



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

Estudo ORION-8:¹

Eficácia e segurança de longo prazo da inclisirana



PROF. DR. JOSÉ ROCHA FARIA NETO
CRM-PR 16.390, RQE 13.210 (Cardiologia)

 **SYBRAVA[®]**
inclisirana

Estudo ORION-8:¹

Eficácia e segurança de longo prazo da inclisirana



Prof. Dr. José Rocha Faria Neto | CRM-PR 16.390, RQE 13.210 (Cardiologia)
Professor titular de Cardiologia da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR)

Introdução

A inclisirana, fármaco com mecanismo de ação de interferência do RNA (siRNA), inibe a síntese hepática da proproteína convertase subtilisina-cexina do tipo 9 (PCSK9), molécula associada à degradação dos receptores responsáveis pelo *clearance* da lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) da circulação. Dessa maneira, com maior disponibilidade de receptores de LDL-C na superfície hepática, a inclisirana leva à redução sustentada nos níveis de LDL-C de aproximadamente 50%, por seis meses, após a segunda dose.^{2,3}

Os dados pivotais sobre a eficácia hipolipemiantes da inclisirana vieram dos estudos ORION-9, ORION-10 e ORION-11, de fase 3, randomizados e controlados com placebo. Juntos, esses estudos analisaram 3.660 pacientes que apresentavam níveis elevados de LDL-C apesar da otimização da terapia hipolipemiente prévia com estatinas na dose máxima tolerada.⁴⁻⁶

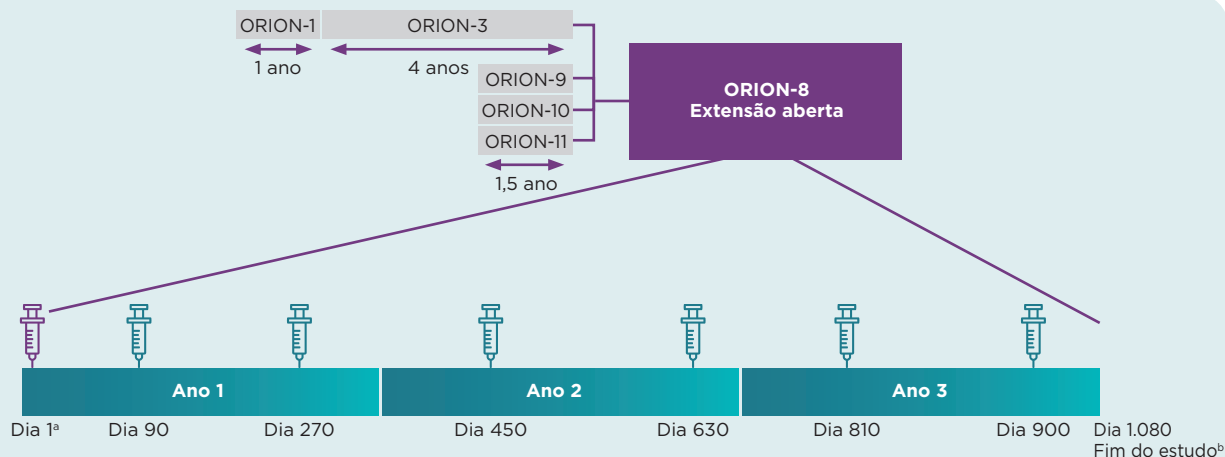
Uma análise agrupada desses estudos mostrou que a inclisirana reduziu o LDL-C em média 50,7% na comparação com placebo ao longo de 18 meses, com frequência similar de eventos adversos relacionados ao tratamento em ambos os grupos.⁶ Os estudos controlados com placebo sobre a inclisirana analisaram sua eficácia por até 18 meses, com nenhum paciente tendo recebido mais que quatro injeções de inclisirana.⁴⁻⁶ No estudo aberto ORION-3, que foi uma extensão do estudo de fase 2 ORION-1 com duração de quatro anos, foi relatada redução de LDL-C média ao longo do tempo de 44,2% com cada paciente recebendo até nove injeções de inclisirana, mas apenas 382 pacientes foram incluídos.⁷

