

Experiência inicial com o uso de SYBRAVA® (inclisirana) em paciente de risco cardiovascular muito alto



PROF. DR. LUÍS HENRIQUE WOLFF GOWDAK

CRM-SP 72.627 | RQE 122.632 (Cardiologia)

Professor Livre-Docente do Departamento de Cardiopneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).
Médico-Assistente do Serviço de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista do Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor-HCFMUSP).



Acesse o arquivo digital.
Use a câmera do
smartphone ou tablet.

 **SYBRAVA®**
inclisirana
Novos tempos para o coração¹

Experiência inicial com o uso de SYBRAVA® (inclisirana) em paciente de risco cardiovascular muito alto



Prof. Dr. Luís Henrique Wolff Gowdak
CRM-SP 72.627 | RQE 122.632 (Cardiologia)

Professor Livre-Docente do Departamento de Cardiopneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Médico-Assistente do Serviço de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista do Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor-HCFMUSP).

INTRODUÇÃO

A deposição de lipoproteínas aterogênicas na parede do vaso é a principal causa da aterosclerose, uma doença inflamatória progressiva associada à maioria dos eventos cardiovasculares.² Consequentemente, os algoritmos de prevenção e tratamento das doenças cardiovasculares têm como alvo a lipoproteína de baixa densidade (LDL-colesterol).³

Nesse contexto, evidências cumulativas de mais de duas décadas de ensaios clínicos envolvendo mais de 170.000 participantes confirmaram de maneira inequívoca os efeitos benéficos das estatinas (inibidores da 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A redutase) na redução das taxas de eventos cardiovasculares.⁴ Mais ainda, os menores valores de LDL-colesterol se associaram à maior redução do risco cardiovascular,^{4,5} levando as principais diretrizes nacionais⁶ e internacionais⁷ à adoção de metas de valores-alvo mais baixos para o LDL-colesterol, especialmente em populações de alto risco cardiovascular. Apesar de todas as evidências, em estudo recente envolvendo mais de 600 mil norte-americanos com doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida, apenas 22% desses pacientes estavam em uso de estatinas de alta efetividade.⁸ E, quando se analisam as taxas de pacientes que alcançam as metas terapêuticas para o LDL-colesterol, um estudo internacional multicêntrico demonstrou que apenas 28% dos pacientes de muito alto risco tinham LDL-colesterol <70 mg/dL, ainda que uma meta mais liberal em relação às preconizadas atualmente.⁹

Além disso, existe variabilidade na resposta terapêutica ao uso de estatinas, incluindo as de alta efetividade. Karlson e cols.¹⁰ mostraram que 42% dos pacientes em uso de atorvastatina 80 mg e 26% dos que estavam em uso de rosuvastatina 40 mg não atingiram a redução proposta de 50% dos níveis basais de LDL-colesterol para pacientes de risco cardiovascular muito alto.¹⁰ Claro está, portanto, que novas estratégias terapêuticas devem ser desenvolvidas para redução adicional efetiva e segura dos níveis de LDL-colesterol em pacientes de risco cardiovascular muito alto em uso de terapias hipolipemiantes em dose maximamente toleradas e ainda fora das metas lipídicas.¹⁰





Novas estratégias terapêuticas devem ser desenvolvidas para redução adicional efetiva e segura dos níveis de LDL-colesterol em pacientes de risco cardiovascular muito alto em uso de terapias hipolipemiantes em dose maximamente toleradas e ainda fora das metas lipídicas.¹⁰



CASO CLÍNICO

Homem de 61 anos de idade, economista e procedente da cidade de Niterói (RJ) foi encaminhado pelo nefrologista para definição terapêutica de achado de doença arterial coronária obstrutiva durante investigação de rotina.

