



## **RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE**

**DCI: VOLANESORSENUM**

***INDICAȚIA: adjuvant de dietă la pacienții adulți cu sindromul chilomicronemiei familiale (SCF) confirmat genetic și aflați la risc înalt de pancreatită, la care răspunsul la dietă și tratamentul de scădere a trigliceridelor a fost inadecvat***

**Data depunerii dosarului**

**23.09.2022**

**Numărul dosarului**

**13733**

**PUNCTAJ: 70**



## 1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Volanesorsenum  
1.2. DC: Waylivra 285 mg soluție injectabilă în seringă preumplută  
1.3. Cod ATC: C10AX18  
1.4. Data eliberării APP: 03 mai 2019  
1.5. Deținătorul de APP: Akcea Therapeutics Ireland Ltd., Irlanda  
1.6. Tip DCI: nou  
1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	soluție injectabilă în seringă preumplută
Concentrația	285 mg
Calea de administrare	subcutanată
Mărimea ambalajului	Cutie cu 1 seringă preumplută cu doză unică, din sticlă a 1,5 ml

- 1.8. Preț conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 443/2022:

Denumire Comercială	Waylivra 285 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
Prețul cu amănuntul pe ambalaj	79.251,18
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	79.251,18

- 1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP :

### Indicații terapeutice

Waylivra este indicat ca adjuvant de dietă la pacienții adulți cu sindromul chilomicronemiei familiale (SCF) confirmat genetic și aflați la risc înalt de pancreatită, la care răspunsul la dietă și tratamentul de scădere a trigliceridelor a fost inadecvat.

### Doze și mod de administrare

#### Doze

Tratamentul trebuie să fie inițiat și să rămână sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul pacienților cu SCF. Înainte de inițierea tratamentului cu Waylivra, trebuie să fie excluse sau abordate în mod adecvat cauzele secundare de hipertrigliceridemie (de exemplu, diabet zaharat necontrolat, hipotiroidism).

Doza inițială recomandată este de 285 mg în 1,5 ml, injectată subcutanat o dată pe săptămână timp de 3 luni. După 3 luni, frecvența administrării trebuie redusă la 285 mg la fiecare 2 săptămâni. Pe de altă parte, tratamentul trebuie întrerupt la pacienții care prezintă o reducere a trigliceridelor serice < 25% sau care nu obțin un nivel al trigliceridelor serice mai mic de 22,6 mmol/l după 3 luni de tratament cu volanesorsen 285 mg săptămânal.

După 6 luni de tratament cu volanesorsen, trebuie luată în considerare creșterea dozei frecvenței de administrare la 285 mg săptămânal dacă răspunsul este inadecvat din punct de vedere al reducerii trigliceridelor serice, conform evaluării făcute de specialistul supervisor experimentat și în condițiile în care numărul trombocitelor se află în limite normale. Pacienții trebuie readuși la doza de 285 mg la fiecare 2 săptămâni dacă doza mai mare de 285 mg săptămânal, nu generează o reducere suplimentară semnificativă a trigliceridelor după 9 luni.

Pacienții trebuie să fie instruiți să își administreze injecția în aceeași zi a săptămânii, conform frecvenței de administrare determinată medical. Dacă o doză este omisă și acest lucru este observat în decurs de 48 de ore, pacientul trebuie îndrumat să își administreze doza omisă cât mai curând posibil. Dacă acest lucru nu este observat în decurs de 48 de ore, doza omisă va fi sărită și se va administra următoarea injecție conform planificării.

#### *Monitorizarea trombocitelor și ajustările dozei*

Înainte de inițierea tratamentului, trebuie făcută numărarea trombocitelor. Dacă numărul trombocitelor este sub  $140 \times 10^9/l$ , trebuie efectuată o altă măsurare după aproximativ o săptămână, pentru re-evaluare. Dacă numărul trombocitelor rămâne sub  $140 \times 10^9/l$  la cea de-a doua măsurare, tratamentul cu Waylivra nu trebuie inițiat.

**După începerea tratamentului, pacienților trebuie să li se monitorizeze nivelurile trombocitelor cel puțin o dată la două săptămâni, în funcție de nivelurile trombocitelor.**

Tratamentul și monitorizarea trebuie ajustate în funcție de valorile de laborator, în conformitate cu Tabelul 1.

Pentru fiecare caz de întrerupere sau oprire a tratamentului datorită trombocitopeniei severe, beneficiile și riscurile pe care le implică reluarea tratamentului după ce numărul trombocitelor redevine  $\geq 100 \times 10^9/l$  trebuie analizate cu atenție. În cazul pacienților care au făcut întrerupere de tratament, trebuie consultat un hematolog înainte de reluarea tratamentului.

