

## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-464/V1/23072026

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de olezarsén (Tryngolza®) indicado como complemento a la dieta en pacientes adultos para el tratamiento del síndrome de quilomicronemia familiar (SQF) confirmado genéticamente

Fecha de publicación: 23 de julio de 2026

En el momento actual, este documento se corresponde con el IPT más recientemente publicado en esta indicación, sin perjuicio de que en el futuro puedan publicarse nuevos IPT que actualicen la conclusión.

## Índice

|                                       |    |
|---------------------------------------|----|
| 1.- Introducción .....                | 1  |
| 2.- Datos sobre la autorización ..... | 2  |
| 3.- Discusión.....                    | 3  |
| 4.- Conclusión .....                  | 9  |
| 5.- Grupo de expertos.....            | 10 |
| 6.- Referencias.....                  | 11 |

## 1.- Introducción

El síndrome de quilomicronemia familiar (SQF) es un trastorno autosómico recesivo mendeliano poco frecuente (MIM 238600) caracterizado por una hipertrigliceridemia extrema y sostenida debido a una profunda reducción de la actividad de la lipoproteína lipasa (LPL). El SQF se manifiesta típicamente a una edad temprana con hipertrigliceridemia grave persistente, definida como  $\geq 10$  mmol/L ( $\geq 885$  mg/dL) o  $\geq 1000$  mg/dL ( $\geq 11,2$  mmol/L), según la región y el uso de unidades del Sistema Internacional (SI), en ausencia de factores secundarios, resistencia a las terapias hipolipemiantes convencionales y un alto riesgo de pancreatitis aguda a lo largo de la vida. Está causado por variantes patogénicas bialélicas en el gen LPL que codifica la lipoproteína lipasa (LPL) o en uno de los otros cuatro genes relacionados que codifican proteínas que interactúan con la LPL (1).

El SQF es un trastorno poco frecuente, probablemente infradiagnosticado, cuya base genética distintiva subyace a un fenotipo clínico característico asociado al riesgo de pancreatitis. La prevalencia es difícil de estimar debido a su rareza y a la falta de mecanismos de notificación sistemáticos o registros de pacientes. En algunas clínicas especializadas en lípidos de atención terciaria, el número de pacientes con SQF es aproximadamente igual al de aquellos con hipercolesterolemia familiar homocigótica (HFH), cuya prevalencia en la población se estima en 1 de cada 300.000 (con un rango de 1 de cada 100.000 a 1 de cada 1.000.000) (2). Según Orphanet, la prevalencia en Europa es de 0,97 por 100.000 habitantes (3). En España existen al menos dos registros de 13 y 26 personas con genética compatible (4).

El SQF es una quilomicronemia monogénica de inicio temprano muy rara, que se presenta en la infancia o adolescencia y a menudo es causada por mutaciones homocigóticas en la codificación del gen de la LPL, sus cofactores como la

apolipoproteína C-II o la apolipoproteína A-V, el gen LMF1 (*LPL chaperone lipase maturation factor 1*) y el gen GPIHBP1 (*glycosylphosphatidylinositol-anchored high density lipoprotein-binding protein 1*) (5).

La quilomicronemia también puede presentarse en una segunda forma, como quilomicronemia poligénica de inicio tardío, que es causada por una acumulación de variaciones en varios genes que pueden ser exacerbadas por factores secundarios, como la dieta, la obesidad, el consumo de alcohol, la diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2 no controlada. Esta forma poligénica es más común que la quilomicronemia de inicio temprano (6).

Independientemente de su etiología, es la persistencia patológica de quilomicrones en plasma después un período de ayuno de 12 a 14 h lo que caracteriza este trastorno. En individuos con un metabolismo normal, los quilomicrones se eliminan del plasma después de unas 3 – 4 h de ayuno (7,8). La presencia de quilomicrones en ayunas se ha asociado con niveles de triglicéridos (TG) en ayunas > 880 mg/dl (9). Los niveles elevados en el plasma de apoC-III se han descrito como el principal factor de riesgo para la hipertrigliceridemia (10).

La presencia continuada de quilomicrones circulantes puede originar la aparición de numerosos xantomas cutáneos de pequeño tamaño, denominados xantomas eruptivos, y en el fondo de ojo los vasos retinianos adquieren un aspecto rosado blanquecino característico (lipidemia retinal). Además, los cambios inflamatorios causados por la quilomicronemia excesiva inducen pancreatitis aguda, que puede ser mortal (5 – 6 % de los casos) o provocar daño pancreático (11) y se considera la manifestación clínica más grave de este trastorno. Aproximadamente el 65 - 80 % de los pacientes con SQF experimentarán al menos un episodio de pancreatitis aguda, y la mayoría experimentará episodios recurrentes (10). En la serie española de SQF al menos el 75 % de los pacientes habían padecido dos episodios de pancreatitis aguda (12). Por otra parte, la forma poligénica también podría estar asociada con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular.

El manejo actual del SQF a largo plazo es la restricción de la ingesta total de grasas a menos del 10 al 15 % de las calorías diarias (15 a 20 g por día) para conseguir niveles de TG < 880 mg/dl. El manejo farmacológico con fibratos, estatinas y ácidos grasos omega-3 tiene, en general, una utilidad limitada. Ello es debido a que su efectividad depende, al menos en parte, de que exista una enzima LPL funcional, notablemente deficiente en una gran proporción de estos individuos (1,13–15). Por otra parte, aunque la aféresis de lipoproteínas puede reducir los niveles de triglicéridos muy elevados a corto plazo, su eficacia ha sido cuestionada por los resultados de los ensayos clínicos y por tanto su uso no está recomendado (16,17).