Em fevereiro de 2017, o paciente procurou atendimento médico especializado por quadro de hipertensão arterial há 5 anos com piora no último ano chegando a valores de 200/120 mmHg acompanhados de cefaleia, sudorese e náuseas e com diversas passagens em unidade de emergência. Além da hipertensão arterial, tinha antecedentes de tabagismo, obesidade, sedentarismo e hipercolesterolemia. Tem um irmão hipertenso e com diagnóstico de doença arterial coronária obstrutiva <55 anos. Vinha em uso de combinação fixa de valsartana (160 mg) + hidroclorotiazida (12,5 mg) + anlodipino (5 mg), succinato de metoprolol (100 mg) e rilmenidina (1 mg). Negava angina, dispneia, palpitações ou síncope.

Ao exame físico, encontrava-se em bom estado geral, com peso de 99 kg e altura de 1,73 m (IMC = 33,1 kg/m²); pressão arterial em ambos os membros superiores (MMSS) = 146/94 mmHg e frequência cardíaca de 84 bpm. No restante do exame físico não havia alterações. Trazia exames laboratoriais que mostravam:

- ✓ Hemoglobina = 14,9 g/dL
- ✓ Hematócrito = 41%
- ✓ Colesterol total = 249 mg/dL
- ✓ LDL-colesterol = 176 mg/dL
- ✓ HDL-colesterol = 35 mg/dL
- ✓ Triglicérides = 188 mg/dL
- ✓ Creatinina = 0,93 mg/dL (TFG > 90 mL/min)
- ✓ HbA1c = 5,6%
- ✓ PCR-us = 3,06 mg/L

Informações de um paciente real, baseadas na experiência do médico (Dr. Luis Henrique Wolff Gowdak - CRM-SP 72.627)

De acordo com a calculadora para estratificação de risco cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia, o paciente foi categorizado como de ALTO RISCO, sendo recomendado, além do reforço para mudanças no estilo de vida (cessação do tabagismo, aconselhamento nutricional e atividade física regular), o uso de estatinas de alta efetividade objetivando-se a meta de LDL-colesterol <70 mg/dL.⁶ Assim, foi introduzida atorvastatina 40 mg/dia, otimizada a tripla combinação de anti-hipertensivos e solicitados exames complementares para investigação diagnóstica de aterosclerose subclínica.

O paciente retorna dois meses após referindo maior estabilidade da pressão arterial; iniciou caminhadas leves de até 30 minutos diariamente e interrompeu o tabagismo. Trouxe os resultados dos exames solicitados:

- ✓ Colesterol total = 173 mg/dL
- ✓ LDL-colesterol = 105 mg/dL
- ✓ HDL-colesterol = 38 mg/dL
- ✓ Triglicérides = 152 mg/dL

Informações de um paciente real, baseadas na experiência do médico (Dr. Luis Henrique Wolff Gowdak - CRM-SP 72.627)

Ultrassom com Doppler colorido de carótidas: placas parietais calcificadas bulbares à esquerda e predominantemente não calcificada à direita, sem evidências de estenoses significativas.

Cintilografia de perfusão miocárdica com Gated-SPECT associada ao teste ergométrico:

hipocaptação transitória de parede apical e hipocaptação transitória de parede inferolateral. Alterações do segmento ST de pequena magnitude que sugerem resposta isquêmica do miocárdio ao esforço realizado (94% da frequência cardíaca (FC) máxima prevista).

Foi optado por aumentar-se a dose de atorvastatina para 80 mg/dia associada ao ezetimibe 10 mg. Paciente encaminhado para coronariografia.

