

## Zorginstituut Nederland

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport  
T.a.v. mevrouw Schippers  
Postbus 20350  
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

**Zorginstituut Nederland**  
Pakket

Eekholt 4  
1112 XH Diemen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
www.zorginstituutnederland.nl  
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 89 59

**Contactpersoon**

P.K. Cheung  
T +31 (0)20 797 88 10

0530.2015123652

Datum 14 oktober 2015  
Betreft GVS rapport 15/14 icatibant (Firazyr®)

**Onze referentie**  
2015123652

Geachte mevrouw Schippers,

In uw brief van 13 oktober 2015 (kenmerk CIBG-15-1049) heeft u Zorginstituut Nederland verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren over de vraag of icatibant (Firazyr®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het GVS. Indien dat niet het geval is, vraagt u om een beoordeling van de therapeutische waarde van dit middel voor de betreffende indicatie en tevens een farmaco-economische analyse.

Het Zorginstituut heeft deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het GVS-rapport dat als bijlage is toegevoegd.

Icatibant is beschikbaar in de vorm van een oplossing voor subcutane injectie. Elk voorgevulde spuit van 3 ml bevat een hoeveelheid icatibantacetaat die equivalent is aan 30 mg icatibant (=10 mg/ml).

De geregistreerde indicatie van Firazyr® luidt: "Voor symptomatische behandeling van acute aanvallen van erfelijk angio-oedeem (heriditary angio-edema; HAE) bij volwassenen met C1-esteraseremmerdeficiëntie."

Bij een aanval van HAE wordt een subcutane injectie van 30 mg langzaam toegediend, bij voorkeur in de buikstreek. Bij onvoldoende respons kan een tweede injectie na 6 uur en zo nodig een derde injectie na nog eens 6 uur worden gegeven. Er kunnen maximaal 3 injecties per 24 uur worden toegediend. In de klinische onderzoeken werden per maand niet meer dan 8 injecties Firazyr® toegediend.

### *Toetsing onderlinge vervangbaarheid*

Icatibant kan op basis van de geldende criteria als onderling vervangbaar worden beschouwd met de humane C1-esteraseremmers (Cetor® en Cinryze®) en de recombinant analoog van humaan C1-esteraseremmer (conestat alfa; Ruconest®).

**Advies van het Zorginstituut**

Icatibant kan op bijlage 1A worden geplaatst in cluster 0B06ACAO V met de humaan C1-esteraseremmers (Cetor® en Cinryze®) en conestat alfa (Ruconest®). De standaarddosering voor icatibant kan vastgesteld worden op 30 mg parenteraal.

Hoogachtend,

mw. mr M. van der Veen-Helder  
*Programmamanager Pakket*

**Zorginstituut Nederland**  
Pakket

**Datum**  
14 oktober 2015

**Onze referentie**  
2015123652

GVS-rapport 15/14  
icatibant (Firazyr®)

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor  
plaatsing in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Datum	14 oktober 2015
Status	Definitief



## Colofon

Zaaknummer	2015091992
Volgnummer	2015094188
Contactpersoon	Dr. Martin van der Graaff, secretaris +31 (0)20 797 88 92
Auteur	mw. P.K. Cheung
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket



## Inhoud

### **Colofon—1**

#### **1 Inleiding—5**

- 1.1 Icatibant (Firazyr®)—5
- 1.2 Voorstel fabrikant opname GVS—6

#### **2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid—7**

- 2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid—7
  - 2.1.1 Gelijksoortig indicatiegebied—7
  - 2.1.2 Gelijke toedieningsweg—7
  - 2.1.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie—7
  - 2.1.4 Klinische relevante verschillen in eigenschappen—8
- 2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid—10
- 2.3 Standaarddosering—10
- 2.4 Conclusie plaatsing op lijst 1A—10

#### **3 Conclusie plaatsing in GVS—11**

- 3.1 Advies FK—11

#### **4 Literatuur—12**





# 1 Inleiding

In de brief van 13 oktober 2015 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel icatibant (Firazyr®).

