

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

WAYLIVRA (VOLANESORSEN)

Tratamento da síndrome de quilomicronemia familiar

Avaliação prévia de acordo com o Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

19/03/2024

Waylivra (Volanesorsen)

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 12/03/2024

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Volanesorsen

Nome do medicamento: Waylivra

Apresentação(ões):

Waylivra - 4 Unidades, Solução injetável em seringa pré-cheia, 285 mg/1,5 ml, registo n.º 5795315

Waylivra – 1 unidade, solução injetável e seringa pré-cheia, 285 mg/1,5 ml, registo n.º 5795307

Titular da AIM: Akcea Therapeutics Ireland Limited

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA:

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Waylivra (Volanesorsen) foi sujeito a avaliação prévia para efeitos de financiamento público para tratamento como adjuvante da dieta em doentes adultos com síndrome de quilomicronemia familiar (SQF) geneticamente confirmada e com risco elevado de pancreatite, cuja resposta a dieta e a terapêutica de redução de triglicéridos demonstrou ser inadequada.

Concluiu-se que existe sugestão de que volanesorsen apresenta valor terapêutico acrescentado não quantificável, em relação a terapêutica habitual (restrição marcada de lípidos na dieta, fibratos e/ou ácidos gordos ómega três em dose elevada e estatinas).

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

No âmbito da avaliação económica, do medicamento Waylivra (volanesorsen), procedeu-se à análise de um estudo de custo-efetividade para avaliar os custos e benefícios face ao comparador selecionado na avaliação Farmacoterapêutica.

Dessa análise, foi considerado que o medicamento não é custo-efetivo no contexto Português, tendo sido recomendado pela Comissão de Avaliação de Tecnologias da Saúde (CATS) uma redução substancial do preço.

No seguimento desta recomendação pela CATS, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

A hipertrigliceridemia (HTG) é geralmente definida como uma concentração anormal de triglicerídeos séricos (TG). Pode ser classificada em dois tipos: primário e secundário. A HTG primária ocorre devido a defeitos genéticos que resultam num metabolismo anormal dos TG e inclui a síndrome de hiperquilomicronemia familiar (SQF).

A síndrome de quilomicronemia familiar (SQF) é uma doença genética rara e grave do metabolismo lipídico, admitindo-se uma prevalência de 1-9/1 000 000 (Orphanet). A SQF tem como causa subjacente mais frequente a deficiência ou ausência de lipase da lipoproteína (referida em anglicismo como lipoproteína lipase (LPL)) ou do seu cofactor - a apoproteína CII - ambas herdadas de forma recessiva, e que são essenciais na hidrólise dos TG e quilomicras. Os indivíduos que apresentam mutações em 2 alelos relevantes são homocigotos ou heterocigotos compostos e devem ser definidos como portadores de SQF (Chaudry et al., 2018).

A SQF é caracterizada por triglicerídeos (TG) séricos extremamente elevados (> 750 mg / dL, 8,5 mmol / L) e hiperquilomicronemia. As quilomicras são as partículas lipídicas menos densas e de maior volume, com aproximadamente 1 µm de diâmetro. Estas partículas contêm principalmente TGs e são o principal mecanismo de transporte da gordura alimentar do intestino para o resto do corpo. Os doentes com SQF são um subgrupo muito pequeno entre os indivíduos com HTG. Eles distinguem-se de outros indivíduos com quilomicronemia, pois têm os TG persistentemente elevados > 750 mg / dL [8,5 mmol / L], não têm

causas secundárias (por exemplo, obesidade, diabetes não controlada ou uso excessivo de álcool) e não respondem às terapêuticas redutoras de TG atualmente disponíveis. As quilomicras elevadas podem resultar em manifestações clinicamente significativas, incluindo a redução do fluxo sanguíneo através da microcirculação pancreática, levando a dor abdominal intensa e pancreatite. As elevadas concentrações de TG plasmáticos podem, por sua vez, contribuir para um maior risco de pancreatite aguda e de doença cardiovascular (DCV), tanto diretamente, quanto por se associarem a fatores de risco como obesidade, síndrome metabólica, biomarcadores pró-inflamatórios e pró-trombóticos, e diabetes mellitus tipo 2.

A consequência clínica mais severa da SQF é o aumento do risco para pancreatite recorrente e pancreatite aguda fatal, mas existem outras, nomeadamente a depressão, sendo muitas as implicações a nível pessoal, familiar e social.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O volanesorseno é um oligonucleótido antisense que inibe a formação da apoproteína CIII (um inibidor da LPL). O volanesorseno ao ligar-se seletivamente ao RNA mensageiro (RNAm) da apoproteína CIII origina a sua degradação e, conseqüentemente, diminui a tradução da apoproteína CIII, bem como a inibição da clearance hepática das lipoproteínas ricas em trigliceridos por um mecanismo independente da LPL.

Atualmente, as opções de tratamento são limitadas, e baseiam-se essencialmente em dieta com restrição marcada de lípidos (habitualmente entre 10 e 20 gramas, cerca de um quarto da ingestão normal de um adulto). São habitualmente prescritos medicamentos para reduzir a hipercolesterolemia como fibratos e estatinas e/ou ácidos gordos ómega 3 em dose elevada, mas estas terapêuticas têm um valor limitado. Em casos muito graves, pode ser utilizada plasmaferese que, contudo, não pode ser considerada uma terapêutica habitual. O tratamento pode também incluir vários medicamentos para controlar a dor abdominal e outros sintomas relacionados com a doença, como analgésicos, corticoides, ansiolíticos, e medicamentos para a diabetes.

Adequação das apresentações à posologia¹

Não aplicável.

Horizonte temporal¹

Terapêutica para toda a vida, já que é para a síndrome de quilomicronemia familiar (SQF) geneticamente confirmada.

Identificação da população e critérios de utilização do medicamento¹

Em Portugal, faltam dados publicados sobre a epidemiologia da SQF. Com base numa prevalência global de 1 a 2 por milhão de pessoas (Fredrickson et al., 1978), o número estimado de pessoas com SQF em Portugal será de aproximadamente 10 a 21 pessoas (INE, 2019).

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Avaliou-se o benefício adicional de volanesorsen “*como adjuvante da dieta em doentes adultos com síndrome de quilomicronemia familiar (SQF) geneticamente confirmada e com risco elevado de pancreatite, cuja resposta a dieta e a terapêutica de redução de triglicédeos demonstrou ser inadequada*”.

A Tabela 1 mostra as sub-populações e os comparadores selecionados.

Tabela 1: Sub-populações e comparadores selecionados

População	Intervenção	Comparador
<ul style="list-style-type: none">Doentes adultos com síndrome de quilomicronemia familiar (SQF) geneticamente confirmada e com risco elevado de pancreatite, cuja resposta a dieta e a terapêutica de redução de triglicédeos demonstrou ser inadequada	<ul style="list-style-type: none">Volanesorsen ± terapêutica habitual	<ul style="list-style-type: none">Terapêutica habitual

A terapêutica habitual inclui dieta com restrição marcada de lípidos (10 a 20 g/dia), fibratos e/ou ácidos gordos ómega 3 em dose elevada e Estatinas

Termos de comparação

Tabela 2: termos de comparação

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	A dose inicial recomendada é de 285 mg em 1,5 ml administrados por injeção subcutânea uma vez por semana durante 3 meses. Após 3 meses, a frequência da dose deve ser reduzida para 285 mg de 2 em 2 semanas.
	Medicamento comparador	Terapêutica habitual (dieta com restrição marcada de lípidos [10 a 20 g/dia], fibratos, ácidos gordos ómega 3 em dose elevada, estatinas)

4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

As medidas de avaliação de benefício e dano (*medidas de resultado*) definidas encontram-se na Tabela 3. Estas *medidas de resultado* foram classificadas por grau de importância em “críticos” e “importantes mas não críticos”.