Uma análise *post hoc* sustentou a segurança da inclisirana por até seis anos em 3.576 pacientes, com tempo médio de observação de 2,8 anos. O estudo, entretanto, não relatou a eficácia do medicamento nesse seguimento de longo prazo, já que seu objetivo foi avaliar a segurança.⁸ **Para superar essas limitações desse *post hoc*, foi delineado o estudo ORION-8, uma análise de longo prazo pré-planejada sobre a eficácia do tratamento com inclisirana em pacientes inscritos em estudos de fase 2 e 3, que será discutido a seguir.¹**

O estudo ORION-8¹

O estudo ORION-8,¹ com duração de três anos, foi uma extensão aberta de longo prazo do estudo de fase 2 ORION-3 e dos estudos de fase 3 ORION-9, ORION-10 e ORION-11; todos os participantes desses estudos, inclusive os que receberam placebo no estudo original, foram convidados a permanecer no ORION-8 recebendo inclisirana. O estudo foi conduzido em 268 centros em 13 países na Europa, América do Norte e África.

No estudo foram incluídos 3.274 pacientes com doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA – doença arterial coronariana, doença cerebrovascular isquêmica e doença arterial periférica) ou risco equivalente de DCVA (definido como diabetes tipo 2, ou risco de evento cardiovascular em 10 anos $\geq 20\%$ pelo escore de risco de Framingham),⁵ ou heterozigose para hipercolesterolemia familiar e LDL-C elevado, com a utilização de estatina na dose máxima tolerada. A população do estudo ORION-8 correspondeu a 81,0% das populações dos estudos originais combinados. A **figura 1** mostra o desenho do estudo ORION-8.¹



Desfecho primário de eficácia: Proporção de pacientes que atingiram, ao final do estudo, as metas específicas de LDL-C, de acordo com a sua categoria clínica:⁸

- DCVA: <1,8 mmol/L (<70 mg/dL)
- Risco equivalente de DCVA: 2,6 mmol/L (<100 mg/dL)

DCVA: doença cardiovascular aterosclerótica; LDL-C: colesterol lipoproteína de baixa densidade.

Figura 1. Desenho do estudo ORION-8. ^aOs pacientes do estudo ORION-3 não receberam nenhum medicamento no dia 1. Apenas os pacientes dos estudos ORION-9, ORION-10 e ORION-11 que tinham recebido placebo receberam a injeção de inclisirana no dia 1, enquanto os pacientes que tinham recebido inclisirana nesses estudos receberam placebo de forma cega nessa visita. ^bO fim do estudo foi o dia 1.080 ou ≥90 dias após a última dose de inclisirana.

Adaptada de: Wright RS, et al. Cardiovasc Res. 2024 Oct 14;120(12):1400-10.¹

Resultados

A administração de inclisirana duas vezes ao ano* demonstrou eficácia sustentada e segurança durante uma exposição de 2,6 anos adicionais aos estudos iniciais, em 8.530 pacientes-ano, como resumido na **figura 2**.¹

Os achados do estudo ORION-8 mostram eficácia e segurança consistentes e sustentadas da inclisirana ao longo de uma exposição cumulativa média de 3,7 anos e uma exposição máxima de 6,8 anos.¹



ORION 8
(N=3.274)

Exposição média (máxima) de 2,6 (3,4) anos
Exposição de 8.530 pacientes-ano



Estudos iniciais
ORION-8 (N=3.274)

