



# **PRESENTAZIONE DEL RAPPORTO FARMACI IN TOSCANA 2022**

Rischio di sviluppare angioedema nei soggetti trattati con Entresto® o ACE-inibitori per l'insufficienza cardiaca

*Claudia Bartolini, ARS Toscana*

WEBINAR

**14 dicembre 2022**

# Introduzione

- Nel 2015 l'Agencia Europea dei Medicinali (EMA) ha autorizzato l'**immissione in commercio di Entresto®**, un nuovo farmaco per il trattamento dell'insufficienza cardiaca, composto dall'associazione di due principi attivi sacubitril e valsartan.
- L'efficacia clinica di sacubitril/valsartan è stata valutata in un trial clinico randomizzato internazionale:
  - ✓ **riducendo significativamente la mortalità cardiovascolare**
  - ✓ **riducendo il rischio di ospedalizzazione**
  - ✓ diminuendo significativamente i sintomi e le limitazioni fisiche associate all'insufficienza cardiaca rispetto a enalapril
  - ✓ ha mostrato un **profilo di sicurezza simile** a quello dell'enalapril.

# Introduzione

Nell'ambito del piano di gestione del rischio, 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®.

I risultati, provenienti anche dagli altri partner europei, sono stati riportati per esteso nel V° rapporto intermedio dello studio **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.

# Obiettivo

Stimare l'incidenza di eventi di angioedema in pazienti con insufficienza cardiaca che iniziano da poco il trattamento con Entresto®, indipendentemente dall'uso precedente di ACEI o bloccanti del recettore dell'angiotensina (ARB).

# Metodi

È stato condotto uno studio di **coorte retrospettivo** basato sull'uso secondario dei dati amministrativi sanitari contenuti nelle banche dati a disposizione dell'ARS Toscana.

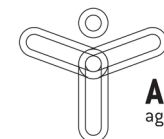
## Entresto®

- **coorte 1:** nuovi utilizzatori del farmaco Entresto®, indipendentemente dal precedente utilizzo di ACEi/ARB
- **coorte 2:** nuovi utilizzatori del farmaco Entresto®, senza precedente utilizzo di ACEi/ARB nei 365 giorni

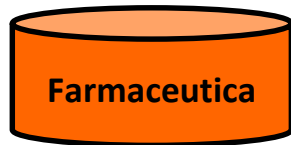
## ACEi

- **coorte 3:** utilizzatori di ACEi indipendentemente dal precedente utilizzo di ACEi/ARB
- **coorte 4:** nuovi utilizzatori di ACEi senza precedente utilizzo di ACEi/ARB nei 365 giorni

residenti in Toscana  
tra 01/04/2016 –  
31/12/2020



# Disegno di studio



*Common data model*

Lookback



Follow-up

- >18 anni al momento della DX
- diagnosi di insufficienza cardiaca DX  $\pm$  3 mesi
- $\geq$  12 mesi nella banca dati di ARS prima di DX



# Definizione di angioedema

Nelle 4 coorti di studio è stata stimata l'incidenza dell'evento angioedema secondo criteri "*narrow*" (analisi primaria) e "*broad*" (analisi di sensibilità)

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

# Risultati

	Entresto		ACEi	
	Coorte 1 n=3,606	Coorte 2 n=474	Coorte 3 n=55,669	Coorte 4 n=15,390
<b>Età, n (%)</b>				
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)
<b>Genere, n (%)</b>				
Uomini	2,807 (78)	352 (74)	31,038 (56)	8,494 (55)
Donne	799 (22)	122 (26)	24,631 (44)	6,896 (45)
<b>Comorbidità*, n (%)</b>				
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)
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)



# Risultati

**Tassi d'incidenza (IR) di angioedema secondo le definizioni "broad" e "narrow" nelle coorti di nuovi utilizzatori di Entresto in Toscana**

	Coorte 1				Coorte 2			
	Numero soggetti	Anni-persona	N soggetti con evento	IR (95% CI) (per 1,000 PYs)	Numero soggetti	Anni-persona	N 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	-

**Tassi d'incidenza di angioedema secondo le definizioni "broad" e "narrow" nelle coorti di utilizzatori di ACE-inibitori in Toscana**

	Coorte 3				Coorte 4			
	Numero soggetti	Anni-persona	N soggetti con evento	IR (95% CI) (per 1,000 PYs)	Numero soggetti	Anni-persona	N 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)

# Conclusioni

Nel periodo di studio, 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.

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).

L'**incidenza** di questo evento avverso è quindi risultata **sovrapponibile** nelle coorti in studio, con entrambe le misurazioni.

# Grazie per l'attenzione

## Ringraziamenti

Giulia Hyeraci  
Anna Girardi  
Rosa Gini



Edith Heintjes  
Hilda de Jong



Miriam Sturkenboom



Paola Primatesta