Após a otimização do esquema hipolipemiante, exames laboratoriais mostraram:

- ✓ **Colesterol total** = 155 mg/dL
- ✓ **LDL-colesterol** = 84 mg/dL
- ✓ **HDL-colesterol** = 41 mg/dL
- ✓ **Triglicérides** = 148 mg/dL

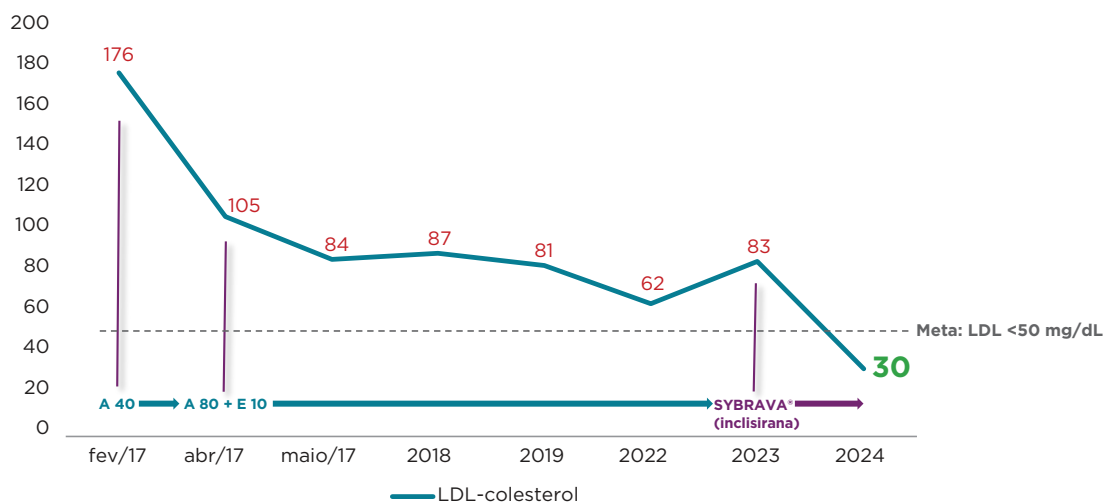
Informações de um paciente real, baseadas na experiência do médico (Dr. Luis Henrique Wolff Gowdak - CRM-SP 72.627)

A coronariografia realizada em maio de 2017 revelou padrão obstrutivo complexo multarterial, incluindo lesão obstrutiva importante do tronco da artéria coronária esquerda, sendo indicado tratamento cirúrgico, o qual foi realizado no mês seguinte (um enxerto arterial e três venosos), sem intercorrências.

No seguimento ambulatorial, o paciente se manteve assintomático, em programa de reabilitação cardiovascular, porém mantendo-se sempre fora das metas para o LDL-colesterol para pacientes de risco cardiovascular muito alto.⁶ Discutida a possibilidade de uso de anticorpos monoclonais anti-PCSK9, o paciente se mostrou relutante diante da necessidade de aplicações quinzenais do medicamento. Em dezembro de 2023, após o lançamento de inclisirana no Brasil, e em consulta de rotina, ofereceu-se essa possibilidade terapêutica, sendo prontamente aceita pelo paciente.

A **figura 1** mostra a evolução laboratorial dos níveis de LDL-colesterol ao longo do tempo e das estratégias adotadas.

Figura 1. Evolução temporal dos níveis de LDL-colesterol (mg/dL)



Nota-se que três meses após a inclusão de SYBRAVA® (inclisirana) ao esquema terapêutico de estatinas de alta efetividade em doses maximamente toleradas associadas ao ezetimibe, finalmente se atingiu a meta preconizada para o LDL-colesterol para pacientes de risco muito alto, como o aqui exemplificado. A 40 = atorvastatina 40 mg; A 80 = atorvastatina 80 mg; E 10 = ezetimibe 10 mg.

Informações de um paciente real, baseadas na experiência do médico (Dr. Luis Henrique Wolff Gowdak - CRM-SP 72.627)

Vale a pena mencionar que, durante a consulta de reavaliação clínica, o paciente compareceu ao consultório acompanhado pela esposa e irmão. Ao que se abriu o envelope com os exames laboratoriais, deu-se conta de que, pela primeira vez, desde o início do acompanhamento em 2017 e após a cirurgia de revascularização miocárdica, finalmente, atingiu níveis de LDL-colesterol <50 mg/dL. Tornou-se perceptível no consultório a sensação de que o desafio de

metas mais baixas de LDL havia sido vencido. O irmão questionava, de maneira insistente, se o paciente não havia tido nenhuma reação ao uso da medicação, o que era negado com veemência.* Deixaram o consultório satisfeitos e com a orientação para continuidade do tratamento, agora, o paciente tomará a dose de carregamento, e após a cada seis meses ele retornará, reforçando-se que a terapia hipolipemiante de base deverá ser mantida.*

