

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de Volanesorsén (Waylivra®) en el Síndrome de Quilomicronemia Familiar

IPT, 28/2022. V1

Fecha de publicación: 06 de mayo de 2022[†]

El síndrome de quilomicronemia familiar (SQF) es un trastorno poco frecuente del metabolismo de los lípidos que se caracteriza por triglicéridos séricos (TG) extremadamente altos (> 880 mg/dl), que se transportan principalmente en quilomicrones, unas partículas de lipoproteínas grandes (1 micrón de diámetro) que si están elevadas pueden dar lugar a varias manifestaciones clínicas.

El SQF es una quilomicronemia monogénica de inicio temprano muy rara, que se presenta en la infancia o adolescencia y a menudo es causada por mutaciones homocigóticas en la codificación del gen de la lipoproteína lipasa (LPL), sus cofactores la apolipoproteína C-II o la apolipoproteína A-V, el gen LMF1 (LPL chaperone lipase maturation factor 1) y el gen GPIHBP1 (glycosylphosphatidylinositol-anchored high density lipoprotein-binding protein 1) (1).

La quilomicronemia también puede presentarse en una segunda forma, como quilomicronemia poligénica de inicio tardío, que es causada por una acumulación de variaciones en varios genes que pueden ser exacerbadas por factores secundarios, como la dieta, la obesidad, el consumo de alcohol, la diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2 no controlada. Esta forma poligénica es más común que la quilomicronemia de inicio temprano (2).

Independientemente de su etiología, es la persistencia patológica de quilomicrones en plasma después un período de ayuno de 12 a 14 h lo que caracteriza este trastorno. En individuos con un metabolismo normal, los quilomicrones se eliminan del plasma después de unas 3–4 h de ayuno (3,4). La presencia de quilomicrones en ayunas se ha asociado con niveles de triglicéridos en ayunas >880 mg/dl (5). Los niveles elevados en el plasma de apoC-III se han descrito como el principal factor de riesgo para la hipertrigliceridemia (6) Se estima que la quilomicronemia primaria afecta aproximadamente a 1 de cada 600 individuos adultos; de estos, un 95% sufren una quilomicronemia poligénica y un 5% muestran un trastorno monogénico (1). Se estima que el SQF afecta a 3000-5000 pacientes a nivel mundial (1-2 en un millón) aproximadamente (7).

La presencia continuada de quilomicrones circulantes puede originar la aparición de numerosos xantomas cutáneos de pequeño tamaño, denominados xantomas eruptivos, y en el fondo de ojo los vasos retinianos adquieren un aspecto rosado blanquecino característico (lipidemia retinal). Además, los cambios inflamatorios causados por la quilomicronemia excesiva inducen pancreatitis aguda, que puede ser mortal (5-6% de los casos) o provocar daño pancreático (8) y se considera la manifestación clínica más grave de este trastorno. Aproximadamente el 65-80% de los pacientes con SQF experimentarán al menos un episodio de pancreatitis aguda, y la mayoría experimentará episodios recurrentes (6).⁶ En la serie española

de SQF al menos el 75% de los pacientes habían padecido dos episodios de pancreatitis aguda (9). Por otra parte, la forma poligénica también podría estar asociada con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular.

El manejo actual del SQF a largo plazo es la restricción de la ingesta total de grasas a menos del 10 al 15% de las calorías diarias (15 a 20 g por día) para conseguir niveles de TG <880 mg/dl. El manejo farmacológico con fibratos, estatinas y ácidos grasos omega-3 tiene, en general, una utilidad limitada. Ello es debido a que su efectividad depende, al menos en parte, de que exista una enzima LPL funcional, notablemente deficiente en una gran proporción de estos individuos (1,10-12). Por otra parte, aunque la aféresis de lipoproteínas puede reducir los niveles de triglicéridos muy elevados a corto plazo, su eficacia ha sido cuestionada por los resultados de los ensayos clínicos y por tanto su uso no está recomendado (13,14).

En 2012 se autorizó la primera terapia génica para esta indicación con el nombre comercial de Glybera® (INN: alipogene tiparvovec) y su autorización se restringió a aquellos pacientes con deficiencia hereditaria de LPL confirmada por una prueba genética, que sufren ataques de pancreatitis graves o múltiples y presentan niveles detectables de proteína LPL (15). Sin embargo, este producto ha sido retirado del uso en la Unión Europea desde octubre de 2017 tras la decisión del titular de la autorización de comercialización de no solicitar una renovación por razones comerciales.

VOLANESORSÉN (WAYLIVRA®) (16)

Volanesorsén (Waylivra®) está indicado como complemento a la dieta en pacientes adultos con síndrome de quilomicronemia familiar (SQF) confirmado genéticamente y con riesgo alto de pancreatitis, en quienes la respuesta a la dieta y al tratamiento de reducción de triglicéridos no ha sido suficiente.

Cada jeringa precargada en monodosis contiene 285 mg de volanesorsén en 1,5 ml de solución inyectable por vía subcutánea.

La dosis inicial recomendada es de 285 mg, 1,5 ml, inyectados por vía subcutánea, una vez por semana durante 3 meses. Después de 3 meses, se reducirá la frecuencia de administración a 285 mg cada 2 semanas.

El tratamiento se suspenderá, por falta de eficacia, en pacientes con una reducción de la concentración en suero de triglicéridos < 25% o si dicha concentración no baja de 22,6 mmol/l (2000 mg/dl), tras 3 meses de tratamiento semanal con 285 mg.

También se debe efectuar un exhaustivo control de las plaquetas, ajuste de dosis y criterios de parada de tratamiento de acuerdo a lo especificado en la Ficha Técnica (16).

Antes de empezar el tratamiento, se debe realizar un recuento de plaquetas. Si el recuento de plaquetas es inferior a 140.000/ μ l se debe repetir la medición una semana después, aproximadamente. Si el recuento de plaquetas permanece por debajo de 140.000/ μ l en la segunda medición no se iniciará el tratamiento con volanesorsén. Tras iniciar el tratamiento, en función de la concentración de plaquetas, los pacientes se deben medir la concentración de plaquetas cada dos semanas como mínimo.