**Tabelul 1. Monitorizare și recomandări de tratament pentru Waylivra**

Număr trombocite ( $\times 10^9/l$ )	Doză (285 mg seringă preumplută)	Frecvența de monitorizare
Normal ( $\geq 140$ )	Doza inițială: săptămânal După 3 luni: la fiecare 2 săptămâni	La fiecare 2 săptămâni
între 100 și 139	La fiecare 2 săptămâni	Săptămânal
între 75 și 99	Pauză de tratament timp de $\geq 4$ săptămâni și reluati tratamentul după ce nivelul trombocitelor $\geq 100 \times 10^9/l$	Săptămânal
între 50 și 74 <sup>a</sup>	Pauză de tratament timp de $\geq 4$ săptămâni și reluati tratamentul după ce nivelul trombocitelor $\geq 100 \times 10^9/l$	La fiecare 2-3 zile
Mai puțin de 50 <sup>a, b</sup>	Întrerupeți tratamentul Se recomandă glucocorticoizi	Zilnic

<sup>a</sup> Consultați pct. 4.4 pentru recomandări privind utilizarea medicamentelor antiplachetare/medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene (AINS)/anticoagulantelor.

<sup>b</sup> Este necesară consultarea unui hematolog pentru a se reconsidera raportul risc/beneficiu pentru un posibil tratament ulterior cu volanesorsen.



### Grupuri speciale de pacienți

#### *Pacienți vârstnici*

Nu este necesară o ajustare a dozei inițiale la pacienții vârstnici. Datele clinice disponibile în cazul pacienților cu vârsta de 65 ani și peste sunt limitate.

#### *Insuficiență renală*

Nu este necesară o ajustare a dozei inițiale la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Siguranța și eficacitatea la pacienții cu insuficiență renală severă nu au fost stabilite și acești pacienți trebuie observați îndeaproape.

#### *Insuficiență hepatică*

Acest medicament nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică. Acest medicament nu este metabolizat prin intermediul sistemului enzimatic al citocromului P450 la nivelul ficatului, prin urmare este puțin probabil să fie necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică.

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea acestui medicament la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

### Mod de administrare

Acest medicament este destinat numai pentru utilizare subcutanată. Nu trebuie administrat pe cale intramusculară sau intravenoasă. Fiecare seringă preumplută este de unică folosință. Waylivra trebuie examinat vizual înainte de administrare. Soluția trebuie să fie limpede și incoloră până la ușor gălbuie. Dacă soluția este tulbure sau conține particule solide vizibile, conținutul nu trebuie injectat iar medicamentul va trebui returnat la farmacie.

Prima injecție administrată de către pacient sau îngrijitor trebuie efectuată sub îndrumarea unui profesionist din domeniul medical, calificat corespunzător. Pacienții și/sau îngrijitorii trebuie instruiți în ceea ce privește administrarea acestui medicament în conformitate cu prospectul. Seringa preumplută trebuie lăsată să ajungă la temperatura camerei înainte de injecție. Aceasta trebuie scoasă din frigider (2 ° - 8 °C) cu cel puțin 30 minute înainte de utilizare. Nu trebuie folosite alte metode de încălzire. Este normal să vedeți o bulă mare de aer. Nu trebuie încercată eliminarea bulei de aer.

Este important să rotiți locurile de injectare. Locurile de injectare includ abdomenul, partea superioară a coapsei și zona externă a brațului. Dacă injectarea se face în braț, aceasta trebuie efectuată de o altă persoană. Trebuie evitat să se facă injectarea la nivelul taliei sau în alte locuri unde poate exista presiune sau frecat din cauza îmbrăcăminții. Acest medicament nu trebuie injectat în zone cu tatuaje, nevi, semne din naștere, echimoze, erupții cutanate sau în zone în care pielea este sensibilă, înroșită, indurată, învinețită, deteriorată, arsă sau inflamată.

### Precizare DETM

Reprezentantul în România al deținătorului autorizației de punere pe piață, *SC DM Regulatory Consulting SRL*, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu *DCI Volanesorsenum și DC Waylivra 285 mg soluție injectabilă în seringă preumplută* pentru indicația „*Waylivra este indicat ca adjuvant de dietă la pacienții adulți cu sindromul chilomicronemiei familiale (SCF) confirmat genetic și aflați la risc înalt de pancreatită, la care răspunsul la dietă și tratamentul de scădere a trigliceridelor a fost inadecvat*”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 5, din O.M.S. nr. 861/2014, cu modificările și completările ulterioare, respectiv : „*Criteriile de evaluare a DCI-*

urilor noi aprobate de către Agenția Europeană a Medicamentului cu statut de medicament orfan sau pentru terapie avansată”.

În data de 19 Februarie 2014, Comisia Europeană a acordat desemnarea orfană (EU/3/14/1249) deținătorului autorizației de punere pe piață, Isis USA Ltd Marea Britanie, pentru o oligonucleotidă fosforotionată, care țintește apolipoproteina C-III, *pentru tratamentul sindromului chilomicronemiei familiale*. În Aprilie 2016, Isis USA Ltd și-a schimbat denumirea în Ionis USA Ltd. În Iulie 2017 proprietar a devenit Akcea Therapeutics UK Ltd., Marea Britanie, iar ulterior, în Martie 2019, Akcea Therapeutics Ireland Limited, Irlanda.

