

Fazirsiran - RNA de interferência poderá ser o primeiro fármaco aprovado para a doença hepática relacionada com défice de alfa-1-antitripsina.

Autor do comentário: Dr. Luís Maia. MD, Gastreenterologista, Centro Hospitalar do Porto - Hospital Santo António .

Pavel Strnad, Mattias Mandorfer, Gourab Choudhury, William Griffiths, Christian Trautwein, Rohit Loomba, Thomas Schluep, Ting Chang, Min Yi, Bruce D. Given, James C. Hamilton, Javier San Martin, and Jeffery H. Teckman.

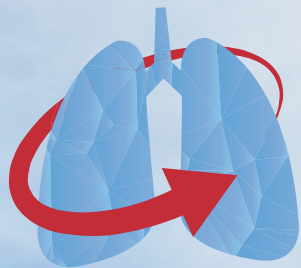
N Engl J Med 2022; 387:514-524 DOI: 10.1056/NEJMoa2205416

A doença hepática é a segunda causa de morte nos doentes com défice de alfa-1-antitripsina (DAAT), sendo mais frequente nos doentes PiZZ, em quem o risco de cirrose ao longo da vida pode chegar aos 40%. A causa da doença hepática é a retenção da proteína mutante (Z-AAT) no fígado, onde provoca lesão hepatocelular, inflamação e fibrose progressiva.

Atualmente não existem tratamentos aprovados para a doença hepática relacionada com DAAT, sendo o controlo de cofatores e o transplante hepático os melhores cuidados a oferecer. Surgiu recentemente a hipótese de a terapêutica de reposição com AAT ter um efeito positivo no fenótipo hepático dos doentes PiZZ, sendo necessária a sua confirmação com mais estudos.

O presente estudo, um ensaio multicêntrico de fase 2, pretendeu estudar o efeito na concentração hepática de Z-AAT de um RNA de interferência (Fazirsiran) que provoca simultaneamente a degradação da AAT e do RNA mensageiro da Z-AAT, reduzindo a sua síntese nos hepatócitos, em 16 indivíduos PiZZ. O fármaco foi administrado por via subcutânea segundo um esquema de administração às 0 e 4 semanas e depois a cada 12 semanas. As coortes 1 (4 doentes, 200mg) e 1b (4 doentes, 100mg) foram seguidas por 24 semanas e a coorte 2 (200mg, 8 doentes) por 48 semanas. Os doentes apresentavam fibrose ligeira a avançada (F1-F3) e foram excluídos doentes com FEV1 <65% na ausência de terapêutica de reposição e FEV1 <45% em doentes sob reposição. No total, 6 doentes do ensaio estavam sob terapêutica de reposição.

Todos os doentes apresentaram redução na concentração hepática de Z-AAT (mediana -83%) e redução dos glóbulos PAS+ nas biopsias, sendo que a maioria dos doentes apresentou também melhoria da inflamação hepática na biopsia e nos marcadores séricos (AST/ALT). Ocorreu regressão da fibrose em 7 dos 12 doentes sob 200mg, mas em nenhum dos doentes sob 100mg. Também relevante foi a ausência de mortes, descontinuação ou interrupção do fármaco ao longo do estudo, com os efeitos laterais graves reportados (4, todos moderados) provavelmente não relacionados com o fármaco.



PORTUGAL
DAATNEWS
NOTÍCIAS SOBRE A DEFICIÊNCIA DE ALFA1-ANTITRIPSINA

Dado que o fármaco reduz a concentração sérica da AAT, temia-se que pudesse agravar a função pulmonar ou o enfisema. No entanto, tal não se verificou, com os doentes a apresentarem estabilidade no FEV1 e DLCO ao longo do ensaio.

Confirmando-se estes dados no ensaio multicêntrico de fase 3 a decorrer será um importante avanço no tratamento da doença hepática no doente com DAAT.