Tabela 3: Medida de resultados e classificação da sua importância

Medidas de resultado	Pontuação	Classificação da importância
Mortalidade global	9	Crítica
Mortalidade cardiovascular	9	Crítica
Mortalidade por pancreatite aguda	9	Crítica
Qualidade de vida	9	Crítica
Eventos cardiovasculares não fatais	8	Crítica
Incidência de pancreatite aguda	9	Crítica
Manifestações clínicas da hipertrigliceridemia/ hiperquilomicronemia (eg, xantomas, dores abdominais)	6	Importante

Níveis de triglicéridos e quilomicra	6	Importante
Eventos adversos	5	Importante
Eventos adversos graves	8	Crítica
Taxa de abandono da terapêutica por eventos adversos	8	Crítica

5. Descrição dos estudos avaliados

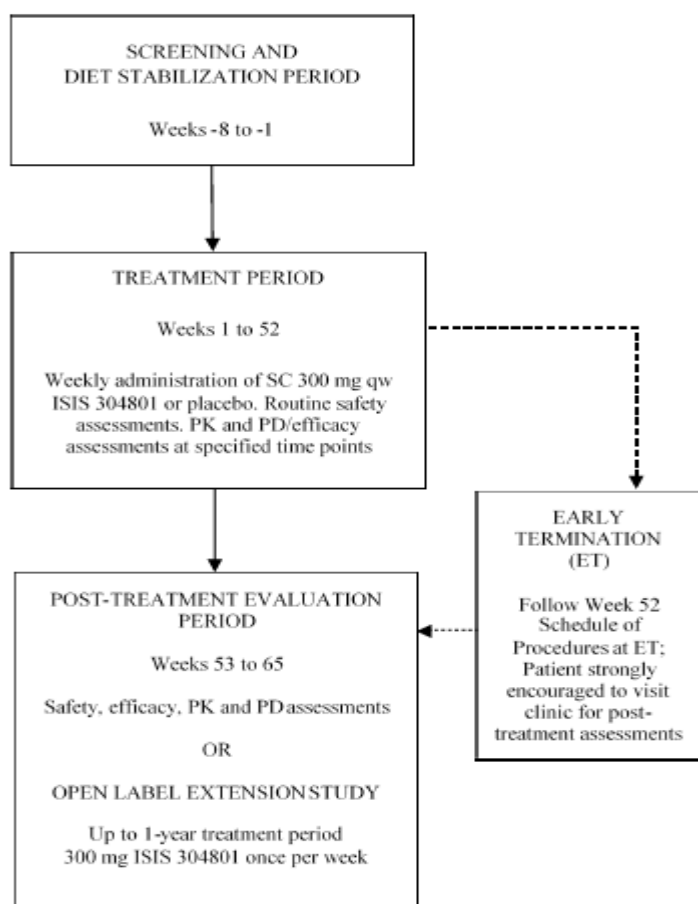
Estudo APPROACH (ISIS 304801-CS6)²

Desenho de estudo

O estudo APPROACH (ISIS 304801-CS6)² foi um estudo multicêntrico, que teve lugar em 40 centros de 12 países (Portugal não participou), de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, com a duração de 52 semanas, que incluiu 66 doentes adultos, com a síndrome de quilomicronémia familiar, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem volanesorsen, na dose de 300 mg por via subcutânea uma vez por semana (n= 33), ou placebo (n= 33), e avaliou a variação no nível de triglicéridos, entre o basal e o mês 3.

O desenho do estudo APPROACH (ISIS 304801-CS6) está representado na Figura 1.

Figura 1: Desenho do estudo APPROACH (ISIS 304801-CS6)



Fonte: Extraído de referência 2

Crítérios de inclusão e exclusão

O estudo incluiu doentes adultos, com história de quilomicronémia por documentação de um soro lactescente (com uma camada superficial cremosa após ultracentrifugação) ou documentação de níveis de triglicéridos em jejum superior ou igual a 880 mg/dL, com um diagnóstico de síndrome de quilomicronémia familiar (hiperlipoproteinémia de tipo 1) diagnosticada por, pelo menos, um dos seguintes critérios: homozigotia confirmada, heterozigotia composta, ou dupla heterozigotia para mutações de perda de função conhecidas no genes causadores de tipo 1 (tais como LPL, APOC2, GPIHBP1, ou LMF1); atividade LPL plasmática pós heparina inferior ou igual a 20% do normal.

Para serem incluídos os doentes tinham de apresentar triglicéridos em jejum igual ou superior a 750 mg/dL, terem uma história de pancreatite, e aceitarem seguir uma dieta com 20 gramas ou menos por dia. O protocolo previa a inclusão de doentes sem história de pancreatite até ao limite de 28% dos doentes incluídos.

Aleatorização e alocação aos braços de tratamento

Os doentes foram aleatorizados na relação de 1:1, para volanesorsen ou placebo, através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de aleatorização único na altura da aleatorização.

A aleatorização foi estratificada por história prévia de pancreatite aguda (sim vs não) e prescrição concomitante de fibratos e/ou ácidos gordos ómega 3 (sim vs não). O estudo teve em dupla ocultação. O braço a que os doentes estavam alocados era oculto para promotor, doentes, investigadores e monitores até à semana 52. De forma a manter a ocultação, promotor, doentes, investigadores e monitores não tiveram acesso aos resultados dos perfis lipídicos.

Procedimentos

Aos doentes potencialmente elegíveis, foi solicitado que ingerissem uma dieta com menos de 20 gramas por dia de lípidos. Após um período de estabilização de 6 semanas, os doentes que apresentavam níveis de triglicéridos de 750 mg/dL ou superior foram aleatorizados, na relação de 1:1, para volanesorsen 300 mg por via subcutânea por semana, ou placebo, durante 52 semanas. Foi permitida uma redução da dose para 300 mg cada duas semanas no caso de toxicidade inaceitável.

Foram registados como eventos de segurança, episódios de pancreatite aguda, eventos cardiovasculares major, reações cutâneas no local da injeção, reações de tipo gripal, e reduções de plaquetas. Os doentes fizeram um registo diário de sintomas, tendo esse registo sido avaliado em todas as visitas. Os questionários de qualidade de vida foram aplicados nas semanas 1, 13, 26, e 52.

Os procedimentos realizados durante o estudo estão descritos na Tabela 4.

Tabela 4: Procedimentos ao longo do estudo

Study Period	Screen/Run In ^a	Baseline Visit	Treatment Period																								Post Treatment Follow-up		
	-8 to -2	-2 to -1	Wk 1	Wk 4	Wk 6	Wk 8	Wk 10	Primary Endpoint		Wk 15 & 17	Wk 19	Wk 21 & 23	Month 6		Wk 28 & 30	Wk 32	Wk 34 & 36	Wk 38	Wk 40 & 42	Wk 44	Wk 46 & 48	Month 12		Wk 54 & 56	Wk 58	Wk 65			
Study Week	-8 to -2	-2 to -1	1	22	36	50	64	78	85	99 & 113	127	141 & 155	169	176	190 & 204	218	232 & 246	260	274 & 288	302	316 & 330	344	358	372 & 386	400	449			
Study Day	-56 to -15	-14 to -7	1	22	36	50	64	78	85	99 & 113	127	141 & 155	169	176	190 & 204	218	232 & 246	260	274 & 288	302	316 & 330	344	358	372 & 386	400	449			
Visit Window +/- Days	0	0	0	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	7	7			
Informed Consent	X																												
Outpatient Visit	X	X	X	X ^b	X ^b	X ^b	X ^b	X ^b	X ^b	X ^b	X ^b	X ^b	X ^b	X ^b	X ^b	X ^b	X ^b	X ^b	X ^b	X ^b	X ^b	X ^b	X ^b	X ^b	X ^b	X ^b			
Inclusion/Exclusion Criteria	X	X																											
Medical History ^c	X																												
Vital Signs (+ body weight)	X ^d	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Physical Examination	X		X					X	X					X			X						X			X			
12-lead ECG (triplicate)	X							X						X			X						X			X			
Echocardiogram		X												X ^e									X ^e			X			
Urinalysis ^d	X ^e	X	X ^e	X	X			X ^e	X				X ^e				X ^e						X ^e		X	X ^e			
Fundus Photography		X																								X ^e			
MRI liver and spleen		X																								X ^e			
Genetic testing for FCS diagnosis (if not available in medical history) ^f		X																								X ^e			
Postheparin Lipoprotein Lipase (mass/activity)		X																											
Postprandial Assessments ^f		X																											

