3 times daily; UAS, Urticaria Activity Score.
 Lee JK, Simpson RS. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019;7:1658-1661.e1

in fase di sperimentazione per l'orticaria cronica. Il dupilumab è un bloccante di IL-4 e sono aumentate le segnalazioni di pazienti affetti da orticaria cronica, molti sottotipi di orticaria cronica, che hanno risposto bene al trattamento con dupilumab e una di queste segnalazioni è qui, presentata da Lee JK nel JACI Practice Journal. Sono stati riportati sei casi di pazienti che presentavano sia dermatite atopica che orticaria cronica spontanea. Questi pazienti non hanno risposto al trattamento con omalizumab, ma hanno risposto bene al trattamento con dupilumab.

15

Dupilumab and Urticaria: CUPID Study Program

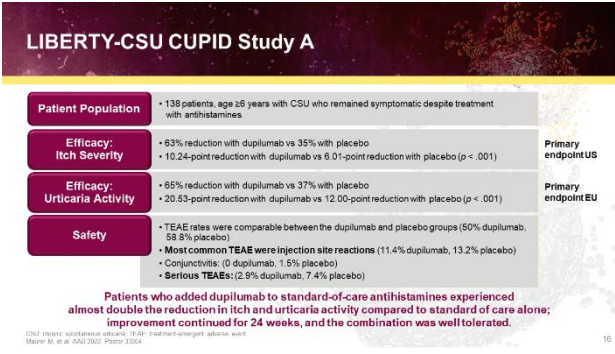
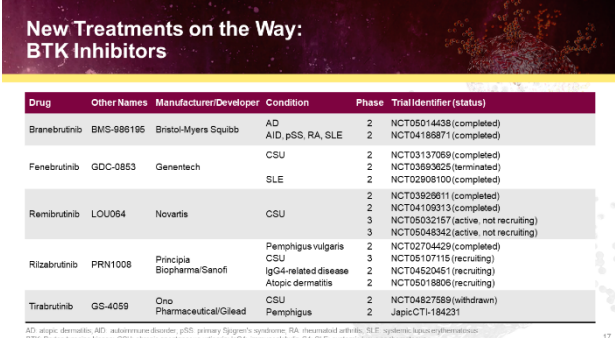
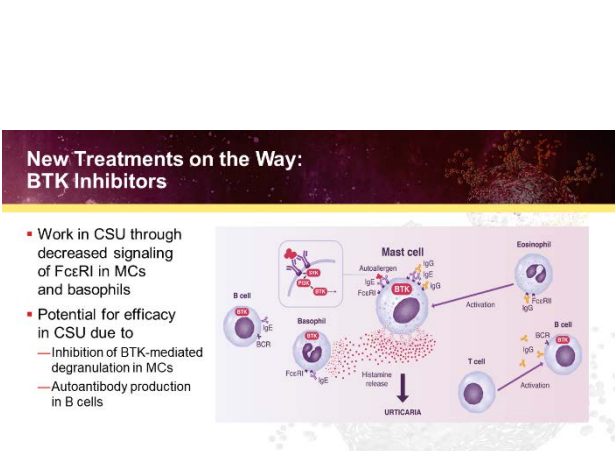
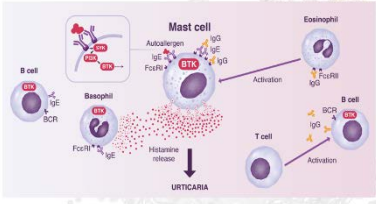
Status	Study Title	Phase/Study Name	Condition	Interventions	Trial Identifier
Active, not recruiting	Cholinergic Urticaria - Efficacy of Dupilumab	Phase 2/CHEU	Cholinergic urticaria	Dupilumab + Placebo	NCT03749148
Active, not recruiting	Dupilumab for the Treatment of Chronic Inducible Cold Urticaria in Patients Who Remain Symptomatic Despite the Use of H1-antihistamine	Phase 3/IBF-RUY-CINDU/CUIADS	Cold urticaria	Dupilumab + non-sedating H1-antihistamine Placebo + non-sedating H1-antihistamine	NCT04681729
Complete	Dupilumab in Chronic Spontaneous Urticaria	Phase 2/URP/CUSU	Chronic spontaneous urticaria Recurrent angioedema	Dupilumab + Placebo	NCT03749135
Active, not recruiting	Dupilumab for the Treatment of Chronic Spontaneous Urticaria in Patients Who Remain Symptomatic Despite the Use of H1 Antihistamine and Who Are Unable to Withdraw or Incomplete Responders to Omalizumab	Phase 3/LIBERTY-CU CUPID	Chronic spontaneous urticaria	Dupilumab + non-sedating H1-antihistamine Placebo + non-sedating H1-antihistamine	NCT04180488

U, Urticaria type 1

Pertanto, dupilumab è in fase di studio per l'orticaria cronica, sia per l'orticaria cronica spontanea che per l'orticaria da freddo e l'orticaria colinergica.

UNA NUOVA ALBA NELL'ORTICARIA CRONICA: opportunità all'orizzonte per migliorare i risultati dei pazienti grazie a moderni principi diagnostici e a trattamenti innovativi

Rispondere ad un bisogno insoddisfatto nel trattamento della CU: come si inseriscono nel paradigma medico gli approcci nuovi ed emergenti?