En la actualidad, hay dos fármacos autorizados para esta indicación, volanesorsén (Waylivra®) (18,19), autorizado en 2019, y olezarsén (Tryngolza®) (20,21), autorizado en 2025. Ambos se tratan de oligonucleótidos antisentido, moléculas muy cortas de ARN sintético, que han sido diseñados para bloquear la producción de la apolipoproteína C-III que ralentiza la descomposición de las grasas. Al bloquear la producción de esta proteína, los medicamentos reducen el nivel de TG en la sangre y, en consecuencia, la acumulación de grasa en el organismo.

## 2.- Datos sobre la autorización

En base al Reglamento (CE) N° 726/2004, la Comisión Europea, con fecha 17/09/2025 ha adoptado una Decisión para la autorización de Tryngolza® (olezarsén) indicado como complemento a la dieta en pacientes adultos para el tratamiento del síndrome de quilomicronemia familiar (SQF) confirmado genéticamente, reflejando las conclusiones científicas adoptadas por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA. Los datos de referencia para la evaluación de este IPT proceden de la Ficha Técnica (FT) y el Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR) del medicamento Tryngolza®, publicados en la web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) (20,21).

Este medicamento se ha autorizado en base al Artículo 8.3 de la Directiva 2001/83/CE y ha sido considerado medicamento huérfano en base a los criterios del Reglamento (CE) 141/2000.

### 3.- Discusión

Los datos de eficacia de olezarsén para pacientes con SQF se fundamentan en el estudio Balance (ISIS 678354-CS3; NCT04568434)(22,23), ensayo clínico (EC) pivotal de fase 3, aleatorizado, doble ciego controlado por placebo. En total, 66 pacientes fueron asignados a recibir olezarsén o placebo. La población se dividió en dos cohortes, la cohorte A, donde los pacientes fueron aleatorizados 2:1 a recibir olezarsén 50 mg o placebo, y la cohorte B, donde los pacientes fueron aleatorizados 2:1 a recibir olezarsén 80 mg o placebo. En total, 21 pacientes recibieron olezarsén 50 mg, 22 pacientes recibieron olezarsén 80 mg y 23 placebo. La aleatorización se estratificó según antecedentes de pancreatitis en los 10 años previos a la evaluación frente a ausencia de antecedentes de pancreatitis o ausencia de antecedentes en los últimos 10 años, y según tratamiento previo con volanesorsén (sí vs. no).

En cuanto a las características demográficas y de la enfermedad de los pacientes estaban suficientemente equilibradas entre los brazos de tratamiento. La media de edad era de 45 años, el 58 % eran mujeres (n = 38) y el 85 % (n = 56) pacientes de raza blanca. De un total de 66 pacientes, 55 (83 %) tenían una mutación de pérdida de función en el gen *LPL*, incluidos 40 (61 %) con una mutación homocigótica en el gen *LPL*, y 11 (17 %) pacientes tenían otras variantes causales en los genes *APOA5*, *GPIHBP1*, *LMF1* y *APOC2*. La proporción de pacientes con diabetes en el momento de la inclusión era del 32 % en el grupo de olezarsén 80 mg y del 14 % en el grupo de olezarsén 50 mg, frente al 26 % en el grupo de placebo. En todos los grupos de tratamiento los pacientes incluidos recibían tratamiento con estatinas (24 %), ácidos grasos omega-3 (38 %), fibratos (46 %) u otros tratamientos hipolipemiantes (9 %) al entrar en el ensayo. Los pacientes en tratamiento hipolipemiante debían mantener dosis estables durante al menos 4 semanas antes de la selección y permanecer en tratamiento estable durante todo el ensayo. Además, todos los pacientes debían seguir la dieta prescrita durante todo el ensayo. El 71 % de todos los pacientes tenía antecedentes de pancreatitis aguda documentada en los 10 años anteriores. El nivel medio basal (desviación estándar [DE]) de TG en ayunas era de 2.629,5 (1.315,45) mg/dl.

En cuanto a los resultados del estudio se observó una disminución estadísticamente significativa en los niveles de TG en ayunas en el mes 6 (variable principal) en el brazo de olezarsén 80 mg en comparación con el brazo placebo. El porcentaje de disminución en el brazo de olezarsén 80 mg con respecto a los niveles basales de TG en ayunas fue de -31,99 % (IC 95 %: -49,031 a -14,940) y de -43,50 % (IC 95 %: -69,085 a -17,921; p = 0,0009) con respecto a placebo (disminución porcentual media ajustada por placebo). Sin embargo, los resultados obtenidos en el brazo olezarsén 50 mg no alcanzaron significación estadística. El porcentaje de disminución de TG en ayunas para este brazo fue de -10,85 % (IC 95 %: -27,797 a -6,095) con respecto a niveles basales, y de -22,37 % (IC 95 %: -47,200 a 2,463; p = 0,0775) con respecto a placebo. Al ser el análisis estadístico jerarquizado y no cumplir la significación estadística del brazo olezarsén 50 mg, el resto de variables secundarias fueron resultados exploratorios.

