

# **PROTOCOLO FARMACOCLÍNICO DEL USO DE VOLANESORSÉN EN EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE QUILOMICRONEMIA FAMILIAR EN EL SISTEMA NACIONAL DE SALUD**

Aprobado por la Comisión Permanente de Farmacia

15 de julio de 2022

**Expertos que han participado en la elaboración del protocolo** (ordenados alfabéticamente por primer apellido):

Manuel Antonio Botana López. Representante de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN)

María Auxiliadora Castillo Muñoz. Representante Andalucía

María del Mar García Andreu. Representante de Aragón

Juan Pablo Martínez de Esteban. Representante de Navarra

Iciar Martínez López. Representante de la Sociedad española de Farmacia Hospitalaria (SEFH)

Enrique Méndez Rodríguez. Representante de la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN)

Lourdes Montero López. Representante de la Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia

Mercedes Noval Font. Representante de Baleares

Emma Ramos Santana. Representante de Canarias

José Real Collado. Representante de la Comunidad Valenciana

Adrián Rodríguez Ferreras. Representante de Asturias

Laia Rosich Moya. Representante de Cataluña

José Antonio Sáiz de Quevedo García. Representante de Cantabria

Mónica Saldaña Valderas. Representante de la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC)

Pedro Valdivielso Felices. Representante de Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA)

Coordinado por M<sup>a</sup> Dolores Fraga Fuentes. Subdirectora General Farmacia. Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia

Han participado en el diseño del protocolo para su implementación en VALTERMED: Juan Luis Moreno González y Laura Santos Rangel. Subdirección General de Farmacia. Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia.

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

## ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN .....	4
2. OBJETIVO DE TRATAMIENTO .....	9
3. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE PACIENTES .....	10
4. CONSIDERACIONES GENERALES PARA EL TRATAMIENTO CON VOLANESORSÉN .....	12
5. EVALUACIÓN Y SEGUIMIENTO .....	15
6. ANEXO .....	19
7. BIBLIOGRAFÍA .....	19

## 1. INTRODUCCIÓN

La prevalencia de la hipertrigliceridemia se ha incrementado a nivel mundial en los últimos años por el aumento del diagnóstico y por los cambios de hábitos de vida. La frecuencia de una entidad especial de hipertrigliceridemia, denominada síndrome de quilomicronemia, es variable entre sus diferentes formas. La forma monogénica, denominada síndrome de quilomicronemia familiar (SQF), es una entidad rara y ocurre en 1 de cada 1 millón de personas. Supone aproximadamente el 5% de la quilomicronemia, mientras que la quilomicronemia de origen multifactorial representa el 95%<sup>1</sup>.

El SQF es un trastorno genético, de herencia autosómica recesiva, causado por mutaciones que afectan a la síntesis o la función de la lipoproteína lipasa (*LPL*), enzima que hidroliza los triglicéridos de los quilomicrones (QM) y las VLDL en ácidos grasos libres y glicerol. El resultado es una elevación marcada de los niveles de triglicéridos en plasma, pudiendo llegar a presentar cifras de triglicéridos séricos (TG) extremadamente altos (> 880 mg/dl, 10 mmol/l)<sup>2</sup>. Los QM son partículas grandes de lipoproteínas (aproximadamente de 1 micra de diámetro) y se describe la quilomicronemia como una acumulación de QM en el plasma durante 12-14 horas tras la ingesta, independientemente de las consecuencias clínicas. En condiciones normales los TG desaparecen del plasma 3-4 horas tras la ingesta<sup>1</sup>.

Niveles elevados de TG pueden causar múltiples manifestaciones clínicas, en parte atribuibles a alteraciones en el flujo sanguíneo de la microcirculación, siendo características, entre otras, la aparición de xantomas eruptivos, lipemia retinalis, hepatoesplenomegalia, dolor abdominal, afectación del sistema nervioso central, deterioro cognitivo y dolores musculares. Su manifestación más grave es la aparición de pancreatitis aguda, que puede ser fulminante en los casos más graves, o provocar daño pancreático dando como resultado una insuficiencia exocrina y endocrina permanente<sup>2</sup>. En el caso del SQF puede presentarse en episodios recurrentes. La mortalidad de un episodio de pancreatitis aguda se sitúa entre el 5-30%<sup>7</sup> en adultos y en torno al 5% en niños. La mortalidad por complicaciones secundarias a pancreatitis aguda o crónica, se sitúa en torno al 6%<sup>8</sup>. Los pacientes con hipertrigliceridemia (entre 175-880 mg/dl) tienen un riesgo de desarrollar pancreatitis del 1,5%. Cuando los niveles de TG superan los 1.000 mg/dl, el porcentaje asciende al 20,2%<sup>9</sup>. El riesgo absoluto y relativo de desarrollar pancreatitis aguda aumenta ligeramente por encima de niveles de TG de 10 mmol/l (880 mg/dl), siendo más elevada cuando los TG séricos superan los 20 mmol/l (1.760 mg/dl). Estudios previos han mostrado que la elevación en 1,1 mmol/l (96,8 mg/dl) en los niveles séricos de TG incrementa el riesgo de pancreatitis aguda