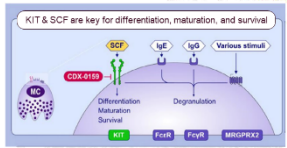
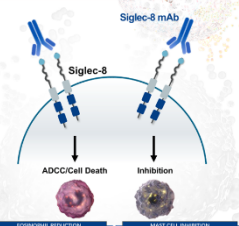
<p>16</p>	 <p>LIBERTY-CSU CUPID Study A</p> <ul style="list-style-type: none"> Patient Population <ul style="list-style-type: none"> 138 patients, age ≥6 years with CSU who remained symptomatic despite treatment with antihistamines Efficacy: Itch Severity <ul style="list-style-type: none"> 63% reduction with dupilumab vs 35% with placebo 10.24-point reduction with dupilumab vs 6.01-point reduction with placebo ($p < .001$) Efficacy: Urticaria Activity <ul style="list-style-type: none"> 65% reduction with dupilumab vs 37% with placebo 20.53-point reduction with dupilumab vs 12.00-point reduction with placebo ($p < .001$) Safety <ul style="list-style-type: none"> TEAE rates were comparable between the dupilumab and placebo groups (50% dupilumab, 55.9% placebo) Most common TEAE were injection site reactions (11.4% dupilumab, 13.2% placebo) Conjunctivitis: (0 dupilumab, 1.5% placebo) Serious TEAEs: (2.9% dupilumab, 7.4% placebo) <p>Patients who added dupilumab to standard-of-care antihistamines experienced almost double the reduction in itch and urticaria activity compared to standard of care alone; improvement continued for 24 weeks, and the combination was well tolerated.</p> <p><small>CSU: chronic spontaneous urticaria; TEAE: treatment-emergent adverse event Maurer M, et al. <i>AAI</i> 2022; Poster 3304</small></p>	<p>Nello studio LIBERTY-CSU CUPID A sono stati inclusi 138 pazienti di età superiore ai 6 anni. Alla fine dello studio, si è registrata una riduzione del 63% della gravità del prurito nei pazienti trattati con dupilumab rispetto al 35% di quelli trattati con placebo. L'attività dell'orticaria si è ridotta del 65% nei pazienti trattati con dupilumab rispetto al 37% di quelli trattati con placebo. Come già sappiamo, dupilumab viene utilizzato da anni nel trattamento dei pazienti affetti da dermatite atopica ed è un farmaco sicuro. Parallelamente, i tassi di effetti avversi sono stati paragonabili a quelli del placebo e gli eventi avversi più comuni sono stati le reazioni presso il sito di iniezione. Non è stata osservata congiuntivite e gli eventi avversi gravi sono stati ancora più numerosi nel gruppo placebo.</p>																																				
<p>17</p>	 <p>New Treatments on the Way: BTK Inhibitors</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Drug</th> <th>Other Names</th> <th>Manufacturer/Developer</th> <th>Condition</th> <th>Phase</th> <th>Trial Identifier (status)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Branebrutinib</td> <td>BMS-988195</td> <td>Bristol-Myers Squibb</td> <td>AD, AID, pSS, RA, SLE</td> <td>2</td> <td>NCT05014438 (completed) NCT04198871 (completed)</td> </tr> <tr> <td>Fenebrutinib</td> <td>GDC-0853</td> <td>Genentech</td> <td>CSU, SLE</td> <td>2</td> <td>NCT03137059 (completed) NCT03693625 (terminated) NCT02908100 (completed)</td> </tr> <tr> <td>Remibrutinib</td> <td>LOU064</td> <td>Novartis</td> <td>CSU</td> <td>2</td> <td>NCT03929611 (completed) NCT04109313 (completed) NCT05032157 (active, not recruiting) NCT05048352 (active, not recruiting)</td> </tr> <tr> <td>Ritzebrutinib</td> <td>PRN1008</td> <td>Principia Biopharma/Sanofi</td> <td>Pemphigus vulgaris, CSU, IgG4-related disease, Atopic dermatitis</td> <td>2</td> <td>NCT02704429 (completed) NCT05107115 (recruiting) NCT04520451 (recruiting) NCT05018809 (recruiting)</td> </tr> <tr> <td>Tirabrutinib</td> <td>GS-4059</td> <td>Ono Pharmaceutical/Gilead</td> <td>CSU, Pemphigus</td> <td>2</td> <td>NCT04827889 (withdrawn) JapicCT1184231</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>AD: atopic dermatitis; AID: autoimmune thyroid