Conform informațiilor publicate pe site-ul [www.orpha.net](http://www.orpha.net) sindromul chilomicronemiei familiale este o boală rară, notată cu codul ORPHA:444490, cu o prevalență estimată de 1 la 300.000 (un interval de 1/100.000 la 1/1.000.000) de locuitori din Europa, astfel că aceasta se încadrează în definiția europeană pentru o boală rară, prevăzută în Regulamentul Uniunii Europene privind produsele medicamentoase orfane: *o boală care nu afectează mai mult de 1 persoană din 2.000 din populația europeană*.

## **2. SINDROMUL CHILOMICRONEMIEI FAMILIALE - CARACTERISTICI GENERALE, EPIDEMIOLOGIE ȘI TRATAMENT**

Sindromul chilomicronemiei familiale (SCF) este o tulburare rară a metabolismului lipidic caracterizată prin trigliceride serice (TG) extrem de ridicate ( $> 750$  mg/dL, 8,5 mmol/L), care sunt transportate în principal de chilomicroni și afectează aproximativ 3000-5000 de pacienți la nivel global. Chilomicronii sunt particule de lipoproteine mari (cca. 1 micron în diametru) care, dacă sunt crescute, pot duce la mai multe manifestări clinice.

Mecanismul acestei boli include deficiența funcțională a lipoprotein lipazei (LPL), o enzimă esențială în hidroliza trigliceridelor (TG) plasmatic, fiind o condiție prealabilă pentru clearance-ul eficient al chilomicronilor. Pacienții cu SCF au defecte recesive moștenite, care limitează sau afectează funcționalitatea LPL, ducând la chilomicronemie.

Chilomicronemia determină scăderea fluxului sanguin la nivelul microcirculației și s-a constatat că afectează mai multe sisteme și organe, inclusiv sistemul nervos central, sistemul musculo-scheletic și sistemul gastrointestinal, ducând la tulburări cognitive, dureri musculare și articulare, dar și dureri abdominale. Cele mai grave efecte sunt asupra microcirculației pancreatice, ducând la dureri abdominale severe și pancreatită.

Modificările inflamatorii cauzate de chilomicronemia excesivă induc pancreatită acută, care poate fi fatală sau poate duce la leziuni pancreatice, ducând la insuficiență exocrină sau endocrină permanentă. În plus, pacienții cu SCF manifestă frecvent alte simptome cu impact asupra vieții lor de zi cu zi: tulburări cognitive, emoționale și fizice, care includ dureri abdominale, steatoree, balonare, astenie, oboseală, anxietate și depresie, lipsă de concentrare și

afectarea memoriei, toate apar frecvent și de amploare moderată până la foarte severă. Toate aceste complicații scad calitatea vieții pacienților cu SCF.

Pancreatita acută reprezintă cel mai semnificativ risc la pacienții cu SCF, cu o potențială mortalitate și alte complicații semnificative. Aproximativ 65-80% dintre pacienții cu SCF vor experimenta cel puțin un episod de pancreatită acută, majoritatea prezentând episoade recurente. Complicațiile pe termen lung ca urmare a pancreatitei acute pot include pancreatita cronică, diabetul pancreatogen (tip 3c) și insuficiențe pancreatice endocrine și exocrine, cu complicațiile aferente și hepatosplenomegalie.

Pacienții cu SCF trebuie să urmeze un regim alimentar cu o restricție strictă față de aportul de grăsimi. Medicamentele tradiționale hipolipemiante utilizate pentru tratarea hipertrigliceridemie (HTG), cum ar fi fibrații, statinele și uleiurile de pește, niacina, sunt minime eficiente la pacienții cu SCF deoarece efectul lor depinde, cel puțin în parte, de o enzimă LPL funcțională. Terapia genică aprobată anterior (Glybera) a fost limitată la acei pacienți cu SCF cu deficiență de LPL, care sufereau de atacuri severe sau multiple de pancreatită și niveluri detectabile de proteină LPL, cu o testare genetică confirmată. Cu toate acestea, acest produs a fost retras de la utilizare în Uniunea Europeană din octombrie 2017 în urma deciziei deținătorului autorizației de introducere pe piață de a nu solicita o reînnoire din motive comerciale.

### 3. EFICACITATE ȘI SIGURANȚĂ CLINICĂ

#### Mecanism de acțiune

Volanesorsen este o oligonucleotidă antisens destinată să inhibe formarea apoC-III, o proteină cunoscută ca regulator atât al metabolismului trigliceridelor cât și al clearance-ului hepatic al chilomicronilor și altor lipoproteine bogate în trigliceride. Legarea selectivă a volanesorsen la acidul ribonucleic mesager (ARNm) al apoC-III în regiunea netranslatată 3' la poziția bazelor 489-508 cauzează degradarea ARNm. Această legare previne translatarea proteinei apoC-III, eliminând astfel un inhibitor al clearance-ului trigliceridelor și facilitând metabolizarea printr-o cale independentă de LPL.