*Informações baseadas na experiência e na interpretação do médico (Dr. Luís Henrique Wolff Gowdak - CRM-SP 72.627)

DISCUSSÃO

Inclisirana (princípio ativo de **SYBRAVA**®) é o primeiro de uma classe de um pequeno RNA interferente (siRNA) administrado por via subcutânea que impede a síntese hepática da pró-proteína convertase subtilisina/kexin tipo 9 (PCSK9), diminuindo assim o colesterol circulante de lipoproteína de baixa densidade (LDL-colesterol).¹¹ O programa de desenvolvimento da molécula contou com diversos estudos, tendo destaque os estudos pivotais ORION-9,¹² ORION-10,¹³ e ORION-11.^{13,14}

O estudo ORION-10 incluiu 1.561 pacientes com histórico de doença aterosclerótica e LDL ≥ 70 mg/dL apesar do uso de dose máxima tolerada de estatinas para receberem **SYBRAVA**® (inclisirana) ou placebo em adição à terapia de base.¹³ Ao final de 18 meses de acompanhamento, os pacientes do grupo **SYBRAVA**® (inclisirana) tiveram uma queda média de 52% dos níveis de LDL-colesterol em relação ao placebo (ou 56 mg/dL).¹³ A taxa de eventos adversos foi semelhante à do grupo placebo, exceto por maior incidência de reação no local da aplicação (2,6%) no grupo **SYBRAVA**® (inclisirana), mas sem aumento das taxas de descontinuação do medicamento.¹³ Assim, com um esquema posológico conveniente¹¹ de aplicações semestrais (após a dose de carregamento após 3 meses do início do tratamento) e com excelente perfil de segurança¹⁵ e eficácia documentada,¹³ **SYBRAVA**® (inclisirana) se mostra uma opção atraente para pacientes de risco cardiovascular muito alto e que estejam fora das metas de LDL-colesterol apesar das estratégias hipolipemiantes adotadas, como a representada no caso aqui em discussão.¹⁶

Esse caso é simbólico, pois representa o primeiro paciente que tratei com **SYBRAVA**® (inclisirana).* Poder ser testemunha da evolução do tratamento de pacientes com doença cardiovascular é um privilégio; ao longo de mais de 30 anos de profissão, já vivi essa emoção outras vezes.¹⁷ Mas a satisfação de ter a oportunidade de levar um benefício adicional e aos pacientes¹⁷ não diminui; ela se renova a cada paciente tratado.*

* Informações baseadas na experiência e na interpretação do médico (Dr. Luís Henrique Wolff Gowdak - CRM-SP 72.627)