disease; CSU: chronic spontaneous urticaria; Ig: immunoglobulin; MC: mast cell; pSS: Sjogren's syndrome; RA: rheumatoid arthritis; SLE: systemic lupus erythematosus; BTK: Bruton tyrosine kinase; CSU: chronic spontaneous urticaria; IgG4: immunoglobulin G4; SLE: systemic lupus erythematosus</small></p>	Drug	Other Names	Manufacturer/Developer	Condition	Phase	Trial Identifier (status)	Branebrutinib	BMS-988195	Bristol-Myers Squibb	AD, AID, pSS, RA, SLE	2	NCT05014438 (completed) NCT04198871 (completed)	Fenebrutinib	GDC-0853	Genentech	CSU, SLE	2	NCT03137059 (completed) NCT03693625 (terminated) NCT02908100 (completed)	Remibrutinib	LOU064	Novartis	CSU	2	NCT03929611 (completed) NCT04109313 (completed) NCT05032157 (active, not recruiting) NCT05048352 (active, not recruiting)	Ritzebrutinib	PRN1008	Principia Biopharma/Sanofi	Pemphigus vulgaris, CSU, IgG4-related disease, Atopic dermatitis	2	NCT02704429 (completed) NCT05107115 (recruiting) NCT04520451 (recruiting) NCT05018809 (recruiting)	Tirabrutinib	GS-4059	Ono Pharmaceutical/Gilead	CSU, Pemphigus	2	NCT04827889 (withdrawn) JapicCT1184231	<p>Altre opzioni di trattamento sono gli inibitori di BTK. Negli ultimi anni, gli inibitori di BTK, gli inibitori della tirosin-chinasi di Bruton, stanno ottenendo grande attenzione nel trattamento dei disturbi autoimmuni. Una di queste malattie è l'orticaria cronica spontanea. Quindi ci sono</p>
Drug	Other Names	Manufacturer/Developer	Condition	Phase	Trial Identifier (status)																																	
Branebrutinib	BMS-988195	Bristol-Myers Squibb	AD, AID, pSS, RA, SLE	2	NCT05014438 (completed) NCT04198871 (completed)																																	
Fenebrutinib	GDC-0853	Genentech	CSU, SLE	2	NCT03137059 (completed) NCT03693625 (terminated) NCT02908100 (completed)																																	
Remibrutinib	LOU064	Novartis	CSU	2	NCT03929611 (completed) NCT04109313 (completed) NCT05032157 (active, not recruiting) NCT05048352 (active, not recruiting)																																	
Ritzebrutinib	PRN1008	Principia Biopharma/Sanofi	Pemphigus vulgaris, CSU, IgG4-related disease, Atopic dermatitis	2	NCT02704429 (completed) NCT05107115 (recruiting) NCT04520451 (recruiting) NCT05018809 (recruiting)																																	
Tirabrutinib	GS-4059	Ono Pharmaceutical/Gilead	CSU, Pemphigus	2	NCT04827889 (withdrawn) JapicCT1184231																																	
<p>18</p>	 <p>New Treatments on the Way: BTK Inhibitors</p> <ul style="list-style-type: none"> Work in CSU through decreased signaling of FcεRI in MCs and basophils Potential for efficacy in CSU due to <ul style="list-style-type: none"> Inhibition of BTK-mediated degranulation in MCs Autoantibody production in B cells  <p><small>BCR: B-cell receptor; BTK: Bruton tyrosine kinase; CSU: chronic spontaneous urticaria; Ig: immunoglobulin; MC: mast cell; PBK: pleckstrin homology kinase; Syk: spleen tyrosine kinase; Mendes Bastos P, et al. <i>Allergy</i>. 2022;77:2355-2368</small></p>	<p>studi in corso con inibitori di BTK. Cosa fanno gli inibitori di BTK? BTK è una molecola di segnalazione che si trova nei mastociti, nei basofili e nei linfociti B. Tutti aiutano a trasdurre il segnale. E con il collegamento del segnale avviene la degranolazione dei mastociti e dei basofili. Inoltre, quando la BTK funziona, i linfociti B sono in grado di produrre immunoglobuline. Quando sono bloccati, i mastociti e i basofili non si attivano né rilasciano mediatori e i linfociti B non producono immunoglobuline. Ciò dimostra il meccanismo a doppio effetto per l'orticaria cronica spontanea. Quindi, è possibile sia inibire la produzione di immunoglobuline sia inibire la</p>																																				