Las variables secundarias fueron cambio porcentual en los parámetros de lípidos y apolipoproteínas en ayunas (es decir, TG, apoC-III, apoB-48, colesterol no-HDL) desde el inicio hasta el mes 6 y/o el mes 12. Además, se evaluó la tasa de incidencia de pancreatitis aguda durante el periodo de estudio (hasta semana 53) y en la fase posterior. En relación a los TG a largo plazo, se observó una reducción sostenida a los 12 meses. En el brazo olezarsén 80 mg, la reducción ajustada frente a placebo fue del -59,4 % (IC 95 %: -90,7 a -28,1; p nominal = 0,0002), mientras que en el grupo de 50 mg fue del -43,8 % (IC 95 %: -73,9 a -13,7; p nominal = 0,0044). Respecto al apoC-III, biomarcador directamente relacionado con el mecanismo de acción del fármaco, se observaron reducciones marcadas tanto a los 6 como a los 12 meses. En el brazo de 80 mg, las reducciones con respecto a placebo fueron del -73,7 % a los 6 meses y -81,3 % a los 12 meses (ambos p < 0,0001 nominal). En el brazo de 50 mg, las reducciones fueron del -65,5 % y -77,1 %, respectivamente (p < 0,0001 nominal en ambos casos). En cuanto a otros parámetros lipídicos, se observaron reducciones en el colesterol no-HDL de -24,2 % a los 6 meses y -39,7 % a los 12 meses en el brazo de 80 mg (p nominal = 0,0036 y 0,0009, respectivamente), y del -17,7 % y -29,8 % en el grupo de 50 mg (p nominal = 0,0401 y 0,0134). Asimismo, el apoB-48 mostró una reducción significativa a los 6 meses en el grupo de 80 mg (-84,0 %; p nominal = 0,0019), mientras que los resultados en el grupo de 50 mg fueron más variables y no alcanzaron significación estadística.

En el análisis de respondedores, una mayor proporción de pacientes tratados con olezarsén alcanzó reducciones  $\geq 40\%$  en los niveles de TG a los 6 meses en comparación con placebo. En el brazo de 80 mg, el 40,9 % de los pacientes alcanzó este objetivo frente al 4,3 % en el grupo placebo (Odds Ratio [OR] = 9,27; p nominal = 0,0183), mientras que en el brazo de 50 mg lo alcanzó el 33,3 % frente al 4,3 % (OR = 7,06; p nominal = 0,0409).

Los análisis de reducciones más estrictas ( $\geq 70\%$  de triglicéridos) y de consecución de objetivos absolutos de triglicéridos ( $\leq 880$  mg/dL o  $\leq 500$  mg/dL) mostraron una tendencia favorable al tratamiento, pero no se observaron diferencias estadísticamente significativas frente a placebo.

En relación con los eventos clínicos, el tratamiento con olezarsén se asoció con una reducción relevante en la incidencia de pancreatitis aguda. El tratamiento redujo la tasa de eventos frente a placebo, con un *rate ratio* (RR) de 0,12 y p nominal = 0,0144, con resultados consistentes en análisis restringidos a pacientes con antecedentes de pancreatitis (RR = 0,10; p nominal = 0,0052) y en distintos periodos de seguimiento. Resultados similares se observaron en subgrupos de alto riesgo, incluyendo pacientes con múltiples episodios previos.

En conjunto, las variables secundarias muestran un efecto consistente de olezarsén sobre múltiples parámetros lipídicos y una señal clínicamente relevante en la reducción de pancreatitis, si bien estos hallazgos deben interpretarse con cautela al derivar de análisis exploratorios no ajustados por multiplicidad.

El estudio ISIS 678354 C13 (EudraCT Number: 2021-003280-95) (24), EC de extensión abierto en pacientes con SQF que completaron el estudio BALANCE. Los pacientes recibieron 80 mg de olezarsén cada 4 semanas (con posible reducción a 50 mg si era necesario), con una duración de hasta 3 años y cuyo objetivo principal era evaluar la seguridad a largo plazo y describir la persistencia del efecto sobre los TG y apoC-III. El tratamiento con olezarsén mostró una persistencia del efecto farmacológico a largo plazo, evidenciada por reducciones sostenidas en los niveles TG y apoC-III, aunque con una variabilidad relevante en la magnitud del efecto sobre TG.

En relación con los TG, los pacientes que continuaron tratamiento con olezarsén tras su participación en el estudio pivotal mantuvieron una reducción respecto a valores basales. La disminución inicial observada en fases tempranas del tratamiento, en torno al  $-40\%$ , tendió a atenuarse con el tiempo, situándose aproximadamente en el rango de  $-30\%$  en evaluaciones a más largo plazo (en torno a la semana 129). No obstante, se observaron fluctuaciones considerables en los niveles de TG a lo largo del seguimiento, con variabilidad inter e intraindividual, y sin mantenimiento consistente del efecto máximo alcanzado durante el estudio pivotal.

En los pacientes que previamente habían recibido placebo y que iniciaron tratamiento con olezarsén en la fase de extensión, se observó una reducción de los niveles de TG tras el cambio de tratamiento, con descensos de aproximadamente  $-30\%$  a los 6-12 meses, lo que respalda el efecto del fármaco en pacientes naïve expuestos en esta fase. En cuanto al apoC-III, se observó una reducción marcada y sostenida en el tiempo, con descensos mantenidos en el rango de aproximadamente  $-60\%$  a  $-80\%$  desde el inicio del tratamiento, sin evidencia de pérdida de efecto a lo largo del seguimiento. Estos hallazgos confirman la persistencia del efecto farmacodinámico del fármaco.

En conjunto, los resultados de eficacia del estudio de extensión abierto indican que el tratamiento con olezarsén mantiene su actividad biológica a largo plazo y produce reducciones sostenidas de los TG, aunque con una magnitud de efecto variable y menos consistente que la observada en el estudio pivotal. Dado el diseño no controlado del estudio, estos hallazgos deben interpretarse con cautela y se consideran de carácter descriptivo.