en un 4%. Algunos estudios indican que el 15% de los pacientes con hipertrigliceridemia grave tuvieron una historia de pancreatitis aguda con una tasa de recurrencia de pancreatitis a los 5 años mayor del 3,5%<sup>1</sup>. Aunque los resultados de los estudios son discordantes, parece haber cierta evidencia de que las pancreatitis agudas causadas por hipertrigliceridemia, se asocian a un curso más grave y a mayores tasas de recurrencia, que las pancreatitis por otras causas<sup>10</sup>.

El SQF es una forma monogénica de quilomicronemia, muy rara, que se presenta en la infancia o adolescencia y a menudo es causada o bien, por mutaciones homocigóticas en la codificación del gen de la *LPL*, o bien, en sus cofactores: la apolipoproteína C-II o la apolipoproteína A-5, el gen *LMF1* (*lipase maturation factor 1*) y el gen *GPIHBP1* (*glycosylphosphatidylinositol-anchored high density lipoprotein-binding protein 1*)<sup>3</sup>. 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<sup>3</sup>.

Actualmente no existe un tratamiento farmacológico específico para estos pacientes. El manejo actual del SQF a largo plazo es la restricción de la ingesta total de grasas a menos del 5 al 10% de las calorías diarias (<20 g de grasa al día)<sup>4</sup>.

El tratamiento farmacológico con fibratos, estatinas y ácidos grasos omega-3 tiene, en general, una utilidad limitada o nula. 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 individuos con SQF. Por otra parte, aunque la aféresis de lipoproteínas puede reducir los niveles de TG 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<sup>3</sup>.

Volanesorsén (Waylivra®) es un oligonucleótido antisentido, que inhibe la síntesis de la APO CIII, una proteína implicada en la regulación del metabolismo de los TG y el aclaramiento hepático de los QM y de otras lipoproteínas ricas en TG. Se trata de un medicamento huérfano (designado medicamento huérfano con fecha 19/02/2014<sup>3</sup>, manteniendo dicha designación tras la reevaluación de la misma con fecha de mayo de 2019), que cuenta con autorización condicional para su uso como complemento a la dieta en pacientes adultos con SQF confirmado genéticamente y con riesgo alto de pancreatitis, en quienes la respuesta a la dieta y al tratamiento de reducción de TG no ha sido suficiente<sup>5</sup>.

La eficacia de volanesorsén como complemento a la dieta en pacientes adultos con SQF fue evaluada en tres estudios: el ensayo clínico APPROACH (estudio CS6) durante 52 semanas en 66 pacientes adultos 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.

El ensayo APPROACH<sup>6</sup> es un ensayo clínico aleatorizado, fase 3, doble ciego, controlado con placebo, y multicéntrico realizado en 66 pacientes con SQF que fueron aleatorizados 1:1 a recibir volanesorsén 285 mg o placebo mediante inyección subcutánea cada semana durante 52 semanas. Diecinueve de los 33 pacientes del grupo del volanesorsén completaron 12 meses de tratamiento en el ensayo. En 13 de estos 33 pacientes se realizó ajuste de dosis/interrupción de la administración en el estudio (a 5 de ellos se les interrumpió la administración del tratamiento, a 5 se les ajustó la dosis y a 3 se les aplicaron ambas medidas).

Los principales criterios de inclusión fueron el diagnóstico de SQF (hiperlipoproteinemia de tipo 1) en combinación con antecedentes de quilomicronemia, demostrada por la documentación de suero lactescente o de TG en ayunas  $\geq 880$  mg/dl.

La variable principal 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 (8,5 mmol/l) ya que a este nivel la acumulación de QM 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  $< 750$  mg/dl), la aparición de pancreatitis aguda y dolor abdominal, entre otras.

Volanesorsén dio lugar a una reducción estadísticamente significativa de la concentración de TG comparado con placebo. 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 95 %:  $-122$  %,  $-67$  %; p 0,0001), con una reducción del  $-77$  % con respecto al valor basal (IC 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.

El inicio de la reducción de los niveles de TG fue rápido y la separación con respecto al placebo se empezó a observar a las 4 semanas; la respuesta máxima se observó a las 12 semanas y la reducción de la concentración de TG se mantuvo durante 52 semanas.