#### Efecte farmacodinamice

Efectele Waylivra asupra parametrilor lipidici În cadrul APPROACH, studiul clinic de fază 3 la pacienții cu SCF, Waylivra a redus nivelurile trigliceridelor, colesterolului total, colesterolului non-HDL, apoC-III, apoB-48 și trigliceridelor din chilomicroni, în condiții de repaus alimentar, și a crescut LDL-C, HDL-C și apoB (vezi Tabelul 3).

**Tabelul 3: Valoarea medie inițială și modificarea procentuală a parametrilor lipidici de la momentul inițial la luna a 3-a**

Parametru lipidic (g/l pentru apoC-III, apoB, apoB-48; mmol/l pentru colesterol, trigliceride)	Placebo (N=33)		Volanesorsen 285 mg (N=33)	
	Inițial	% Modificare	Inițial	% Modificare
Trigliceride	24,3	+24%	25,6	-72%
Colesterol total	7,3	+13%	7,6	-39%
LDL-C	0,72	+7%	0,73	+139%
HDL-C	0,43	+5%	0,44	+45%
Non-HDL-C	6,9	+14%	7,1	-45%
ApoC-III	0,29	+6%	0,31	-84%
ApoB	0,69	+2%	0,65	+20%
ApoB-48	0,09	+16%	0,11	-75%
Trigliceride din chilomicroni	20	+38%	22	-77%

#### **Studiul APPROACH (CS6) la pacienții cu SCF**

Studiul APPROACH este un studiu clinic multicentric, dublu-orb, controlat față de placebo, cu durată de 52 de săptămâni, efectuat la 66 de pacienți cu SCF, care a evaluat doza de 285 mg de volanesorsen administrată prin injecție subcutanată (33 pacienți tratați cu volanesorsen, 33 tratați cu placebo).

**Criteriul principal de includere** a fost diagnosticul de SCF (hiperlipoproteinemie de tip 1) în combinație cu un istoric de chilomicronemie evidențiat prin documentarea serului lactescent sau documentarea măsurării TG  $\geq$  880 mg/dl în stare de repaus alimentar. **Diagnosticul de SCF a necesitat documentarea a cel puțin una din următoarele:**

- Homozigot confirmat, heterozigot compus sau heterozigot dublu pentru mutații cunoscute cu pierdere a funcției la genele cauzatoare de Tip 1 (precum LPL, APOC2, GPIHBP1 sau LMF1)
- Activitate plasmatică post-heparină a LPL  $\leq$  20% din normal.

Principalele **criterii de excludere** au fost:

- diabet zaharat nou diagnosticat sau cu hemoglobina glicozilată  $\geq$  9%
- pacienți care urmează tratament cu agoniștii de receptor de GLP-1
- episod de pancreatită acută în ultimele 4 săptămâni anterioare screeningului
- pacienți care au luat Glybera în ultimii 2 ani înainte de screening

Nouăsprezece din cei 33 de pacienți din grupul cu volanesorsen au parcurs 12 luni de tratament de studiu. Treisprezece din acești pacienți au înregistrat ajustare de doză / pauză de tratament în cursul studiului. Din aceștia 13, 5 au înregistrat o pauză de tratament, 5 au înregistrat o ajustare de doză, iar 3 au înregistrat atât o pauză de tratament cât și o ajustare de doză. Vârsta medie a fost de 46 ani (interval 20-75 ani; 5 pacienți  $\geq$  65 ani); 45% au fost bărbați;

80% au fost de rasă albă, 17% au fost asiatici și 3% au fost de alte rase. Indicele mediu de masă corporală a fost de 25 kg/m<sup>2</sup>. Un istoric de pancreatită acută documentată a fost raportat la 76% dintre pacienți și un istoric de diabet a fost raportat la 15% dintre pacienți; 21% dintre pacienți au avut un istoric consemnat de lipemie retiniană și 23% dintre pacienți au avut un istoric consemnat de xantoame eruptive. Vârsta mediană la data diagnosticului a fost de 27 de ani, la 23% constatându-se o lipsă a cunoașterii unei mutații genetice pentru SCF.

La intrarea în studiu, 55% dintre pacienți erau pe tratamente hipolipemiante (48% pe fibrați, 29% pe uleiuri de pește, 20% pe inhibitori ai HMG-CoA reductazei), 27% erau pe medicamente antialgice, 20% erau pe inhibitori de agregare plachetară și 14% erau pe suplimente nutritive. Tratamentele hipolipemiante de fond au rămas neschimbate pe toată durata studiului. Pacienților le-a fost interzisă procedura de plasmafereză timp de 4 săptămâni înainte de screening precum și pe durata studiului; 11% dintre pacienți au primit anterior terapie genetică pentru deficit de lipoprotein lipază (adică alipogen tiparovec), în medie timp de 8 ani înainte de începerea studiului. După o perioadă de run-in cu dietă timp de 6 săptămâni, nivelul mediu al trigliceridelor în repaus alimentar, la momentul inițial, a fost de 2,209 mg/dl (25,0 mmol/l). Respectarea restricțiilor privind dieta și alcoolul a fost întărită prin sesiuni periodice de consiliere pe durata studiului.