Farmacología (7)

Volanesorsén es un oligonucleótido antisentido diseñado para inhibir la formación de la apoC-III, una proteína implicada en la regulación del metabolismo de los triglicéridos y el aclaramiento hepático de los quilomicrones y de otras lipoproteínas ricas en triglicéridos. La unión selectiva de volanesorsén a ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de la apoC-III impide que se traduzca la proteína apoC-III, lo que elimina a un inhibidor del aclaramiento de los triglicéridos y activa el metabolismo por una vía independiente de las LPL.

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 22 de enero de 2020.

La concentración plasmática máxima de volanesorsén se suele alcanzar de 2 a 4 horas después de la inyección subcutánea. La biodisponibilidad absoluta de volanesorsén tras una sola administración por vía subcutánea es del 80 %, aproximadamente (casi con toda probabilidad es mayor, porque se utilizó un AUC de 0 a 24 horas cuando la semivida del volanesorsén es > 2 semanas).

La eliminación implica tanto al metabolismo en tejidos como a la excreción en orina. En los seres humanos, la recuperación urinaria de fármaco original fue escasa: a las 24 horas de la administración por vía subcutánea se recuperó en orina < 3 % de la dosis. El fármaco original y los metabolitos de cadena acortada 5 mer a 7 mer fueron responsables de aproximadamente el 26 % y el 55 % de los oligonucleótidos recuperados en la orina, respectivamente. Tras la administración por vía subcutánea, la semivida de eliminación terminal es de 2 a 5 semanas aproximadamente.

Eficacia (7)

La eficacia de volanesorsén como complemento a la dieta en pacientes adultos con SQF fue evaluada en el ensayo clínico Approach (estudio CS6) durante 52 semanas con 66 pacientes con SQF; en el estudio de soporte CS16 en pacientes con hipertrigliceridemia y en el estudio abierto CS7 de un solo brazo aún en marcha en pacientes con SQF.

Estudio Approach en pacientes con SQF (17)

El ensayo Approach es un ensayo clínico aleatorizado fase III, doble ciego, controlado con placebo, de 52 semanas de duración y multicéntrico, en 66 pacientes con SQF, que evaluó la administración de volanesorsén mediante inyección subcutánea (33 tratados con volanesorsén y 33 tratados con placebo). Los pacientes fueron seleccionados según pruebas genéticas, niveles de TG (media de 2209 (DE 1199) mg / ml al inicio del estudio) y complicaciones de la enfermedad de SQF. Se incluyeron pacientes con diagnóstico confirmado de SQF, niveles de triglicéridos en ayunas superiores a 750 mg/dL y el 75,8% tenía antecedentes de pancreatitis aguda, diabetes (15%), lipemia retiniana (21%) y xantomas eruptivos (23%). El 76% de los pacientes presentaba mutaciones confirmadas en el gen LPL tipo 1. Y en el 55% de los sujetos tuvo una actividad LPL plasmática posterior a la administración de heparina de $\leq 20\%$ de lo normal, que era el segundo criterio diagnóstico de SQF. Además, se identificaron fenotipos genéticos anormales de otros genes relacionados con la función LPL (APOC2, LMF1, APOA5 y GPIIIBP1).

Los principales criterios de exclusión fueron diabetes no controlada con hemoglobina glucosilada $\geq 9\%$, hipertrigliceridemia grave no debida a SQF, pancreatitis activa, hipertensión no controlada (PA > 160/100 mm Hg), antecedentes de insuficiencia cardíaca NYHA clase II, enfermedad hepática o renal, y antecedentes de trombocitopenia (recuento de plaquetas < 100.000 / mm³).

La media de edad fue de 46 años (intervalo de 20 a 75 años; 5 pacientes ≥ 65 años); el 45 % eran hombres; el 80 % eran de raza blanca, el 17 % de raza asiática y el 3 % de otras razas. El índice de masa corporal medio fue de 25 kg/m². La mediana de edad en el momento del diagnóstico fue de 27 años.

Al entrar en el estudio el 55 % de los pacientes recibía tratamiento hipolipemiente (el 48 % con fibratos, el 29 % con omega-3 y el 20 % con inhibidores de la HMG-CoA reductasa), el 27 % recibía analgésicos, el 20 % antiagregantes plaquetarios y el 14 % suplementos alimenticios. Los tratamientos hipolipemiantes previos no se modificaron durante el estudio. Se prohibió a los pacientes que se sometieran a plasmaféresis en las 4 semanas previas a la selección o durante el estudio; el 11 % de los pacientes había recibido terapia génica para la deficiencia de lipoproteína lipasa (es decir, alipogén

tiparovec) una media de 8 años antes del inicio de este estudio. No se permitió participar a los pacientes que recibieron Glybera® en los 2 años previos al cribado.

El objetivo primario fue el cambio porcentual en los niveles de TG después de 3 meses de tratamiento. Se eligió el nivel objetivo de TG < 750 mg / dL ya que a este nivel la acumulación de quilomicrones se vuelve significativa y se cree que por encima de este umbral aumenta el riesgo de pancreatitis aguda. Las variables secundarias incluyeron el mantenimiento del efecto sobre los niveles de TG hasta los 6 y 12 meses, la tasa de respuesta (TG < 750mg/dL), la aparición de pancreatitis aguda y dolor abdominal, entre otros.

En el análisis estadístico, se estimó un tamaño muestral de al menos 44 pacientes (22 por rama) para detectar una diferencia del 50% en la variable principal entre ambos grupos, suponiendo una reducción del 60% en el grupo de volanesorsén y una reducción del 10% en el grupo de placebo.

Tras un periodo de pre inclusión de 6 semanas con dieta restrictiva en grasa (<20g/día), la concentración media de triglicéridos en ayunas en el momento basal fue de 2.209 mg/dl (25,0 mmol/l). El cumplimiento de la dieta y la restricción de alcohol se reforzaron mediante sesiones informativas periódicas durante el estudio.

Volanesorsén 300 mg (como sal sódica, equivalente a 285 mg de ácido libre) se administró una vez a la semana, con la posibilidad de reducir la dosis a cada dos semanas para los pacientes que experimentan disminuciones de plaquetas. Se realizó una enmienda al protocolo durante el ensayo después de que ocurrieran dos casos graves de trombocitopenia. Se introdujo un algoritmo de dosificación basado en los niveles de plaquetas para el que describía los ajustes de la dosis hasta una interrupción de la dosis durante un máximo de 52 semanas. Todos los ajustes de dosis se llevaron a cabo después de 3 meses de tratamiento.