Exposição média (máxima) de 3,7 (6,8) anos
Exposição de 12.109 pacientes-ano

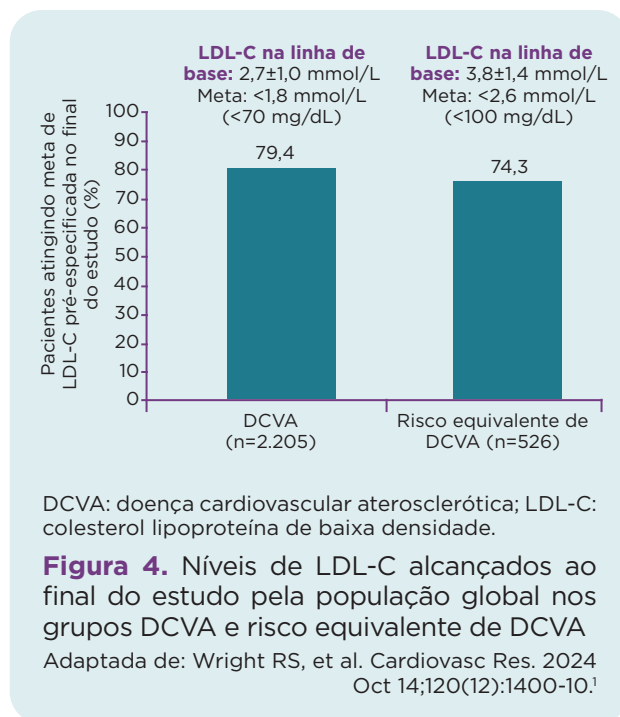
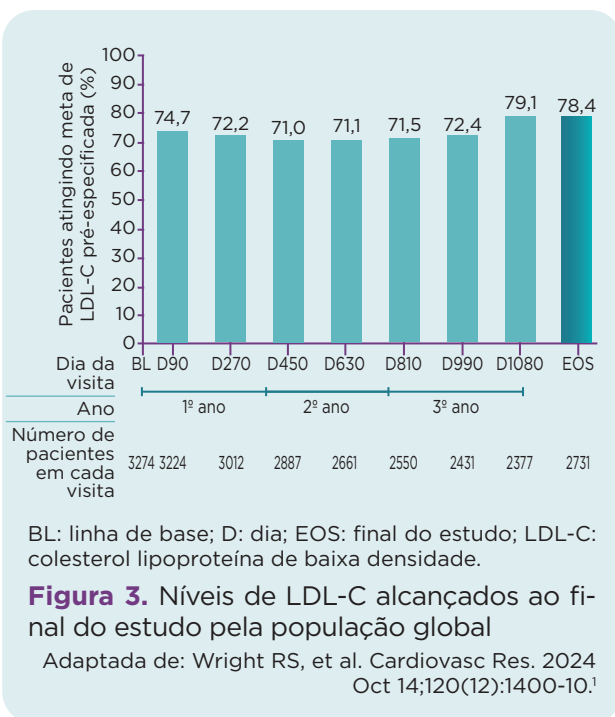
Figura 2. Resumo do tempo de exposição à inclisirana no estudo ORION-8