Waylivra a condus la o scădere semnificativă statistic a nivelurilor trigliceridelor, comparativ cu placebo, în cadrul obiectivului primar de eficacitate, definit ca modificarea procentuală de la momentul inițial la luna a 3-a a trigliceridelor în condiții de repaus alimentar, în plus față de o incidentă mai scăzută a pancreatitei, pe durata de 52 de săptămâni a tratamentului, într-o analiză posthoc (Tabelul 4).

În cadrul obiectivului primar de eficacitate, diferența de tratament dintre volanesorsen și placebo, reflectată în modificarea procentuală a valorii medii a trigliceridelor în condiții de repaus alimentar, a fost de -94% (95% ÎI: -122%, -67%; p<0,0001), cu o scădere de -77% față de momentul inițial (95% ÎI: -97, -56) la pacienții care au primit volanesorsen și o creștere de 18% față de momentul inițial (95% ÎI: -4, 39) la pacienții care au primit placebo (Tabelul4).

**Tabelul 4: Modificarea medie față de momentul inițial a trigliceridelor în condiții de repaus alimentar în studiul de fază 3, controlat față de placebo, la pacienții cu SCF în luna a 3-a (APPROACH)**

	<b>Placebo (N=33)</b>	<b>Volanesorsen 285 mg (N=33)</b>	<b>Diferență relativă a modificării față de placebo</b>
Modificarea medie procentuală LS (95% ÎI)	+18% (-4, 39)	-77% (-97, -56)	-94%* (-122, -67)
Modificarea medie absolută LS (95% ÎI) mg/dl sau mmol/l	+92 (-301, +486) mg/dl +1 (-3, +5) mmol/l	-1,712 (-2,094, -1.330) mg/dl -19 (-24, -15) mmol/l	-1,804 (-2,306, -1.302) mg/dl -20 (-26, -15) mmol/l

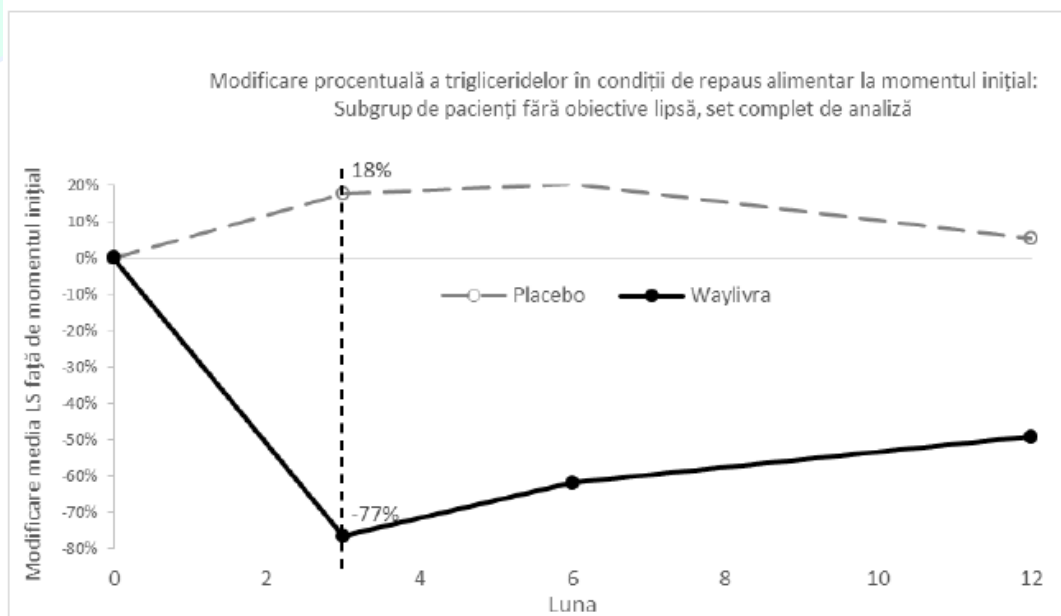
\*valoarea p < 0,0001 (obiectiv primar de eficacitate)

Diferența = Media LS a [modificare % volanesorsen – modificare % placebo] (model ANCOVA)



Instalarea reducerii a fost rapidă, separarea față de placebo fiind observată începând de la 4 săptămâni iar răspunsul maxim fiind înregistrat la 12 săptămâni, o reducere a trigliceridelor semnificativă clinic și statistic fiind menținută pe durata celor 52 săptămâni (Figura 1). Modificarea medie procentuală a trigliceridelor în condiții de repaus alimentar a fost semnificativ diferită între brațul cu volanesorsen și cel cu placebo la 3, 6 și 12 luni; brațul cu volanesorsen a inclus pacienți care nu și-au finalizat administrarea medicamentului dar au revenit pentru evaluare pe durata de 52 săptămâni a studiului. Nu au existat diferențe semnificative în ceea ce privește efectul tratamentului între factorii de stratificare care țin de prezența sau absența concomitentă a acizilor grași omega-3 sau fibrițelor.