La evaluación de la seguridad de olezarsén se basa principalmente en el estudio pivotal ISIS 678354-CS3 (BALANCE), así como en el estudio de extensión abierto ISIS 678354-CS13 (OLE) y en el estudio abierto de seguridad ISIS 678354-CS7, en pacientes previamente tratados con volanesorsén. Además, se incluyen datos de estudios adicionales en pacientes con hipertrigliceridemia.

Dado que se trata de una enfermedad rara, con un tamaño muestral limitado, la caracterización del perfil de seguridad se apoya en análisis agrupados, destacando conjunto de datos *Pool 4*, que incluye la población total con SQF. En el estudio pivotal CS3, el número de pacientes fue reducido ( $n=22$ , 21 y 23 en los brazos de 80 mg, 50 mg y placebo, respectivamente), mientras que en el *Pool 4* el grupo tratado con olezarsén 80 mg incluyó 66 pacientes.

En el estudio CS3, la exposición media al tratamiento fue similar entre grupos, aunque ligeramente superior en el grupo placebo (353,1 días frente a 323,4 y 339,3 días en los grupos de 80 mg y 50 mg, respectivamente), lo que sugiere una tasa de discontinuación algo mayor en los brazos activos. La proporción de pacientes con al menos un evento adverso (EA) fue elevada en todos los grupos, sin diferencias relevantes (86,4 % con olezarsén 80 mg, 85,7 % con 50 mg y 95,7 % con placebo). Los EA más frecuentemente notificados en el estudio pivotal fueron heterogéneos y, en general, de carácter leve o moderado. Los EA más frecuentes (CS3) en el brazo olezarsén 80 mg fueron dolor abdominal (18,2 %), COVID-19 (13,6 %), disminución del recuento de plaquetas (13,6 %), dolor en las extremidades (13,6 %), anemia (9,1 %), distensión abdominal (9,1 %), dolor abdominal superior (9,1 %), diarrea (9,1 %), vómitos (9,1 %), eritema en el lugar de la inyección (9,1 %) y tos (9,1 %). Los EA más frecuentes en el brazo placebo fueron dolor abdominal (34,8 %), COVID-19 (34,8 %), diarrea (26,1 %), tos (8,7 %), disminución del recuento de plaquetas (4,3 %), dolor en las extremidades (4,3 %), anemia (4,3 %), dolor abdominal superior (4,3 %) y eritema en el lugar de la inyección (4,3 %), mientras que no se notificaron casos de distensión abdominal ni vómitos.

La interpretación de las diferencias entre grupos es limitada debido al reducido tamaño muestral, donde pequeñas variaciones en el número de pacientes ( $n=1-2$ ) generan diferencias porcentuales relevantes. En los análisis de conjunto de datos *Pool 4*, la incidencia de EA fue comparable entre olezarsén 80 mg y placebo. Los EA más frecuentes en el grupo de olezarsén incluyeron COVID-19, dolor orofaríngeo, influenza y acontecimientos gastrointestinales (náuseas, vómitos), así como reacciones en el lugar de inyección. No obstante, la mayoría de estos eventos no se consideran relacionados con el tratamiento.

En cuanto a EA relacionados con el tratamiento, las reacciones en el lugar de inyección, incluyendo eritema, decoloración, hinchazón y dolor se notificaron con mayor incidencia frente a placebo. Otros EA relacionados con el tratamiento incluyen mialgia, escalofríos, cefalea, vómitos e hipersensibilidad, generalmente de intensidad leve a moderada. Respecto a los EA graves, en el *Pool 4* se observó una menor proporción en el grupo tratado con olezarsén en comparación con placebo. La mayor incidencia de EA graves en el grupo placebo estuvo fundamentalmente relacionada con episodios de pancreatitis, coherente con la historia natural de la enfermedad.

Entre los EA de especial interés, destacan las reacciones en el lugar de inyección, que constituyen el efecto adverso más característico del tratamiento, con una incidencia superior a placebo, pero, en general, de carácter leve y raramente conducentes a la discontinuación. En relación con eventos de trombocitopenia (riesgo relevante para esta clase terapéutica), los datos muestran que olezarsén se asocia a descensos leves a moderados del recuento de plaquetas, con cierta relación dosis-respuesta. En el estudio CS3, una mayor proporción de pacientes tratados experimentó reducciones  $\geq 30$  % respecto al basal o valores por debajo del límite inferior de la normalidad; sin embargo, las reducciones más marcadas ( $> 50$  %) y los recuentos  $< 75.000/\text{mm}^3$  fueron poco frecuentes y comparables al grupo placebo. No se notificaron casos de trombocitopenia grave ( $< 50.000/\text{mm}^3$ ), ni interrupciones del tratamiento o eventos mayores hemorrágicos asociados. Asimismo, ningún paciente cumplió criterios predefinidos de interrupción por descenso plaquetario. Estos hallazgos sugieren un perfil hematológico más favorable en comparación con otros fármacos de la misma clase, si bien, dado el carácter crónico del tratamiento y la limitada exposición a largo plazo, se considera necesario un seguimiento adicional en la práctica clínica.

