

RISCHIO DI SVILUPPARE ANGIOEDEMA NEI SOGGETTI TRATTATI CON ENTRESTO® O ACE-INIBITORI PER L'INSUFFICIENZA CARDIACA

Giulia Hyeraci, Anna Girardi, Claudia Bartolini, Rosa Gini- Agenzia Regionale di Sanità della Toscana

Edith Heintjes, Hilda de Jong - Pharmo Institute, Utrecht

Paola Primatesta - Novartis

Sturkenboom M – Utrecht Medical Center University, Utrecht, Paesi Bassi

DOMANDA

Quanti sono stati gli utilizzatori del farmaco Entresto® in Toscana a partire dalla sua commercializzazione? Qual è stato il rischio di sviluppare angioedema nei soggetti trattati per insufficienza cardiaca con Entresto® o con ACE-inibitori??

CONTESTO DELLA DOMANDA

Nel 2015 l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha autorizzato l'immissione in commercio di un nuovo farmaco per il trattamento dell'insufficienza cardiaca con ridotta frazione di eiezione, ovvero Entresto®, composto dall'associazione di principi attivi sacubitril e valsartan (1). Il meccanismo d'azione di tale associazione è riconducibile all'inibizione simultanea di due bersagli (i.e. neprilisina e recettore dell'angiotensina II) coinvolti nella regolazione della pressione arteriosa e del rimodellamento del cuore secondario a una condizione di insufficienza cardiaca. I benefici cardiovascolari complementari di sacubitril/valsartan in pazienti con insufficienza cardiaca sono attribuiti alla diminuzione della pressione arteriosa e all'aumento di natriuresi e diuresi con conseguente riduzione del lavoro da parte del muscolo cardiaco (2).

L'efficacia clinica di sacubitril/valsartan è stata valutata nello studio "Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure" (PARADIGM-HF), studio internazionale randomizzato in doppio cieco che ha coinvolto circa 8.400 pazienti affetti da insufficienza cardiaca con ridotta frazione di eiezione ($\leq 40\%$) (3). La combinazione sacubitril/valsartan ha mostrato di ridurre di circa il 20% sia la mortalità cardiovascolare che il rischio di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca nei soggetti trattati con il farmaco sperimentale rispetto al gruppo di controllo che ha ricevuto il farmaco di riferimento enalapril. Sacubitril/valsartan si è rivelato superiore ad enalapril anche nella riduzione dei sintomi e delle difficoltà fisiche secondarie all'insufficienza cardiaca con un profilo di sicurezza paragonabile a quello di enalapril.

Nell'ambito del Piano di gestione del rischio (Risk Management Plan, RMP), obbligatorio per ogni nuova autorizzazione all'immissione in commercio secondo la legislazione europea entrata in vigore nel 2012 (4), l'EMA ha richiesto all'azienda produttrice

di Entresto® uno studio di sicurezza post-autorizzativo (Post Authorization Safety Study, PASS) per valutare il rischio di sviluppare alcuni specifici eventi avversi nella popolazione real-world trattata con Entresto®(5). In particolare, l'obiettivo primario dello studio è stato quello di indagare se nei soggetti utilizzatori di Entresto® esiste un aumentato rischio di sviluppare eventi di angioedema. A tal proposito, infatti, studi sia pre- che post-autorizzativi suggeriscono la possibilità di insorgenza di tale complicazione (3,6,7). L'angioedema è il gonfiore (di solito localizzato) dei tessuti sottocutanei che interessa il più delle volte il viso, le labbra e/o la lingua, ma può manifestarsi anche sul dorso delle mani o dei piedi o a carico delle vie aeree superiori provocando dispnea e, nei casi più gravi, completa ostruzione respiratoria. Le altre manifestazioni dell'angioedema includono prurito, orticaria, flushing, shock anafilattico. Il trattamento prevede primariamente la gestione delle vie aeree e, in secondo luogo, la somministrazione di antistaminici e/o cortisonici se richiesto dalla gravità della sintomatologia (8). Come menzionato nella scheda tecnica e nel RMP di Entresto®, la fisiopatologia dell'angioedema è compatibile con il meccanismo d'azione dell'associazione sacubitril/valsartan (2,5).