Dit middel was al eerder (in 2010) door het CVZ/Zorginstituut beoordeeld in het kader van de 'Beleidsregel Weesgeneesmiddelen'.<sup>1</sup> De huidige beoordeling gaat over een opname in het GVS (Geneesmiddelen Vergoedingssysteem).

## 1.1 Icatibant (Firazyr®)

### *Samenstelling*

Icatibant in de vorm van een oplossing voor subcutane injectie.

Elk voorgevulde spuit van 3 ml bevat een hoeveelheid icatibantacetaat die equivalent is aan 30 mg icatibant (=10 mg/ml).<sup>2</sup>

### *Geregistreerde indicatie*

Voor symptomatische behandeling van acute aanvallen van erfelijk angio-oedeem (hereditary angio-edema; HAE) bij volwassenen met C1-esteraseremmerdeficiëntie.

### Opmerkingen

- 1) In HAE leidt het ontbreken van C1-esteraseremmer onder andere tot activatie van het complementsysteem en kallikreïne. Het gevolg is een overproductie van bradykinine, en bradykinine is de hoofdmediator bij het optreden van een HAE aanval.
- 2) Icatibant is geen C1-esteraseremmer maar een selectieve, competitieve antagonist van de bradykininereceptor type 2 (een structuur analoog). Door het tegengaan van de effecten van bradykinine worden de klinische verschijnselen bij een acute aanval verminderd.
- 3) Na de initiële registratie (2008)<sup>3</sup> heeft de CHMP/EMA in 2014 dit middel herbeoordeeld.<sup>4</sup> Het ging hierbij om het toepassen van icatibant als behandeling bij ACE-remmer geïnduceerde angio-oedeem. ACE (*angiotensin-converting enzymes*) zijn, naast aminopeptidase P, de belangrijkste bradykinine-inactiverende peptidasen bij de mens. Het gebruiken van ACE-remmers (minder afbraak en daardoor een hogere plasma concentratie van bradykinine) kan bij sommige mensen angio-oedeem induceren. Bij de beoordeling door de registratieautoriteit heeft de CHMP kritische kanttekeningen geplaatst over de betrouwbaarheid van de klinische data.<sup>4</sup> Hierop heeft de fabrikant het verzoek ingetrokken en de geregistreerde indicatie is niet uitgebreid. De huidige beoordeling omvat derhalve niet de toepassing van icatibant bij door ACE-remmer geïnduceerd angio-oedeem.

### *Dosering*

Bij aanval een subcutane injectie van 30 mg, langzaam toegediend bij voorkeur in de buikstreek. Bij onvoldoende respons een tweede injectie na 6 uur en zo nodig een derde injectie na nog eens na 6 uur. Maximaal 3 injecties per 24 uur.

## **1.2 Voorstel fabrikant opname GVS**

De fabrikant van icatibant (Firazyr®) Shire International Licensing BV stelt dat icatibant onderling vervangbaar is met de humane C1-esteraseremmers (Cetor® en Cinryze®) en de recombinant analoog van humaan C1-esteraseremmer (conestat alfa; Ruconest®), en daarom kan worden geplaatst op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering (Rzv), in het bestaande cluster 0B06ACAO V, samen met de genoemde middelen.

## 2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Vervolgens wordt beoordeeld wat de therapeutische waarde van icatibant is ten opzichte van de standaard- of de gebruikelijke behandeling.

Er zijn meerdere geneesmiddelen in het GVS opgenomen voor de indicatie 'behandeling van acute aanvallen van erfelijke angio-oedeem (HAE) bij volwassenen met C1-esteraseremmerdeficiëntie'. Cetor® en Cinryze® zijn beide humaan C1-esteraseremmers, bereid uit plasma van donoren (plasma-derived C1-esterase inhibitor; pdC1INH). Cetor® is momenteel echter niet in de handel en dus niet beschikbaar. Verder is Ruconest® (conestat alfa, recombinant analoog van humaan C1-esteraseremmer (rhC1INH), geproduceerd uit melk van transgene konijnen) ook opgenomen in het GVS voor een toepassing bij HAE. Op dit moment zijn Cetor® (niet in de handel), Cinryze® en Ruconest® opgenomen in het cluster 0B06ACAO V.