El cambio porcentual en la reducción de TG a los 6 y 12 meses, fue de -77,8% (IC 95% -106,4 a -49,1) y -49,1% (IC 95% -94,7 a -3,5), respectivamente. La tasa de respuesta, en porcentaje de pacientes con concentración de TG en ayunas < 750 mg/dl, también fue estadísticamente significativa, observándose una respuesta del 77% en el brazo de volanesorsén frente al 10% en placebo. 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 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.

En un análisis de pacientes con antecedentes de acontecimientos recurrentes de pancreatitis ( $\geq 2$  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.

El estudio de soporte abierto de volanesorsén administrado por vía subcutánea es el estudio de soporte CS16, un ensayo aleatorizado, de fase 3, doble ciego, controlado con placebo, de fase 3 de 26 semanas, realizado en 113 pacientes con niveles altos de TG (1.261 mg/dl; 7 con SQF). Se administraron 300 mg de volanesorsén por vía subcutánea una vez por semana y todos los pacientes pasaron a recibir una dosis cada 2 semanas después de 13 semanas de tratamiento. La variable principal fue la reducción de TG después de 3 meses de tratamiento.

Los niveles de TG en los pacientes de este estudio de soporte CS16 se redujeron después de tres meses en un 72% respecto a los valores basales (TG de 1.183 mg/dl a 294 mg/dl) en el grupo de volanesorsén en comparación con el 3% en el grupo de placebo después de tres meses (diferencia del 69%,  $p < 0,0001$ ).

El ensayo CS7 es un ensayo en fase 3 abierto, de un solo grupo de tratamiento, multicéntrico y en marcha, cuyo objetivo principal fue evaluar la seguridad y la eficacia a largo plazo de volanesorsén en pacientes con SQF. Se establecieron tres grupos de pacientes: grupo 1 que incluyó a pacientes con SQF procedentes del estudio CS6 (estudio principal), grupo 2 que incluyó a pacientes con SQF transferidos del estudio CS16 (estudio de soporte) y grupo 3 con 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. Los datos limitados demuestran un mantenimiento del efecto con un cambio porcentual en los TG en ayunas desde el inicio hasta los 18 meses en total ( $n = 9$ ) y 24 meses ( $n = 3$ ) de -53,1% y -60,8%<sup>2,3</sup>.

Los eventos adversos que se notificaron con más frecuencia en todos los estudios con volanesorsén fueron trombocitopenia, 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 eventos adversos más notificados fueron fatiga (16% vs 10%), dolor abdominal (15% vs 8%), diarrea (14% vs 9%) y náuseas (13% vs 4%)<sup>2,3</sup>.

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 tratados con volanesorsén, y se interrumpió el tratamiento en el 33% de los pacientes con volanesorsén vs 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<sup>2,3</sup>.

Es importante destacar que, tanto la variable principal como las secundarias son variables subclínicas, por lo que el impacto clínico del efecto reductor de las pancreatitis y 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. En el estudio APPROACH, el tratamiento con volanesorsén no estuvo asociado con una diferencia significativa en el promedio de la intensidad máxima del dolor abdominal informado por el paciente durante el



período de tratamiento (0,38 vs 0,36,  $p=0,895$ ), ni afectó al número de pacientes que reportaron dolor abdominal (46% vs 42%) en los respectivos grupos<sup>6</sup>. Además, el porcentaje de reducción asociada a volansorsén de los niveles de TG desde el periodo inicial fue inferior del mes 3 al mes 6 y al mes 12. Es probable que esto se deba a las reducciones en la frecuencia de la dosis y a las interrupciones de la dosis, ya que no se observó la misma reducción en el efecto del tratamiento en aquellos que completaron el estudio sin ajustes de dosis.

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  $\geq 65$  años son muy limitados ya que solo se incluyeron 5 pacientes con SQF  $\geq 65$  años de edad (7,6%), aunque los resultados muestran una eficacia similar en pacientes  $\geq 65$  años en comparación con pacientes  $\leq 65$  años.

En Europa, 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.

## 2. OBJETIVO DE TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento es reducir el riesgo de pancreatitis y otras comorbilidades al reducir las concentraciones plasmáticas de TG.

En este sentido, será necesario realizar un seguimiento exhaustivo y revisar la efectividad del tratamiento (ver anexo: algoritmo para la interpretación del criterio de discontinuación):

- a los 3 meses de tratamiento (fase de inducción) discontinuándolo:
  - o si no se consigue una reducción de la concentración en suero de triglicéridos superior o igual al 25 % respecto al nivel basal y, además, niveles por debajo de 8,5 mmol/l (750 mg/dl);
  - o bien, si dicha concentración no baja de 22,6 mmol/l (2.000 mg/dl), tras 3 meses de tratamiento semanal con 285 mg.