Questo studio è stato affidato da Novartis a un consorzio internazionale guidato dall'istituto di ricerca olandese PHARMO Institute. ARS Toscana è stata coinvolta nello studio a causa della sua expertise negli studi basati su dati amministrativi italiani. Il protocollo dello studio è registrato nel database europeo degli studi post-marketing con codice di registrazione EUPAS18214 (9).

Sebbene lo studio coinvolga diversi paesi europei, lo scopo di questa scheda è descrivere i risultati generati dai dati relativi alla Toscana. Tali risultati, insieme a quelli provenienti dagli altri partner europei, sono riportati per esteso nel quinto rapporto intermedio dello studio che è stato presentato e discusso al Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee - PRAC) dell'EMA durante la seduta del 7-10 giugno 2022.

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Per rispondere al quesito presentato in questa scheda, è stato eseguito uno studio di coorte retrospettivo basato sull'uso secondario dei dati amministrativi sanitari contenuti nelle banche dati a disposizione dell'ARS Toscana. In particolare, le banche dati registrano, in modo anonimizzato, le prestazioni sanitarie erogate ai cittadini assistiti in Toscana. A partire dai soggetti residenti in Regione Toscana durante il periodo compreso tra il 1° aprile 2016 e il 31 dicembre 2020 (i.e. periodo di reclutamento), sono state identificate le seguenti 4 coorti di studio: coorte 1) nuovi utilizzatori del farmaco Entresto® indipendentemente dal precedente utilizzo di farmaci ACE-inibitori² (ACEi) o bloccanti del recettore dell'angiotensina II³ (ARB), coorte 2) nuovi utilizzatori del farmaco Entresto® senza precedente utilizzo di ACEi/ARB, coorte 3)

2 ACE-inibitori: C10BX15, C10BX12, C10BX06, C10BX11, C09A, C09B

3 Bloccanti del recettore dell'angiotensina II: C09C, C09D

utilizzatori di ACEi indipendentemente dal precedente utilizzo di ACEi/ARB, coorte 4) nuovi utilizzatori di ACEi senza precedente utilizzo di ACEi/ARB. La data della prima dispensazione di Entresto® o di un farmaco ACEi durante il periodo di reclutamento è stata considerata come la data indice. Sono stati inclusi nelle rispettive coorti di studio i soggetti che presentavano età >18 anni al momento della data indice, una diagnosi di insufficienza cardiaca nei 3 mesi precedenti o successivi la data indice, e la disponibilità di almeno 12 mesi di registrazione nella banca dati di ARS. Come riportato in **Tabella 1**, le caratteristiche demografiche (i.e. genere ed età) delle due coorti di utilizzatori del farmaco Entresto® risultano comparabili: l'età media è intorno ai 70 anni e c'è una netta prevalenza di soggetti di genere maschile (coorte 1: 78% vs 22%; coorte 2: 74% vs 26%). Relativamente alla distribuzione delle caratteristiche cliniche, ipertensione e fibrillazione atriale sono le patologie più frequentemente riscontrate nella coorte 1, fibrillazione atriale e malattia valvolare cardiaca nella coorte 2. In merito agli utilizzatori di ACEi (i.e. coorti 3 e 4), le caratteristiche demografiche appaiono bilanciate tra le due coorti in cui l'età media risulta di 77 anni e il genere maschile prevale numericamente su quello femminile (coorte 3: 56% vs 44%; coorte 4: 55% vs 45%). Analogamente, la distribuzione delle caratteristiche cliniche è simile tra le due coorti. Si osserva soltanto una maggiore frequenza di infarto del miocardio e fibrillazione atriale e una minore frequenza di uso di statine e antidiabetici nella coorte 3 rispetto alla coorte 4.