Fonte: Extraído de referência 2

Study Period	Screen/Run In ^a	Baseline Visit	Treatment Period																								Post Treatment Follow-up		
Study Week	-8 to -2	-2 to -1	Wk 1	Wk 4	Wk 6	Wk 8	Wk 10	Primary Endpoint		Wk 15 & 17	Wk 19	Wk 21 & 23	Month 6		Wk 28 & 30	Wk 32	Wk 34 & 36	Wk 38	Wk 40 & 42	Wk 44	Wk 46 & 48	Month 12		Wk 54 & 56	Wk 58	Wk 65			
Study Day	-56 to -15	-14 to -7	1	22	36	50	64	78	85	99 & 113	127	141 & 155	169	176	190 & 204	218	232 & 246	260	274 & 288	302	316 & 330	344	358	372 & 386	400	449			
Visit Window+/- Days	0	0	0	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	7	7		
Chemistry Panel	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
CBC with Differential ^b	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Serum Lipid Panel	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Coagulation (aPTT, PT, INR)	X					X		X					X					X					X						
Hepatitis B, C, HIV	X																												
HbA1c	X		X					X					X				X						X			X			
hsCRP			X					X					X				X						X			X			
Sedimentation Rate			X					X					X				X						X			X			
Complement (C5a, Bb)			X					X					X				X						X			X			
Treponin I ^b	X		X					X					X				X						X			X			
Plasma PK - ISIS 304801			X	X		X		X		X			X		X		X		X		X		X		X		X		
ISIS 304801 Antibodies			X	X		X		X		X			X		X		X		X		X		X		X		X		
FSH (women only, if applicable)	X																												
Serum Pregnancy Test ^c	X	X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X	X		
Archived Serum & Plasma Samples ^d			X					X					X										X			X			

Fonte: Extraído de referência 2

Study Period	Screen/Run In ^a	Baseline Visit	Treatment Period																								Post Treatment Follow-up		
Study Week	-8 to -2	-2 to -1	Wk 1	Wk 4	Wk 6	Wk 8	Wk 10	Primary Endpoint		Wk 15 & 17	Wk 19	Wk 21 & 23	Month 6		Wk 28 & 30	Wk 32	Wk 34 & 36	Wk 38	Wk 40 & 42	Wk 44	Wk 46 & 48	Month 12		Wk 54 & 56	Wk 58	Wk 65			
Study Day	-56 to -15	-14 to -7	1	22	36	50	64	78	85	99 & 113	127	141 & 155	169	176	190 & 204	218	232 & 246	260	274 & 288	302	316 & 330	344	358	372 & 386	400	449			
Visit Window+/- Days	0	0	0	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	7	7		
Archived blood sample for potential gene sequencing related to hypertriglyceridemia ^a		X																											
Weekly Study Drug: SC Injection			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Symptom Diary (weekly)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Quality of Life Assessment(s)			X					X					X										X			X			
Diet/Alcohol Counseling ^b	X	X	X	X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X	X		
Adverse Events	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Concomitant Medication	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		

Fonte: Extraído de referência 2

Medidas de resultado

A medida de eficácia primária foi a variação nos níveis de triglicéridos, entre o basal e o fim do mês três (média dos valores nas semanas 12 e 13).

Nove medidas de eficácia secundária foram especificadas, e foi definida uma ordem hierárquica de análise. As quatro primeiras medidas de eficácia secundárias foram a taxa de resposta ao tratamento (definida como a proporção de doentes com triglicéridos inferiores a 750 mg/dL no mês 3); a variação

nos níveis de triglicéridos, entre o basal e o fim do mês seis; a variação nos níveis de triglicéridos, entre o basal e o fim do mês doze; e a intensidade máxima média de dor abdominal durante o período de tratamento.

As medidas de eficácia exploratórias incluíram qualidade de vida (EQ-5D e SF-36).

Análise estatística

As análises de eficácia foram realizadas na população Full Analysis Set (FAS), que incluiu todos os doentes aleatorizados, avaliados pelo tratamento ao qual foram alocados, e que receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo. As análises de segurança foram realizadas na população de segurança que incluiu todos os doentes aleatorizados que receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo.

Estimou-se que seria necessário incluir 44 doentes (22 doentes por grupo de tratamento), para detetar uma diferença de 50% entre grupos de tratamento nos níveis de triglicéridos, com um poder de 80%, a um nível de significância bilateral de 0,01, assumindo uma redução de 60% no grupo volanesorsen e uma redução de 10% no grupo placebo. O TAIM previu incluir 70 doentes.

O estudo teve uma análise interina e uma análise final. A análise interina estava planeada quando tivessem ocorrido 318 eventos (60% de maturidade) 'sobrevivência global' na comparação do braço 1 com o braço 3, e 318 eventos (60% de maturidade) 'sobrevivência global' na comparação do braço 2 com o braço 3. Esta análise interina foi considerada a análise final para a comparação do braço 2 com o braço 3.

Para controlar o erro global de tipo I para 0,05, foi utilizado um procedimento de testes múltiplos (MTP) hierarquizados, usando a seguinte sequência: 1- variação percentual no nível de triglicéridos entre o basal e o mês 3; 2- taxa de resposta ao tratamento (definida como a proporção de doentes com triglicéridos inferiores a 750 mg/dL no mês 3); 3- variação nos níveis de triglicéridos, entre o basal e o fim do mês seis; 4- a variação nos níveis de triglicéridos, entre o basal e o fim do mês doze; 5- intensidade máxima média de dor abdominal durante o período de tratamento; 6- percentagem de variação na área sob a curva dos níveis de triglicéridos pós prandiais; 7- taxa de resposta ao tratamento (definida como uma redução igual ou superior a 40% nos níveis de triglicéridos em jejum; 8- variação absoluta no nível

de triglicéridos em jejum entre o basal e o mês 3; 9- frequência de um evento composto de pancreatite aguda e dor abdominal durante o período de tratamento; 10- variação entre o basal e a semana 52 no volume hepático. Se a análise da primeira medida de efeito mostrasse significado estatístico, seria testada a segunda medida, e por daí em diante.

Na análise primária o TAIM considerou que não houve dados em falta, uma vez que todos os doentes tinham níveis de triglicéridos medidos na semana 12 ou 13, e 76% dos doentes tinham níveis de triglicéridos medidos nas duas visitas. De salientar, que, de acordo com o protocolo, os níveis de triglicéridos no mês 3, era media dos valores nas semanas 12 e 13.

Resultados

O estudo teve lugar em 40 centros de 12 países (Portugal não participou), tendo-se iniciado a 27 de Agosto de 2014 e com data de corte de 18 de Janeiro de 2017.

Fluxo de doentes

O estudo APPROACH (ISIS 304801-CS6)² incluiu 66 doentes, dos quais 33 alocados ao grupo volanesorsen e 34 alocados ao grupo placebo. Um doente no grupo placebo não recebeu a medicação de estudo, por a informação de estratificação ter sido introduzida incorretamente no sistema IXRS, e não foi incluído nas análises de eficácia.

Durante as 52 semanas de estudo, descontinuaram tratamento 14 doentes (42%) no grupo volanesorsen (2 doentes [6%] antes da semana 13; 7 doentes [21%] na semana 13 ou seguintes e antes da semana 26; e 5 doentes [15%] após a semana 26), e 1 doente (6%) no grupo placebo. A causa mais frequente de descontinuação de volanesorsen foi eventos adversos (9 doentes [27%]).

Estes dados são apresentados na Tabela 5.

Tabela 5: Fluxo de doentes

Disposition	Placebo n (%)	Volanesorsen 300 mg n (%)	All Patients n (%)
Patients Screened			130
Screen Failures			63
Patients Randomized	34	33	67
Patients Dosed	33 (97.1)	33 (100.0)	66 (98.5)
Patients Who Completed the Study Treatment	32 (94.1)	19 (57.6) ^a	51 (76.1)
Patients Who Terminated from the Study Treatment	2 (5.9)	14 (42.4)	16 (23.9)
Before Week 13	1 (2.9)	2 (6.1)	3 (4.5)
After/On Week 13 and Prior to Week 26	1 (2.9)	7 (21.2)	8 (11.9)
After Week 26	0 (0.0)	5 (15.2)	5 (7.5)
Main Reason for Termination			
Investigator judgment	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (1.5)
Voluntary withdrawal	1 (2.9)	4 (12.1)	5 (7.5)
Adverse event or SAE	0 (0.0)	9 (27.3)	9 (13.4)
Other	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (1.5)
Patients Who Entered the Post-Treatment Follow-up	29 (85.3)	29 (87.9)	58 (86.6)
Completed the Post-Treatment Follow-up	4 (11.8)	10 (30.3)	14 (20.9)
Terminated from the Post-Treatment Follow-up	16 (47.1)	14 (42.4)	30 (44.8)
Main Reason for Termination			
Voluntary withdrawal	0 (0.0)	6 (18.2)	6 (9.0)
Other	1 (2.9)	2 (6.1)	3 (4.5)
Open label extension	15 (44.1)	6 (18.2)	21 (31.3)
Patients Who Enrolled Over to the Open-Label Extension study	19 (55.9)	10 (30.3)	29 (43.2)

Note: All the percentages are calculated with randomized patients of the treatment or overall as denominators.