Referências bibliográficas: 1. Voevodina MI, Gurevich VS, Ezhov MV, Sergienko IV. Inclisiran - a new era in lipidlowering therapy. *Kardiologiya*. 2022 Jun 30;62(6):57-62. 2. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38(32):2459-2472. 3. Sampson UK, Fazio S, Linton MF. Residual cardiovascular risk despite optimal LDL cholesterol reduction with statins: the evidence, etiology, and therapeutic challenges. *Curr Atheroscler Rep*. 2012;14(1):1-10. 4. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670-1681. 5. Masana L, Girona J, Ibarretxe D, Rodriguez-Calvo R, Rosales R, Vallvé JC, et al. Clinical and pathophysiological evidence supporting the safety of extremely low LDL levels-The zero-LDL hypothesis. *J Clin Lipidol*. 2018;12(2):292-299. 6. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JF, Chacra APM, Bianco HT, Afione A Neto, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose - 2017. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(2 Supl 1):1-176. 7. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-188. 8. Nelson AJ, Haynes K, Shambhu S, Eapen Z, Cziraky MJ, Nanna MG, et al. High-intensity statin use among patients with atherosclerosis in the U.S. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(18):1802-1813. 9. Danchin N, Almahmeed W, Al-Rasadi K, Azuri J, Berrah A, Cuneo CA, et al. ICLPS Investigators. Achievement of low-density lipoprotein cholesterol goals in 18 countries outside Western Europe: The International Cholesterol management Practice Study (ICLPS). *Eur J Prev Cardiol*. 2018;25(10):1087-1094. 10. Karlson BW, Wiklund O, Palmer MK, Nicholls SJ, Lundman P, Barter PJ. Variability of low-density lipoprotein cholesterol response with different doses of atorvastatin, rosuvastatin, and simvastatin: results from VOYAGER. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2016;2(4):212-217. 11. Frampton JE. Inclisiran: A review in hypercholesterolemia. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2023;23(2):219-230. 12. Raal FJ, Kallend D, Ray KK, Turner T, Koenig W, Wright RS, et al. ORION-9 Investigators. Inclisiran for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2020;382(16):1520-1530. 13. Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, et al. ORION-10 and ORION-11 Investigators. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med*. 2020;382(16):1507-1519. 14. Wright RS, Ray KK, Raal FJ, Kallend D, Jaros M, Koenig W, et al. ORION Phase III Investigators. Pooled patient-level analysis of inclisiran trials in patients with familial hypercholesterolemia or atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(9):1182-1193. 15. Warden BA, Duell PB. Inclisiran: A Novel Agent for Lowering Apolipoprotein B-containing Lipoproteins. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2021 Aug 17;63(2):e157-e174. 16. Soffer D, Stoekenbroek R, Plagogiannis R. Small interfering ribonucleic acid for cholesterol lowering - Inclisiran: Inclisiran for cholesterol lowering. *J Clin Lipidol*. 2022 Sep-Oct;16(5):574-582. 17. Mercep I, Frisčić N, Strikić D, Reiner Z. Advantages and Disadvantages of Inclisiran: A Small Interfering Ribonucleic Acid Molecule Targeting PCSK9-A Narrative Review. *Cardiovasc Ther*. 2022 Feb 10;2022:8129513.

Confira o vídeo do mecanismo de ação de SYBRAVA® por meio do QR Code ao lado:



SYBRAVA®

inclisirana

Novos tempos para o coração¹



SYBRAVA®

Inclisirana.

Contraindicações: Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes. **Interações:** Não é substrato, inibidor ou indutor das enzimas do CYP450 nem dos transportadores de fármacos comuns. Não se espera que tenha interações clinicamente significativas com outros medicamentos. As avaliações de interações medicamentosas demonstraram ausência de interações clinicamente relevantes com atorvastatina, rosuvastatina ou outras estatinas.