Het CVZ/ Zorginstituut Nederland heeft geneesmiddelen bij HAE al eerder beoordeeld: icatibant (Firazyr®) in november 2010 [<sup>1</sup>] en conestat alfa (Ruconest®) in april 2013 [<sup>5</sup>]. Deze twee beoordelingen vormen een uitgangspunt voor de huidige beoordeling.

### 2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

#### 2.1.1 *Gelijksoortig indicatiegebied*

De humaan C1-esteraseremmers (Cetor® en Cinryze®), de recombinant C1-esteraseremmers (Ruconest®) alsook de bradykinine receptorantagonist icatibant (Firazyr®) zijn alle geregistreerd als behandeling van acute aanvallen van angio-oedeem bij erfelijke C<sub>1</sub>-esteraseremmerdeficiëntie.

Verder is Cinryze® ook geregistreerd voor de routineprofylaxe van angio-oedeemaanvallen bij ernstige en recidiverende aanvallen bij erfelijke C1-esteraseremmerdeficiëntie bij patiënten die geen orale behandeling verdragen of hierdoor onvoldoende worden beschermd of die ontoereikend worden behandeld met herhaalde acute behandeling, en de pre-procedureprofylaxe van angio-oedeemaanvallen bij aangeboren C1-esteraseremmerdeficiëntie.

De toepassing van Cinryze® als profylaxe betreft een nevenindicatie, de hoofdindicatie van Cinryze® is de behandeling van acute aanvallen van erfelijke angio-oedeem (HAE).

Conclusie: Er is sprake van een gelijksoortig indicatiegebied.

#### 2.1.2 *Gelijke toedieningsweg*

Zowel de humane C1-esteraseremmers (Cetor® en Cinryze®) als de recombinant C1-esteraseremmers (Ruconest®) worden intraveneus toegediend. Icatibant (Firazyr®) wordt subcutaan toegediend. In beide gevallen gaat het om een toediening door middel van injectie waarbij systemisch het gewenste effect wordt beoogd.

Conclusie: er is sprake van een gelijke toedieningsweg.

#### 2.1.3 *Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie*

Icatibant en conestat alfa zijn uitsluitend geregistreerd voor een toepassing bij volwassenen. Cetor® en Cinryze® zijn geregistreerd voor een toepassing bij volwassenen en adolescenten (vanaf 12 jaar). Er is geen sprake van een

toedieningsvorm specifiek voor kinderen.

Conclusie: De genoemde geneesmiddelen zijn in principe bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

#### 2.1.4

##### *Klinische relevante verschillen in eigenschappen*

De weging van het criterium klinisch relevante verschillen in eigenschappen berust met name op een beoordeling van de gunstige en ongunstige effecten van icatibant ten opzichte van de reeds beschikbare geneesmiddelen (pdC1INH en rhC1INH). Verschillen in de toepasbaarheid en het gebruiksgemak worden wel in de weging meegenomen maar hebben alleen een doorslaggevende rol indien dit tot een klinisch relevante verandering in (on)gunstige effecten leidt.

Om de nieuwe data die nog niet eerder zijn beoordeeld te traceren is op 26 augustus 2015 een literatuur search uitgevoerd in Medline en de Cochrane Library. De volgende zoektermen zijn hierbij gebruikt: (icatibant OR "c1 esterase inhibitor") AND "angioedemas, hereditary". Publicatie datum 01/01/2010 tot 26/08/2015; Engelstalig.

De belangrijkste klinische studie waarin icatibant is onderzocht, en na 2010 is verschenen, is de FAST-3 studie (een fase III, gerandomiseerd, dubbelblind, placebo gecontroleerde studie).<sup>6</sup> Verder heeft de fabrikant in het dossier nog 2 ondersteunende studies met icatibant aangedragen: de EASSI studie [<sup>7</sup>] (een open label eenarmige studie om de zelftoediening te onderzoeken) en de IOS studie [<sup>8</sup>] (een prospectieve observationele studie om de timing van de toediening te bestuderen).