^a 13 of 19 patients had dose adjustment/pause on the study and the other 6 patients completed the study without any dose adjustment/pause.

Fonte: Extraído de referência 2

Características basais dos doentes

A idade média era de 46 anos, e 7,6% tinha mais de 65 anos. A maioria dos doentes era de raça branca (80,3%) ou asiática (16,7%). Observaram diferenças significativas nas características demográficas e clínicas entre grupos de tratamento: no grupo placebo, mais doentes eram do sexo feminino (57,6% vs 51,5%), raça branca (87,9% vs 72,7%), eram dos EUA (42,4% vs 33,3%), e mutação genética LPL (96,0%

vs 68,0%). Mais doentes no grupo volanesorsen apresentavam mutação genética GPIHBP1 (20,0% vs 8,0%), e LMF1 (8,0% vs 0,0%).

As características demográficas e clínicas das populações incluídas no estudo APPROACH (ISIS 304801-CS6) por grupo de tratamento encontram-se nas Tabelas 6.

Tabela 6: Características das populações

Demographic Characteristics Category/Statistic	Placebo (N = 33)	Volanesorsen 300 mg (N = 33)	All Patients (N = 66)
Age at Informed Consent (year)			
n	33	33	66
Mean (SD, SEM)	46 (14, 2)	47 (13, 2)	46 (13, 2)
Median (P25, P75)	48 (37, 55)	48 (39, 56)	48 (39, 56)
Minimum, Maximum	20, 68	22, 75	20, 75
Mean 95% CI	41, 50	42, 52	43, 49
Age Group - n (%)			
Age <65 years old	31 (93.9)	30 (90.9)	61 (92.4)
Age ≥65 years old	2 (6.1)	3 (9.1)	5 (7.6)
Sex - n (%)			
Female	19 (57.6)	17 (51.5)	36 (54.5)
Male	14 (42.4)	16 (48.5)	30 (45.5)
Ethnicity - n (%)			
Hispanic or Latino	7 (21.2)	7 (21.2)	14 (21.2)
Not Hispanic or Latino	26 (78.8)	26 (78.8)	52 (78.8)
Race - n (%)			
White	29 (87.9)	24 (72.7)	53 (80.3)
Asian	4 (12.1)	7 (21.2)	11 (16.7)
Other Race	0 (0.0)	2 (6.1)	2 (3.0)
Geographic Location - n (%)			
Europe	18 (54.5)	18 (54.5)	36 (54.5)
North America	14 (42.4)	11 (33.3)	25 (37.9)
Other	1 (3.0)	4 (12.1)	5 (7.6)
BMI (kg/m²)			
n	33	33	66
Mean (SD, SEM)	24.1 (4.7, 0.8)	25.9 (6.5, 1.1)	25.0 (5.7, 0.7)
Median (P25, P75)	23.3 (21.6, 26.4)	25.0 (20.6, 30.6)	23.6 (21.4, 28.4)
Minimum, Maximum	16.5, 38.6	14.9, 46.6	14.9, 46.6
Mean 95% CI	22.4, 25.7	23.6, 28.2	23.6, 26.4
Confirmation for Type 1 Phenotype Based on Genetic Sequencing Results - n (%)			
LPL	25 (75.8)	25 (75.8)	50 (75.8)
APOA5	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
GPIHBP1	2 (8.0)	5 (20.0)	7 (14.0)
LMF1	0 (0.0)	2 (8.0)	2 (4.0)
APOC2	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (2.0)
Post Heparin Plasma LPL Activity ≤20% of Normal Based on Lab Results - n (%)			
Yes	18 (54.5)	18 (54.5)	36 (54.5)
No	11 (33.3)	10 (30.3)	21 (31.8)
Missing	4 (12.1)	5 (15.2)	9 (13.6)

Fonte: Extraído de referência 2

Mais doentes no grupo placebo apresentavam um diagnóstico prévio de síndrome de quilomicronemia familiar (87,9% vs 60,6%), mutações de perda de função conhecidas nos genes causadores de tipo 1 (66,7% vs 48,5%), lipemia retinalis (27,3% vs 15,2%), xantomas eruptivos (27,3% vs 18,2%), e pancreatite aguda prévia (78,8% vs 72,7%).

Mais doentes no grupo volanesorsen tinham recebido previamente fibratos (51,5% vs 45,5%) e estatinas (27,3% vs 12,1%). O tratamento hipolipemiante prévio é apresentado na Tabela 7.

Tabela 7: Terapêutica hipolipemiante prévia

ATC Class Generic Name ^a	Placebo (N = 33) n (%)	Volanesorsen 300 mg (N = 33) n (%)	All Patients (N = 66) n (%)
Fibrates	15 (45.5)	17 (51.5)	32 (48.5)
Fenofibrate	11 (33.3)	9 (27.3)	20 (30.3)
Gemfibrozil	3 (9.1)	3 (9.1)	6 (9.1)
Ciprofibrate	0 (0.0)	4 (12.1)	4 (6.1)
Bezafibrate	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (1.5)
Clofibrate	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
Fibrates	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (1.5)
HMG-CoA reductase inhibitors	4 (12.1)	9 (27.3)	13 (19.7)
Atorvastatin	0 (0.0)	5 (15.2)	5 (7.6)
Rosuvastatin	2 (6.1)	2 (6.1)	4 (6.1)
Rosuvastatin calcium	2 (6.1)	1 (3.0)	3 (4.5)
Atorvastatin calcium	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (1.5)
Pravastatin	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (1.5)
Other lipid modifying agents	9 (27.3)	10 (30.3)	19 (28.8)
Omega-3-acid ethyl ester	5 (15.2)	5 (15.2)	10 (15.2)
Fish oil	1 (3.0)	3 (9.1)	4 (6.1)
Epacaps/06852001/	2 (6.1)	1 (3.0)	3 (4.5)
Omega-3 triglycerides	1 (3.0)	1 (3.0)	2 (3.0)
HMG-CoA reductase inhibitors in combination with other lipid modifying agents	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (1.5)
Inegy	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (1.5)

Note: Medications that started prior to the first dose of study medication regardless whether continued while on treatment or not are included

Fonte: Extraído de referência 2

Waylivra (Volanesorsen)

Não se observaram diferenças significativas entre grupos de tratamento, em relação aos valores dos lípidos basais (triglicéridos, apolipoproteína B-48, quilomicra, apolipoproteína C-III, apolipoproteína B, colesterol não HDL, colesterol HDL, VLDL, LDL).

Eficácia

Variação percentual dos triglicéridos ao mês 3

Os níveis de triglicéridos eram de 2152 mg/dL (intervalo 631-5475) no grupo placebo, e 2267 mg/dL (intervalo 347-5660) no grupo volanesorsen. Entre o basal e o mês 3, os níveis de triglicéridos aumentaram no grupo placebo de 2152 mg/dL para 2367 mg/dL (variação percentual: 17,6; IC95% -4,0 a 39,3), e diminuíram no grupo volanesorsen de 2267 mg/dL para 590 mg/dL (variação percentual: -76,5; IC95% -97,4 a -55,5), com uma diferença entre grupos de -94,1% (IC95% -121,7 a -66,6; $p < 0,0001$).

Estes dados são apresentados na Tabela 8.