De los 33 pacientes incluidos en el grupo del volanesorsén, 19 (57,6%) completaron 12 meses de tratamiento en el ensayo. A 5 de estos pacientes se les interrumpió la administración, a 5 se les ajustó la dosis y a 3 se les aplicaron ambas medidas.

Volanesorsén dio lugar a una reducción estadísticamente significativa de la concentración de triglicéridos comparado con placebo, definido por la variación porcentual de los triglicéridos en ayunas desde el inicio del tratamiento hasta el mes 3. La diferencia entre el tratamiento con volanesorsén y placebo con respecto a la variación porcentual de la concentración de triglicéridos en ayunas fue del -94 % (IC del 95 %: -122 %, -67 %; p 0,0001), con una reducción del -77 % con respecto al valor basal (IC del 95 %: -97, -56) en los pacientes tratados con volanesorsén y un aumento del 18 % con respecto al valor basal (IC del 95 %: -4, 39) en los pacientes tratados con placebo (Tabla 1).

Tabla 1. Variación media de la concentración de triglicéridos desde el inicio hasta el mes 3 en el estudio en fase III controlado con placebo en pacientes con SQF

	Placebo (N = 33)	Volanesor sén 285 mg (N = 33)	Diferencia relativa en la variación comparada con placebo
Variación porcentual media por MC (IC al 95 %)	+18 % (-4, 39)	-77 % (-97, -56)	-94 %* (-122, -67)

Variación absoluta media por MC (IC al 95 %) mg/dl o mmol/l	+92 (-301, +486) mg/dl +1 (-3, +5) mmol/l	-1712 (-2094, -1330) mg/dl -19 (-24, -15) mmol/l	-1804 (-2306, -1302) mg/dl -20 (-26, -15) mmol/l
---	--	---	---

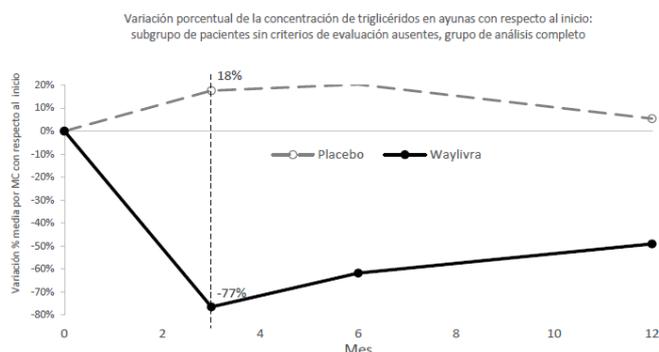
*valor de $p < 0,0001$ (variable principal de eficacia)

Diferencia = media por MC de [variación % del volanesorsén - variación % del placebo] (modelo ANCOVA).

En un análisis *post hoc* de pacientes con antecedentes de acontecimientos recurrentes de pancreatitis (≥ 2 acontecimientos en los 5 años previos al día 1 del estudio) se demostró una reducción significativa de las crisis de pancreatitis en los pacientes tratados con volanesorsén comparado con los tratados con placebo ($p = 0,0242$). En el grupo del volanesorsén, de los 7 pacientes que presentaron 24 crisis de pancreatitis validadas en los 5 años previos, ninguno experimentó una crisis de pancreatitis en las 52 semanas del periodo de tratamiento. En el grupo del placebo, de los 4 pacientes que presentaron 17 crisis de pancreatitis validadas en los 5 años previos, 3 presentaron 4 crisis de pancreatitis durante las 52 semanas del periodo de tratamiento.

En la figura 1 se puede apreciar que el inicio de la reducción fue rápido y la separación con respecto al placebo se empezó a observar en la semana 4, con una respuesta máxima a las 12 semanas. La reducción de la concentración de triglicéridos disminuía con el tiempo. En el grupo del volanesorsén hubo pacientes que no recibieron todas las dosis, pero que acudieron a las evaluaciones durante las 52 semanas del estudio. No hubo diferencias significativas en cuanto al efecto del tratamiento con los factores de estratificación de la presencia o ausencia concurrente de ácidos grasos omega-3 o de fibratos.

Figura 1. Variación porcentual media por MC de la concentración de triglicéridos en ayunas en el estudio en fase III en pacientes con SQF



Se muestra la variación porcentual media por MC de los triglicéridos en ayunas con respecto inicio, con base en los datos observados.

Diferencia = media por MC de [variación % del volanesorsén - variación % del placebo] (modelo ANCOVA). valor de p a partir del modelo $< 0,0001$ en los meses 3 (criterio de evaluación de la eficacia principal), 6 y 12.

El cambio porcentual en la reducción de TG a los 6 y 12 meses, fue de -77,8% (IC95% -106,4 a -49,1) y -49,1% (IC95% -94,7 a -3,5), respectivamente. La tasa de respuesta, en % de pacientes con concentración de TG en ayunas < 750 mg/dl, también fue estadísticamente significativa, observándose en un 77% en el brazo de volanesorsén frente al 10% en placebo (tabla 2). Sin embargo, el promedio de la intensidad máxima del dolor abdominal informado por el paciente durante el período de tratamiento, no alcanzó la significación estadística.

Por otra parte, la incidencia numérica de pancreatitis, estudiada como variable exploratoria, en los pacientes tratados con volanesorsén fue menor que en los tratados con placebo (3 pacientes con 4 acontecimientos en los 33 pacientes del grupo del placebo y 1 paciente con 1 acontecimiento en los 33 pacientes tratados con volanesorsén). El reducido tamaño de muestra impidió tener un poder estadístico suficiente para plantear un análisis de significación estadística en esta variable.

Tabla 2. Resultados adicionales de las variaciones de la concentración de triglicéridos en el estudio APPROACH (variable principal en el mes 3)

Parámetro en el mes 3 ^a	Placebo (N = 31)	Volanesorsén 285 mg (N = 30)
Porcentaje de pacientes ^b con concentración plasmática de triglicéridos en ayunas < 750 mg/dl (8,5 mmol/l)*	10 %	77 %
Porcentaje de pacientes ^c con reducción de la concentración de triglicéridos en ayunas ≥ 40 %**	9 %	88 %

^a La variable en el mes 3 fue el promedio de las mediciones en ayunas de las semanas 12 (día 78) y 13 (día 85). Si faltaba la medición de una de las visitas, se utilizaba la de la otra como variable.