- en los meses 6, 9 y 12 de tratamiento (evaluación periódica) con una desviación justificada de  $\pm 2$  semanas, retirando el fármaco por ineffectividad si no se mantiene el criterio de respuesta definido en la fase de inducción.

Por tanto, se ha establecido la necesidad de evaluar y registrar el beneficio en la reducción de las concentraciones plasmáticas de TG del tratamiento con volanesorsén y, en caso de no observarse beneficio del tratamiento retirarlo por ineffectividad.

Además, se considera necesario registrar el perfil de seguridad del tratamiento en cuanto a:

- trombocitopenia: tras el inicio del tratamiento se monitorizará el recuento plaquetario cada 2 semanas como mínimo. Dependiendo de los recuentos obtenidos, los controles se deberán realizar con mayor frecuencia (ver tabla 1).
- nefrotoxicidad: se recomienda controlar, de forma trimestral, la aparición de nefrotoxicidad mediante la observación del cociente albúmina/creatinina (mg/g) en orina y la tasa de filtrado glomerular (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).
- hepatotoxicidad: cada 3 meses se medirán las enzimas hepáticas y la bilirrubina en el suero.
- Inflamación: se vigilará midiendo cada 3 meses la proteína C reactiva (PCR).
- Anticuerpos antifármaco: si existe sospecha clínica de la presencia de anticuerpos antifármaco, puede valorarse la detección de anticuerpos siguiendo las indicaciones recogidas en ficha técnica.

### 3. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE PACIENTES

Se consideran **candidatos a iniciar el tratamiento con volanesorsén** los pacientes adultos con SQF confirmado genéticamente que mantienen niveles de TG mayor o igual a 750 mg/dl en ayunas, a pesar de la dieta y del tratamiento con otros hipolipemiantes disponibles, y que presentan una historia de pancreatitis recurrentes. Los pacientes deben cumplir **todos** los criterios siguientes, que deberán ser adecuadamente documentados.

#### Criterios de inclusión:

- pacientes adultos ( $\geq 18$  años);
- diagnóstico clínico de SQF confirmado genéticamente o en caso de diagnóstico genético no concluyente, cuando se demuestre un déficit de actividad de LPL en plasma post-heparina;

- niveles de TG en ayunas superiores a 750 mg/dl (la determinación del nivel basal de TG será determinada a partir de la mediana de las tres últimas analíticas del paciente, previas al inicio del tratamiento) a pesar de la dieta y el tratamiento con otros hipolipemiantes disponibles;
- historia de pancreatitis recurrentes documentada;
- cumplimiento, por parte del paciente, de la dieta restrictiva en lípidos y carbohidratos (<10-15% de ingesta calórica de grasa al día o 15-20g de grasa al día con una cantidad limitada de carbohidratos simples y refinados y una cantidad limitada de alimentos con azúcares agregados);
- abstinencia absoluta del consumo de bebidas alcohólicas.

No se consideran candidatos al tratamiento los pacientes que presenten alguno de los siguientes criterios de exclusión:

- trombocitopenia crónica o sin explicación. No se iniciará el tratamiento en pacientes con trombocitopenia (plaquetas  $<140 \times 10^9/l$ );
- hipertrigliceridemia grave no debida a SQF;
- *diabetes mellitus* no controlada (hemoglobina glucosilada  $\geq 9\%$ );
- pancreatitis activa;
- hipotiroidismo fuera de objetivos de control;
- hipertensión no controlada (PA  $> 160/100$  mm Hg);
- antecedentes de insuficiencia cardíaca NYHA mayor que clase II;
- insuficiencia hepática<sup>a</sup>;
- insuficiencia renal grave<sup>a</sup>;
- Embarazo y lactancia<sup>a</sup>;
- incumplimiento, por parte del paciente, de la dieta restrictiva en lípidos y carbohidratos (<10-15% de ingesta calórica de grasa al día o 15-20 g de grasa al día, con una cantidad limitada de carbohidratos simples y refinados y una cantidad limitada de alimentos con azúcares agregados) durante el tratamiento.