Tabela 8: Variação percentual dos triglicéridos ao mês 3

Analysis Endpoint	Statistic	Placebo (N = 33)	Volanesorsen 300 mg (N = 33)
	n	33	33
Baseline (mg/dL) ^a	Mean (SD)	2152 (1153)	2267 (1259)
Month 3 (mg/dL) ^b	Mean (SD)	2367 (1315)	590 (497)
% Change from Baseline ^c	LS Mean (95% CI)	17.6 (-4.0, 39.2)	-76.5 (-97.4, -55.5)
Treatment Comparison of % Change vs Placebo^c			
Relative Difference in % Change		-94.1	
95% CI		(-121.7, -66.6)	
p-value		< 0.0001	

Fonte: Extraído de referência 2

Taxa de resposta ao tratamento (proporção de doentes com triglicéridos inferior a 750 mg/dL no mês 3)

Do total, 23/33 doentes (76,7%) no grupo volanesorsen e 3/33 doentes (9,7%) no grupo placebo, tiveram uma resposta ao tratamento, definida com triglicéridos inferiores a 750 mg/dL no mês 3, na população que basalmente apresentava triglicéridos superiores a 750 mg/dL (razão de chances 186,16 (IC95% 12,9 a NA; p= 0,0001).

Variação percentual dos triglicéridos ao mês 6

Os níveis de triglicéridos eram de 2152 mg/dL (intervalo 631-5475) no grupo placebo, e 2267 mg/dL (intervalo 347-5660) no grupo volanesorsen. Entre o basal e o mês 6, os níveis de triglicéridos aumentaram no grupo placebo de 2152 mg/dL para 2423 mg/dL (variação percentual: 25,3; IC95% 4,1 a 46,5), e diminuíram no grupo volanesorsen de 2267 mg/dL para 815 mg/dL (variação percentual: -52,5; IC95% -82,0 a -22,9), com uma diferença entre grupos de -77,8% (IC95% -106,4 a -49,1; p<0,0001).

Variação percentual dos triglicéridos ao mês 12

Os níveis de triglicéridos eram de 2152 mg/dL (intervalo 631-5475) no grupo placebo, e 2267 mg/dL (intervalo 347-5660) no grupo volanesorsen. Entre o basal e o mês 12, os níveis de triglicéridos aumentaram no grupo placebo de 2152 mg/dL para 2307 mg/dL (variação percentual: 8,9; IC95% -19,7 a 35,7), e diminuíram no grupo volanesorsen de 2267 mg/dL para 1178 mg/dL (variação percentual: -40,2; IC95% -86,1 a 5,7), com uma diferença entre grupos de -49,1% (IC95% -94,7 a -3,5; p= 0,0347).

Intensidade máxima média de dor abdominal durante o período de tratamento

A intensidade máxima média de dor abdominal durante o período de tratamento, foi de 0,36 (IC95% 0,08 a 0,64) no grupo placebo, e de 0,38 (IC95% 0,09 a 0,68) no grupo volanesorsen (p= 0,8959).

Percentagem de variação na área sob a curva (0-9 h) dos níveis de triglicéridos pós prandiais

A área sob a curva dos níveis de triglicéridos pós prandiais, entre o basal e o período de tratamento, aumentou de 219,6 mmol*h/L (IC95% 155,6 a 283,5) para 289,6 mmol*h/L (IC95% 207,2 a 372,0) no grupo placebo (uma variação de 29,9; IC95% -11,0 a 70,9), e diminuiu de 306,5 mmol*h/L (IC95% 221,9 a 391,1) para 69,0 (IC95% 44,9 a 92,9) no grupo volanesorsen (uma variação de -76,6; IC95% -82,5 a -70,6), uma diferença entre grupos de tratamento de -91,1 mmol*h/L (IC95% -131,5 a -50,6; p nominal= 0,0002).

Taxa de resposta ao tratamento (redução igual ou superior a 40% nos níveis de triglicéridos em jejum)

Aos 3 meses, observou-se uma resposta ao tratamento (definida como uma redução igual ou superior a 40% nos níveis de triglicéridos em jejum) em 29 doentes (88%) no grupo volanesorsen e em 3 doentes (9%) no grupo placebo (p nominal <0,0001).

Variação absoluta no nível de triglicéridos em jejum entre o basal e o mês 3

Os níveis de triglicéridos eram de 2152 mg/dL (intervalo 631-5475) no grupo placebo, e 2267 mg/dL (intervalo 347-5660) no grupo volanesorsen. Entre o basal e o mês 3, os níveis de triglicéridos aumentaram no grupo placebo de 2152 mg/dL para 2367 mg/dL (variação: 92; IC95% -301 a 486), e diminuiram no grupo volanesorsen de 2267 mg/dL para 590 mg/dL (variação: -1712; IC95% -2094 a -1330), com uma diferença entre grupos de -1804 mg/dL (IC95% -2306 a -1302; p nominal<0,0001).

Frequência de um evento composto de pancreatite aguda e dor abdominal durante o período de tratamento

Durante o período do estudo, 13 doentes (39,4%) no grupo placebo, e 12 doentes (36,4%) no grupo volanesorsen tiveram episódios de pancreatite aguda ou dor abdominal moderada a severa. A incidência de pancreatite aguda ou dor abdominal foi de 2,04 eventos (IC95% 0,52 a 3,56) por doente

por ano no grupo placebo, e 2,73 eventos (IC95% 0,40 a 5,06) por doente por ano no grupo volanesorsen (p nominal = 0,6131).

Durante o período de tratamento, ocorreram 3 episódios de pancreatite aguda (9,1%) no grupo placebo, e 1 episódio de pancreatite aguda (3,0%) no grupo volanesorsen (razão de chances 3,20; IC95% 0,24 a 173,1; p nominal= 0,6132).

Varição entre o basal e a semana 52 no volume hepático

O volume hepático médio variou, entre o basal e a semana 52, de 2063 cm³ para 2183 cm³ no grupo volanesorsen (diferença: 113 cm³; IC95% -43 a 269), e de 1959 cm³ para 1965 cm³ no grupo placebo (diferença: -25 cm³; IC95% -150 a 100). O valor normal é 1504±407 cm³. Não se observou uma diferença com significado estatístico entre grupos de tratamento, na variação do volume hepático entre o basal e a semana 52 (diferença entre grupos: 138; IC95% -36 a 312; p nominal =0,1206).

Xantomas eruptivos

Nenhum dos doentes no grupo volanesorsen apresentou, basalmente ou durante o período de tratamento, xantomas eruptivos; no grupo placebo um doente apresentou basalmente um xantoma eruptivo, e um doente apresentou durante o período de tratamento um xantoma eruptivo.

Lipemia retinalis

Lipemia retinalis foi observada, basalmente, em 10 doentes (35%) no grupo volanesorsen e em 6 doentes (22%) no grupo placebo. Às 52 semanas, foi observada melhoria na lipemia retinalis em 9/10 doentes (90%) no grupo volanesorsen e em 4/6 doentes (67%) no grupo placebo.

Qualidade de vida

Foram utilizados dois instrumentos de avaliação da qualidade de vida (SF-36 e EQ-5D). Não se observaram diferenças com significado estatístico entre grupos de tratamento (Tabelas 9 e 10).