Tabella 1**Caratteristiche demografiche e cliniche dei soggetti appartenenti alle 4 coorti di studio**

	Coorte 1 ¹ n=3,606	Coorte 2 ² n=474	Coorte 3 ³ n=55,669	Coorte 4 ⁴ n=15,390
Età, n (%)				
Media (SD)	71 ± 11	70 ± 12	77 ± 11	77 ± 13
Mediana (IQR)	73 (64-80)	71 (62-80)	79 (70-86)	78 (68-86)
18-44	58 (2)	7 (1)	599 (1)	280 (2)
45-64	887 (25)	144 (30)	7,809 (14)	2,708 (18)
65-74	1,113 (31)	131 (28)	11,515 (21)	3,040 (20)
75+	1,548 (43)	192 (41)	35,746 (64)	9,362 (61)
Genere, n (%)				
Uomini	2,807 (78)	352 (74)	31,038 (56)	8,494 (55)
Donne	799 (22)	122 (26)	24,631 (44)	6,896 (45)
Comorbidità*, n (%)				
Iipertensione	893 (25)	81 (17)	11,394 (20)	3,475 (23)
Infarto del miocardio	584 (16)	73 (15)	5,377 (10)	2,495 (16)
Stroke/TIA	120 (3)	535 (14)	2,565 (5)	838 (5)
Angina pectoris	133 (4)	245 (6)	1,400 (3)	497 (3)
Fibrillazione atriale	897 (25)	1,593 (41)	9,062 (16)	3,384 (22)

Tabella 1 (segue)

	Coorte 1¹ n=3,606	Coorte 2² n=474	Coorte 3³ n=55,669	Coorte 4⁴ n=15,390
Malattia valvolare	576 (16)	1,329 (34)	4,227 (8)	1,738 (11)
Diabete mellito	656 (18)	1,209 (31)	6,075 (11)	1,839 (12)
Asma, COPD	24 (1)	911 (23)	314 (1)	103 (1)
Reazioni allergiche	19 (1)	445 (11)	299 (1)	119 (1)
Insufficienza renale cronica	415 (12)	938 (24)	3,795 (7)	1,254 (8)
Epatite cronica	18 (<0.5)	535 (14)	356 (1)	149 (1)
Farmaci concomitanti*, n (%)				
ACE-inibitori	2,133 (59)	0 (0)	32,795 (59)	0 (0)
Bloccanti recettore angiotensina	1,290 (36)	0 (0)	8,970 (16)	0 (0)
Inibitori del sistema RAS	2 (<0.5)	46 (1)	47 (<0.5)	22 (<0.5)
Beta-bloccanti	3,324 (92)	3,270 (84)	38,354 (69)	10,531 (68)
Calcio-antagonisti	711 (20)	455 (12)	17,405 (31)	3,788 (25)
Antialdosteronici	2,418 (67)	2,335 (60)	15,041 (27)	4,513 (29)
Diuretici dell'ansa	3,163 (88)	2,955 (76)	37,732 (68)	10,349 (67)
Altri diuretici	532 (15)	680 (18)	11,778 (21)	1,711 (11)
Digossina	542 (15)	12 (<0.5)	6,794 (12)	1,558 (10)
Ivabradina	448 (12)	192 (5)	2,179 (4)	544 (4)
Nitrati	225 (6)	266 (7)	5,646 (10)	1,103 (7)
Idralazina	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Antiaritmici	858 (24)	445 (11)	6,554 (12)	1,690 (11)
Anticoagulanti	1,955 (54)	2,066 (53)	27,250 (49)	7,742 (50)
Antiaggreganti	2,135 (59)	1,231 (32)	33,945 (61)	8,415 (55)
Ipolipemizzanti (escl. statine)	623 (17)	176 (5)	4,621 (8)	1,063 (7)
Statine	2,336 (65)	1,808 (47)	28,247 (51)	6,641 (43)
Antidiabetici	1,120 (31)	811 (21)	15,317 (28)	3,335 (22)
Fluorochinoloni	875 (24)	413 (11)	16,342 (29)	4,242 (28)
FANS	775 (21)	979 (25)	15,258 (27)	3,993 (26)

¹nuovi utilizzatori di Entresto® indipendentemente dal precedente utilizzo di ACEi/ARB