En cuanto a las interrupciones del tratamiento por EA, en el estudio CS3 se registraron discontinuaciones únicamente en los grupos de tratamiento activo, y en el conjunto de datos *Pool 4* aproximadamente un 10,6 % de los pacientes tratados con olezarsén 80 mg interrumpieron el tratamiento por EA, siendo los trastornos del sistema inmunitario la

causa más frecuente. No se identificó un patrón específico que sugiera un problema de seguridad relevante, además, no se esperan interacciones con enzimas del CYP y puede usarse con estatinas y fibratos.

En conjunto, olezarsén presenta un perfil de seguridad aceptable y manejable, caracterizado principalmente por reacciones en el lugar de inyección y síntomas sistémicos leves. No se han identificado señales relevantes de toxicidad grave, destacando la ausencia de trombocitopenia clínicamente significativa, lo que supone una ventaja potencial frente a otros tratamientos de la misma clase. No obstante, las limitaciones derivadas del reducido tamaño muestral y de la exposición a largo plazo aún limitada introducen incertidumbre residual sobre seguridad y eficacia mantenida, por lo que se considera necesario continuar la monitorización en condiciones de práctica clínica habitual.

Volanesorsén (18,19) es un oligonucleótido antisentido diseñado para inhibir la formación de la apoC-III, está indicado como complemento a la dieta en pacientes adultos con SQF confirmado genéticamente y con riesgo alto de pancreatitis, en quienes la respuesta a la dieta y al tratamiento de reducción de triglicéridos no ha sido suficiente. La eficacia y seguridad de volanesorsén fueron evaluados principalmente en el estudio APPROACH (estudio CS6) (25), EC de fase III aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 52 semanas de duración y multicéntrico. Evaluó la administración de volanesorsén en 66 pacientes mediante inyección subcutánea (33 tratados con volanesorsén y 33 tratados con placebo). Además, los datos se vieron apoyados por el estudio abierto de extensión CS7 (26) en pacientes con SQF (estudio fase 3 abierto de un solo brazo) y el estudio CS16 (27) en pacientes con hipertrigliceridemia (estudio fase 3, aleatorizado, doble ciego comparado con placebo).

En el estudio CS6 se incluyeron pacientes con diagnóstico confirmado de SQF, niveles de TG en ayunas superiores a 750 mg/dL donde el 75,8 % tenía antecedentes de pancreatitis aguda, diabetes (15 %), lipemia retiniana (21 %) y xantomas eruptivos (23 %). El 76 % de los pacientes presentaba mutaciones confirmadas en el gen LPL tipo 1. La media de edad fue de 46 años (intervalo de 20 a 75 años; 5 pacientes  $\geq 65$  años); el 45 % eran hombres y el 80 % de los pacientes eran de raza blanca. Al entrar en el estudio el 55 % de los pacientes recibía tratamiento hipolipemiente (48 % con fibratos, 29 % con omega-3 y 20 % con inhibidores de la HMG-CoA reductasa), el 27 % recibía analgésicos, el 20 % antiagregantes plaquetarios y el 14 % suplementos alimenticios. La concentración media de triglicéridos en ayunas en el momento basal fue de 2.209 mg/dl (25,0 mmol/l).

La variable principal fue el cambio porcentual en los niveles de TG después de 3 meses de tratamiento. Las variables secundarias incluyeron el mantenimiento del efecto sobre los niveles de TG hasta los 6 y 12 meses, la tasa de respuesta (TG < 750mg/dL), la aparición de pancreatitis aguda y dolor abdominal, entre otros. Volanesorsén se administró una vez a la semana, con la posibilidad de reducir la dosis a cada dos semanas para los pacientes que experimentan disminuciones de plaquetas. De los 33 pacientes incluidos en el grupo del volanesorsén, 19 (57,6 %) completaron 12 meses de tratamiento en el ensayo. A 5 de estos pacientes se les interrumpió la administración, a 5 se les ajustó la dosis y a 3 se les aplicaron ambas medidas.

Volanesorsén demostró una reducción sustancial de -77 % (IC 95 %: -97 % a -56%) en TG en comparación con un aumento de 18 % (IC 95 %: -4 % a 39 %) para placebo, lo que resulta en una diferencia de 94 % en el mes 3 (IC 95 %: -122 % a -67 %;  $p < 0,0001$ ). Además, un porcentaje mucho mayor de pacientes en el brazo de volanesorsén logró niveles objetivo de TG < 750 mg / dL en comparación con el brazo placebo (77 % vs. 10 %). El cambio porcentual en la reducción de TG a los 6 y 12 meses fue de -77,8 % (IC 95 %: -106,4 a -49,1) y -49,1 % (IC 95 %: -94,7 a -3,5) respectivamente. Por otra parte, la incidencia numérica de pancreatitis, estudiada como variable exploratoria, en los pacientes tratados con volanesorsén fue menor que en los tratados con placebo (3 pacientes con 4 acontecimientos en los 33 pacientes del grupo del placebo y 1 paciente con 1 acontecimiento en los 33 pacientes tratados con volanesorsén). Es importante destacar que, tanto la variable principal como las secundarias son variables subclínicas, por lo que el impacto clínico del efecto reductor de TG de volanesorsén es desconocido. Los resultados en variables clínicas orientadas al paciente, como la incidencia de pancreatitis aguda o la reducción del dolor abdominal, son limitados.

En el estudio CS7, todos los pacientes después de 13 semanas de tratamiento debían reducir la frecuencia de dosis a 285 mg cada 2 semanas. La variación porcentual de la concentración de TG en ayunas desde el inicio del ensayo de referencia hasta el mes 3 para los pacientes tratados con volanesorsén en los ensayos APPROACH y CS16 (estudio de soporte en pacientes con hipertrigliceridemia) fue del -49,2 % y del -64,9 %, respectivamente. La variación porcentual de la concentración de TG en ayunas desde el inicio del ensayo abierto de referencia hasta los meses 6 y 12 para los pacientes tratados con volanesorsén en el ensayo APPROACH fue del -54,8 % y del -35,1 %, respectivamente.