Adaptada de: Wright RS, et al. Cardiovasc Res. 2024 Oct 14;120(12):1400-10.¹

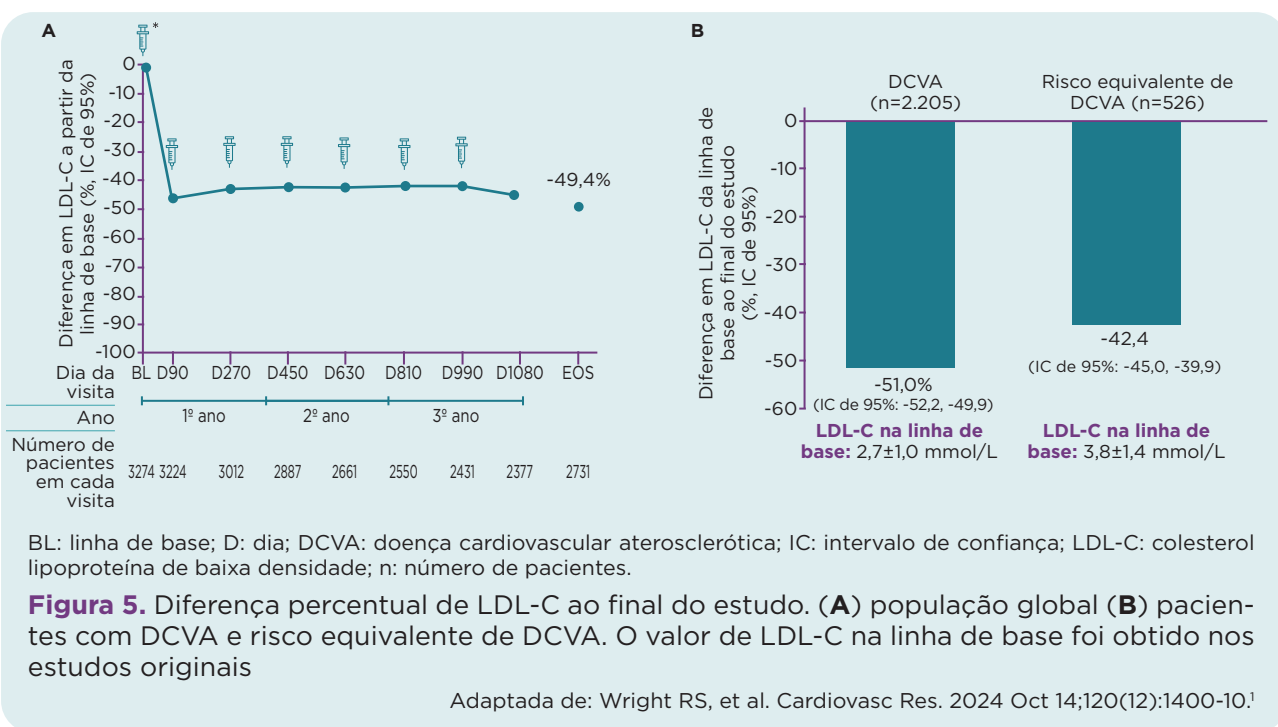
Eficácia

A proporção de pacientes (intervalo de confiança [IC] de 95%) que atingiu ao final do estudo a meta de LDL-C pré-especificada relevante para a sua categoria clínica foi de 78,4% (76,8-80,0) de 2.731 pacientes. A cada visita do estudo, mais de 70% dos pacientes tinham atingido as metas pré-especificadas.¹ (**Figura 3**)

Um total de 79,4% (IC de 95%: 77,7-81,1) de 2.205 pacientes e 74,3% (IC de 95%: 70,4-78,0) de 526 pacientes atingiu as metas pré-especificadas de LDL-C ao final do estudo nos grupos DCVA e risco equivalente de DCVA, respectivamente.¹ (**Figura 4**)



A alteração percentual do LDL-C a partir da linha de base do estudo inicial até o final do estudo ORION-8 está na **figura 5A**. A diferença percentual média (IC de 95%) no nível de LDL-C foi de -49,4% (-50,4 a -48,3) e a diferença absoluta média foi de -1,5 mmol/L (-1,5 a -1,4). Para as populações com DCVA e risco equivalente de DCVA, respectivamente, a diferença percentual média ao final do estudo foi de -51,0% (-52,2 a -49,9) e -42,4% (-45,0 a -39,9, **figura 5B**).¹



Segurança

Para a análise de segurança, avaliou-se ao longo do estudo a incidência de eventos emergentes do tratamento (EAETs), ou seja, surgimento de qualquer evento que não estivesse presente no Dia 1 de seguimento do ORION-8, ainda que não necessariamente relacionados ao tratamento. Cerca de 77,8% ($n=2.548$) dos pacientes apresentaram algum EAET; 30,2% ($n=989$) apresentaram EAETs graves; 5,0% ($n=165$) apresentaram EAETs fatais e 2,4% ($n=80$) apresentaram EAETs levando à descontinuação do tratamento.¹