^b Para calcular el porcentaje, el denominador fue el número total de pacientes en ayunas con concentración de triglicéridos en ayunas inicial ≥ 750 mg/dl (o 8,5 mmol/l) en cada grupo de tratamiento.

^c Para calcular el porcentaje, el denominador fue el número total de pacientes en cada grupo de tratamiento.

* valor de $p = 0,0001$

**valor de $p < 0,0001$

Los valores de p proceden del modelo de regresión logística con el tratamiento, la presencia de pancreatitis y la presencia de ácidos grasos omega-3 o de fibratos concurrentes como factores, y la concentración de triglicéridos en ayunas inicial transformada logarítmicamente como covariable.

Estudio abierto de extensión CS7 en pacientes con SQF

El ensayo CS7 es un ensayo en fase III abierto, de un solo brazo, multicéntrico y en marcha, diseñado para evaluar la seguridad y la eficacia de la administración y la extensión de la administración de volanesorsén a pacientes con SQF.

El objetivo principal del estudio de extensión abierto CS7 fue evaluar la seguridad y la eficacia a largo plazo de volanesorsén en pacientes con SQF. Se inscribieron tres grupos de pacientes:

-Grupo 1: pacientes con SQF que pasan del estudio CS6 (estudio principal)

-Grupo 2: pacientes con SQF que se transfieren del estudio CS16 (estudio de soporte)

-Grupo 3: pacientes con SQF que no participaron en los estudios de índice CS6 o CS16.

Para los pacientes en el Grupo 3, los criterios de inclusión fueron similares a los del estudio CS6.

En el estudio CS7, todos los pacientes después de 13 semanas de tratamiento debían reducir la frecuencia de dosis a 285 mg cada 2 semanas. La variable principal de eficacia del estudio CS7 fue el cambio porcentual y el cambio absoluto desde el valor basal en el total de ayuno ApoC-III, TG y otras mediciones de lípidos que incluyen colesterol total, no HDL-C, ApoB, HDL-C, ApoA -1, VLDL-C y LDL-C, en los meses 3, 6 y 12.

Un total de 67 pacientes recibieron tratamiento y 50 (74 %) siguen en tratamiento, de los cuales 38 (76 %) nunca habían recibido tratamiento, 9 (18 %) proceden del grupo de volanesorsén del estudio APPROACH y 3 (6%) del grupo de volanesorsén del estudio CS16. De los 50 pacientes que siguen en tratamiento, se ha suspendido la administración en 8 casos, se ha ajustado la dosis en 8, y se han hecho ambas cosas en 29 casos.

En la tabla 3 se recogen los últimos datos del ensayo CS7, actualmente en marcha. La variación porcentual de la concentración de TG en ayunas desde el inicio del ensayo de referencia hasta el mes 3 para los pacientes tratados con volanesorsén en los ensayos APPROACH y CS16 fue del -49,2 % y del -64,9 %, respectivamente. La variación porcentual de la concentración de TG en ayunas desde el inicio del ensayo abierto de referencia hasta los meses 6 y 12 para los pacientes tratados con volanesorsén en el ensayo APPROACH fue del -54,8 % y del -35,1 %, respectivamente.

Tabla 3. Resumen de las concentraciones de TG en ayunas (media (DE, EEM), mg/dl) a lo largo del tiempo en el ensayo CS7

Punto temporal	Grupo de pacientes no tratados previamente (inicio del estudio abierto ^a , N = 51)			APPROACH-volanesorsén (inicio del estudio de referencia ^a , N = 14)			CS16-volanesorsén (inicio del estudio de referencia ^a , N = 3)		
	n	Valor observado	Variación % con respecto al inicio en el estudio CS7	n	Valor observado	Variación % con respecto al inicio en el estudio APPROACH	n	Valor observado	Variación % con respecto al inicio en el estudio CS16
Inicio ^a	51	2341 (1193, 167)	-	14	2641 (1228, 328)	-	3	2288 (1524, 880)	-
Mes 3	47	804 (564, 82)	-59,8 (37,0, 5,4)	14	1266 (812, 217)	-49,2 (34,8, 9,3)	3	855 (651, 376)	-64,9 (9,1, 5,3)
Mes 6	49	1032 (695, 99)	-45,5 (42,9, 6,1)	13	1248 (927, 257)	-54,8 (23,8, 6,6)	3	1215 (610, 352)	-43,0 (19,7, 11,4)
Mes 12	39	1345 (959, 154)	-31,6 (44,6, 7,1)	12	1670 (1198, 346)	-35,1 (45,6, 13,2)	3	1369 (897, 518)	-39,9 (34,2, 19,7)
Mes 15	22	1374 (1090, 232)	-36,4 (41,0, 8,7)	10	1886 (1219, 386)	-26,5 (57,4, 18,1)	0	NC	NC
Mes 18	9	1139 (690, 230)	-38,7 (42,1, 14,0)	7	1713 (1122, 424)	-38,4 (32,2, 12,2)	0	NC	NC

^a Los valores iniciales del grupo de pacientes no tratados previamente se tomaron del ensayo abierto CS7 y los valores iniciales de los grupos de pacientes tratados con volanesorsén en los estudios APPROACH y CS16 se tomaron del estudio de referencia respectivo.

NC = no calculado

Estudio CS16 en pacientes con hipertrigliceridemia.

Como resultados de soporte se presentaron los obtenidos en el estudio CS16 con una población diferente de pacientes. Se trata de un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de fase III con 113 pacientes con niveles altos de TG (1261 mg / dL). En este

estudio CS16 solo se incluyeron 7 pacientes con SQF. El diseño del estudio fue similar al de CS6, pero el período de tratamiento se limitó a 26 en lugar de 52 semanas. Los criterios de discontinuación o disminución de dosis en los pacientes con recuentos bajos de plaquetas fueron los mismos que en el estudio CS6. Se administraron 300 mg de Volanesorsén una vez por semana y todos los pacientes pasaron a recibir las dosis cada 2 semanas después de 13 semanas de tratamiento. El objetivo primario fue la reducción de TG después de 3 meses de tratamiento.