De literatuursearch heeft ook geleid tot 2 publicaties met C1-INH:

- De 1310 studie is een fase III (gerandomiseerd, placebo gecontroleerde) studie met data over de rhC1INH conestat alfa.<sup>9</sup>
- Er is ook een publicatie gevonden met de eindresultaten van de IMPACT 2 studie [<sup>10</sup>] (niet opgenomen in het dossier van de fabrikant). De IMPACT 2 is een open-label extensie studie van de IMPACT 1 studie waarin de effecten van de humane C1-esteraseremmers Berinert® (niet in de handel in Nederland en ook niet opgenomen in het GVS) zijn onderzocht. Omdat de IMPACT 1 studie [<sup>11</sup>] in de beoordeling van 2010 van icatibant is besproken wordt de extensie studie daarom ook meegenomen.

##### *Gunstige effecten*

De FAST 1 studie en de FAST 2 studie (Cicardi et al. [<sup>12</sup>]) ter onderbouwing van de werkzaamheid van icatibant (registratiestudies) zijn reeds besproken bij de beoordeling in 2010. Bij die beoordeling is de conclusie t.a.v. de gunstige effecten/werkzaamheid als volgt geformuleerd: 'Als enkelvoudige behandeling van patiënten met matig ernstige tot zeer ernstige zwellingen van de huid en buikklachten is icatibant werkzamer dan de behandeling met placebo of tranexaminezuur. Hierbij is niet duidelijk of tranexaminezuur optimaal is gebruikt. Klinisch relevante symptoomverbetering treedt op ongeveer één uur na toediening. Na ongeveer 10 uur zijn de meeste symptomen grotendeels verdwenen. Ondanks de grote verschillen in methodiek en de beperkte beschikbaarheid van gegevens is op basis van indirecte vergelijking de werkzaamheid van icatibant overeenkomstig aan die van gezuiverd, humaan C1-esteraseremmer (INH) concentraat.'<sup>1</sup>

De eindconclusie van de CFH ten aanzien van de farmacotherapeutische waarde van icatibant luidde dan ook: Bij de behandeling van matig tot zeer ernstige acute aanvallen van HAE bij volwassenen is de therapeutische waarde van icatibant gelijk aan die van C1-INH concentraat. Ten opzichte van tranexaminezuur is er voor deze indicatie een therapeutische meerwaarde.<sup>1</sup>

In het farmacotherapeutisch rapport van conestat alfa (Ruconest®) in 2013 luidde de conclusie: 'Er is geen direct vergelijkend onderzoek uitgevoerd tussen Ruconest®, Cetor® en Cinryze®. Conestat alfa is effectief in het behandelen van acute aanvallen van erfelijk angio-oedeem. Door variabiliteit in opzet van verschillende studies is de effectiviteit van conestat alfa ten opzichte van andere C1-INH preparaten onzeker. Het is echter voldoende aannemelijk dat de effectiviteit tussen de verschillende middelen niet wezenlijk verschilt.'<sup>5</sup>

De eindconclusie aangaande de therapeutische waarde luidde:

[...] Bij de behandeling van acute aanvallen van erfelijk angio-oedeem bij volwassenen heeft conestat alfa een gelijke therapeutische waarde als de uit bloedplasma verkregen C1-esteraseremmerpreparaten Cetor®, Cinryze® en Berinert®.<sup>5</sup>

#### Nieuwe onderzoeksdata

In de *FAST 3 studie* van Lumry et al. [<sup>6</sup>] zijn patiënten met HAE onderzocht die binnen 6 uur na een aanval worden behandeld met icatibant (n=43) of placebo (n=45). Primaire uitkomstmaat is de tijd tot 50% reductie in de ernst van de symptomen, gemeten via een samengestelde VAS score.

Bij patiënten die behandeld zijn met icatibant trad symptoomverlichting sneller op dan bij de controle groep. De mediane tijd is 2,0 uur (95% BI: 1,5-3,0) versus 19,8 uur (95% BI: 6,1-26,3).

De primaire uitkomstmaat van de FAST 3 studie is niet gelijk aan die van de FAST 1 en FAST 2 studie (mediane tijd tot klinisch significante vermindering van de indexsymptomen). Ondanks dit feit lijken de uitkomsten van de FAST 3 studie vergelijkbaar met de eerdere bevindingen in de FAST 1 en 2 studies.

