

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'

Medicinale: WAYLIVRA (volanesorsen)

Indicazione rimborsata: Waylivra è rimborsato in pazienti adulti affetti da sindrome da chilomicronemia familiare (FCS) confermata geneticamente e con storia di pancreatite acuta (almeno 1 episodio negli ultimi 5 anni), nonostante la dieta e la terapia di riduzione dei trigliceridi con fibrati e acidi grassi omega 3.

BISOGNO TERAPEUTICO		
MASSIMO	Assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione.	O
IMPORTANTE	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione, ma che non producono impatto su esiti clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto.	X
MODERATO	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come limitato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e/o con un profilo di sicurezza incerto o non del tutto soddisfacente.	O
SCARSO	Presenza di una o più alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come elevato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e con un profilo di sicurezza favorevole.	O
ASSENTE	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione in grado di modificare la storia naturale della malattia e con un profilo di sicurezza favorevole.	O
<p>Commento: La sindrome da chilomicronemia familiare FCS (anche detta chilomicronemia primaria o monogenica), è una malattia rara, a trasmissione autosomica recessiva, con prevalenza di circa 1-2/1.000.000. Essa è dovuta alla mancanza di funzione della lipoproteina lipasi LPL, enzima chiave nell'eliminazione dei chilomicroni, derivante da mutazioni omozigoti o eterozigoti composte nel gene LPL e/o nei suoi modulatori: APOC2, APOA5, LMF1 e GPIHBP1. La FCS è caratterizzata da grave ipertrigliceridemia (HTG) con presenza di chilomicroni a digiuno (normalmente assenti), livelli di TG > 10 mmol/L (886 mg/dL) ed elevata incidenza di pancreatiti acute. Approssimativamente il 65-80% dei pazienti con FCS ha nel corso della vita almeno un episodio di pancreatite acuta, più spesso si hanno episodi ricorrenti. La pancreatite acuta rappresenta una condizione grave, che richiede ospedalizzazione ed espone al rischio di morte (circa il 6% dei pazienti con FCS e pancreatite) e allo sviluppo di complicanze tardive quali pancreatite ricorrente o cronica, diabete mellito secondario e insufficienza pancreatica. L'insorgenza di HTG compare spesso in età pediatrica con dolore addominale ricorrente. Altri segni tipici sono la xantomatosi eruttiva, la lipemia retinalis e l'epatosplenomegalia. Poiché risulta difficile raggiungere gli obiettivi di TG validi per le altre forme di ipertrigliceridemia, nella FCS l'obiettivo è ridurre in maniera significativa il rischio di pancreatite acuta. A tal riguardo, le LG internazionali raccomandano differenti target per i livelli di TG. In generale, poiché il rischio di pancreatite incrementa in maniera lineare con i livelli di TG, minore è il livello di TG e minore è il rischio di pancreatite. Allo stato attuale non ci sono terapie specifiche per la FCS. Lo standard di terapia consiste nella dieta (rigorosa restrizione dei grassi al 10-15% dell'introito calorico giornaliero, 15-20 g/die), nella modifica dello stile di vita (astensione totale di alcool) e nell'utilizzo di farmaci, su base empirica e con risultati parziali sulla riduzione dei TG, quali fibrati, acidi grassi omega-3, niacina, statine. In caso di ricovero in acuto con riscontro di livelli molto elevati di TG è possibile anche la plasmaferesi, con riduzione rapida dei TG del 62-66% ma di durata transitoria. Residua, pertanto, un bisogno terapeutico importante.</p>		
VALORE TERAPEUTICO AGGIUNTO		
MASSIMO	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti rispetto alle alternative terapeutiche (qualora disponibili). Il farmaco è in grado di guarire la malattia o comunque di modificarne significativamente la storia naturale.	O
IMPORTANTE	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti, o capacità di ridurre il rischio di complicazioni invalidanti o potenzialmente fatali, o migliore rapporto rischio/beneficio (R/B) rispetto alle alternative, o capacità di evitare il ricorso a procedure cliniche ad alto rischio. Il farmaco modifica la storia naturale della malattia in una sottopopolazione di pazienti, o rappresenta comunque un vantaggio clinicamente rilevante, ad esempio in termini di qualità della vita e di intervallo libero dalla malattia, rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O
MODERATO	Maggiore efficacia di entità moderata o dimostrata in alcune sottopopolazioni di pazienti o su esiti surrogati, e con effetti limitati sulla qualità della vita. Per condizioni nelle quali sia ammissibile l'assenza di un comparatore, disponibilità di evidenze suggestive di migliore efficacia clinica e profilo R/B più favorevole rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	X