El tratamiento con volanesorsén 300 mg por semana demostró una reducción estadísticamente significativa en los niveles de TG tanto en pacientes con hipertrigliceridemia severa (SHTG) como en pacientes con SQF en el mes 3. El tratamiento semanal con volanesorsén disminuyó los niveles de TG con -72,1% (reducción absoluta de TG de 889 mg / dL) en comparación con un cambio de -2,9% en el grupo placebo. Esta diferencia del 69% entre los grupos fue estadísticamente significativa (p <0,0001). En los pacientes con SQF, volanesorsén 300 mg por semana resultó en una reducción absoluta media de 1511 mg / dL, lo que se correlaciona con una reducción del -73% desde el inicio después de 3 meses de tratamiento, en comparación con un aumento promedio del 70% en el tratamiento con placebo.

Al final del período de tratamiento de 26 semanas, se redujo la dosis a 300 mg de volanesorsén cada 2 semanas en el 35% de los pacientes. Los pacientes con dosis reducidas tuvieron una reducción del 62% en los TG y los pacientes que recibían dosis semanales tuvieron una reducción del 78% desde el inicio, ambos estadísticamente significativos (p <0,0001).

Seguridad (7,16,17)

Los datos de seguridad de volanesorsén disponibles provienen de las siguientes fuentes: datos de seguridad primarios del estudio CS6 en pacientes con SQF; los datos adicionales del estudio CS16 en pacientes con HTG y datos de seguridad de pacientes con SQF del estudio de un solo brazo CS7. Este análisis agrupado con 86 pacientes durante una media de tratamiento de 25,15(±14,43) semanas representa el conjunto de análisis más representativo para el perfil de seguridad general de volanesorsén en la población diana.

Volanesorsén, al tratarse de un oligonucleótico antisentido, se espera que presente las reacciones adversas descritas previamente para este tipo de terapias génicas: reacciones en el lugar de la inyección, toxicidad hepática, toxicidad renal y efectos inmunológicos (síntomas gripales, desarrollo de anticuerpos contra el fármaco).

Las reacciones adversas que se notificaron con más frecuencia en los estudios con volanesorsén fueron trombocitopenia (recuento de plaquetas disminuido), que se produjo en el 40 % de los pacientes de los estudios fundamentales, y las reacciones en la zona de inyección, que se produjeron en el 82 % de los pacientes. Otros efectos adversos más notificados (excluidos los efectos adversos en el lugar de la inyección) fueron fatiga (16% de volanesorsén frente a 10% de placebo), dolor abdominal (15% frente a 8%), diarrea (14% frente a 9%) y náuseas (13% frente al 4%).

En el estudio APPROACH, se observaron diferencias estadísticamente significativas en la reacción en el lugar de inyección (61% vs. 0%), en el descenso del recuento de plaquetas (33% vs. 3%), epistaxis (15% vs. 0%), petequias (12% vs. 0%), artralgias (12% vs. 0%) y trombocitopenia (12% vs. 0), en el grupo de volanesorsén y placebo, respectivamente. Se confirmaron reducciones del recuento de plaquetas por debajo de lo normal (trombocitopenia ≤140.000/μl) en el 75 % de los pacientes con SQF tratados con volanesorsén y en el 24 % de los tratados con placebo; y se confirmaron reducciones ≤100.000/μl en el 47 % de los pacientes tratados con volanesorsén mientras no hubo ningún caso en los pacientes con placebo. En el estudio APPROACH y en el estudio de extensión (CS7) 3 pacientes que

presentaban un recuento de plaquetas $<25.000/\mu\text{l}$, 2 con niveles de $25.000/\mu\text{l}$ a $50.000/\mu\text{l}$ y 5 con niveles de $50.000/\mu\text{l}$ a $75.000/\mu\text{l}$ tuvieron que suspender el tratamiento.

Debido a las trombocitopenias graves observadas en el estudio CS6, se realizaron enmiendas al protocolo para introducir un algoritmo de restricción de dosis con una estrecha monitorización del recuento de plaquetas. Se modificó la frecuencia de dosificación propuesta inicialmente, que debería reducirse después de 3 meses de tratamiento de una vez por semana a una vez cada 2 semanas. En el estudio CS16, el protocolo se modificó en la semana 13.

Después de la implementación del algoritmo se identificaron 4 casos más de trombocitopenia en el estudio CS7 abierto que condujo a la interrupción del tratamiento. Los niveles de plaquetas se recuperaron a $>50.000/\mu\text{l}$ en 3 a 6 días, aunque se necesitó la terapia con corticoides en todos los casos graves de trombocitopenia.

Se observaron más eventos de sangrado para volanesorsén que placebo con 36% frente a 14% de los pacientes con aproximadamente 3 eventos vs 1 evento por paciente en los estudios controlados con placebo de fase III. La mayoría de los eventos se notificaron al inicio de la terapia (≤ 13 semanas 29,9% pacientes; 13-16 semanas 12,5%; >26 semanas 13,4% en los estudios controlados con placebo). Esto puede indicar que es poco probable que los eventos hemorrágicos estén directamente asociados con la reducción observada en el recuento de plaquetas dado que las trombocitopenias eran más tardías. Además, aproximadamente el 40% de las hemorragias fueron locales en el sitio de inyección (en el estudio CS6). No se observaron hemorragias mayores, mientras que se observaron hemorragias no mayores en 8 (24%) pacientes vs 4 (12%) placebo en el estudio CS6. No se han producido hemorragias importantes en el estudio CS7 hasta la fecha.

Aunque la compañía solicitante de la autorización ha proporcionado algunos datos para demostrar que la disminución en el recuento de plaquetas dependía de la dosis, actualmente no hay factores predictivos para estos eventos.

En conjunto, los pacientes con volanesorsén tenían más probabilidades de interrumpir el tratamiento por eventos adversos que los pacientes tratados con placebo durante todo el desarrollo clínico (25 (17%) volanesorsén versus 2 (2%) placebo). Las interrupciones debidas a eventos adversos se observaron con frecuencia con el tratamiento de volanesorsén (27% (n = 9) en el estudio CS6, 19% (n = 14) en el estudio CS16) versus placebo (0% en el estudio CS6, 2 (5%) en estudio CS16) y principalmente relacionadas con la reacción en el sitio de inyección o la reducción del recuento de plaquetas. Se observaron tasas de interrupción similares debido a eventos adversos en el estudio CS7.