Ook de resultaten uit de EASSI studie [<sup>7</sup>] en uit de IOS studie [<sup>8</sup>] ondersteunen de gunstige effecten van icatibant bij HAE.

In de *1310 studie* van Riedl et al. [<sup>9</sup>] is de mediane tijd tot de eerste verlichting van symptomen (primaire uitkomstmaat) gemeten bij 44 patiënten die behandeld zijn met rhC1INH (conestat alfa) en 31 patiënten met placebo. Hierbij is gebruik gemaakt van 2 meetinstrumenten: *Treatment Effect Questionnaire* (TEQ) en *Visual Analog Scale* (VAS). Na een behandeling met rhC1INH (conestat alfa) is de tijd tot de eerste symptoomverlichting (gebaseerd op TEQ) mediaan 90 minuten (95% BI: 61-150); bij de placebogroep is dat 152 minuten (93-niet gemeten). Metingen gebaseerd op VAS laten een mediane tijd zien van 75 minuten (60-105) voor de conestat alfa groep versus 303 minuten (81-720) voor de placebo groep.

In de *IMPACT 2 studie* van Craig et al. [<sup>10</sup>] zijn de effecten van pdC1INH (Berinert®, niet in de handel en ook niet opgenomen in het GVS) bij 57 patiënten (studieduur 24 maanden met in totaal 1085 aanvallen) onderzocht. Na de behandeling met een humane C1-esteraseremmer is de mediane tijd tot het begin van verlichting van symptomen 0,46 uur en de mediane tijd tot een complete verdwijning van de symptomen 15,5 uur.

#### Samenvattend

Ondanks de grote verschillen in methodiek en de grote verschillen tussen individuele patiënten is, op basis van indirecte vergelijking, de werkzaamheid van icatibant overeenkomstig aan die van C1-INH concentraat (pdCIINH) en die van conestat alfa (rhCIINH).

Conclusie gunstige effecten: De gunstige effecten van icatibant komen overeen met die van humane C1-esteraseremmer (Cetor® en Cinryze®) en die van conestat alfa (Ruconest®).

#### *Ongunstige effecten*

Bij de eerdere beoordeling van icatibant zijn de volgende conclusies getrokken [<sup>1</sup>]:

- de meest voorkomende bijwerkingen van icatibant zijn huidreacties op de plaats van injectie. De toepassing van C1-INH concentraat leidt in beperkte mate tot huidreacties op de plaats van injectie en koorts. Zoals bij ieder bloedproduct kunnen zich incidenteel allergische of anafylactische reacties ontwikkelen.
- De ongunstige effecten van conestat alfa zijn beperkt in ernst en incidentie en vergelijkbaar met andere C1-INH-preparaten.

In de studies die na de eerste beoordeling van 2010 zijn verschenen, zijn geen andere klinisch relevante bijwerkingen gerapporteerd.

Conclusie: De ongunstige effecten van icatibant komen overeen met die van humaan C1-esteraseremmer (Cetor® en Cinryze®) en de recombinant analoog conestat alfa (Ruconest®).

#### **Conclusie over klinisch relevante verschillen:**

Geconcludeerd kan worden dat er geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen zijn tussen icatibant en de andere middelen in het GVS cluster 0B06ACAO V met de humane C1-esteraseremmers (Cetor® en Cinryze®) en de recombinant analoog van humaan C1-esteraseremmer conestat alfa (Ruconest®).

#### **2.2**

##### **Conclusie onderlinge vervangbaarheid**

Icatibant (Firazyr®) is onderling vervangbaar met de andere geneesmiddelen in het GVS cluster 0B06ACAO V, waarin opgenomen: humaan C1-esteraseremmers (Cetor® en Cinryze®), en de recombinant C1-esteraseremmer conestat alfa (Ruconest®).

#### **2.3**

##### **Standaarddosering**

De DDD van icatibant is door de World Health Organisation (WHO) gesteld op 30 mg parenteraal. De DDD valt binnen de doseringsrange zoals vermeld in de registratietekst. De standaarddosering kan daarmee worden vastgesteld op 30 mg.