**Figura 1: Modificarea medie procentuală LS a trigliceridelor în condiții de repaus alimentar în studiul de fază 3 la pacienții cu SCF (APPROACH)**



Este afișată modificarea medie procentuală LS față de momentul inițial a trigliceridelor în condiții de repaus alimentar, pe baza datelor observate.

Diferența = Media LS a [modificare % volanesorsen – modificare % placebo] (model ANCOVA)

Valoarea p din modelul ANCOVA < 0,0001 în luna a 3-a (obiectiv primar de eficacitate), luna a 6-a și luna a 12-a

Rezultate suplimentare privind eficacitatea în ceea ce privește modificările trigliceridelor sunt prezentate în tabelul 5. Majoritatea pacienților care au primit volanesorsen au înregistrat o scădere semnificativă clinic a trigliceridelor.

**Tabelul 5: Rezultate suplimentare privind modificările trigliceridelor în studiul APPROACH (obiectiv primar în luna a 3-a)**

Parametru în luna a 3-a	Placebo (N=31)	Volanesorsen 285 mg (N=30)
Procentul de pacienți <sup>b</sup> cu trigliceride în condiții de repaus alimentar < 750 mg/dl (8,5 mmol/l)*	10%	77%
Procentul de pacienți <sup>c</sup> cu reducere ≥ 40% a trigliceridelor în condiții de repaus alimentar**	9%	88%

<sup>a</sup> Obiectivul la 3 luni a fost definit ca media rezultatelor evaluării la săptămâna 12 (ziua 78) și săptămâna 13 (ziua 85) în condiții de repaus alimentar. Dacă 1 vizită lipsea, atunci cealaltă vizită a fost utilizată ca obiectiv.

<sup>b</sup> Numitorul pentru calcularea procentului a fost numărul total de pacienți în FAS cu valoarea la momentul inițial a trigliceridelor în condiții de repaus alimentar ≥ 750 mg/dl (sau 8,5 mmol/l) în fiecare grup de tratament.

<sup>c</sup> Numitorul pentru calcularea procentului a fost numărul total de pacienți în fiecare grup de tratament.

\* valoarea p = 0,0001

\*\*valoarea p < 0,0001

Valori p din modelul de regresie logistică având drept factori tratamentul, prezența pancreatitei și prezența concomitentă a acizilor grași omega-3 și/sau fibraților, iar valoarea la momentul inițial a trigliceridelor în condiții de repaus alimentar transformată logaritmic drept covariabilă.

În studiul APPROACH, incidența numerică a pancreatitei la pacienții tratați cu volanesorsen a fost mai mică comparativ cu placebo (3 pacienți și 4 evenimente în grupul de 33 de pacienți cu placebo față de 1 pacient și 1 eveniment în grupul de 33 de pacienți cu volanesorsen). O analiză a pacienților cu istoric de evenimente recurente de pancreatită (≥ 2 evenimente în perioada de 5 ani înainte de ziua 1 de studiu) a indicat o reducere semnificativă a atacurilor de pancreatită la pacienții tratați cu volanesorsen comparativ cu pacienții tratați cu placebo (p=0,0242). În grupul cu volanesorsen, din cei 7 pacienți care au avut 24 atacuri de pancreatită confirmate în perioada premergătoare de 5 ani, niciunul dintre pacienți nu a prezentat un atac de pancreatită în perioada de tratament de 52 săptămâni. În grupul cu placebo, din cei 4 pacienți care au avut 17 atacuri de pancreatită confirmate în perioada premergătoare de 5 ani, 3 pacienți au prezentat 4 atacuri de pancreatită în perioada de tratament de 52 săptămâni.

#### *Extensia de studiu în regim deschis la pacienții cu SCF*

CS7 este un studiu de extensie multicentric, de fază 3, în regim deschis, destinat să evalueze siguranța și eficacitatea dozării și a dozării extinse cu volanesorsen la pacienții cu SCF. Toți pacienții înrolați fie au participat la studiul APPROACH, în studiul CS16, fie au fost noi pacienți cu SCF și au parcurs evaluările de calificare înainte de a primi volanesorsen 285 mg o dată pe săptămână sau cu o frecvență redusă, din motive de siguranță și tolerabilitate determinate în studiul index din care proveneau. Un total de 68 de pacienți au fost tratați în acest studiu, inclusiv 51 de pacienți fără expunere anterioară la tratament, 14 pacienți cărora li se administrase volanesorsen în studiul CS6 și 3 (6%) pacienți cărora li se administrase volanesorsen în studiul CS16. Cincizeci de pacienți au înregistrat o pauză de tratament, 45 au înregistrat o ajustare de doză iar 41 au înregistrat atât o pauză de tratament cât și o ajustare de doză.