Tabela 9: Qualidade de vida avaliada pelo SF-36

Weighted Scores Mean (SD)	Baseline		3 months		6 months		12 months	
	Placebo	Volanesorsen	Placebo	Volanesorsen	Placebo	Volanesorsen	Placebo	Volanesorsen
Physical functioning	55.63 (3.90)	55.63 (3.61)	53.77 (8.00)	52.50 (8.37)	53.55 (8.69)	51.63 (8.03)	53.36 (5.98)	51.12 (8.09)
Role functioning	53.88 (4.23)	52.48 (7.07)	52.39 (7.48)	51.69 (8.56)	53.04 (7.00)	50.03 (8.77)	50.22 (8.57)	48.04 (11.02)
Pain	55.53 (6.88)	55.08 (12.42)	55.33 (9.07)	53.49 (9.56)	56.14 (6.86)	52.18 (10.33)	55.18 (8.80)	53.63 (10.93)
General health	49.46 (9.72)	51.18 (11.23)	51.14 (10.49)	50.10 (9.94)	51.33 (9.76)	50.09 (10.38)	49.29 (9.64)	49.21 (10.26)
Vitality	57.06 (7.85)	55.07 (11.44)	56.59 (9.74)	55.27 (9.18)	55.57 (8.31)	54.28 (10.32)	55.97 (7.06)	56.27 (9.37)
Social functioning	53.87 (5.07)	51.70 (8.66)	52.80 (8.29)	51.66 (7.98)	53.37 (7.68)	48.84 (10.84)	52.33 (7.26)	49.67 (9.23)
Emotional functioning	53.76 (4.38)	52.98 (7.11)	51.71 (7.77)	52.11 (7.26)	51.96 (8.47)	49.81 (7.90)	51.42 (8.08)	50.64 (11.62)
Mental health	53.18 (7.70)	52.39 (9.97)	53.65 (9.54)	52.00 (8.43)	53.05 (9.44)	50.64 (9.02)	54.08 (8.58)	51.95 (10.30)

Fonte: Extraído de referência 2

Tabela 10: Qualidade de vida avaliada pelo EQ-5D

Dimensions Mean (SD)	Baseline		3 months		6 months		12 months	
	Placebo	Volanesorsen	Placebo	Volanesorsen	Placebo	Volanesorsen	Placebo	Volanesorsen
Overall Health Status Visual Analog Scale	88.12 (8.40)	87.75 (10.45)	84.81 (15.44)	78.23 (16.34)	82.74 (21.58)	81.09 (15.91)	84.27 (16.03)	87.88 (11.01)
Mobility	1.00 (0.00)	1.08 (0.28)	1.22 (0.66)	1.40 (0.67)	1.30 (0.93)	1.35 (0.83)	1.14 (0.47)	1.50 (1.10)
Self Care	1.00 (0.00)	1.00 (0.00)	1.16 (0.63)	1.20 (0.55)	1.26 (0.92)	1.17 (0.49)	1.09 (0.43)	1.00 (0.00)
Usual Activities	1.00 (0.00)	1.04 (0.20)	1.22 (0.66)	1.40 (0.72)	1.26 (0.92)	1.48 (0.73)	1.18 (0.50)	1.44 (0.81)
Pain/Discomfort	1.15 (0.37)	1.29 (0.46)	1.47 (0.76)	1.53 (0.82)	1.48 (0.95)	1.57 (0.84)	1.41 (0.67)	1.19 (0.40)
Anxiety/Depression	1.12 (0.33)	1.08 (0.28)	1.31 (0.59)	1.43 (0.68)	1.30 (0.56)	1.48 (0.73)	1.36 (0.73)	1.31 (0.60)

Fonte: Extraído de referência 2

Segurança

Não se observaram diferenças significativas entre grupos de tratamento em termos de eventos adversos. Observaram-se eventos adversos em 31/33 doentes (93,9%) no grupo placebo, e em 32/33 doentes (97,0%) no grupo volanesorsen.

O volanesorsen esteve associado a um maior número de eventos adversos graves do que o comparador. Observaram-se eventos adversos graves em 5/33 doentes (15,2%) no grupo placebo, e em 7/33 doentes (21,2%) no grupo volanesorsen.

Mais doentes no grupo volanesorsen descontinuaram tratamento por eventos adversos (27,3% vs 0%).

O volanesorsen esteve associado a uma maior proporção de doentes com dor abdominal (27,3% vs 21,2%), cefaleias (21,2% vs 15,2%), diminuição no número de plaquetas (30,3% vs 3,0%), fadiga (21,2% vs 9,1%), eritema (18,2% vs 9,1%), náuseas (18,2% vs 6,1%), vômitos (15,2% vs 9,1%), diarreia (15,2% vs 6,1%), mialgias (15,2% vs 3,0%), dores nas extremidades (12,1% vs 3,0%), artralgias (12,1% vs 0%), trombocitopenia (12,1% vs 0%), diabetes mellitus (12,1% vs 0%), e hemorragias várias (48,5% vs 12,1%) como epistaxis (15,2% vs 0%), petéquias (12,1% vs 0%), hematoma no local da injeção (6,1% vs 0%), e hemorragia vaginal (6,1% vs 0%).

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Níveis de triglicéridos e quilomicra

O volanesorsen mostrou benefício adicional em relação a terapêutica habitual, em termos de níveis de triglicéridos. Entre o basal e o mês 3, os níveis de triglicéridos aumentaram no grupo placebo de 2152 mg/dL para 2367 mg/dL (variação percentual: 17,6; IC95% -4,0 a 39,3), e diminuíram no grupo volanesorsen de 2267 mg/dL para 590 mg/dL (variação percentual: -76,5; IC95% -97,4 a -55,5), com uma diferença entre grupos de -94,1% (IC95% -121,7 a -66,6; $p < 0,0001$). Contudo, a magnitude do efeito do tratamento parece reduzir-se ao longo do tempo. Entre o basal e o mês 12, os níveis de triglicéridos aumentaram no grupo placebo de 2152 mg/dL para 2307 mg/dL (variação percentual: 8,9; IC95% -19,7 a 35,7), e diminuíram no grupo volanesorsen de 2267 mg/dL para 1178 mg/dL (variação percentual: -40,2; IC95% -86,1 a 5,7), com uma diferença entre grupos de -49,1% (IC95% -94,7 a -3,5; $p = 0,0347$).

Incidência de pancreatite aguda

O volanesorsen não mostrou benefício adicional em relação a terapêutica habitual, em termos de incidência de pancreatite. Durante o período de tratamento, ocorreram poucos episódios de

pancreatite, não se tendo observado diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico: ocorreram 3 episódios de pancreatite aguda (9,1%) no grupo placebo e 1 episódio de pancreatite aguda (3,0%) no grupo volanesorsen (razão de chances 3,20; IC95% 0,24 a 173,1; p nominal= 0,6132).

Qualidade de vida

O volanesorsen não mostrou benefício adicional em relação a terapêutica habitual, em termos de níveis de qualidade de vida. Foram utilizados dois instrumentos de avaliação da qualidade de vida (SF-36 e EQ-5D), não se tendo observado diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico.

Manifestações clínicas de hipertrigliceridémia

As manifestações clínicas de hipertrigliceridémia foram apenas avaliadas como medidas exploratórias. Lipemia retinalis foi observada, basalmente, em 10 doentes (35%) no grupo volanesorsen e em 6 doentes (22%) no grupo placebo. Às 52 semanas, foi observada melhoria na lipemia retinalis em 9/10 doentes (90%) no grupo volanesorsen e em 4/6 doentes (67%) no grupo placebo. Nenhum dos doentes no grupo volanesorsen apresentou, basalmente ou durante o período de tratamento, xantomas eruptivos; no grupo placebo um doente apresentou basalmente um xantoma eruptivo, e um doente apresentou durante o período de tratamento um xantoma eruptivo. Assim, volanesorsen não mostrou benefício adicional em relação a terapêutica habitual, em termos de manifestações clínicas de hipertrigliceridemia.

Eventos adversos

Não se observaram diferenças significativas entre grupos de tratamento em termos de eventos adversos. Observaram-se eventos adversos em 31/33 doentes (93,9%) no grupo placebo, e em 32/33 doentes (97,0%) no grupo volanesorsen.

Eventos adversos graves

O volanesorsen esteve associado a um maior número de eventos adversos graves do que o comparador. Observaram-se eventos adversos graves em 5/33 doentes (15,2%) no grupo placebo, e em 7/33 doentes (21,2%) no grupo volanesorsen.

Descontinuação de tratamento por eventos adversos

Mais doentes no grupo volanesorsen descontinuaram tratamento por eventos adversos (27,3% vs 0%).

Outras medidas de resultado

Não foi possível comparar, por falta de dados (o estudo não foi desenhado para avaliar estas medidas de resultado), o efeito do tratamento na mortalidade global, mortalidade cardiovascular, mortalidade por pancreatite aguda ou eventos cardiovasculares não fatais (de acordo com os dados de segurança, não foram observados eventos cardiovasculares major durante o estudo).

7. Qualidade da evidência submetida

Foram consideradas as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito, tendo avaliado a certeza da evidência para cada medida de resultado.