Os EAETs mais comuns foram COVID-19 (13,8%), controle inadequado do *diabetes mellitus* (7%) e hipertensão (7%). Os EAETs graves mais comuns foram doença arterial coronariana (2%), COVID-19 (1,5%) e infarto agudo do miocárdio (1,3%). Os tópicos de segurança emergentes do tratamento de interesse foram EAETs no local da injeção (5,9%), eventos hepáticos (5,1%), início ou piora do diabetes (17,8%) e eventos adversos cardiovasculares maiores (MACE) (9,2%). Os EAETs no local da injeção foram na sua maioria leves e ocasionalmente moderados.¹

Conclusão

O estudo ORION-8 mostrou dados de longo prazo – por até 6,8 anos – que mostraram a durabilidade do efeito redutor de LDL-C da inclisirana.¹ Os resultados do estudo indicam que as metas de LDL-C determinadas por diretrizes e alcançadas com o tratamento com inclisirana são duráveis, sustentadas⁸ e consistentes com os resultados obtidos em estudos anteriores de mais curto prazo, como ORION-9, ORION-10 e ORION-11.^{4,5}

Pontos principais do estudo ORION-8



Um total de 3.274 pacientes foi avaliado no estudo mais longo já feito com a inclisirana.¹



78,4% dos pacientes alcançaram as metas pré-especificadas de LDL-C, com redução média de 49,4%.¹



A ocorrência de anticorpos antidroga foi de 162/2.946 (5,5%) e não teve impacto sobre a segurança ou eficácia do tratamento com inclisirana.¹



A exposição cumulativa à inclisirana foi de no mínimo 3,7 anos e no máximo de 6,8 anos, em um total de 12.109 pacientes-ano.¹



Os efeitos sobre o LDL-C foram consistentes e sustentados tanto em pacientes com DCVA quanto em pacientes com risco equivalente de DCVA.¹



O perfil de segurança continuou sendo favorável e foi consistente com os resultados obtidos em estudos anteriores.¹



O estudo ORION-8 trouxe evidências adicionais sobre a segurança e a tolerabilidade de longo prazo do tratamento com inclisirana em pacientes com muito alto e alto risco cardiovascular e LDL-C elevado.¹

Referências bibliográficas: 1. Wright RS, Raal FJ, Koenig W, Landmesser U, Leiter LA, Vikarunnessa S, et al. Inclisiran administration potentially and durably lowers LDL-C over an extended-term follow-up: the ORION-8 trial. *Cardiovasc Res.* 2024;120(12):1400-10. 2. Ray KK, Stoeckenbroek RM, Kallend D, Nishikido T, Leiter LA, Landmesser U, et al. Effect of 1 or 2 doses of inclisiran on low-density lipoprotein cholesterol levels: one-year follow-up of the ORION-1 randomized clinical trial. *JAMA Cardiol.* 2019;4(11):1067-75. 3. Lamb YN. Inclisiran: first Approval. *Drugs.* 2021;81(3):389-95. 4. Raal FJ, Kallend D, Ray KK, Turner T, Koenig W, Wright RS, et al. Inclisiran for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2020;382:1520-30. 5. Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, et al. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med.* 2020;382:1507-19. 6. Wright RS, Ray KK, Raal FJ, Kallend DG, 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):1182-93. 7. Ray KK, Troquay RPT, Visseren FLJ, Leiter LA, Scott Wright R, Vikarunnessa S, et al. Long-term efficacy and safety of inclisiran in patients with high cardiovascular risk and elevated LDL cholesterol (ORION-3): results from the 4-year open-label extension of the ORION-1 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2023;11:109-19. 8. Wright RS, Koenig W, Landmesser U, Leiter LA, Raal FJ, Schwartz GG, et al. Safety and tolerability of inclisiran for treatment of hypercholesterolemia in 7 clinical trials. *J Am Coll Cardiol.* 2023;82:2251-61.



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 continuar 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
Alnylam 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