#### **2.4**

##### **Conclusie plaatsing op lijst 1A**

Icatibant (Firazyr®) kan op bijlage 1A worden geplaatst in het cluster 0B06ACAO V.

### 3 Conclusie plaatsing in GVS

Icatibant kan op bijlage 1A worden geplaatst in cluster 0B06ACAO V met de humaan C1-esteraseremmers (Cetor® en Cinryze®) en conestat alfa (Ruconest®). De standaarddosis voor icatibant kan vastgesteld worden op 30 mg parenteraal.

#### 3.1 Advies FK

##### Huidige advies Icatibant

Klinisch relevante symptoomverbetering treedt op circa 1 uur na toediening, na circa 10 uur zijn de meeste symptomen grotendeels verdwenen. Voor het Farmacotherapeutisch Rapport zie [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl). Dit preparaat is bij publicatie niet in de handel.

##### Nieuw voorstel

Bij de behandeling van acute aanvallen van erfelijk angio-oedeem als gevolg van C<sub>1</sub>-esteraseremmerdeficiëntie kunnen C<sub>1</sub>-esteraseremmerpreparaten of icatibant worden gebruikt. Klinisch relevante symptoomverbetering treedt op circa 1 uur na toediening, na circa 10 uur zijn de meeste symptomen grotendeels verdwenen.

## 4 Literatuur

---

- 1 CVZ. Farmacotherapeutisch rapport icatibant (Firazyr®) bij de indicatie erfelijk angio-oedeem (HAE). Diemen 2010. Beschikbaar via <https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-www/documenten/publicaties/geneesmiddelbeoordelingen/2010/1010-icatibant-firazyr/1010-icatibant-firazyr/icatibant+%28Firazyr%29.pdf>
- 2 EMA. Summary of Product Characteristics Firazyr®. London 13 maart 2013. Beschikbaar via [http://www.ema.europa.eu/docs/nl\\_NL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000899/WC500022966.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000899/WC500022966.pdf)
- 3 EMA. EPAR- Public Assessment Report Firazyr®. London 11 juli 2008. Beschikbaar via [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/000899/WC500022970.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000899/WC500022970.pdf)
- 4 EMA. CHMP Variation assessment report icatibant (Firazyr®). London 20 februari 2014. Beschikbaar via [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/000899/WC500168338.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000899/WC500168338.pdf)
- 5 CVZ. GVS-rapport 13/7 conestat alfa (Ruconest®). Diemen 2013. Beschikbaar via <https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-www/documenten/publicaties/geneesmiddelbeoordelingen/2013/1304-2-conestat-alfa-ruconest/conestat+alfa+%28Ruconest%29.pdf>
- 6 Lumry WR, Li HH, Levy RJ et al. Randomized placebo-controlled trial of the bradykinin B<sub>2</sub> receptor antagonist icatibant for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema: the FAST-3 trial. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2011 Dec;107(6):529-37
- 7 Aberer W, Maurer M, Reshef A et al. Open-label, multicenter study of self-administered icatibant for attacks of hereditary angioedema. *Allergy.* 2014 Mar;69(3):305-14.
- 8 Maurer M, Aberer W, Bouillet L et al; (I O S Investigators). Hereditary angioedema attacks resolve faster and are shorter after early icatibant treatment. *PLoS One.* 2013;8(2):e53773. doi:10.1371/journal.pone.0053773. Epub 2013 Feb 4.
- 9 Riedl MA, Bernstein JA, Li H et al; Study 1310 Investigators. Recombinant human C1-esterase inhibitor relieves symptoms of hereditary angioedema attacks: phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014 Feb;112(2):163-169.e1
- 10 Craig TJ, Bewtra AK, Bahna SL, et al. C1 esterase inhibitor concentrate in 1085 Hereditary Angioedema attacks--final results of the I.M.P.A.C.T.2 study. *Allergy.* 2011 Dec;66(12):1604-11. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02702.x. Epub 2011 Sep 2. PubMed PMID: 21884533.
- 11 Craig TJ, Levy RJ, Wasserman RL, et al. Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124:801-808
- 12 Cicardi M, Banerji A, Bracho F, et al. Icatibant, a new bradykin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2010; 363:532-541.