UNA NUOVA ALBA NELL'ORTICARIA CRONICA: opportunità all'orizzonte per migliorare i risultati dei pazienti grazie a moderni principi diagnostici e a trattamenti innovativi
 Rispondere ad un bisogno insoddisfatto nel trattamento della CU: come si inseriscono nel paradigma medico gli approcci nuovi ed emergenti?

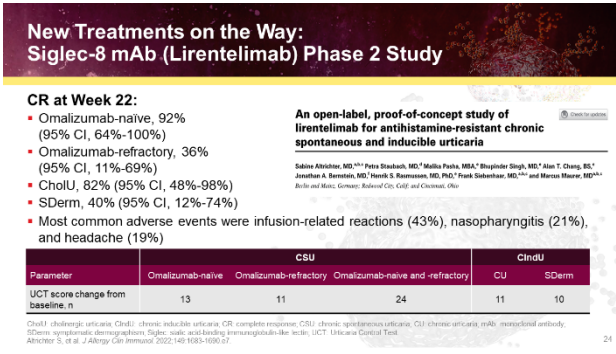
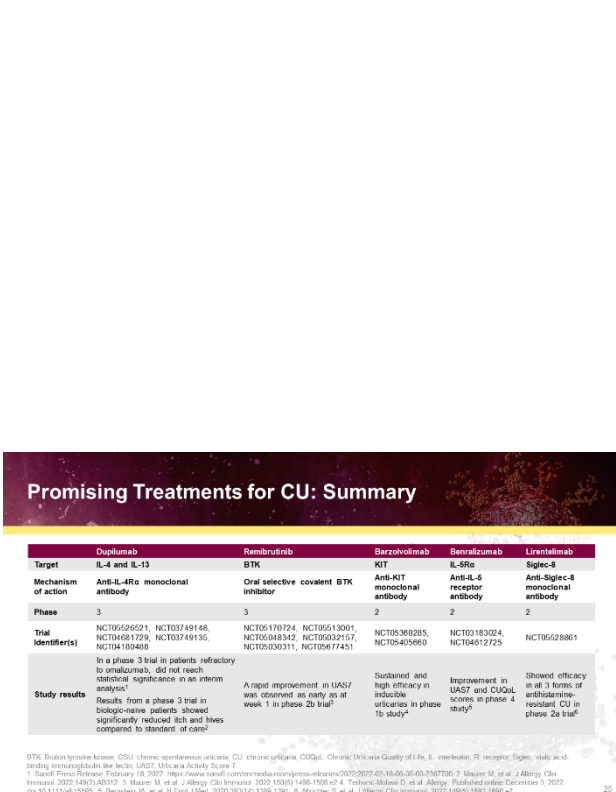
<p>19</p>	<p>New Treatments on the Way: BTK Inhibitors—Fenebrutinib</p> <p>4194 Open Access Published 04 November 2020</p> <p>Fenebrutinib in H1 antihistamine-refractory chronic spontaneous urticaria: a randomized phase 2 trial</p> <p>Shelley M. Weis, Carlos Serrano, Rami Gonen, Peter Stanek, Tomo Terada, M. J. Kim, Jennifer A. Lee, N. M. J. Cohen, Andrea Galante, Leslie M. Cho, Tom Cho, Rosanna Trancasi, Tracy Buchanan, D. J. Anagnostou, Timothy J. Li, & Melissa Oliver*†</p> <p><i>Allergy</i> 2019; 74(11):2171 Cite this article</p> <ul style="list-style-type: none"> • Demonstrated improvement in weekly hive, itching, and UAS7 scores • Was found highly effective especially in pts with IgG autoantibodies (greater reductions in IgG-anti-FcεRI were associated with greater decreases in UAS7 at week 8) • Significant increases in transaminases, especially with 200-mg dose <table border="1"> <caption>Well-controlled responder (UAS7=0) percentages</caption> <thead> <tr> <th>Week</th> <th>Placebo</th> <th>Fenebrutinib 50 mg daily</th> <th>Fenebrutinib 150 mg daily</th> <th>Fenebrutinib 200 mg twice daily</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Week 1</td> <td>4.5%</td> <td>31.7%</td> <td>30.9%</td> <td>38.1%</td> </tr> <tr> <td>Week 4</td> <td>17.4%</td> <td>42.6%</td> <td>37.5%</td> <td>60.9%</td> </tr> <tr> <td>Week 8</td> <td>21.7%</td> <td>34.8%</td> <td>46.8%</td> <td>64.9%</td> </tr> </tbody> </table> <p>BTK: Bruton tyrosine kinase; IgG: immunoglobulin G; UAS7: Urticaria Activity Score</p> <p>Weis M, et al. <i>Allergy</i> 2020; 75:1981-1990</p>	Week	Placebo	Fenebrutinib 50 mg daily	Fenebrutinib 150 mg daily	Fenebrutinib 200 mg twice daily	Week 1	4.5%	31.7%	30.9%	38.1%	Week 4	17.4%	42.6%	37.5%	60.9%	Week 8	21.7%	34.8%	46.8%	64.9%	<p>degranolazione dei mastociti e dei basofili.</p> <p>Il primo inibitore di BTK che è stato testato nell'orticaria cronica spontanea è stato fenebrutinib. Nello studio di fase 2 fenebrutinib ha dimostrato di migliorare il prurito settimanale dell'eruzione cutanea e i punteggi UAS7, ed è risultato altamente efficace soprattutto nei pazienti con autoanticorpi IgG. Questi pazienti presentano un'orticaria cronica spontanea di tipo autoimmune 2B. Ci sono state maggiori diminuzioni del recettore I Fc-epsilon per gli anticorpi IgG, associate a notevoli riduzioni dei punteggi UAS7. Purtroppo, però, si sono verificati aumenti significativi delle transaminasi, soprattutto con la dose da 200 mg. L'utilizzo di fenebrutinib non è stato proseguito negli studi sull'orticaria cronica spontanea, quindi non è più in fase di sviluppo.</p>										
Week	Placebo	Fenebrutinib 50 mg daily	Fenebrutinib 150 mg daily	Fenebrutinib 200 mg twice daily																												
Week 1	4.5%	31.7%	30.9%	38.1%																												
Week 4	17.4%	42.6%	37.5%	60.9%																												
Week 8	21.7%	34.8%	46.8%	64.9%																												
<p>20</p>	<p>New Treatments on the Way: BTK Inhibitors—Remibrutinib</p> <p>Showing efficacy and safety in phase 2 studies of CSU:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rapid improvement in UAS7 scores as early as at week 1 • 60% reached UAS7 = 0 • Most common adverse events were headache, nasopharyngitis, infections, and skin/subcutaneous tissue reactions <table border="1"> <thead> <tr> <th>Status</th> <th>Study Title</th> <th>Intervention(s)</th> <th>Phase</th> <th>Trial Identifier</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Available</td> <td>Global Managed Access Program Cohort for Remibrutinib in Adult Patients With Chronic Spontaneous Urticaria</td> <td>Remibrutinib</td> <td>NA</td> <td>NC109110124</td> </tr> <tr> <td>Not yet recruiting</td> <td>An Extension Study of Long-term Efficacy, Safety and Tolerability of Remibrutinib in Chronic Spontaneous Urticaria Patients Who Completed Preceding Studies With Remibrutinib</td> <td>Remibrutinib (blinded) Placebo Remibrutinib (open label)</td> <td>3</td> <td>NC100513001</td> </tr> <tr> <td>Active, not recruiting</td> <td>A Safety and Efficacy Study of Remibrutinib in the Treatment of CSU in Japanese Adults Inadequately Controlled by H1-Antihistamines (RISULT)</td> <td>Remibrutinib</td> <td>3</td> <td>NC1005048349</td> </tr> <tr> <td>Active, not recruiting</td> <td>A Phase 3 Study of Efficacy and Safety of Remibrutinib in the Treatment of CSU in Adults Inadequately Controlled by H1-Antihistamines (RISULT 1)</td> <td>Remibrutinib (blinded) Placebo Remibrutinib (open label)</td> <td>3</td> <td>NC100503311</td> </tr> <tr> <td>Active, not recruiting</td> <td>A Phase 3 Study of Efficacy and Safety of Remibrutinib in the Treatment of CSU in Adults Inadequately Controlled by H1-Antihistamines (RISULT 2)</td> <td>Remibrutinib (blinded) Placebo Remibrutinib (open label)</td> <td>3</td> <td>NC100502157</td> </tr> </tbody> </table> <p>BTK: Brutin tyrosine kinase; CSU: chronic spontaneous urticaria; H1: histamine type 1; UAS7: Urticaria Activity Score</p> <p>Ames MC. <i>EMAP</i> 2020. Oral presentation. Moore M. <i>GALEN UGACR</i> 2021. Oral presentation.