La trombocitopenia fue el primer problema de seguridad asociado a volanesorsén y aunque la mayoría de las trombocitopenias fueron de gravedad leve o moderada, con frecuencia llevaron a la interrupción del tratamiento del estudio. En el ensayo APPROACH (CS6), se necesitó una reducción de la frecuencia de dosis a cada 2 semanas en el 30 % de los pacientes, y se interrumpió el tratamiento en el 33 % de los pacientes con volanesorsén versus el 18% de los pacientes con placebo. Los resultados de los estudios CS16 y CS7 confirman estos hallazgos. En general, el alto porcentaje de interrupciones del tratamiento del estudio parece limitar la posibilidad de tratamiento a largo plazo para la mayoría de los pacientes. Se observaron más eventos de sangrado para volanesorsén que placebo con 36 % frente a 14 % de los pacientes con aproximadamente 3 eventos vs. 1 evento por paciente en los estudios controlados con placebo de fase III. La mayoría ocurrieron al inicio de la terapia y ninguno fue grave. Aproximadamente la mitad de ellos ocurrió en el sitio de inyección. Se produjo un número muy limitado de síntomas similares a la gripe (observados con oligonucleótidos antisentido previos) en 2 pacientes en el estudio CS6. Otros efectos adversos notificados con frecuencia (excluidos los efectos adversos en el lugar de la inyección) fueron cefalea (21 % de volanesorsén frente a 15 % de placebo), nasofaringitis (15 % frente a 21 %), fatiga (21 % de volanesorsén frente a 9 % de placebo), eritema (18 % frente a 9 %) y náuseas (18 % vs. 6 %), entre otros.

Olezarsén y volanesorsén son terapias dirigidas contra la apoC-III utilizadas para el SQF, pero representan dos generaciones con diferencias en eficacia y seguridad. Ambos son oligonucleótidos antisentido que reducen significativamente los TG al inhibir apoC-III, aunque a diferencia de volanesorsén, olezarsén es oligonucleótido antisentido conjugado con N-acetilgalactosamina, lo que mejora la captación por los hepatocitos, reduce la exposición de otros tejidos y permite una frecuencia de administración mensual. Su eficacia y seguridad se han evaluado por medio de los EC pivotaes de fase III BALANCE (olezarsén) y APPROACH (volanesorsén). Ambos ensayos incluyeron poblaciones muy similares (n = 66, adultos con SQF confirmado, TG muy elevados y dieta estricta baja en grasa), sin embargo, la variable principal de APPROACH fue la reducción porcentual de TG a los 3 meses, mientras que BALANCE incorporó un enfoque más amplio, evaluando además reducción en apoC-III y en colesterol no-HDL.

Con respecto a la eficacia, no puede establecerse la eficacia relativa de olezarsén frente a volanesorsén, ya que se carece de comparaciones directas e indirectas. Ambos medicamentos demostraron reducciones sustanciales en TG, volanesorsén mostró una reducción más marcada y rápida de TG (alrededor del 70 – 80 % a 3 meses), con un porcentaje elevado de pacientes alcanzando niveles por debajo de umbrales de alto riesgo, mientras que olezarsén logró reducciones algo más moderadas (40 – 55 %) pero consistentes y sostenidas. No obstante, olezarsén aportó información adicional relevante al demostrar reducciones diferenciales de apoC-III, lo que sugiere un efecto más matizado sobre el metabolismo lipídico y una posible mejor comprensión de los mecanismos fisiopatológicos implicados. En cuanto a variables clínicas, como la pancreatitis aguda, ambos ensayos carecieron de potencia suficiente para demostrar reducciones concluyentes, aunque ambos estudios se asociaron con una reducción en la incidencia de eventos agudos.

La principal diferencia entre ambos fármacos emerge en el perfil de seguridad. En APPROACH, volanesorsén se asoció a una alta incidencia de trombocitopenia, con descensos significativos de plaquetas en la mayoría de los pacientes y casos graves que obligaron a monitorización intensiva, ajustes de dosis e incluso suspensión del tratamiento, además de una elevada tasa de reacciones en el lugar de inyección y discontinuaciones. Por el contrario, olezarsén, diseñado como un oligonucleótido de nueva generación con mayor especificidad hepática, mostró un perfil de seguridad más favorable, con menor impacto hematológico y mejor tolerabilidad global, lo que además permite un esquema de

administración más cómodo (mensual frente a semanal). No obstante, las limitaciones derivadas del reducido tamaño muestral y de la exposición a largo plazo aún limitada introducen incertidumbre, por lo que se considera necesario continuar la monitorización en condiciones de práctica clínica habitual.