#### Criterios de discontinuación del tratamiento:

- Pacientes que habiendo iniciado el tratamiento con volanesorsén presenten posteriormente alguno de los criterios de exclusión. En lo que respecta al recuento de plaquetas serán de aplicación los criterios de discontinuación descritos en la tabla 1;

---

<sup>a</sup> Poblaciones excluidas del ensayo clínico pivotal. No se dispone de datos al respecto

- Incumplimiento de la adherencia al tratamiento con volanesorsén Se define la adherencia como cumplimiento por parte del paciente de todas las administraciones de volanesorsén pautadas en el periodo establecido, así como de las visitas de seguimiento planificadas por el especialista;
- Si la proteinuria es  $\geq 500$  mg/24 horas, si hay un aumento de creatinina mayor o igual a 0,3 mg/dl respecto del valor basal o si el aclaramiento de la creatinina, calculado con la ecuación CKDEPI, es  $\leq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. También se interrumpirá el tratamiento si aparece cualquier síntoma o signo de insuficiencia renal;
- Si se detecta una única elevación de ALT o de AST  $> 8 \times$  LSN o una elevación  $> 5 \times$  LSN que persista 2 semanas, o elevaciones de la ALT o de la AST menos intensas pero asociadas a una bilirrubina total  $> 2 \times$  LSN o a un INR  $> 1,5$ . También se interrumpirá el tratamiento si se observan signos o síntomas de insuficiencia hepática o de hepatitis.
- A los 3 meses de tratamiento (fase de inducción) si no se consigue una reducción de la concentración en suero de TG superior o igual al 25 % respecto al nivel basal y, además, con niveles por debajo de 8,5 mmol/l (750 mg/dl) o bien si dicha concentración no baja de 22,6 mmol/l (2.000 mg/dl), tras 3 meses de tratamiento semanal con 285 mg.
- Si no se mantiene el criterio de respuesta definido en la fase de inducción [reducción de la concentración en suero de TG igual o superior al 25 % respecto al nivel basal y con niveles por debajo de 8,5 mmol/l (750 mg/dl) o concentración en suero de TG inferior a 22,6mmol/l (2.000 mg/dl)] en las evaluaciones periódicas en el mes 6, 9 y 12 de tratamiento.

#### 4. CONSIDERACIONES GENERALES PARA EL TRATAMIENTO CON VOLANESORSÉN<sup>5</sup>

El tratamiento se debe iniciar y permanecer bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con SQF. Antes de iniciar el tratamiento con volanesorsén, se deben descartar o abordar de forma adecuada las causas secundarias de hipertrigliceridemia (p. ej. diabetes no controlada, hipotiroidismo).

##### Posología

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.

Tras 6 meses de tratamiento con volanesorsén, se considerará aumentar la frecuencia de administración a 285 mg por semana si la respuesta es insuficiente en lo que respecta a la reducción de los TG en suero según la evaluación del especialista con experiencia encargado de la supervisión, y siempre que el número de plaquetas esté dentro del intervalo de normal. Si después de 9 meses con la pauta más alta de 285 mg una vez por semana no se logra una reducción adicional significativa de los triglicéridos, se volverá a la pauta de 285 mg cada 2 semanas.

Se indicará al paciente que se inyecte siempre el mismo día de la semana, de acuerdo a la frecuencia de administración determinada por el médico. Se indicará al paciente que, si olvida una dosis y se da cuenta en las 48 horas siguientes, se administre la dosis olvidada cuanto antes. Pero si han pasado 48 horas, se prescindirá de la dosis olvidada y se administrará la siguiente cuando esté previsto.

#### Control de las plaquetas y ajustes de dosis

Antes de empezar el tratamiento, se debe realizar un recuento de plaquetas. Si el recuento de plaquetas es inferior a  $140 \times 10^9 / l$  se debe repetir la medición una semana después, aproximadamente. Si el recuento de plaquetas permanece por debajo de  $140 \times 10^9 / l$  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.

El tratamiento y el control se ajustarán a los valores de laboratorio indicados en la tabla 1.

**Tabla 1. Recomendaciones de seguimiento y tratamiento con Waylivra**

Recuento de plaquetas ( $\times 10^9/l$ )	Dosis (jeringa precargada con 285 mg)	Frecuencia del control
Normal ( $\geq 140$ )	Dosis inicial: semanal A los 3 meses: cada 2 semanas	Cada 2 semanas
100 a 139	Cada 2 semanas	Semanalmente
75 a 99	Se suspenderá el tratamiento durante $\geq 4$ semanas; se reanudará cuando el recuento de plaquetas sea $\geq 100 \times 10^9/l$	Semanalmente
50 a 74 <sup>a</sup>	Se suspenderá el tratamiento durante $\geq 4$ semanas; se reanudará cuando el recuento de plaquetas sea $\geq 100 \times 10^9/l$	Cada 2-3 días
$< 50^a, b$	Se interrumpe el tratamiento; glucocorticoides recomendados	A diario

<sup>a</sup> Ver sección 4.4 para recomendaciones sobre el uso de antiagregantes plaquetarios, antiinflamatorios no esteroides (AINE) y anticoagulantes.