²nuovi utilizzatori di Entresto® senza precedente utilizzo di ACEi/ARB

³utilizzatori di ACE-inibitori indipendentemente dal precedente utilizzo di ACEi/ARB

⁴utilizzatori di ACE-inibitori senza precedente utilizzo di ACEi/ARB

*misurati/e nei 365 giorni precedenti la data indice

Nelle quattro coorti di studio è stata stimata l'incidenza dell'evento "angioedema" definito secondo criteri "narrow" (analisi primaria) e "broad" (analisi di sensibilità). In particolare, l'angioedema "narrow" è stato identificato attraverso l'utilizzo di un codice di diagnosi ICD-9 altamente specifico per l'angioedema (vedi **Tabella 2**).

Diversamente, per l'identificazione di angioedema "broad" sono stati utilizzati codici diagnostici ICD-9 relativi a sintomi non necessariamente specifici ma potenzialmente indicativi di angioedema (vedi **Tabella 2**).

Tabella 2

Codici diagnostici utilizzati per identificare i casi di angioedema "narrow" e "broad"

Sistema di classificazione	Codice	Descrizione	Definizione
ICD-9	995.1	Edema angioneurotico	Narrow
	995.0	Altro shock anafilattico non classificato altrove	Broad
	995.27	Altra allergia ai farmaci	Broad
	708.0	Orticaria allergica	Broad
	708.1	Orticaria idiopatica	Broad
	708.8	Altre orticarie specificate	Broad
	708.9	Orticaria, non specificata	Broad
	782.3	Edema	Broad
	376.33	Edema o congestione dell'orbita	Broad
	478.25	Edema della faringe o del nasofaringe	Broad
	374.82	Edema delle palpebre	Broad
	478.6	Edema della laringe	Broad
	478.75	Spasmo laringeo	Broad
	478.79	Altre malattie della laringe	Broad
	508.8	Manifestazioni morbose respiratorie da altri specificati agenti esterni	Broad

Come riportato in **Tabella 3**, nella coorte 1 è stato identificato 1 evento di angioedema "narrow" corrispondente ad un tasso d'incidenza pari a 0,2 per 1.000 anni-persona (95% CI 0.0-1.1). Nella coorte 3 sono stati registrati 45 eventi di angioedema "narrow" con un corrispondente tasso d'incidenza di 0,3 per 1.000 anni-persona (95% CI 0,2-0,4). Restringendo la coorte 3 ai soli nuovi utilizzatori di ACEi/ARB (i.e. coorte 4), gli eventi di angioedema "narrow" identificati risultano 4 e il tasso d'incidenza si abbassa a 0,1 per 1,000 anni-persona (95% CI 0.0-0.4) (**Tabella 4**). Considerando invece l'angioedema secondo la definizione "broad", sono stati identificati 9 eventi nella coorte 1 e il relativo tasso d'incidenza è pari a 1,9 per 1.000 anni-persona (95% CI 0,8-3,5) (**Tabella 3**). Nelle coorti 3 e 4, il tasso d'incidenza di angioedema secondo la definizione "broad" è simile e pari a 3,8 per 1.000 anni-persona (95% CI 3,1-4,5) (**Tabella 4**).

Tabella 3

Tassi d'incidenza (IR) di angioedema secondo le definizioni "broad" e "narrow" nelle coorti di nuovi utilizzatori di Entresto (i.e. coorte 1 e 2) in Toscana

	Coorte 1 ¹				Coorte 2 ²			
	Numero soggetti	Anni- persona	Numero soggetti con evento	IR (95% CI) (per 1,000 PYs)	Numero soggetti	Anni- persona	Numero soggetti con evento	IR (95% CI) (per 1,000 PYs)
Angioedema (‘narrow’)	3.606	4.849	1	0,2 (0,0-1,1)	474	551	0	-
Angioedema (‘broad’)	3.606	4.844	9	1,9 (0,8-3,5)	474	551	0	-

¹nuovi utilizzatori di Entresto* indipendentemente dal precedente utilizzo di ACEi/ARB

²nuovi utilizzatori di Entresto* senza precedente utilizzo di ACEi/ARB

Tabella 4.