</p>	Status	Study Title	Intervention(s)	Phase	Trial Identifier	Available	Global Managed Access Program Cohort for Remibrutinib in Adult Patients With Chronic Spontaneous Urticaria	Remibrutinib	NA	NC109110124	Not yet recruiting	An Extension Study of Long-term Efficacy, Safety and Tolerability of Remibrutinib in Chronic Spontaneous Urticaria Patients Who Completed Preceding Studies With Remibrutinib	Remibrutinib (blinded) Placebo Remibrutinib (open label)	3	NC100513001	Active, not recruiting	A Safety and Efficacy Study of Remibrutinib in the Treatment of CSU in Japanese Adults Inadequately Controlled by H1-Antihistamines (RISULT)	Remibrutinib	3	NC1005048349	Active, not recruiting	A Phase 3 Study of Efficacy and Safety of Remibrutinib in the Treatment of CSU in Adults Inadequately Controlled by H1-Antihistamines (RISULT 1)	Remibrutinib (blinded) Placebo Remibrutinib (open label)	3	NC100503311	Active, not recruiting	A Phase 3 Study of Efficacy and Safety of Remibrutinib in the Treatment of CSU in Adults Inadequately Controlled by H1-Antihistamines (RISULT 2)	Remibrutinib (blinded) Placebo Remibrutinib (open label)	3	NC100502157	<p>Il farmaco in fase di sviluppo è il remibrutinib, con studi in corso per l'orticaria cronica spontanea in fase avanzata di sperimentazione. Negli studi di fase 2, si è registrato un rapido miglioramento dei punteggi UAS7 già alla prima settimana. Il 60% dei pazienti hanno raggiunto il valore zero di UAS7, che è un ottimo risultato. Gli eventi avversi più comuni sono stati cefalea, rinfaringite, infezioni e reazioni del tessuto sottocutaneo. E non si sono verificati eventi avversi molto gravi.</p>
Status	Study Title	Intervention(s)	Phase	Trial Identifier																												
Available	Global Managed Access Program Cohort for Remibrutinib in Adult Patients With Chronic Spontaneous Urticaria	Remibrutinib	NA	NC109110124																												
Not yet recruiting	An Extension Study of Long-term Efficacy, Safety and Tolerability of Remibrutinib in Chronic Spontaneous Urticaria Patients Who Completed Preceding Studies With Remibrutinib	Remibrutinib (blinded) Placebo Remibrutinib (open label)	3	NC100513001																												
Active, not recruiting	A Safety and Efficacy Study of Remibrutinib in the Treatment of CSU in Japanese Adults Inadequately Controlled by H1-Antihistamines (RISULT)	Remibrutinib	3	NC1005048349																												
Active, not recruiting	A Phase 3 Study of Efficacy and Safety of Remibrutinib in the Treatment of CSU in Adults Inadequately Controlled by H1-Antihistamines (RISULT 1)	Remibrutinib (blinded) Placebo Remibrutinib (open label)	3	NC100503311																												
Active, not recruiting	A Phase 3 Study of Efficacy and Safety of Remibrutinib in the Treatment of CSU in Adults Inadequately Controlled by H1-Antihistamines (RISULT 2)	Remibrutinib (blinded) Placebo Remibrutinib (open label)	3	NC100502157																												
<p>21</p>	<p>New Treatments on the Way: Tezepelumab—Anti-TSLP Human mAb</p> <ul style="list-style-type: none"> • MCs express TSLP receptors • TSLP is markedly upregulated in the wheals of patients with CSU • Tezepelumab is efficacious for the treatment of patients with asthma <ul style="list-style-type: none"> —Decreases blood eosinophil counts and total serum IgE levels —Most common AEs associated with tezepelumab in asthma studies were pharyngitis, arthralgia, and back pain <table border="1"> <thead> <tr> <th>Status</th> <th>Study Title</th> <th>Condition</th> <th>Interventions</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Active (not recruiting)</td> <td>Study to Evaluate Tezepelumab in Adults With Chronic Spontaneous Urticaria (RECEPTION)</td> <td>Chronic spontaneous urticaria</td> <td>Tezepelumab Dose 1 Tezepelumab Dose 2 Omalizumab Placebo</td> </tr> </tbody> </table> <p>AEs: adverse events; CSU: chronic spontaneous urticaria; IgE: immunoglobulin E; mAb: monoclonal antibody; MC: mast cell; TSLP: thymic stromal lymphopoietin</p> <p>Moore M, et al. <i>J Allergy Clin Immunol Pract</i> 2021; 9:1057-1070</p>	Status	Study Title	Condition	Interventions	Active (not recruiting)	Study to Evaluate Tezepelumab in Adults With Chronic Spontaneous Urticaria (RECEPTION)	Chronic spontaneous urticaria	Tezepelumab Dose 1 Tezepelumab Dose 2 Omalizumab Placebo	<p>Un altro trattamento in fase di sviluppo è il tezepelumab, un anticorpo monoclonale umano anti-TSLP. Il TSLP è marcatamente regolato verso l'alto nei pomfi dei pazienti affetti da CSU, e questo è il meccanismo d'azione che determinerà l'efficacia o meno del farmaco nei pazienti affetti da CSU. È in fase di sperimentazione clinica, ma non sono ancora stati pubblicati i risultati.</p>																						
Status	Study Title	Condition	Interventions																													
Active (not recruiting)	Study to Evaluate Tezepelumab in Adults With Chronic Spontaneous Urticaria (RECEPTION)	Chronic spontaneous urticaria	Tezepelumab Dose 1 Tezepelumab Dose 2 Omalizumab Placebo																													