<sup>b</sup> Es necesario consultar a un hematólogo para que reconsidere el beneficio/riesgo de seguir administrando volanesorsén.

Para cualquier paciente en el que la administración se suspenda o interrumpa por trombocitopenia grave, se deben considerar de manera cuidadosa los beneficios y los riesgos de reanudar el tratamiento después de que el recuento de plaquetas haya llegado a  $\geq 100 \times 10^9 /l$ . Para pacientes que interrumpen, se consultará con un hematólogo antes de reanudar el tratamiento.

*Población de edad avanzada:* no es necesario ajustar la dosis inicial para pacientes de edad avanzada. Los datos clínicos son limitados para pacientes de 65 años o mayores.

*Insuficiencia renal:* no es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. No se han establecido la seguridad ni la eficacia de pacientes con insuficiencia renal grave, por lo que estos pacientes se deben observar de cerca.

*Insuficiencia hepática:* no se ha estudiado este medicamento en pacientes con insuficiencia hepática. Este medicamento no se metaboliza vía citocromo P450 en el hígado, por lo que no es probable que se requiera ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

*Población pediátrica:* no se ha establecido la seguridad y eficacia de este medicamento en niños ni en adolescentes de menos de 18 años. No se dispone de datos.

#### Forma de administración

Este medicamento solo se puede administrar por vía subcutánea. No debe administrarse por vía intramuscular ni intravenosa.

La primera inyección administrada, por el paciente o por el cuidador, se realizará bajo la supervisión de un profesional sanitario cualificado. Se enseñará al paciente o al cuidador a administrar este medicamento de acuerdo con la información incluida en el prospecto.

#### Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se desconoce si el riesgo de hemorragia aumenta con el uso concomitante de volanesorsén y antitrombóticos o de medicamentos que pueden disminuir el recuento de plaquetas o afectar a la función plaquetaria. Para niveles de plaquetas  $< 75 \times 10^9/l$  se debe considerar la interrupción de la administración de antiagregantes, AINE y anticoagulantes y para niveles de plaquetas  $< 50 \times 10^9/l$  el tratamiento con estos medicamentos se debe interrumpir.

## 5. EVALUACIÓN Y SEGUIMIENTO

El/La médico/a que sea responsable del paciente en cada una de las etapas del proceso deberá registrar la siguiente información en VALTERMED.

**Datos generales del paciente** (se recogerán en VALTERMED antes de iniciar el tratamiento para realizar la evaluación):

- Código SNS<sup>b</sup>
- Código CIP/CITE<sup>c</sup>:
- NIF/NIE<sup>c</sup>
- N° Tarjeta Sanitaria<sup>c</sup>
- NHC:
- Sexo<sup>c</sup>:
- Fecha de nacimiento<sup>d</sup>:

### **Caracterización de la enfermedad al inicio del tratamiento**

Diagnóstico de SQF confirmado por (al menos **una** de las siguientes circunstancias):

- Prueba genética: Homocigoto confirmado, heterocigoto compuesto o heterocigoto doble para las mutaciones conocidas con pérdida de función en los genes que causan la hiperlipoproteinemia tipo 1 (como LPL, APOC2, *GPIHBP1* o *LMF1*): SI/NO  
Fecha:
- Prueba de LPL en plasma posterior a la administración de heparina que demuestre falta de actividad: SI/NO  
Fecha:

### **Tratamientos previos recibidos**

- Dieta restrictiva en lípidos y carbohidratos: SI/NO
- Tratamiento farmacológico para reducción de TG: SI/NO

### **Historia de pancreatitis recurrentes**

- N° de episodios documentados en historia clínica:

<sup>b</sup> Es obligatorio rellenar al menos uno de estos campos.

<sup>c</sup> Campos obligatorios.