Además de la interrupción por eventos adversos, también se observaron interrupciones voluntarias. Las interrupciones por recuento reducido de plaquetas o trombocitopenia fueron del 15% (n = 5) en el estudio CS6 y 1,3% (n = 1) en el estudio CS16, y la interrupción asociada con la reacción en el sitio de inyección fue del 3% (n = 1) en el estudio CS6 y 12% (n = 9) en el estudio CS16 con tratamiento con volanesorsén versus ninguno en placebo. La mayoría de las interrupciones del estudio ocurrieron dentro de las primeras 13 semanas, y por lo tanto, la selección de aquellos pacientes que pueden tolerar el tratamiento es aparente de forma precoz tras el inicio del tratamiento.

Los síntomas parecidos a la gripe fueron también eventos adversos de especial interés, ya que se han observado con oligonucleótidos antisentido previos. Estos eventos fueron limitados con 4 (4%) de 108 pacientes en el grupo de volanesorsén en el transcurso del estudio. Estos incluyeron 3 pacientes que experimentaron un AE de enfermedad similar a la influenza (2 en CS6 y 1 en CS16) y 1 paciente

que experimentó pirexia / sensación de calor con artralgia y mialgia (paciente no SQF en el Estudio CS16).

En términos de anomalías de laboratorio, se observó un aumento en la creatinina en 3 pacientes (2 en tratamiento de estudio). Además, en el estudio CS7 se observó un caso de proteinuria severa que condujo a la hospitalización e interrupción del fármaco del estudio. Esto fortalece la acumulación potencial de volanesorsén en el riñón basándose también en datos de PK no clínicos y hallazgos renales en los estudios de toxicología. Por lo tanto, el perfil de seguridad renal debe ser monitorizado durante el tratamiento y ha sido incluido en el plan de gestión de riesgos (PGR) como un riesgo potencial importante. La monitorización de la evidencia de nefrotoxicidad mediante una tira reactiva de orina de rutina se recomienda trimestralmente. En el caso de una evaluación positiva, se debe realizar una evaluación más amplia de la función renal, incluida la creatinina sérica y una recolección de 24 horas para cuantificar la proteinuria y evaluar el aclaramiento de creatinina. El tratamiento debe suspenderse si: se registra una proteinuria de ≥ 500 mg / 24 horas, o un aumento en la creatinina sérica $\geq 0,3$ mg / dL ($26,5$ μmol / L) por encima del límite superior de la normalidad (LSN), o un aclaramiento de creatinina estimado por la ecuación CKD-EPI es ≤ 30 mL / min / $1,73\text{m}^2$. El tratamiento también debe suspenderse por cualquier síntoma clínico o signos de insuficiencia renal en espera de la evaluación confirmatoria previa.

Se observaron algunos casos de aumento de ALT o AST en pacientes del grupo de volanesorsén (15 pacientes $> 2,5 \times$ ULN). Teniendo en cuenta su mecanismo de acción que puede conducir a la acumulación de triglicéridos en las células hepáticas, el riesgo teórico de acumulación de volanesorsén en el hígado parece ser un problema importante para otros oligonucleótidos antisentido (ASO) detectado en los estudios no-clínicos y por tanto la hepatotoxicidad se incluye en el PGR como un riesgo potencial importante. La monitorización de la hepatotoxicidad a través de las enzimas hepáticas séricas y la bilirrubina se debe evaluar trimestralmente. El tratamiento debe suspenderse si hay un aumento en ALT o AST $> 8 \times$ ULN, o un aumento $> 5 \times$ ULN, que persiste durante ≥ 2 semanas, o aumentos menores en ALT o AST que están asociados con la bilirrubina total $> 2 \times$ ULN o INR $> 1,5$. El tratamiento también debe suspenderse por cualquier síntoma clínico o signo de insuficiencia hepática o hepatitis.

Aunque los pacientes tratados con volanesorsén con frecuencia resultaron positivos para anticuerpos frente al fármaco (30% en el estudio CS6 (vs 3% de placebo) y 16% en el estudio CS16 (vs 5% de placebo), esto no parecía estar asociado a ningún problema de seguridad. Sin embargo, teniendo en cuenta los datos limitados a largo plazo y los posibles riesgos graves conocidos con los que están asociados dichos anticuerpos, la inmunogenicidad y la hipersensibilidad se han incluido en el plan de gestión de riesgo (PGR) como riesgos potenciales importantes y se evaluarán prospectivamente en los informes de seguridad postautorización (PASS).

Existe una experiencia limitada en pacientes >65 años de edad, lo que no permite ninguna conclusión sólida sobre los aspectos de seguridad de volanesorsén en estos pacientes mayores. Con los datos observados, se pudo observar un número comparable de eventos en comparación con el grupo de edad más joven, excepto que los eventos de sangrado fueron mayores en el grupo de edad más avanzada (55% frente a 39%).

DISCUSIÓN

El volanesorsén es un oligonucleótido antisentido diseñado para inhibir la formación de la apoC-III, que ha sido autorizado como complemento a la dieta en pacientes adultos con síndrome de quilomicronemia familiar (SQF) confirmado genéticamente y con riesgo alto de pancreatitis, en quienes la respuesta a la dieta y al

tratamiento de reducción de triglicéridos no ha sido suficiente. La única terapia actual a largo plazo es la restricción de la ingesta total de grasas junto con los hipolipemiantes que han demostrado una eficacia limitada en el SQF.

Los datos principales de eficacia y seguridad que avalan esta indicación condicional se obtuvieron del ensayo clínico APPROACH (estudio CS6) frente a placebo durante 52 semanas con 66 pacientes con SQF. Además se presentaron como datos de soporte a la indicación los obtenidos en el estudio CS16 en pacientes con hipertrigliceridemia y en el estudio abierto de un solo brazo CS7 aún en marcha en pacientes con SQF.