A certeza da evidência foi classificada como baixa para a qualidade de vida, incidência de pancreatite aguda e manifestações clínicas da doença, e como moderada para todas as outras medidas de resultado. A certeza da evidência global foi classificada como baixa. Isto significa que a confiança nas estimativas de efeito é limitada, e que o verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa de efeito.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Avaliou-se o benefício adicional de volanesorsen *“como adjuvante da dieta em doentes adultos com síndrome de quilomicronemia familiar (SQF) geneticamente confirmada e com risco elevado de pancreatite, cuja resposta a dieta e a terapêutica de redução de triglicédeos demonstrou ser inadequada”*.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de volanesorsen numa única população (doentes adultos com síndrome de quilomicronemia familiar (SQF) geneticamente confirmada e com risco elevado de pancreatite, cuja resposta a dieta e a terapêutica de redução de triglicédeos demonstrou ser inadequada), em que a intervenção era volanesorsen, e o comparador era terapêutica habitual, que inclui dieta com restrição marcada de lípidos (10 a 20 g/dia), fibratos e/ou ácidos gordos ómega 3 em dose elevada e estatinas

Para suportar o benefício adicional na população de interesse o TAIM submeteu um único estudo (estudo APPROACH [ISIS 304801-CS6]). O estudo APPROACH (ISIS 304801-CS6)² foi um estudo multicêntrico, que teve lugar em 40 centros de 12 países (Portugal não participou), de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, com a duração de 52 semanas, que incluiu 66 doentes adultos, com a síndrome de quilomicronémia familiar, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem volanesorsen, na dose de 300 mg por via subcutânea uma vez por semana (n= 33), ou placebo (n= 33), e avaliou a variação percentual no nível de triglicéridos, entre o basal e o mês 3.

O volanesorsen mostrou benefício adicional em relação a terapêutica habitual, em termos de níveis de triglicéridos. Entre o basal e o mês 3, os níveis de triglicéridos aumentaram no grupo placebo de 2152 mg/dL para 2367 mg/dL (variação percentual: 17,6; IC95% -4,0 a 39,3), e diminuíram no grupo volanesorsen de 2267 mg/dL para 590 mg/dL (variação percentual: -76,5; IC95% -97,4 a -55,5), com uma diferença entre grupos de -94,1% (IC95% -121,7 a -66,6; p<0,0001). Contudo, a magnitude do efeito do tratamento parece reduzir-se ao longo do tempo. Entre o basal e o mês 12, os níveis de triglicéridos aumentaram no grupo placebo de 2152 mg/dL para 2307 mg/dL (variação percentual: 8,9; IC95% -19,7 a 35,7), e diminuíram no grupo volanesorsen de 2267 mg/dL para 1178 mg/dL (variação percentual: -40,2; IC95% -86,1 a 5,7), com uma diferença entre grupos de -49,1% (IC95% -94,7 a -3,5; p= 0,0347).

Não se observou diferença estatisticamente significativa em relação a nenhuma das outras medidas de eficácia e, nomeadamente, em relação a qualidade de vida, incidência de pancreatite aguda, ou manifestações clínicas da hipertrigliceridémia. Não foi possível demonstrar benefício adicional de volanesorsen em comparação com terapêutica habitual, em relação a mortalidade global, cardiovascular, ou por pancreatite aguda, ou em relação a eventos cardiovasculares não fatais, por o estudo não ter sido desenhado para avaliar o efeito do tratamento nestas medidas de resultado.

Adicionalmente, a evidência submetida apresenta algumas limitações importantes. Em primeiro lugar não é claro se o grupo comparador correspondia a uma população tratada com terapêutica habitual e, nomeadamente, com restrição marcada de lípidos na dieta (10 a 20 g/dia), fibratos e/ou ácidos gordos ómega 3 em dose elevada e estatinas, ou seja, se o grupo comparador correspondia ao comparador de interesse. Adicionalmente, observaram-se diferenças significativas nas características demográficas e clínicas entre grupos de tratamento: no grupo placebo, mais doentes eram do sexo feminino (57,6% vs 51,5%), raça branca (87,9% vs 72,7%), eram dos EUA (42,4% vs 33,3%), e apresentavam mutação genética LPL (96,0% vs 68,0%). Mais doentes no grupo volanesorsen apresentavam mutação genética GPIHBP1 (20,0% vs 8,0%), e LMF1 (8,0% vs 0,0%). Concluiu-se que não é provável que estas características possam ser consideradas modificadores de efeito. Mais problemático é o facto de os doentes do grupo placebo poderem apresentar doença mais grave, refletida no maior número de doentes no grupo placebo apresentando um diagnóstico prévio de síndrome de quilomicronemia familiar (87,9% vs 60,6%), mutações de perda de função conhecidas nos genes causadores de tipo 1 (66,7% vs 48,5%), lipemia retinalis (27,3% vs 15,2%), xantomas eruptivos (27,3% vs 18,2%), e pancreatite aguda prévia (78,8% vs 72,7%). Este facto, a confirmar-se, pode ter enviesado os resultados a favor do volanesorsen.

Também preocupante é o facto de volanesorsen ter estado associado a toxicidade significativa, refletida no facto de mais doentes no grupo volanesorsen terem descontinuado tratamento por eventos adversos (27,3% vs 0%). Na verdade, o volanesorsen esteve associado a uma maior proporção de doentes com dor abdominal (27,3% vs 21,2%), cefaleias (21,2% vs 15,2%), diminuição no número de plaquetas (30,3% vs 3,0%), fadiga (21,2% vs 9,1%), eritema (18,2% vs 9,1%), náuseas (18,2% vs 6,1%), vómitos (15,2% vs 9,1%), diarreia (15,2% vs 6,1%), mialgias (15,2% vs 3,0%), dores nas extremidades (12,1% vs 3,0%), artralgias (12,1% vs 0%), trombocitopenia (12,1% vs 0%), diabetes mellitus (12,1% vs 0%), e hemorragias várias (48,5% vs 12,1%) como epistaxis (15,2% vs 0%), petéquias (12,1% vs 0%), hematoma no local da injeção (6,1% vs 0%), e hemorragia vaginal (6,1% vs 0%).

A indicação aprovada de volanesorsen é como adjuvante da dieta em doentes adultos com síndrome de quilomicronemia familiar (SQF) com risco elevado de pancreatite aguda. No estudo APPROACH, os critérios de risco elevado de pancreatite aguda não foram definidos. Para serem incluídos os doentes tinham de apresentar triglicéridos em jejum igual ou superior a 750 mg/dL. Do total, 78,8% e 72,7% dos doentes incluídos nos grupos placebo e volanesorsen, respetivamente, tinham tido previamente um episódio de pancreatite aguda (o protocolo determinava que o estudo não podia incluir mais de 28% dos doentes sem episódio prévio de pancreatite aguda). Durante os primeiros 12 meses de estudo, 9,1% dos doentes no grupo placebo tiveram um episódio de pancreatite aguda. Concluiu-se que é razoável presumir que os doentes com SQF com triglicéridos superiores a 750 mg/dL apresentam um risco elevado de pancreatite aguda. Contudo, esta conclusão está associada a elevado grau de incerteza.

Na evidência submetida não existem dados sobre efeito do tratamento a longo prazo, e este facto é agravado pelo facto de se ter constatado, durante o período controlado (1 ano), que o efeito do tratamento, em termos de redução dos níveis de triglicéridos, se parece reduzir ao longo do tempo.

Observou-se que a dose de volanesorsen utilizada no estudo APPROACH (ISIS 304801-CS6) foi de 300 mg por via subcutânea uma vez por semana. Esta dose não coincide com a dose aprovada. A dose aprovada é de 285 mg administrados por injeção subcutânea uma vez por semana durante 3 meses. Após 3 meses, a frequência da dose deve ser reduzida para 285 mg de 2 em 2 semanas. O efeito desta diferença de dose na eficácia e segurança de volanesorsen é desconhecido.

9. Valor terapêutico acrescentado

Avaliou-se o benefício adicional de volanesorsen *“como adjuvante da dieta em doentes adultos com síndrome de quilomicronemia familiar (SQF) geneticamente confirmada e com risco elevado de pancreatite, cuja resposta a dieta e a terapêutica de redução de triglicérideos demonstrou ser inadequada”*.

Concluiu-se que existe sugestão de que volanesorsen apresenta valor terapêutico acrescentado não quantificável, em relação a terapêutica habitual (restrição marcada de lípidos na dieta, fibratos e/ou ácidos gordos ómega três em dose elevada e estatinas).