SCARSO	Maggiore efficacia che, tuttavia, è stata dimostrata su esiti non clinicamente rilevanti oppure risulta di scarsa entità. Vantaggi minori (ad esempio via di somministrazione più favorevole) rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O
ASSENTE	Assenza di un beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O
<p>Commento: L'efficacia di volanesorsen nel trattamento della sindrome chilomiconemica familiare (FCS) è stata valutata nello studio APPROACH, RCT verso placebo della durata di 52 settimane, condotto in 66 pazienti affetti da FCS.</p> <p>Lo studio ha dimostrato che volanesorsen determina un significativo miglioramento dei livelli di TG a digiuno dopo 3 mesi di trattamento –endpoint primario- (differenza di trattamento vs placebo: -94% con IC95% -122%, -67% $p < 0.0001$; differenza rispetto al basale: -76% IC95% -97%, -56% da un valore medio di 2267 mg/dL a 590 mg/dL), che si mantiene nelle valutazioni successive anche se in misura ridotta (valore medio di 815 mg/dL a 6 mesi, differenza vs placebo -78% IC95% -106%, -49%, $p < 0.0001$ e valore medio di 1178 mg/dL a 12 mesi, differenza vs placebo -49% IC95% -95%, -3.5% $p = 0.03$), verosimilmente per la necessità di ridurre la frequenza di somministrazione. I risultati sono stati analogamente evidenti anche quando valutati in termini di pazienti responders, intesi come % di pazienti che hanno raggiunto livelli di TG differentemente definiti: per es. target < 750 mg/dL (a 3 mesi 77% volanesorsen vs 10% placebo, a 6 mesi 47% vs 10%, a 12 mesi 37% vs 6% rispettivamente) o < 500 mg/dL (a 3 mesi 50% volanesorsen vs 0% placebo, a 6 mesi 30% vs 0%, a 12 mesi 27% vs 0% rispettivamente). Sugli altri parametri lipidici volanesorsen ha determinato, al mese 3 rispetto al basale, un generale miglioramento (es. colesterolo non-HDL -45%), sebbene ci sia stato un aumento del colesterolo LDL (+139%, in valori medi assoluti da 28 a 61 mg/dL).</p> <p>Lo studio non ha invece dimostrato differenze sugli endpoint clinici, sia in termini di dolore addominale (per frequenza e intensità) sia sull'incidenza di episodi di pancreatite acuta, molto probabilmente per il piccolo numero di eventi (studio non potenziato statisticamente per questo endpoint): 1 paziente con 1 episodio di pancreatite nel gruppo volanesorsen vs 3 pazienti con 4 episodi di pancreatite nel gruppo placebo ($p = 0.6$). La qualità della vita (QoL) non è stata valutata in questo trial. Tuttavia, sono disponibili dati pubblicati che dimostrano, pur con il limite dello studio retrospettivo, un modesto miglioramento della QoL con volanesorsen (studio ReFOCUS).</p> <p>Il trattamento con volanesorsen è stato associato a un elevato numero di interruzioni dello studio (14/33, 42% vs 2/33, 6% placebo), soprattutto per eventi avversi ($n = 9$ pazienti, 27.3%) e per volontà del paziente ($n = 4$, 12.1%), probabilmente per la necessità di applicare un monitoraggio intensivo delle piastrine. Inoltre, dei 19 pazienti che hanno completato lo studio, soltanto 6 non hanno avuto modifiche di posologia mentre 13 hanno avuto riduzioni/sospensioni della dose.</p> <p>Il profilo di sicurezza del farmaco è risultato critico. Le reazioni avverse più comuni con volanesorsen sono state le reazioni al sito di iniezione (82%), quali dolore, eritema, gonfiore, prurito persistenti per almeno 2 giorni. In totale, negli studi, si sono avuti 10 episodi di trombocitopenia (12%) che hanno determinato l'interruzione del trattamento (con ripristino successivo di valori normali delle piastrine), e una diminuzione della conta piastrinica ($< 100.000/\mu\text{L}$) è stata osservata nel 47% dei pazienti. Anche le emorragie sono state riportate frequentemente (36% vs 14% placebo), la metà delle quali nel sito d'iniezione e le altre come epistassi, petecchie o sanguinamenti vaginali. Altri AE riportati sono stati la stanchezza (16 vs 10%), il dolore addominale (15 vs 8%), la diarrea (14 vs 9%) e la nausea (13 vs 4%). Anticorpi anti-farmaco sono stati documentati nel 16% e nel 30% a 6 e 12 mesi, rispettivamente, di trattamento senza al momento associazioni con una minore efficacia o alterazione del profilo di sicurezza.</p> <p>A motivo della mancanza di risultati solidi di efficacia a lungo termine nonché per il profilo di sicurezza particolarmente complesso, il valore terapeutico aggiunto può essere considerato moderato in ragione degli effetti su un endpoint (riduzione dei trigliceridi) che può essere considerato surrogato.</p>		
QUALITA' DELLE PROVE (Vedi tabella allegata GRADE)		
ALTA		O
MODERATA		O
BASSA		X
MOLTO BASSA		O
<p>Commento:</p> <p>Lo sviluppo clinico di volanesorsen comprende tre studi di fase 3: APPROACH (considerato lo studio pivotal), COMPASS (di supporto) e APPROACH-OLE (in corso).</p> <p>Nella valutazione GRADE_Pro è stato considerato soltanto lo studio APPROACH in quanto condotto nella popolazione con FCS (mentre lo studio COMPASS è stato condotto in 113 pazienti con ipertrigliceridemia grave, di cui 7 con FCS). Lo studio APPROACH è uno studio multicentrico, randomizzato, controllato verso placebo, della durata di 52 settimane in cui 66 pazienti sono stati randomizzati 1:1 a ricevere volanesorsen 300 mg una volta a settimana o placebo. Endpoint primario di efficacia: variazione percentuale dei trigliceridi a digiuno al mese 3.</p>		

Endpoint secondari: variazione percentuale dei trigliceridi a digiuno al mese 6 e 12; percentuale di pazienti responder al mese 3, 6 e 12; percentuale di pazienti con riduzione dei TG \geq 40%; variazione del dolore addominale (per frequenza e intensità); episodi di pancreatite acuta.