UNA NUOVA ALBA NELL'ORTICARIA CRONICA: opportunità all'orizzonte per migliorare i risultati dei pazienti grazie a moderni principi diagnostici e a trattamenti innovativi

Rispondere ad un bisogno insoddisfatto nel trattamento della CU: come si inseriscono nel paradigma medico gli approcci nuovi ed emergenti?

<p>22</p>	<div data-bbox="335 660 954 996"> <h3>New Treatments on the Way: C-KIT Inhibitor (CDX-1059, Barzolvolimab)</h3> <ul style="list-style-type: none"> • 21 ColdU, 10 SD patients • Single IV infusion 3 mg/kg • Complete response by provocation testing: <ul style="list-style-type: none"> —100% of ColdU patients —90% of SD patients • Response sustained 77 days in ColdU, 57 days in SD • Marked depletion of skin mast cells and serum tryptase • Well tolerated: <ul style="list-style-type: none"> —Reversible hair color changes and taste disorders due to inhibition of KIT signaling in other cells  <table border="1"> <thead> <tr> <th>Status</th> <th>Study Title</th> <th>Interventions</th> <th>Phase</th> <th>Trial Identifier</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Recruiting</td> <td>A Phase 2 Study of CDX-1059 in Patients With Chronic Spontaneous Urticaria</td> <td>Barzolvolimab Placebo</td> <td>2</td> <td>NCT03362385</td> </tr> <tr> <td>Recruiting</td> <td>A Study of CDX-1059 in Patients With Chronic Inducible Urticaria</td> <td>Barzolvolimab Placebo</td> <td>2</td> <td>NCT03405660</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>CDX1: cold inducible urticaria; Ig: immunoglobulin; NE: norepinephrine; MC: mast cell; MPOXK2: MPO-related CYP11 family member 2; SCF: stem cell factor; SD: spontaneous dermographism; Urticaria: D. et al. Allergy. 2022;77:2383-2403. Terharski, Malawi D. GALLEN UCARE 2021. Oral presentation.</small></p> </div>	Status	Study Title	Interventions	Phase	Trial Identifier	Recruiting	A Phase 2 Study of CDX-1059 in Patients With Chronic Spontaneous Urticaria	Barzolvolimab Placebo	2	NCT03362385	Recruiting	A Study of CDX-1059 in Patients With Chronic Inducible Urticaria	Barzolvolimab Placebo	2	NCT03405660	<p>L'altra opzione è il trattamento davvero drastico dell'inibitore di c-KIT barzolvolimab, che ha portato a risultati straordinari nei pazienti con orticaria inducibile nello studio di fase 1b. Questo trattamento porta alla deplezione dei mastociti. È associato a risultati molto buoni. Lo studio ha incluso 21 pazienti affetti da orticaria da freddo e 10 pazienti affetti da dermografismo sintomatico. A questi pazienti sono state somministrate singole infusioni endovenose. La risposta completa al test di provocazione è stata riportata dal 100% dei pazienti affetti da orticaria da freddo e dal 90% dei pazienti affetti da dermografismo sintomatico. La risposta è durata 77 giorni nell'orticaria da freddo e 57 giorni nei pazienti affetti da dermografismo sintomatico. In questi pazienti è stata riscontrata una marcata deplezione dei mastociti cutanei e della triptasi sierica. È stato ben tollerato. Tuttavia, si sono verificati cambiamenti reversibili del colore dei capelli e disturbi del gusto dovuti all'inibizione della segnalazione di KIT in altre cellule. È in corso il programma di fase 2 con barzolvolimab per l'orticaria cronica spontanea e anche per l'orticaria cronica inducibile.</p>
Status	Study Title	Interventions	Phase	Trial Identifier													
Recruiting	A Phase 2 Study of CDX-1059 in Patients With Chronic Spontaneous Urticaria	Barzolvolimab Placebo	2	NCT03362385													
Recruiting	A Study of CDX-1059 in Patients With Chronic Inducible Urticaria	Barzolvolimab Placebo	2	NCT03405660													
<p>23</p>	<div data-bbox="335 1422 954 1747"> <h3>New Treatments on the Way: Siglec-8 mAb (Lirentelimab)</h3> <ul style="list-style-type: none"> • Siglec-8 is an inhibitory receptor selectively expressed on MCs and eosinophils and, to a lesser degree, basophils • Siglec-8 engagement by antibodies has been shown to inhibit MC activation and induce apoptosis in eosinophils • Lirentelimab (AK002), is humanized, nonfucosylated IgG1 mAb against Siglec-8  <p><small>ADCC: antibody-dependent cellular cytotoxicity; IgG1: immunoglobulin G1; mAb: monoclonal antibody; MC: mast cell; Siglec: sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin; Youngblood BA, et al. Cells. 2020;13:19.</small></p> </div>	<p>L'altra opzione è silenziare i mastociti con lirentelimab, che è un anticorpo monoclonale diretto contro Siglec-8. Siglec-8 è un recettore inibitorio che si trova sui mastociti e anche sugli eosinofili. Quando un anticorpo monoclonale ha come bersaglio Siglec-8, i mastociti e gli eosinofili vengono silenziati e non si attivano.</p>															

UNA NUOVA ALBA NELL'ORTICARIA CRONICA: opportunità all'orizzonte per migliorare i risultati dei pazienti grazie a moderni principi diagnostici e a trattamenti innovativi
 Rispondere ad un bisogno insoddisfatto nel trattamento della CU: come si inseriscono nel paradigma medico gli approcci nuovi ed emergenti?