10. Avaliação económica

Foi realizada uma avaliação económica do medicamento volanesorsen como adjuvante da dieta em doentes adultos com síndrome de quilomicronemia familiar (SQF) geneticamente confirmada e com risco elevado de pancreatite, cuja resposta a dieta e a terapêutica de redução de triglicédeos demonstrou ser inadequada.

O risco elevado de pancreatite foi definido como doentes com história de um evento de pancreatite aguda (PA) ou doentes com triglicéridos (TG) ≥ 22.6 mmol/L.

O comparador foram os cuidados habituais. Estes incluem a gestão de sintomas de SQF e as sequelas associadas, nomeadamente diabetes. O comparador é assim capturado no ensaio clínico pelo braço comparador, que é o placebo. De acordo com a CE-CATS, o comparador deverá ser a terapêutica habitual, que inclui dieta com restrição marcada de lípidos (10 a 20 g/dia), fibratos, ácidos gordos ómega-3 em dose elevada, estatinas.

Foi considerado um horizonte temporal equivalente ao tempo de vida dos doentes.

Foi desenvolvido um modelo de árvore de decisão de três meses, seguido de um modelo de Markov para estimação de consequências a longo prazo. Os doentes em volanesorseno semanal, após três meses, são reavaliados em termos de níveis de TG. Os doentes que cumprem critério para parar com volanesorseno ($< 25\%$ redução TG e TGs ≥ 22.6 mmol) entram no modelo de Markov com tratamento habitual a cada duas semanas. Caso não cumpram critério para parar com volanesorseno ($\geq 25\%$ redução TG ou TGs < 22.6 mmol), entram no modelo com volanesorseno a cada duas semanas.

O modelo de Markov categorizou os doentes em três níveis: baixo risco (< 10 mmol/L), risco médio (10-22.6 mmol/L) e risco elevado (≥ 22.6 mmol/L). O risco de PA aumenta com os níveis de TG, mas também é acrescido quando existe histórico de PA. Assim, o modelo compreende também a experiência de PA, de acordo com os estados seguintes: PA naïve, história de PA (evento de PA, mas não nos últimos 5 anos), e PA recorrente (história de pelo menos uma PA nos últimos 5 anos).

A posologia dos ensaios clínicos não correspondeu à posologia que está descrita no Resumo de Características do Medicamento. Este indica uma dose semanal durante 3 meses, seguido de redução

para uma dose a cada duas semanas. Ora, o ensaio clínico de referência (APPROACH) não considerou a redução de dose ao final dos 3 meses, pelo que a eficácia da dose foi estimada com recurso aos dados agregados dos ensaios clínicos, através de análise de regressão.

Foi considerada uma taxa de descontinuação fixa nos 10%, indicada por um painel de peritos, com um limite superior de 60%. Este parâmetro foi sujeito a análise de sensibilidade.

O risco de PA, para os estados naïve e com história de PA, foi obtido através do estudo observacional CALIBER (estudo sobre doentes com pelo menos uma medição de TG, provenientes de registos clínicos do SNS inglês); e para o estado PA recorrente, o risco foi avaliado utilizando o histórico médico do ensaio APPROACH. O risco de pancreatite crónica, condicional à existência de evento prévio PA, foi obtido através da literatura. O risco de diabetes foi estimado através de modelo de regressão aplicado aos dados do estudo CALIBER.

O excesso de mortalidade relacionado com SQF foi estimado através da literatura. Foi considerada uma redução de 17% de risco de morte com PA para os doentes em tratamento com volanesorseno. A literatura indica que a taxa de mortalidade do grupo de doentes com TG elevados é superior relativamente aos doentes com níveis de TG mais baixos. Assim, uma vez que o volanesorseno reduz os TG, considerou-se que a diferença entre a mortalidade dos dois níveis de TG seria a mortalidade evitada pelo recurso ao tratamento.

Os dados de segurança foram retirados do ensaio APPROACH OLE. Os doentes que apresentavam falhas na adesão ou toxicidade descontinuavam o medicamento, sendo incluídos no braço de tratamento habitual, à semelhança dos doentes com critério para parar com Volanesorseno.

Foi feito um estudo de vinhetas para determinar as utilidades associadas aos estados de saúde. Foi aplicado o método do time trade-off numa amostra de respondentes da população geral do Reino Unido. Os estados de saúde do estudo de vinhetas não correspondiam, no entanto, aos estados de saúde do modelo económico, pelo que teve de ser feita alguma adaptação aos mesmos (usando médias e dados da literatura). As desutilidades decorrentes dos eventos adversos severos foram incluídas no modelo. Foram considerados os dados de qualidade de vida recolhidos nos ensaios APPROACH e APPROACH OLE (EQ-5D-5L) numa análise de sensibilidade (não foram considerados no caso de referência por terem valores demasiado elevados na baseline).

Os recursos utilizados no modelo incluíam consultas com especialistas (endocrinologista, lipidologista, diabetologista) e consultas multidisciplinares de cirurgiões, gastroenterologistas, radiologistas, intensivistas e terapeutas, para gestão da pancreatite. A medição de recursos foi baseada num estudo observacional sobre doentes com SQF (Manchester Study). Os recursos foram validados pelo painel de 3 peritos portugueses.

A CE-CATS considera o estudo válido para a tomada de decisão, sendo o RCEI bastante robusto nas análises de sensibilidade. A CE-CATS considera que o medicamento não é custo-efetivo no contexto português, devendo o seu financiamento ser condicional a uma redução substancial do seu preço.

No seguimento desta análise, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

11. Conclusões

Avaliou-se o benefício adicional de volanesorsen *“como adjuvante da dieta em doentes adultos com síndrome de quilomicronemia familiar (SQF) geneticamente confirmada e com risco elevado de pancreatite, cuja resposta a dieta e a terapêutica de redução de triglicédeos demonstrou ser inadequada”*.

Concluiu-se que existe sugestão de que volanesorsen apresenta valor terapêutico acrescentado não quantificável, em relação a terapêutica habitual (restrição marcada de lípidos na dieta, fibratos e/ou ácidos gordos ómega três em dose elevada e estatinas).

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

- ✓ Um estudo multicêntrico, que teve lugar em 40 centros de 12 países (Portugal não participou), de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, com a duração de 52 semanas, que incluiu 66 doentes adultos, com a síndrome de quilomicronémia familiar, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem volanesorsen, na dose de 300 mg por via subcutânea uma vez por semana (n= 33), ou placebo (n= 33), mostrou benefício adicional em relação a terapêutica habitual, em termos de níveis de triglicéridos. Entre o basal e o mês 3, os níveis de triglicéridos aumentaram no grupo placebo de 2152 mg/dL para 2367 mg/dL

(variação percentual: 17,6; IC95% -4,0 a 39,3), e diminuíram no grupo volanesorsen de 2267 mg/dL para 590 mg/dL (variação percentual: -76,5; IC95% -97,4 a - 55,5), com uma diferença entre grupos de -94,1% (IC95% -121,7 a -66,6; $p < 0,0001$).

- ✓ Não se observou diferença estatisticamente significativa (ou não foi possível avaliar o efeito do tratamento) em relação a nenhuma das outras medidas de eficácia definidas na matriz de avaliação e, nomeadamente, em relação a qualidade de vida, mortalidade, eventos cardiovasculares não fatais, incidência de pancreatite aguda, ou manifestações clínicas de hipertrigliceridémia.
- ✓ O volanesorsen esteve associado a toxicidade significativa refletida no facto de mais doentes no grupo volanesorsen terem descontinuado tratamento por eventos adversos (27,3% vs 0%).

De acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica e da avaliação económica, e após negociação de melhores condições para o SNS, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, bem como do respetivo impacto orçamental.

A utilização do medicamento pelos hospitais do SNS, foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

12. Referências bibliográficas

Grupo de Avaliação da Evidência. Relatório de Avaliação Farmacoterapêutica (Volanesorsen). INFARMED IP. 22 de Abril de 2021

Clinical Study Report. A randomized, double-blind, phase 3 study of ISIS 304801 administered subcutaneously to patients with familial chylomicronemia syndrome (FCS) Study ISIS 304801-CS6. 02 June 2017.