En el estudio principal CS6 en pacientes con SQF, volanesorsén demostró una reducción sustancial de -77% en TG en comparación con un aumento de 18% para placebo, lo que resulta en una diferencia de 94% en el mes 3 ($p < 0,0001$), superior al 50% establecido en el cálculo del tamaño muestral. Todos los pacientes respondieron al tratamiento con volanesorsén con la excepción de un paciente. Además, un porcentaje mucho mayor de pacientes en el grupo de volanesorsén logró niveles objetivo de TG < 750 mg / dL en comparación con el grupo de placebo (77% en comparación con 10%, respectivamente). Los resultados obtenidos en el estudio CS16 con pacientes con hipertrigliceridemia apoyan estos resultados. Sin embargo, el efecto reductor de TG disminuyó de -77% a -53% (6 meses) y -40% (12 meses) desde el inicio. El porcentaje de pacientes que alcanzaron los niveles objetivo (< 750 mg / dL) también se redujo en estos puntos de tiempo (77%, 47% y 37% en el grupo de volanesorsén frente a 10%, 0% y 6,5% en el grupo de placebo). Esta disminución del efecto con el tiempo puede atribuirse, al menos en parte, a que el tratamiento con volanesorsén se asoció con un número sustancial de interrupciones en el estudio CS6 (42% con volanesorsén vs 5,9% con placebo) debido principalmente a acontecimientos adversos (AE) (9 pacientes, incluidos 5 pacientes con recuento disminuido de plaquetas). Además, once pacientes (10 volanesorsén y 1 en placebo) discontinuaron el tratamiento de forma voluntaria, probablemente por el necesario control constante del nivel de plaquetas.

La trombocitopenia fue el primer problema de seguridad asociado a volanesorsén y aunque la mayoría de las trombocitopenias fueron de gravedad leve o moderada, con frecuencia llevaron a la interrupción del tratamiento del estudio. En el ensayo APPROACH (estudio CS6), se necesitó una reducción de la frecuencia de dosis a cada 2 semanas en el 30% de los pacientes con volanesorsén en el estudio CS6, y se interrumpió el tratamiento en el 33% de los pacientes con volanesorsén versus el 18% de los pacientes con placebo. Los resultados de los estudios CS16 y CS7 confirman estos hallazgos. En general, el alto porcentaje de interrupciones del tratamiento del estudio parece limitar la posibilidad de tratamiento a largo plazo para la mayoría de los pacientes.

Se observaron más eventos de sangrado para volanesorsén que placebo con 36% frente a 14% de los pacientes con aproximadamente 3 eventos vs 1 evento por paciente en los estudios controlados con placebo de fase III. La mayoría ocurrieron al inicio de la terapia y ninguno fue grave. Aproximadamente la mitad de ellos ocurrió en el sitio de inyección. Se produjo un número muy limitado de síntomas similares a la gripe (observados con oligonucleótidos antisentido previos) en 2 pacientes en el estudio CS6. Otros efectos adversos notificados con frecuencia (excluidos los efectos adversos en el lugar de la inyección) fueron cefalea (21% de volanesorsén frente a 15% de placebo), nasofaringitis (15% frente a 21%), fatiga (21% de volanesorsén frente a 9% de placebo), eritema (18% frente a 9%) y náuseas (18% vs 6%), entre otros.

Por otra parte, es importante destacar que, tanto la variable principal como las secundarias son variables subclínicas, por lo que el impacto clínico del efecto reductor de TG de volanesorsén es desconocido. Los resultados en variables clínicas orientadas al paciente, como la incidencia de pancreatitis aguda o la reducción del dolor abdominal, son limitados. No se ha demostrado una disminución significativa en ninguna de estas variables, más allá de un análisis exploratorio del estudio APPROACH en un subgrupo de 11 pacientes con antecedentes de pancreatitis de repetición, en el que se observó un número menor de nuevos eventos de pancreatitis en aquellos tratados con volanesorsén.

Por otra parte, la validez externa de los estudios podría verse afectada, debido a la exclusión de pacientes con comorbilidades cardíacas o diabetes. La validez externa se ve asimismo limitada por el porcentaje de pacientes incluidos en los estudios que no habían presentado episodios previos de pancreatitis (28%).

Los datos de eficacia y seguridad en ≥ 65 años son muy limitados ya que solo se incluyeron 5 pacientes con SQF ≥ 65 años de edad (7,6%), aunque los resultados muestran una eficacia similar en pacientes ≥ 65 años en comparación con pacientes ≤ 65 años.

En la ficha técnica queda reflejado que no se iniciará el tratamiento en pacientes con trombocitopenia (plaquetas $< 140.000/\mu\text{l}$) y que volanesorsén se asocia de manera muy frecuente a la reducción en el recuento de plaquetas en pacientes con SQF, lo que puede ocasionar trombocitopenia. Si el recuento de plaquetas es $< 75.000/\mu\text{l}$ se considerará la interrupción del tratamiento con antiagregantes plaquetarios, AINEs y anticoagulantes. Si el recuento de plaquetas es $< 50.000/\mu\text{l}$ se interrumpirá el tratamiento con éstos fármacos. También se advierte en la información del medicamento que el paciente debe informar a su médico de inmediato si presenta cualquier indicio de hemorragia.

Volanesorsén ha obtenido una autorización condicional, debido a las incertidumbres sobre su eficacia y seguridad con la obligación de presentar los resultados de un estudio posautorización de seguridad (PASS), utilizando un registro para controlar entre otros, la incidencia de trombocitopenia y posibles sangrados como efectos adversos al tratamiento.

CONCLUSIÓN

Volanesorsén ha obtenido una autorización condicional como complemento a la dieta en pacientes adultos con síndrome de quilomicronemia familiar (SQF) confirmado genéticamente y con riesgo alto de pancreatitis, en quienes la respuesta a la dieta y al tratamiento de reducción de triglicéridos (TG) no ha sido suficiente.

Volanesorsén ha demostrado un efecto significativo en la reducción de los niveles de TG en pacientes con SQF en el mes 3 de tratamiento, aunque no se ha demostrado la relevancia clínica de este efecto en la reducción del riesgo de pancreatitis ni el dolor abdominal. A partir del tercer mes es necesario reducir las dosis disminuyendo la frecuencia de administración por motivos de seguridad. El efecto sobre los niveles de TG disminuye con el tiempo probablemente debido a este ajuste de la dosis.