<p>24</p>	 <p>New Treatments on the Way: Siglec-8 mAb (Lirentelimab) Phase 2 Study</p> <p>CR at Week 22:</p> <ul style="list-style-type: none"> Omaliuzumab-naïve, 92% (95% CI, 64%-100%) Omaliuzumab-refractory, 36% (95% CI, 11%-69%) ChoiU, 82% (95% CI, 48%-98%) SDerm, 40% (95% CI, 12%-74%) Most common adverse events were infusion-related reactions (43%), nasopharyngitis (21%), and headache (19%) <p>An open-label, proof-of-concept study of lirentelimab for antihistamine-resistant chronic spontaneous and inducible urticaria</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Parameter</th> <th colspan="3">CSU</th> <th colspan="2">CIndU</th> </tr> <tr> <th>Omaliuzumab-naïve</th> <th>Omaliuzumab-refractory</th> <th>Omaliuzumab-naïve and -refractory</th> <th>CU</th> <th>SDerm</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>UCT score change from baseline, n</td> <td>13</td> <td>11</td> <td>24</td> <td>11</td> <td>10</td> </tr> </tbody> </table>	Parameter	CSU			CIndU		Omaliuzumab-naïve	Omaliuzumab-refractory	Omaliuzumab-naïve and -refractory	CU	SDerm	UCT score change from baseline, n	13	11	24	11	10	<p>Uno studio di fase 2 su lirentelimab ha incluso pazienti naïve a omalizumab e anche refrattari a omalizumab e ha mostrato un buon miglioramento in entrambi i casi, con più pazienti refrattari, e anche pazienti con orticaria colinergica e dermografismo sintomatico. Gli eventi avversi più comuni sono stati reazioni legate all'infusione, rinfaringite e mal di testa. È una promettente</p>																			
Parameter	CSU			CIndU																																		
	Omaliuzumab-naïve	Omaliuzumab-refractory	Omaliuzumab-naïve and -refractory	CU	SDerm																																	
UCT score change from baseline, n	13	11	24	11	10																																	
<p>25</p>	 <p>Promising Treatments for CU: Summary</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Dupilumab</th> <th>Remibrutinib</th> <th>Barzolvolimab</th> <th>Benzalizumab</th> <th>Lirentelimab</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Target</td> <td>IL-4 and IL-13</td> <td>BTK</td> <td>KIT</td> <td>IL-5Rα</td> <td>Siglec-8</td> </tr> <tr> <td>Mechanism of action</td> <td>Anti-IL-4Rα monoclonal antibody</td> <td>Oral selective covalent BTK inhibitor</td> <td>Anti-KIT monoclonal antibody</td> <td>Anti-IL-5 receptor antibody</td> <td>Anti-Siglec-8 monoclonal antibody</td> </tr> <tr> <td>Phase</td> <td>3</td> <td>3</td> <td>2</td> <td>2</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Trial Identifier(s)</td> <td>NCT05566221, NCT03749148, NCT04681729, NCT03749195, NCT04103489</td> <td>NCT05170724, NCT05513001, NCT05048312, NCT05021577, NCT05030311, NCT05067451</td> <td>NCT05368285, NCT05405680</td> <td>NCT03183024, NCT04812725</td> <td>NCT05528861</td> </tr> <tr> <td>Study results</td> <td>In a phase 3 trial in patients refractory to omalizumab, did not reach statistical significance in an interim analysis¹ Results from a phase 3 trial in biologic-naïve patients showed significantly reduced itch and hives compared to standard of care²</td> <td>A rapid improvement in UAS7 was observed as early as at week 1 in phase 2b trial³</td> <td>Sustained and high efficacy in inducible urticarias in phase 1b study⁴</td> <td>Improvement in UAS7 and CUQoL scores in phase 4 study⁵</td> <td>Showed efficacy in all 3 forms of antihistamine-resistant CU in phase 2a trial⁶</td> </tr> </tbody> </table>		Dupilumab	Remibrutinib	Barzolvolimab	Benzalizumab	Lirentelimab	Target	IL-4 and IL-13	BTK	KIT	IL-5Rα	Siglec-8	Mechanism of action	Anti-IL-4Rα monoclonal antibody	Oral selective covalent BTK inhibitor	Anti-KIT monoclonal antibody	Anti-IL-5 receptor antibody	Anti-Siglec-8 monoclonal antibody	Phase	3	3	2	2	2	Trial Identifier(s)	NCT05566221, NCT03749148, NCT04681729, NCT03749195, NCT04103489	NCT05170724, NCT05513001, NCT05048312, NCT05021577, NCT05030311, NCT05067451	NCT05368285, NCT05405680	NCT03183024, NCT04812725	NCT05528861	Study results	In a phase 3 trial in patients refractory to omalizumab, did not reach statistical significance in an interim analysis ¹ Results from a phase 3 trial in biologic-naïve patients showed significantly reduced itch and hives compared to standard of care ²	A rapid improvement in UAS7 was observed as early as at week 1 in phase 2b trial ³	Sustained and high efficacy in inducible urticarias in phase 1b study ⁴	Improvement in UAS7 and CUQoL scores in phase 4 study ⁵	Showed efficacy in all 3 forms of antihistamine-resistant CU in phase 2a trial ⁶	<p>opzione di trattamento. In sintesi, in questa tabella sono riportati i trattamenti più importanti in arrivo e il primo è il dupilumab. Che è in fase 3 di sviluppo. Nello studio di fase 3 su pazienti refrattari a omalizumab, non ha raggiunto significatività clinica. In un'analisi ad interim, i risultati dello studio di fase 3 su pazienti naïve ai biologici hanno mostrato una riduzione significativa del prurito e dell'eruzione cutanea rispetto alla dose standard di antistaminici. Ricordiamo che remibrutinib è un inibitore della tirosin-chinasi di Bruton (BTK) ed è un farmaco orale selettivo e covalente negli studi clinici di fase 3. E negli studi di fase 2B ha mostrato miglioramenti ripetuti nel punteggio UAS7 già alla prima settimana. Barzolvolimab è un anticorpo monoclonale anti-KIT che si trova in fase 2 di sperimentazione. Ha dimostrato un'efficacia sostenuta ed elevata nelle orticarie inducibili in uno studio di fase 1B. Il benralizumab è un anticorpo contro il recettore di IL-5 che è in fase di sperimentazione in studi clinici di fase 2; ha mostrato un miglioramento dei punteggi UAS7 sulla qualità di vita associata all'orticaria cronica in studi di fase 4. Lirentelimab è un anticorpo monoclonale anti-Siglec-8, in fase 2 di sviluppo; nello studio di fase 2a ha dimostrato efficacia in tutte e tre le forme di orticaria cronica resistente agli antistaminici.</p>
	Dupilumab	Remibrutinib	Barzolvolimab	Benzalizumab	Lirentelimab																																	
Target	IL-4 and IL-13	BTK	KIT	IL-5Rα	Siglec-8																																	
Mechanism of action	Anti-IL-4Rα monoclonal antibody	Oral selective covalent BTK inhibitor	Anti-KIT monoclonal antibody	Anti-IL-5 receptor antibody	Anti-Siglec-8 monoclonal antibody																																	
Phase	3	3	2	2	2																																	
Trial Identifier(s)	NCT05566221, NCT03749148, NCT04681729, NCT03749195, NCT04103489	NCT05170724, NCT05513001, NCT05048312, NCT05021577, NCT05030311, NCT05067451	NCT05368285, NCT05405680	NCT03183024, NCT04812725	NCT05528861																																	
Study results	In a phase 3 trial in patients refractory to omalizumab, did not reach statistical significance in an interim analysis ¹ Results from a phase 3 trial in biologic-naïve patients showed significantly reduced itch and hives compared to standard of care ²	A rapid improvement in UAS7 was observed as early as at week 1 in phase 2b trial ³	Sustained and high efficacy in inducible urticarias in phase 1b study ⁴	Improvement in UAS7 and CUQoL scores in phase 4 study ⁵	Showed efficacy in all 3 forms of antihistamine-resistant CU in phase 2a trial ⁶																																	

UNA NUOVA ALBA NELL'ORTICARIA CRONICA: opportunità all'orizzonte per migliorare i risultati dei pazienti grazie a moderni principi diagnostici e a trattamenti innovativi

Rispondere ad un bisogno insoddisfatto nel trattamento della CU: come si inseriscono nel paradigma medico gli approcci nuovi ed emergenti?