Importante: Antes de prescrever, consulte as informações de prescrição completas. **Contraindicações:** Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes. **Interações:** Não é substrato, inibidor ou indutor das enzimas do CYP450 nem dos transportadores de fármacos comuns. Não se espera que tenha interações clinicamente significativas com outros medicamentos. As avaliações de interações medicamentosas demonstraram ausência de interações clinicamente relevantes com atorvastatina, rosuvastatina ou outras estatinas. **Forma farmacêutica e apresentações:** Cada seringa preenchida contém 1,5 ml de solução com 284 mg de inclisirana (equivalente a 300 mg de inclisirana sódico). **Indicações:** Sybrava® é indicado para o tratamento de adultos com hipercolesterolemia primária (familiar heterozigótica e não familiar) ou dislipidemia mista, como complemento à dieta: em combinação com uma estatina ou uma estatina com outras terapêuticas hipolipemiantes em doentes que não atingem os valores recomendados de LDL com a dose máxima tolerada de estatina; ou isoladamente ou em combinação com outras terapêuticas hipolipemiantes em doentes intolerantes a estatinas, ou nos quais as estatinas estejam contraindicadas. **Posologia:** *Dose recomendada:* 284 mg administrados como uma única injeção subcutânea: no início do tratamento, novamente após 3 meses e depois a cada 6 meses. *Dose esquecida:* Se uma dose planejada for esquecida por menos de 3 meses, Sybrava® deve ser administrado, e a administração deve ser continuada de acordo com o esquema posológico original do paciente. Se uma dose planejada for esquecida por mais de 3 meses, deve ser iniciado um novo ciclo de tratamento - Sybrava® deve ser administrado inicialmente, novamente após 3 meses, seguido de uma vez a cada 6 meses. **Populações especiais:** *Insuficiência renal:* Não é necessário ajuste posológico em pacientes com insuficiência renal (leve, moderada ou grave) ou pacientes com doença renal terminal. Não se deve realizar hemodiálise por no mínimo 72 horas após a administração de Sybrava®. *Insuficiência hepática:* Não é necessário ajuste posológico em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada. Pacientes com insuficiência hepática grave não foram estudados. *Pacientes pediátricos* (abaixo de 18 anos): A segurança e a eficácia de Sybrava® não foram estabelecidas. *Pacientes geriátricos* (com 65 anos de idade ou mais): Não é necessário ajuste da dose. **Método de administração:** Destinado à administração por um profissional de saúde. Para injeção subcutânea no abdome. Sybrava® deve ser inspecionado visualmente quanto à presença de partículas antes da administração. Cada seringa preenchida é de uso único. **Contraindicações:** Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes. **Advertências e precauções:** **Gravidez, amamentação e homens e mulheres potencialmente férteis Gravidez:** Não há dados disponíveis em humanos. Os estudos de reprodução em animais não revelaram risco de aumento das anomalias fetais. **Lactação:** Não se sabe se é transferido para o leite humano. Não existem dados sobre os efeitos em lactentes ou na produção de leite. Presente no leite de ratas após injeção subcutânea. No entanto, não há evidência de absorção sistêmica em neonatos lactentes de ratos. Os benefícios da amamentação para a saúde e o desenvolvimento devem ser levados em consideração, juntamente com a necessidade clínica do uso de Sybrava® pela mãe e potenciais efeitos adversos de Sybrava® no lactente. **Infertilidade:** Nenhum dado em humanos. Nenhum efeito sobre a fertilidade animal. **Reações adversas:** Comuns (≥ 1 a $< 10\%$): Eventos adversos no local da injeção (inclui reação no local da injeção, dor no local da injeção, eritema no local da injeção e erupção cutânea no local da injeção). **Interações:** Não é substrato, inibidor ou indutor das enzimas do CYP450 nem dos transportadores de fármacos comuns. Não se espera que tenha interações clinicamente significativas com outros medicamentos. As avaliações de interações medicamentosas demonstraram ausência de interações clinicamente relevantes com atorvastatina, rosuvastatina ou outras estatinas.

VIA SUBCUTÂNEA. USO ADULTO. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. MS – 1.0068.1184. *Informações completas para prescrição disponíveis à classe médica mediante solicitação.*

A PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.

BSS 23.04.20 .N/A. Esta minibula foi atualizada em 19/06/2023.

Licenciado por
Amaryn Pharmaceuticals Inc.



Novartis Biociências S.A.
Setor Farma - Av. Prof. Vicente Rao, 90
São Paulo, SP - CEP 04636-000
www.novartis.com.br
www.portal.novartis.com.br

SIC - Serviço de informação ao Cliente
0800 888 3003
sic.novartis@novartis.com

BR-30457
6381992 - JL MAT SYB Gowdak 10,0 0624 BR

Material destinado a profissionais de saúde habilitados a prescrever e/ou dispensar medicamentos.
2024 - © - Direitos reservados - Novartis Biociências S/A - Proibida a reprodução total ou parcial
sem a autorização do titular. Material produzido em junho/2024.