- Fecha del último episodio:

### **Datos analíticos a reportar al inicio del tratamiento:**

- Nivel basal de TG (mg/dl) (será determinado a partir de la mediana de las tres últimas analíticas del paciente, previas al inicio del tratamiento): (indicar mediana)
  - nivel TG analítica 1 (mg/dl): Fecha:
  - nivel TG analítica 2 (mg/dl): Fecha:
  - nivel TG analítica 3 (mg/dl): Fecha:
- Recuento plaquetario (plaquetas  $\geq 140 \times 10^9/l$ ): SI/NO Indicar recuento:
- Aclaramiento de creatinina (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>): Fecha:
- Cociente albumina/creatinina (mg/g) en orina: Fecha:
- Tasa de filtrado glomerular (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>): Fecha:

### **Administración**

Fecha de inicio del tratamiento (primera administración):

Administración semanal con 285 mg: SI/NO

N.º administraciones:

Administración cada dos semanas con 285 mg: SI/NO

Fecha inicio frecuencia cada 2 semanas:

N.º administraciones:

Cambio de la frecuencia de administración: Fecha:

Motivos del cambio de frecuencia de administración:

Suspensión del tratamiento: Fecha:

Causas de la suspensión del tratamiento:

Fecha de la última administración:

### **Seguimiento de resultados**

Fase de inducción (a los 3 meses de tratamiento)

Nivel de TG al mes 3 de tratamiento (mg/dl): Fecha:

- Reducción respecto al nivel basal  $\geq 25\%$ : SI/NO y, además, niveles por debajo de 8,5 mmol/l (750 mg/ml): SI/NO
- Concentración  $< 22,6$  mmol/l (2.000 mg/dl): SI/NO



Episodio(s) de pancreatitis en el periodo de estudio: SI/NO

N.º de episodios:

Episodio(s) de dolor abdominal en el periodo de estudio: SI/NO

N.º de episodios:

Evaluación periódica en los meses 6, 9 y 12 (con una desviación justificada de  $\pm 2$  semanas):

Nivel de TG:

Fecha:

Se mantienen criterios de inducción: SI/NO

Episodio(s) de pancreatitis en el periodo de estudio: SI/NO

N.º de episodios:

Episodio(s) de dolor abdominal en el periodo de estudio: SI/NO

N.º de episodios:

**Monitorización del recuento plaquetario (cada 2 semanas como mínimo)**

▪ Recuento plaquetario ( $\times 10^9/L$ ):

Fecha:

**Monitorización de la nefrotoxicidad (trimestral):**

**Determinar:**

- Incremento cociente albumina/creatinina (mg/g) en orina: SI/NO Fecha:  
En caso de *incremento* respecto del basal cuantificar proteinuria en orina de 24h.
  - Proteinuria  $\geq 500$  mg/24 horas: SI/NO Fecha:

- Descenso de la tasa de filtrado glomerular (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>):  
SI/NO Fecha:

Si hay *descenso* respecto del basal verificar los criterios siguientes:

- Aumento  $\geq 0,3$  mg/dl (26,5  $\mu\text{mol/l}$ ) de la creatinina en suero respecto al valor basal: SI/NO Fecha:
- Proteinuria  $\geq 500$  mg/24 horas: SI/NO Fecha:
- Aclaramiento de creatinina  $\leq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>: SI/NO Fecha:

**Monitorización de la hepatotoxicidad (trimestral):**

- enzimas hepáticas (ALT o de AST  $> 8 \times$  LSN o una elevación  $> 5 \times$  LSN que persista durante al menos 2 semanas): SI/NO

ALT:                      Fecha:                      y/o                      AST:                      Fecha:

- bilirrubina total > 2 × LSN o a un CIN > 1,5: SI/NO

bilirrubina total:                                              Fecha:

### **Monitorización de la inflamación (trimestral):**

- Proteína C Reactiva (PCR):                                              Fecha:

### **Anticuerpos antifármaco (si procede):**

- SI/NO                                              Fecha:

### **Seguridad**

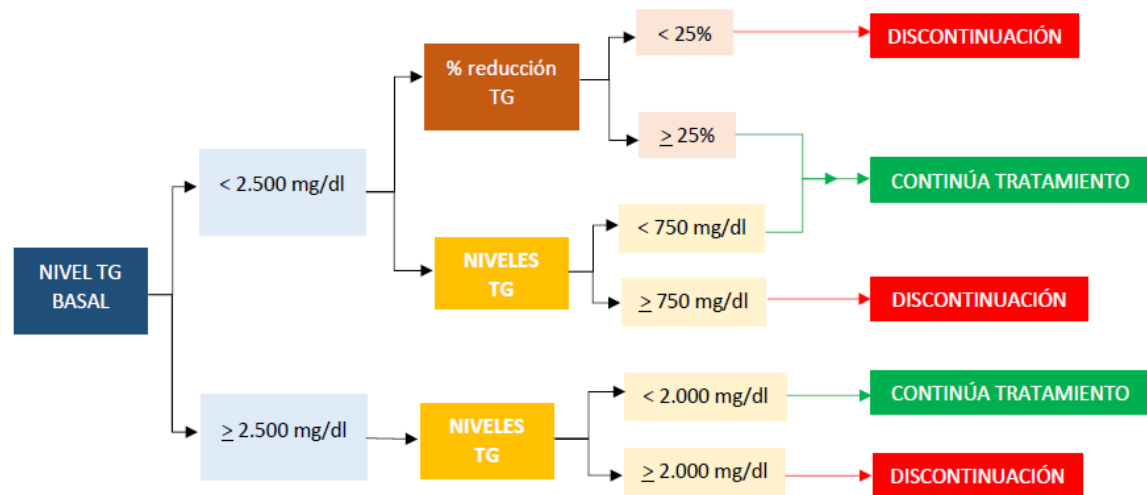
Volanersorsén es un medicamento sujeto a seguimiento adicional. Deben seguirse todas las obligaciones legales en materia de monitorización de la seguridad, incluyendo la notificación de las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV): [www.notificaram.es](http://www.notificaram.es)