Tassi d'incidenza di angioedema secondo le definizioni "broad" e "narrow" nelle coorti di utilizzatori di ACE-inibitori (i.e. coorte 3 e 4) in Toscana

	Coorte 3 ³				Coorte 4 ⁴			
	Numero soggetti	Anni- persona	Numero soggetti con evento	IR (95% CI) (per 1,000 PYs)	Numero soggetti	Anni- persona	Numero soggetti con evento	IR (95% CI) (per 1,000 PYs)
Angioedema (‘narrow’)	55.669	149.519	45	0,3 (0,2-0,4)	15.390	28.094	4	0,1 (0,0-0,4)
Angioedema (‘broad’)	55.669	148.815	564	3,8 (3,5- 4,1)	15.390	27.982	105	3,8 (3,1-4,5)

³utilizzatori di ACE-inibitori indipendentemente dal precedente utilizzo di ACEi/ARB

⁴utilizzatori di ACE-inibitori senza precedente utilizzo di ACEi/ARB

RISPOSTA ALLA DOMANDA

A partire da aprile 2016 fino a dicembre 2020 il numero di utilizzatori di Entresto* in Toscana è risultato pari a 3.606 soggetti di cui 474 (13,1%) non erano stati precedentemente esposti a farmaci ACE-inibitori o bloccanti del recettore dell'angiotensina II. I dati a disposizione dell'ARS Toscana hanno permesso di stimare i tassi d'incidenza di angioedema nei soggetti utilizzatori di Entresto* e di ACE-inibitori. Nella prima coorte, l'incidenza è risultata pari a 0,2 per 1.000 anni persona (95% CI 0,0-1,1), nella seconda è risultata 0,3 per 1,000 anni-persona (95% CI 0,2-0,4). Come analisi di sensibilità è stata misurata anche l'incidenza ottenuta con un algoritmo più sensibile (i.e. includendo i codici diagnostici ICD-9 relativi a sintomi potenzialmente

indicativi di angioedema), e il tasso di incidenza è risultato 1,9 per 1.000 anni-persona (95% CI 0,8-3,5) nella prima coorte e 3,8 per 1.000 anni-persona (95% CI 3,1-4,5) nella seconda. L'incidenza di questo evento avverso è quindi risultata sovrapponibile nelle coorti in studio, con entrambe le misurazioni.

Riferimenti bibliografici

1. EMA. Entresto [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [citato 24 ottobre 2022]. Disponibile su: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/entresto>
2. Scheda tecnica Entresto [Internet]. [citato 24 ottobre 2022]. Disponibile su: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20151119133232/anx_133232_it.pdf
3. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 11 settembre 2014;371(11):993–1004.
4. Regolamento di esecuzione (UE) n. 520/2012 della Commissione, del 19 giugno 2012, relativo allo svolgimento delle attività di farmacovigilanza previste dal regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio e dalla direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio Testo rilevante ai fini del SEE. :21.
5. entresto-epar-risk-management-plan-summary_.pdf [Internet]. [citato 23 settembre 2022]. Disponibile su: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/entresto-epar-risk-management-plan-summary_.pdf
6. Yu W, Zhang H, Shen W, Luo F, Yang S, Gan L, et al. Efficacy and safety of sacubitril/valsartan on heart failure with preserved ejection fraction: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Cardiovasc Med*. 8 settembre 2022;9:897423.
7. Gatti M, Antonazzo IC, Diemberger I, De Ponti F, Raschi E. Adverse events with sacubitril/valsartan in the real world: emerging signals to target preventive strategies from the FDA adverse event reporting system. *Eur J Prev Cardiol*. 9 agosto 2021;28(9):983–9.
8. Bernstein JA, Cremonesi P, Hoffmann TK, Hollingsworth J. Angioedema in the emergency department: a practical guide to differential diagnosis and management. *Int J Emerg Med*. 13 aprile 2017;10:15.
9. EUPAS Register [Internet]. [citato 24 ottobre 2022]. Disponibile su: <https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=49019>