26

Comprehensive Care in Context of Emerging Treatments

- Avoidance of triggering factors
- Offering clinical trial enrollment when appropriate
- Treatment of comorbidities^a
- Good communication skills and having enough time for patients!

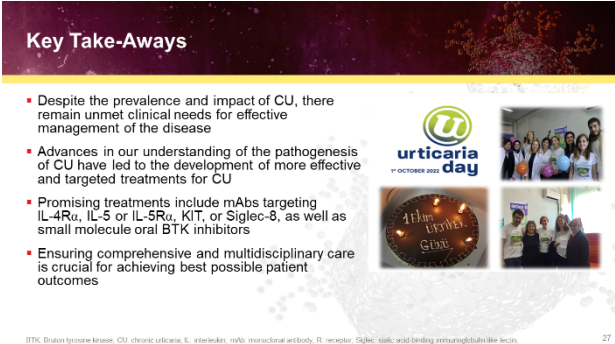

^a Includes treatment of concurrent infections, inflammatory and autoimmune disease and management of psychiatric comorbidities. UCARE Network 2022. <https://go.onemc.com>

UCARE
A GALEN NETWORK

Fa piacere vedere che all'orizzonte si profilano queste nuove opzioni terapeutiche e siamo entusiasti di poterle utilizzare. Tuttavia, ci sono altri fattori che non dobbiamo dimenticare di considerare nella gestione dei pazienti affetti da orticaria cronica. Dobbiamo parlare con questi pazienti e chiedere quali sono i fattori scatenanti, come in alcune forme di orticaria inducibile. Dobbiamo chiedere informazioni sul freddo o sul caldo, sugli sport o sulla pressione, o sul dermografismo sintomatico, come lo sfregamento sulla cute. Dobbiamo chiedere informazioni sulle forme di orticaria inducibile e anche sui farmaci antinfiammatori non steroidei, se portano a esacerbazioni dell'angioedema o dell'orticaria. Inoltre, anche lo stress, le infezioni e le vaccinazioni possono causare esacerbazioni nei pazienti. Occorre informare i pazienti su questi argomenti. Inoltre, dobbiamo individuare le comorbidità, in particolare la tiroidite di Hashimoto è molto comune nei pazienti affetti da orticaria cronica spontanea ed occorre quindi essere consapevoli di questo aspetto. Possiamo controllare i livelli di anti-TPO e non bisogna trascurare altri disturbi autoimmuni e comorbidità psichiatriche. In un terzo dei pazienti si riscontrano depressione, ansia e attacchi di panico, che è importante considerare. E a volte anche infezioni o infiammazioni croniche, come la gastrite o le infezioni ai denti. Occorre essere consapevoli di tutti questi aspetti, informarsi sui sintomi di queste condizioni e offrire ai pazienti trattamenti appropriati. Dal momento che ci sono così tante opzioni in fase di sviluppo, dobbiamo anche invitare i pazienti a partecipare agli studi clinici, se opportuno. Quindi sono importanti anche buona capacità di comunicazione e disponibilità di tempo sufficiente per i pazienti, perché quando parliamo e

UNA NUOVA ALBA NELL'ORTICARIA CRONICA: opportunità all'orizzonte per migliorare i risultati dei pazienti grazie a moderni principi diagnostici e a trattamenti innovativi

Rispondere ad un bisogno insoddisfatto nel trattamento della CU: come si inseriscono nel paradigma medico gli approcci nuovi ed emergenti?

		<p>dedichiamo tempo ai pazienti, loro si legano di più a noi e continuano il nostro trattamento e questo ha davvero importanza, ha davvero senso che i pazienti seguano il trattamento che viene loro offerto.</p>
<p>27</p>	 <p>Key Take-Aways</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Despite the prevalence and impact of CU, there remain unmet clinical needs for effective management of the disease ▪ Advances in our understanding of the pathogenesis of CU have led to the development of more effective and targeted treatments for CU ▪ Promising treatments include mAbs targeting IL-4Rα, IL-5 or IL-5Rα, KIT, or Siglec-8, as well as small molecule oral BTK inhibitors ▪ Ensuring comprehensive and multidisciplinary care is crucial for achieving best possible patient outcomes <p><small>BTK: Bruton tyrosine kinase, CU: chronic urticaria, E: interleukin, mAb: monoclonal antibody, R: receptor, Siglec: sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin</small></p>	<p>Quali sono i punti chiave della mia presentazione? Abbiamo visto che ci sono ancora pazienti che non rispondono ai trattamenti disponibili. È quindi evidente che abbiamo bisogno di nuovi trattamenti e, grazie ai progressi nel trattamento dell'orticaria, abbiamo a disposizione nuove vie patogenetiche. Stiamo scoprendo di più sull'orticaria cronica. I trattamenti promettenti comprendono anticorpi monoclonali diretti contro IL-4, IL-5, c-KIT, Siglec-8, nonché inibitori orali di BTK a piccole molecole. Tuttavia, garantire un'assistenza completa e multidisciplinare è fondamentale per ottenere i migliori risultati possibili per i pazienti nel trattamento dell'orticaria cronica.</p>
<p>28</p>	 <p>Thank You!</p>	<p>Grazie per l'attenzione.</p>