**Tabla 1.** Comparadores clínicamente relevantes

| Nombre                                                                          | Olezarsén (Tryngolza®) (20)                                                                                                                            | Volanesorsén (Waylivra®) (18)                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Presentación</b>                                                             | Solución inyectable en pluma precargada                                                                                                                | Solución inyectable en jeringa precargada                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Posología y vía de administración</b>                                        | 80 mg administrados mediante inyección subcutánea una vez al mes                                                                                       | Dosis inicial recomendada: 285 mg (1,5 ml) inyectados por vía subcutánea, una vez por semana durante 3 meses.<br><br>Después 3 meses: 285 mg cada 2 semanas                                                                                                                   |
| <b>Indicación aprobada en FT</b>                                                | Indicado como complemento a la dieta en pacientes adultos para el tratamiento del síndrome de quilomicronemia familiar (SQF) confirmado genéticamente. | Indicado como complemento a la dieta en pacientes adultos con síndrome de quilomicronemia familiar (SQF) confirmado genéticamente y con riesgo alto de pancreatitis, en quienes la respuesta a la dieta y al tratamiento de reducción de triglicéridos no ha sido suficiente. |
| <b>Características diferenciales</b><br><i>(en caso de que sean relevantes)</i> | Frecuencia de administración 1 al mes                                                                                                                  | Frecuencia de administración semanal o cada dos semanas<br><br>Antes de iniciar tratamiento se debe realizar recuento de plaquetas y, tras iniciar tratamiento y en función de la concentración, monitorizar cada dos semanas como mínimo                                     |

## 4.- Conclusión

Olezarsén está indicado como complemento a la dieta en pacientes adultos para el tratamiento del síndrome de quilomicronemia familiar (SQF) confirmado genéticamente. La eficacia y seguridad se evaluaron principalmente en el estudio BALANCE de fase 3, aleatorizado, doble ciego controlado por placebo.

Con respecto a la eficacia de olezarsén, se observó para la dosis de 80 mg una reducción estadísticamente significativa en los niveles de TG en ayunas en el mes 6 de -43,50 % (IC 95 %: -69,085 a -17,921;  $p = 0,0009$ ) y en el mes 12 (resultados exploratorios) de -59,4 % (IC 95 %: -90,7 a -28,1;  $p$  nominal = 0,0002) con respecto a placebo. Respecto al apoC-III, las reducciones con respecto a placebo fueron del -73,7 % a los 6 meses y -81,3 % a los 12 meses (ambos  $p < 0,0001$  nominal) y del colesterol no-HDL de -24,2 % a los 6 meses y -39,7 % a los 12 meses ( $p$  nominal = 0,0036 y 0,0009). Por último, en relación con la incidencia de pancreatitis aguda el tratamiento se asoció con una reducción relevante con un RR de 0,12 ( $p$  nominal = 0,0144).

Con respecto a la seguridad, la proporción de EA fue muy parecida y elevada en ambos brazos (86,4 % olezarsén 80 mg vs. 95,7 % placebo). Los EA más comunes relacionados con el tratamiento fueron reacciones en el lugar de inyección, mialgia, escalofríos, cefalea, vómitos e hipersensibilidad. En relación con eventos de trombocitopenia (riesgo relevante para esta clase terapéutica), los datos muestran que olezarsén se asocia a descensos leves a moderados del recuento de plaquetas, con cierta relación dosis-respuesta. En conjunto, olezarsén presenta un perfil de seguridad aceptable y manejable.

En el SQF el tratamiento actual a largo plazo está basado en la restricción de la ingesta total de grasas a menos del 10 al 15 % de las calorías diarias (15 a 20 g por día) además de tratamiento farmacológico con fibratos, estatinas y ácidos grasos omega-3 que tienen una utilidad muy limitada. Actualmente, existen dos opciones farmacológicas indicadas específicamente para esta patología, olezarsén y volanesorsén, capaces de reducir los niveles de TG en estos pacientes. Volanesorsén, ha demostrado una reducción significativa en los niveles de TG al mes 3 de 94 % (IC 95 %: -122 % a -67 %;  $p < 0,0001$ ) con respecto a placebo, pero asociado a una alta incidencia de trombocitopenia, con descensos significativos de plaquetas en la mayoría de los pacientes que obliga a monitorizarlas cada dos semanas. Por otro lado, olezarsén también ha demostrado una reducción estadísticamente significativa más modesta de TG al mes 6 de -43,50 % (IC 95 %: -69,085 a -17,921;  $p = 0,0009$ ) aunque mostrando un perfil de seguridad más favorable y una posología más cómoda (una vez al mes). Sin embargo, no se disponen de datos comparativos directos ni indirectos entre las alternativas y, por tanto, ambos se consideran opciones de tratamiento al mismo nivel teniendo en cuenta las consideraciones anteriormente dichas.

## 5.- Grupo de expertos

### **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.**

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

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), el Consejo General de Colegios Farmacéuticos de España (CGCF), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), Sociedad Española de Arterioesclerosis (SEA), la Sociedad Española de Cardiología (SEC), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Academia Europea de Pacientes sobre Innovación Terapéutica (EUPATI), la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER), Cardioalianza y la Asociación del Síndrome de Quilomicronemia Familiar han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