Datele din studiul CS7 sunt furnizate în Tabelul 6. Modificarea procentuală a TG în condiții de repaus alimentar de la momentul inițial al studiului index până la luna a 3-a a studiului deschis, pentru pacienții cu APPROACH- și CS16-volanesorsen, a fost de -49,2% și -64,9%, respectiv. Modificarea procentuală a TG în condiții de repaus alimentar de la momentul inițial al studiului index până la luna a 6-a, luna a 12-a și luna a 24-a a studiului deschis, pentru pacienții cu APPROACH -volanesorsen, a fost de -54,8%, -35,1% și respectiv -50,2%.

**Tabelul 6: Rezumatul evoluției trigliceridelor în condiții de repaus alimentar (medie (DS, DSM), mg/dl) în timp în studiul CS7 (N=68)**

Reper de timp	Grupul naiv la tratament (Momentul inițial al studiului deschis <sup>a</sup> , N=51)			APPROACH-volanesorsen (Momentul inițial al studiului index <sup>a</sup> , N=14)			CS16-volanesorsen (Momentul inițial al studiului index <sup>a</sup> , N=3)		
	n	Valoare observată	% modificare de la momentul inițial	n	Valoare observată	% modificare de la momentul inițial	n	Valoare observată	% modificare de la momentul inițial
Moment inițial <sup>a</sup>	51	2341 (1,193, 167)	-	14	2641 (1,228, 328)	-	3	2288 (1,524, 880)	-
Luna 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)	-43,0 (19,7, 11,4)
Luna 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)	-39,9 (34,2, 19,7)
Luna 12	45	1332 (962, 143)	-36,3 (44,2, 6,6)	12	1670 (1,198, 346)	-35,1 (45,6, 13,2)	3	1351 (929, 536)	-41,6 (36,3, 21,0)
Luna 15	34	1328 (976, 167)	-35,6 (48,1, 8,2)	10	1886 (1,219, 386)	-26,5 (57,4, 18,1)	2	1422 (190, 135)	3,4 (23,3, 16,5)
Luna 18	27	1367 (938, 181)	-37,5 (45,6, 8,8)	7	1713 (1,122, 424)	-38,4 (32,2, 12,2)	2	1170 (843, 596)	-24,0 (31,9, 22,6)
Luna 24	21	1331 (873, 190)	-40,5 (47,4, 10,3)	5	1826 (1743, 780)	-50,2 (32,2, 14,4)	2	1198 (1177, 832)	-26,3 (56,0, 39,6)

<sup>a</sup> Valorile la momentul inițial pentru grupul naiv la tratament au fost luate din studiul deschis CS7 iar valorile la momentul inițial pentru grupurile APPROACH-volanesorsen și CS16-volanesorsen au fost luate din studiul index respectiv.

### Rezumatul profilului de siguranță

În studiile clinice la pacienții cu SCF, reacțiile adverse cel mai frecvent raportate în cursul tratamentului au fost scăderea numărului trombocitelor, apărând la 29% dintre pacienți, trombocitopenia, apărând la 21% dintre pacienți și reacțiile la locul de injectare, apărând la 82% din pacienți în cadrul studiilor pivot.

### Trombocitopenie

În studiul pivotal de fază 3 la pacienții cu SCF (studiul APPROACH), au fost observate scăderi confirmate ale numărului trombocitelor sub limita normală ( $140 \times 10^9/l$ ) la 75% din pacienții cu SCF tratați cu volanesorsen și la 24% din pacienții tratați cu placebo; scăderi confirmate sub  $100 \times 10^9/l$  au fost observate la 47% din pacienții tratați cu volanesorsen, comparativ cu niciun pacient tratat cu placebo. În studiul APPROACH, 5 pacienți care au întrerupt

tratamentul datorită numărului trombocitelor au inclus 2 pacienți cu numărul trombocitelor  $< 25 \times 10^9/l$  și 3 cu numărul trombocitelor între  $50 \times 10^9/l$  și  $75 \times 10^9/l$ . De asemenea, în acest studiu s-a raportat că scăderea numărului de trombocite a fost raportată la 11 (33%) pacienți față de 1 (3%), iar trombocitopenia a fost raportată la 4 (12%) pacienți față de zero, în cazul subiecților tratați cu volanesorsen, respectiv cu placebo. În extensia în regim deschis (CS7), scăderile confirmate ale numărului de trombocite până la valori sub cea normală ( $140 \times 10^9/l$ ) au fost observate la 52 (79%) de pacienți în total, inclusiv la 37 (74%) de pacienți din grupul fără expunere anterioară la tratament. Scăderile confirmate până la valori sub  $100 \times 10^9/l$  au fost observate la 33 (50%) de pacienți în total, inclusiv la 24 (48%) de pacienți fără expunere anterioară la tratament.