El registro de reacciones adversas en VALTERMED no exime de la obligación de su notificación a través del SEFV de acuerdo a lo establecido en la legislación vigente. A los efectos del presente protocolo, los acontecimientos adversos potencialmente relacionados con el tratamiento o con el procedimiento de administración serán registrados siempre que se consideren relevantes. En particular deberán registrarse:

- Trombocitopenia
- Indicios de hemorragia (petequias, cardenales espontáneos, hemorragia subconjuntival)
- Hemorragia inusual (como epistaxis, hemorragia gingival, rectorragia o menorragia)
- Rigidez cervical
- Cefalea atípica intensa
- Hemorragia prolongada
- Síntomas digestivos como náuseas, vómitos o diarrea
- Otros

## 6. ANEXO

Algoritmo para la interpretación del criterio de discontinuación:



## 7. BIBLIOGRAFÍA

<sup>1</sup> Paragh G, Németh Á, Harangi M, Banach M, Fülöp P. Causes, clinical findings and therapeutic options in chylomicronemia syndrome, a special form of hypertriglyceridemia. *Lipids Health Dis.* 2022 Feb 10;21(1):21. doi: 10.1186/s12944-022-01631-z. PMID: 35144640; PMCID: PMC8832680.

<sup>2</sup> 28 February 2019 EMA/180717/2019 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report WAYLIVRA International non-proprietary name: volanesorsen Procedure No. EMEA/H/C/004538/0000, Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/waylivra-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/waylivra-epar-public-assessment-report_en.pdf) [consultado: 01/05/2022]

<sup>3</sup> Informe de Posicionamiento Terapéutico de Volanesorsén (Waylivra®) en el Síndrome de Quilomicronemia Familiar. Disponible en:

<sup>4</sup> Goldberg RB, Chait A. A Comprehensive Update on the Chylomicronemia Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:593931. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.593931>.

<sup>5</sup> Ficha técnica de Waylivra (volanesorsén). AEMPS. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1191360/FT\\_1191360.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1191360/FT_1191360.pdf). [consultado: 01/05/2022].

<sup>6</sup> Witztum JL, Gaudet D, Freedman SD, Alexander VJ, Digenio A, Williams KR, Yang Q, Hughes SG, Geary RS, Arca M, Stroes ESG, Bergeron J, Soran H, Civeira F, Hemphill L, Tsimikas S, Blom DJ, O'Dea L, Bruckert E. Volanesorsen and Triglyceride Levels in Familial Chylomicronemia Syndrome. *N Engl J Med.* 2019 Aug 8;381(6):531-542. doi: 10.1056/NEJMoa1715944. PMID: 31390500.

<sup>7</sup> Falko JM. Familial Chylomicronemia Syndrome: A Clinical Guide For Endocrinologists. *Endocr Pract.* 2018 Aug;24(8):756-763. doi: 10.4158/EP-2018-0157. PMID: 30183397.

---

<sup>8</sup> Daniel Gaudet et al. Acute Pancreatitis is Highly Prevalent and Complications can be Fatal in Patients with Familial Chylomicronemia: Results From a Survey of Lipidologist. *J Clin Lipidology* VOLUME 10, ISSUE 3, P680-681, MAY 01, 2016

<sup>9</sup> C. Lloret Linares, A.L. Pelletier, S. Czernichow, A.C. Vergnaud, D. Bonnefont-Rousselot, P. Levy, et al. Acute pancreatitis in a cohort of 129 patients referred for severe hypertriglyceridemia. *Pancreas*, 37 (2008), pp. 13-22

<sup>10</sup> S. Navarro, J. Cubiella, F. Feu, D. Zambón, L. Fernández-Cruz, E. Ros. Hypertriglyceridemic acute pancreatitis. Is its clinical course different from lithiasic acute pancreatitis?. *Med Clin (Barc)*, 123 (2004), pp. 567-570