## 6.- Referencias

1. Javed F, Hegele RA, Garg A, Patni N, Gaudet D, Williams L, et al. Familial chylomicronemia syndrome: An expert clinical review from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol*. 2025;19(3):382-403.
2. Cuchel M, Raal FJ, Hegele RA, Al-Rasadi K, Arca M, Averna M, et al. 2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance. *Eur Heart J*. 1 de julio de 2023;44(25):2277-91.
3. Orphanet. Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic data [Internet]. 2025. Disponible en: [https://www.orpha.net/pdfs/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence\\_of\\_rare\\_diseases\\_by\\_alphabetical\\_list.pdf](https://www.orpha.net/pdfs/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf)
4. Blanco Echevarría A, Ariza Corbo MJ, Muñoz-Grijalvo O, Díaz-Díaz JL. Familial chylomicronemia: New perspectives. *Clin E Investig En Arterioscler Publicacion Of Soc Espanola Arterioscler*. diciembre de 2024;36 Suppl 2:S18-24.
5. Brahm AJ, Hegele RA. Chylomicronaemia--current diagnosis and future therapies. *Nat Rev Endocrinol*. junio de 2015;11(6):352-62.
6. Rahalkar AR, Hegele RA. Monogenic pediatric dyslipidemias: classification, genetics and clinical spectrum. *Mol Genet Metab*. marzo de 2008;93(3):282-94.
7. Hegele RA. Plasma lipoproteins: genetic influences and clinical implications. *Nat Rev Genet*. febrero de 2009;10(2):109-21.
8. Johansen CT, Kathiresan S, Hegele RA. Genetic determinants of plasma triglycerides. *J Lipid Res*. febrero de 2011;52(2):189-206.
9. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 1 de enero de 2020;41(1):111-88.
10. Gaudet D, Blom D, Bruckert E, Stroes E, Kastelein J, John K, et al. Acute Pancreatitis is Highly Prevalent and Complications can be Fatal in Patients with Familial Chylomicronemia: Results From a Survey of Lipidologist. *J Clin Lipidol*. 1 de mayo de 2016;10(3):680-1.
11. Symersky T, van Hoorn B, Masclee AAM. The outcome of a long-term follow-up of pancreatic function after recovery from acute pancreatitis. *JOP J Pancreas*. 10 de septiembre de 2006;7(5):447-53.
12. Ariza MJ, Rioja J, Ibarretxe D, Camacho A, Díaz-Díaz JL, Mangas A, et al. Molecular basis of the familial chylomicronemia syndrome in patients from the National Dyslipidemia Registry of the Spanish Atherosclerosis Society. *J Clin Lipidol*. 2018;12(6):1482-1492.e3.
13. Stroes E, Moulin P, Parhofer KG, Rebours V, Löhr JM, Averna M. Diagnostic algorithm for familial chylomicronemia syndrome. *Atheroscler Suppl*. enero de 2017;23:1-7.
14. Ross CJD, Liu G, Kuivenhoven JA, Twisk J, Rip J, van Dop W, et al. Complete rescue of lipoprotein lipase-deficient mice by somatic gene transfer of the naturally occurring LPLS447X beneficial mutation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. octubre de 2005;25(10):2143-50.
15. Rip J, Nierman MC, Sierts JA, Petersen W, Van den Oever K, Van Raalte D, et al. Gene therapy for lipoprotein lipase deficiency: working toward clinical application. *Hum Gene Ther*. noviembre de 2005;16(11):1276-86.
16. Valdivielso P, Ramírez-Bueno A, Ewald N. Current knowledge of hypertriglyceridemic pancreatitis. *Eur J Intern Med*. octubre de 2014;25(8):689-94.
17. Chen JH, Yeh JH, Lai HW, Liao CS. Therapeutic plasma exchange in patients with hyperlipidemic pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 1 de agosto de 2004;10(15):2272-4.

18. EMA. Ficha técnica: Waylivra® [Internet]. 2025. Disponible en:  
[https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/waylivra-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/waylivra-epar-product-information_es.pdf)
19. EMA. European Public Assessment Report: Waylivra® (volanesorsen). Procedure No. EMEA/H/C/004538/0000 [Internet]. 2019. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/waylivra-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/waylivra-epar-public-assessment-report_en.pdf)
20. EMA. Ficha técnica: Tryngolza® (olezarsen) [Internet]. 2025. Disponible en:  
[https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/tryngolza-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/tryngolza-epar-product-information_es.pdf)
21. EMA. European Public Assessment Report: Tryngolza® (olezarsen). Procedure No. EMEA/H/C/006477/0000 [Internet]. 2025. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tryngolza-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tryngolza-epar-public-assessment-report_en.pdf)
22. Yang X, Alexander VJ, Xia S, Tsimikas S. Effect of olezarsen on lipoprotein-associated ApoC-III levels in patients with familial chylomicronemia syndrome. *Atherosclerosis*. septiembre de 2025;408:120462.
23. Ionis Pharmaceuticals, Inc. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of AKCEA-APOCIII-LRx Administered Subcutaneously to Patients With Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS) [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2025 feb [citado 6 de abril de 2026]. Report No.: NCT04568434. Disponible en:  
<https://clinicaltrials.gov/study/NCT04568434>
24. ClinicalTrials. A Study of Olezarsen (Formerly Known as AKCEA-APOCIII-LRx) in Participants With Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS) [Internet]. Disponible en:  
<https://clinicaltrials.gov/study/NCT05130450?viewType=Card&intr=olezarsen&rank=2>
25. Witztum JL, Gaudet D, Freedman SD, Alexander VJ, Digenio A, Williams KR, et al. Volanesorsen and Triglyceride Levels in Familial Chylomicronemia Syndrome. *N Engl J Med*. 8 de agosto de 2019;381(6):531-42.
26. ClinicalTrials. The Approach Open Label Study: A Study of Volanesorsen (Formerly IONIS-APOCIII Rx) in Participants With Familial Chylomicronemia Syndrome [Internet]. Disponible en:  
<https://clinicaltrials.gov/study/NCT02658175?intr=volanesorsen&viewType=Card&rank=1>
27. ClinicalTrials. The COMPASS Study: A Study of Volanesorsen (Formally ISIS-APOCIII Rx) in Patients With Hypertriglyceridemia [Internet]. Disponible en:  
<https://clinicaltrials.gov/study/NCT02300233?intr=volanesorsen&viewType=Card&rank=4>