Lo studio è stato emendato diverse volte; l'emendamento più importante, successivo a due episodi di trombocitopenia di grado 4, ha portato all'implementazione di un piano di monitoraggio delle piastrine e alla possibilità di ridurre la frequenza di somministrazione del farmaco ogni 2 settimane (anziché una volta a settimana) dopo la 13a settimana di trattamento.

14/33 (42%) nel gruppo volanesorsen vs 2/33 (6%) nel gruppo placebo hanno interrotto lo studio. Inoltre, dei pazienti che hanno completato lo studio, soltanto 6 non hanno avuto modifiche di posologia mentre 13 hanno avuto riduzioni/sospensioni della dose.

Nella valutazione GRADE_Pro sono stati applicati due downgrading per rischio di distorsione (attrition bias) e imprecisione (ampio intervallo di confidenza, basso numero di eventi per l'endpoint pancreatite).

La qualità delle prove è considerata pertanto bassa.

GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'

Al farmaco viene riconosciuta l'innovatività condizionata a fronte di un bisogno terapeutico importante, un valore terapeutico aggiunto moderato e una qualità delle prove bassa .

Domanda: Waylivra (volanesorsen) rispetto a placebo nella sindrome da chilomicronemia familiare (FCS)

Setting: Pazienti con sindrome da chilomicronemia familiare (FCS) ad alto rischio di pancreatite acuta

Bibliografia: EPAR Waylivra https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/waylivra-epar-public-assessment-report_en.pdf

Witztum JL, Gaudet D, et al. *Volanesorsen and triglyceride levels in Familial Chylomicronemia Syndrome*. NEJM 2019; 381: 531-542

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certainty	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Waylivra (volanesorsen)	Placebo	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Variatione percentuale dei trigliceridi a digiuno al mese 3 -endpoint primario- (valutato con: %)

1 ^a	studi randomizzati	serio ^b	non importante	non importante	serio ^c	nessuno	33	33	-94.1 (CI95% - 121.7, - 66.6), p<0.0001		⊕⊕○○ BASSA	IMPORTANTE
----------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------	---------	----	----	--	--	---------------	------------

Variatione percentuale dei trigliceridi a digiuno al mese 12 -endpoint secondario- (valutato con: %)

1 ^a	studi randomizzati	serio ^b	non importante	non importante	serio ^c	nessuno	33	33	-49.1 (CI95% - 94.7, - 3.5), p=0.03		⊕⊕○○ BASSA	IMPORTANTE
----------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------	---------	----	----	--	--	---------------	------------

Pazienti responders (TG <750 mg/dL) al mese 3 -endpoint secondario- (valutato con: %)

Certainty assessment							No di pazienti		Effetto		Certainty	Importanza
No degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Waylivra (volanesorsen)	Placebo	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
1 ^a	studi randomizzati	serio ^b	non importante	non importante	serio ^c	nessuno	23/30 (76.7%)	3/31 (9.7%)	OR 186.16 (CI95% 12.86, NE), p<0.0001		⊕⊕○○ BASSA	IMPORTANTE

Pazienti responders (TG <750 mg/dL) al mese 12 -endpoint secondario- (valutato con: %)

1 ^a	studi randomizzati	serio ^b	non importante	non importante	serio ^c	nessuno	11/30 (36.7%)	2/31 (6.5%)	OR 44.55 (CI95% 3.28, 604.46), p=0.004		⊕⊕○○ BASSA	IMPORTANTE
----------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------	---------	---------------	-------------	---	--	---------------	------------

Pazienti con episodi di pancreatite acuta durante il periodo di trattamento -endpoint secondario- (valutato con: n)

1 ^a	studi randomizzati	serio ^b	non importante	non importante	serio ^d	nessuno	1/33 (3.0%)	3/33 (9.1%)	OR 3.2 (CI95% 0.24; 173.14), p=0.6	-	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
----------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------	---------	-------------	-------------	---	---	---------------	---------

CI: Confidence interval

Explanations

a. Studio APPROACH (CS6)

b. *attrition bias* per le interruzioni di trattamento (14/33, 42% volanesorsen vs 2/33, 6% placebo). A seguito dell'Emendamento 4, possibilità di ridurre la frequenza di somministrazione del farmaco ogni 2 settimane dopo la 13a settimana di trattamento (dei 19/33 pazienti con volanesorsen che hanno completato lo studio, 6 non hanno avuto modifiche di posologia mentre 13 hanno avuto riduzioni/sospensioni della dose).

c. intervallo di confidenza ampio

d. basso numero di eventi