La trombocitopenia y las reacciones en el sitio de inyección son el principal riesgo asociado al uso de volanesorsén. Para minimizar este riesgo, es necesario un control estricto de los niveles de plaquetas siguiendo los criterios de parada definidos en los ensayos clínicos y descritos en ficha técnica.

Los datos disponibles en relación a la disminución del riesgo de pancreatitis en los pacientes con SQF así como las consecuencias sobre la eficacia en la reducción de TG a largo plazo son limitados. Se requiere monitorización constante de los niveles de plaquetas debido al alto riesgo de trombocitopenia asociado al tratamiento con volanesorsén, pudiéndose reducir la dosis a cada dos semanas en estos

pacientes. No se dispone de datos de seguridad a largo plazo del resto de reacciones adversas, como las que ocurren en el lugar de inyección. Los datos en mayores de 65 años son limitados. La reducción de la eficacia sobre los niveles de lípidos con el tiempo, observada a medio plazo, los problemas de seguridad, la necesidad de controles analíticos sistemáticos y la incertidumbre sobre el beneficio clínico a corto y largo plazo pueden comprometer seriamente la utilidad en el uso crónico de esta opción terapéutica.

En conclusión, volanesorsén puede ser una opción de tratamiento como complemento a la dieta baja en grasas en aquellos pacientes con SQF confirmado genéticamente, que mantienen los niveles de TG ≥ 750 a pesar de la dieta y el tratamiento con otros hipolipemiantes disponibles, y que presentan una historia de pancreatitis recurrentes. La valoración de la utilidad clínica a medio-largo plazo de este tratamiento está pendiente de que se disponga de datos adicionales en la práctica clínica, tanto en efectividad como en tolerabilidad.

Será necesario revisar la efectividad del tratamiento a los 3 meses, discontinuándolo si no se consigue una reducción de TG superior al 25% sobre el nivel basal y con niveles por debajo de 750 mg/dL (8,5 mmol/l) o si dicha concentración no baja de 2.000 mg/dl (22,6 mmol/l, tras 3 meses de tratamiento semanal con 285 mg. También será necesaria una evaluación periódica, al menos cada 3 meses, retirando el fármaco por ineffectividad si los niveles de TG vuelven a aumentar con el tiempo hasta niveles similares a los del inicio del tratamiento.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de financiación para el medicamento **WAYLIVRA**[®] (volanesorsén) como complemento a la dieta en pacientes adultos con síndrome de quilomicronemia familiar (SQF) confirmado genéticamente y con riesgo alto de pancreatitis, en quienes la respuesta a la dieta y al tratamiento de reducción de triglicéridos no ha sido suficiente, mediante un acuerdo de pago por resultados bajo las condiciones y objetivos del Protocolo Farmacoclínico del uso de volanesorsén en el SNS.

Dicho protocolo se elaborará por la DGCCSSNSYF y se publicará en la página web del Ministerio de Sanidad, a través del siguiente enlace:

<https://www.mschs.gob.es/profesionales/farmacia/valtermed/home.htm>

REFERENCIAS

1. Brahm AJ and Hegele RA. Chylomicronaemia--current diagnosis and future therapies. *Nat Rev Endocrinol* 2015; 11(6): 352-362.
2. Rahalkar, A. R. & Hegele, R. A. Monogenic pediatric dyslipidemias: classification, genetics and clinical spectrum. *Mol. Genet. Metab.* 93, 282–294 (2008).
3. Hegele, R. A. Plasma lipoproteins: genetic influences and clinical implications. *Nat. Rev. Genet.* 10, 109–121 (2009).
4. Johansen, C. T., Kathiresan, S. & Hegele, R. A. Genetic determinants of plasma triglycerides. *J. Lipid Res.* 52, 189–206 (2011).
5. Mach F et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal* (2019) 00, 1-78. doi:10.1093/eurheartj/ehz455
6. Gaudet D, Blom D, Bruckert E, et al. Acute Pancreatitis is Highly Prevalent and Complications can be Fatal in Patients with Familial Chylomicronemia: Results From a Survey of Lipidologist. *Journal of Clinical Lipidology* 2016; 10(3): 680-681.
7. Informe público de evaluación de Waylivra. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/waylivra>
8. Symersky T, van Hoorn B and Masclee AA. The outcome of a long-term follow-up of pancreatic function after recovery from acute pancreatitis. *JOP* 2006; 7(5): 447-453.
9. Ariza Corbo MJ et al. Molecular basis of the familial chylomicronemia syndrome in patients from the National Dyslipidemia Registry of the Spanish Atherosclerosis Society. *Journal of Clinical Lipidology* (2018) 12, 1482–1492
10. Stroes E, Moulin P, Parhofer KG, et al. Diagnostic algorithm for familial chylomicronemia syndrome. *Atheroscler Suppl* 2017; 23: 1-7.
11. Ross CJ, Liu G, Kuivenhoven JA, et al. Complete rescue of lipoprotein lipase-deficient mice by somatic gene transfer of the naturally occurring LPLS447X beneficial mutation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:2143-50.
12. Rip J, Nierman MC, Sierts JA, et al. Gene therapy for lipoprotein lipase deficiency: working toward clinical application. *Hum Gene Ther* 2005;16:1276-86.
13. Valdivielso, P., Ramirez-Bueno, A. & Ewald, N. Current knowledge of hypertriglyceridemic pancreatitis. *Eur. J. Intern. Med.* 25, 689–694 (2014).
14. Chen, J. H., Yeh, J. H., Lai, H. W. & Liao, C. S. Therapeutic plasma exchange in patients with hyperlipidemic pancreatitis. *World J. Gastroenterol.* 10, 2272–2274 (2004).
15. Ficha Técnica de Glybera. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/glybera-epar-product-information_es.pdf
16. Ficha Técnica de Waylivra (volanesorsén). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/waylivra-epar-product-information_es.pdf
17. Witztum, JL et al. Volanesorsén and Triglyceride Levels in Familial Chylomicronemia Syndrome *N Engl J Med* 2019; 381:531-542. DOI: 10.1056/NEJMoal715944



GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comunidad Autónoma de Andalucía

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria, la Sociedad Española de Cardiología, la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria, la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria, la Sociedad Española de Arteriosclerosis, el Foro Español de Pacientes, Alianza General de Pacientes y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.