În extensia în regim deschis, 11 pacienți au întrerupt din cauza trombocitopeniei și a evenimentelor asociate cu trombocitele. Niciunul din acești pacienți nu a prezentat evenimente hemoragice majore și toți s-au recuperat la un număr normal al trombocitelor după întreruperea administrării medicamentului și administrarea de glucocorticoizi acolo unde exista indicație medicală pentru acest lucru. În acest studiu de extensie în regim deschis, scăderea numărului de trombocite a fost raportată la 16 (24%) pacienți și trombocitopenia a fost raportată la 14 (21%) pacienți.

În cazul datelor cumulate din studiul APPROACH și din studiul CS7, scăderea numărului de trombocite a fost raportată la 25 (29%) de pacienți și trombocitopenia a fost raportată la 18 (21%).

#### **4. STATUTUL DE COMPENSARE ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ȘI MAREA BRITANIE**

Solicitantul a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI Volanesorsenum și DC Waylivra este rambursat pentru indicația de la punctul 1.9. în 10 state, membre ale Uniunii Europene (Austria, Danemarca, Franța, Germania, Grecia, Italia, Țările de Jos, Spania, Suedia) și Marea Britanie.

Menționăm faptul că, medicamentul cu DC Waylivra (Volanesorsen), a fost evaluat în Franța, iar HAS prin avizul aprobat la data de 19 februarie 2020, i-a acordat:

- un beneficiu terapeutic important pentru indicația "*Waylivra este indicat ca adjuvant de dietă la pacienții adulți cu sindromul chilomicronemiei familiale confirmat genetic și aflați la risc înalt de pancreatită, la care răspunsul la dietă și tratamentul de scădere a trigliceridelor a fost inadecvat, cu istoric de pancreatită*"
- un beneficiu terapeutic insuficient pentru indicația "*Waylivra este indicat ca adjuvant de dietă la pacienții adulți cu sindromul chilomicronemiei familiale confirmat genetic și aflați la risc înalt de pancreatită, la care răspunsul la dietă și tratamentul de scădere a trigliceridelor a fost inadecvat, fără istoric de pancreatită*"

Totodată, Comisia de Transparență a emis recomandarea ca decizia de a iniția tratamentul cu WAYLIVRA, să fie luată de către o comisie multidisciplinară, având în vedere populația specifică, datele de eficacitate și profilul de siguranță, în special cu privire la riscul de trombocitopenie (trombocitele trebuie monitorizate regulat în cursul tratamentului).

## 5. PUNCTAJUL OBȚINUT

**Tabelul nr. 5. - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi aprobate de către Agenția Europeană a Medicamentului cu statut de medicament orfan sau pentru terapie avansată**

Criteria	Nr. de puncte
1. <i>Tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului. În plus pentru aceste boli nu există nicio metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu semnificativ celor care suferă de această acțiune sau DCI-uri noi aprobate pentru medicamentele pentru terapie avansată</i>	<b>70</b>
2. Solicitantul prezintă pentru medicamentul orfan sau pentru medicamentul pentru terapie avansată unul din următoarele documente: a) <i>autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă;</i> b) <i>evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă;</i> c) <i>autorizarea de folosire în tratamente de ultimă instanță în România pentru medicamentul evaluat pentru indicația depusă;</i> d) <i>avizul de donație eliberat de ANMDMR și dovada asigurării tratamentului cu medicamentul donat pentru o perioadă de minimum 12 luni, pentru indicația depusă, pentru o proporție de minimum 50% din populația eligibilă pentru tratament, conform RCP.</i>	<b>0</b>
<b>TOTAL</b>	<b>70</b>

## 6. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI Volanesorsenum** și **DC Waylivra 285 mg soluție injectabilă în seringă preumplută**, pentru indicația de la punctul 1.9, întrunește punctajul întrunește punctajul de **incluere condiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, Sublista C, Secțiunea C2, P6: Programul național de diagnostic și tratament pentru boli rare și sepsis sever.

Menționăm faptul că deținătorul autorizației de punere pe piață, prin reprezentantul său din România, și-a exprimat intenția de a se angaja într-un mecanism cost-volum sau cost-volum-rezultat, în cazul în care punctajul calculat individual este corespunzător pentru includerea condiționată în Listă.

## 7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI Volanesorsenum și DC Waylivra 285 mg soluție injectabilă în seringă preumplută**, pentru indicația: „Waylivra este indicat ca adjuvant de dietă la pacienții adulți cu sindromul chilomicronemiei familiale (SCF) confirmat genetic și aflați la risc înalt de pancreatită, la care răspunsul la dietă și tratamentul de scădere a trigliceridelor a fost inadecvat”.

### Referințe bibliografice :

1. RCP WAYLIVRA ([https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230505159076/anx\\_159076\\_ro.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230505159076/anx_159076_ro.pdf))
2. EMA Orphan designation (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-14-1249>)
3. EPAR WAYLIVRA ([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))
4. AVIZ HAS ([https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3159930/fr/waylivra-volanesorsen](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3159930/fr/waylivra-volanesorsen))
5. O.M.S. Nr. 861/2014, actualizat.

Raport finalizat la data de 31.05.2023

**Coordonator DETM**  
**Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu**