



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA-TRABALHO FINAL**

**RICARDO FILIPE DE OLIVEIRA CAMPOS DIAS**

***NOVOS FÁRMACOS NA FIBROSE QUÍSTICA:***

***MODULADORES DO CANAL CFTR***

**ARTIGO DE REVISÃO**

**ÁREA CIENTÍFICA DE PEDIATRIA**

**Trabalho realizado sob a orientação de:**

**JULIANA LOUREIRO FIDALGO RODA**

**MARÇO 2018**

# **Novos fármacos na fibrose quística: moduladores do canal CFTR**

## **Artigo de Revisão**

Ricardo Filipe de Oliveira Campos Dias<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

<sup>1</sup>(ricardodias.23@hotmail.com)

Trabalho final do 6.º ano médico com vista à atribuição do grau de mestre no âmbito do ciclo de estudos do Mestrado Integrado em Medicina.

Área científica: Pediatria

Orientador: Dra. Juliana Loureiro Fidalgo Roda<sup>2,3</sup>, assistente convidada da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

<sup>2</sup>Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

<sup>3</sup>Hospital Pediátrico - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

Coimbra. Março de 2018

<b>LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS .....</b>	<b>5</b>
<b>LISTA DE TABELAS E FIGURAS .....</b>	<b>6</b>
<b>1. RESUMO .....</b>	<b>7</b>
<b>2. ABSTRACT .....</b>	<b>8</b>
<b>3. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>10</b>
<b>4. MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>	<b>11</b>
<b>5. DESENVOLVIMENTO .....</b>	<b>13</b>
5.1 BASES GENÉTICAS E FISIOPATOLÓGICAS DA FIBROSE QUÍSTICA.....	13
5.1.1 <i>Epidemiologia e Hereditariedade .....</i>	13
5.1.2 <i>CFTR: Estrutura e Função Normais.....</i>	14
5.1.3 <i>Fisiopatologia: Da Disfunção da Proteína CFTR à Clínica .....</i>	17
5.1.4 <i>Mutações do Gene CFTR.....</i>	22
5.2 OS MODULADORES DO CANAL CFTR NO TRATAMENTO DA FIBROSE QUÍSTICA .....	24
5.2.1 <i>Bases Moleculares dos Moduladores .....</i>	24
Potenciadores .....	24
Corretores .....	24
Estabilizadores .....	25
Amplificadores .....	25
Fármacos que permitem a leitura de codões STOP prematuros.....	25
5.2.2 <i>Ensaio Clínico dos Moduladores CFTR.....</i>	26
Ivacaftor .....	26
Lumacaftor .....	33
Terapia Combinada Lumacaftor+Ivacaftor.....	34
Tezacaftor (VX-661) + ivacaftor.....	38
Outros Moduladores .....	41

Tabela – Resumo dos Ensaio Clínicos .....	42
Tabela – Resumo dos Ensaio Clínicos (Continuação) .....	43
<b>6. DISCUSSÃO .....</b>	<b>44</b>
<b>7. CONCLUSÃO .....</b>	<b>46</b>
<b>8. AGRADECIMENTOS .....</b>	<b>47</b>
<b>9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>48</b>

## **Lista de Siglas e Abreviaturas**

**FQ:** Fibrose Quística

**CFTR:** *Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator*

**FEV1:** Volume Expiratório Forçado num segundo

**IMC:** Índice de Massa Corporal

**ABC:** *ATP Binding Cassete*

**NBD:** *Nucleotidic binding domain*

**ATP:** *Adenosina trifosfato*

**ENaC:** Canal Epitelial de Sódio

**CFP:** Camada de Fluido Periciliar

**TGF- $\beta$ :** *Transforming Growth Factor  $\beta$*

**MBL:** *Mannose Binding Lectin*

**FDA:** *Food and Drug Administration*

**EMA:** *European Medicines Agency*

**LCI:** *Lung Clearance Index*

## Lista de Tabelas e Figuras

TABELA 1: IDADE MEDIANA DA POPULAÇÃO COM FQ E PROPORÇÃO DE ADULTOS (>18 ANOS) POR PAÍS. ....	14
TABELA 2: IDADE MEDIANA DE MORTE POR PAÍS. ....	14
FIGURA 1: ESTRUTURA E INTERAÇÕES INTRACELULARES DA PROTEÍNA CFTR.....	15
FIGURA 2: FISILOGIA NORMAL DAS VIAS RESPIRATÓRIAS. ....	16
FIGURA 3: PRINCIPAIS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA FQ. ....	17
FIGURA 4: FISIOPATOLOGIA DA FQ: DEPLEÇÃO DA CAMADA DE FLUIDO PERICILIAR E MUCO DESIDRATADO ADERENTE AO EPITÉLIO E O SEU EFEITO NO TRANSPORTE MUCOCILIAR. ....	19
FIGURA 5: CICLO VICIOSO DE INFEÇÃO, INFLAMAÇÃO E DESTRUIÇÃO DAS VIAS AÉREAS NA FQ. ....	20
TABELA 3: PRINCIPAIS DEFEITOS E MUTAÇÕES DE CADA CLASSE MUTACIONAL E TERAPIAS POTENCIAIS PARA CADA UMA. ....	26
TABELA 4: APRESENTAÇÃO SUMÁRIA E SIMPLIFICADA DAS ALTERAÇÕES ABSOLUTAS EM RELAÇÃO A PLACEBO DOS ENSAIOS CLÍNICOS MAIS RELEVANTES. ....	42

## 1. Resumo

**Introdução:** A fibrose quística (FQ) é uma doença monogénica autossómica recessiva causada por mutações no gene da proteína reguladora de condutância transmembranar da fibrose quística (CFTR - *Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator*). A doença afeta múltiplos processos no organismo humano, incluindo os sistemas respiratório, gastrointestinal, reprodutor e glândulas exócrinas. No entanto, o sistema respiratório é o que contribui mais para a morbidade e a esperança média de vida baixa características da doença. Até há muito pouco tempo, os únicos tratamentos disponíveis para FQ eram sintomáticos e não atuavam na causa base da doença. Nos últimos anos, novos fármacos têm sido descobertos com o potencial de modificar a expressão, função e estabilidade da proteína CFTR – os moduladores do canal CFTR.

**Materiais e Métodos:** A pesquisa bibliográfica para a elaboração deste trabalho foi obtida através da plataforma *Pubmed* e da base de dados *clinicaltrials.gov*. Foram selecionados livros, artigos científicos, artigos de revisão e ensaios clínicos. Após análise cuidada e crítica dos artigos selecionados, realizou-se esta revisão da literatura.

**Resultados e Conclusão:** Em todos os estudos e ensaios clínicos analisados, os novos fármacos moduladores do canal CFTR mostraram-se globalmente bem tolerados e seguros com um perfil de reações adversas difícil de distinguir da própria evolução da doença, o que poderá necessitar de mais esclarecimentos com novos estudos, incluindo estudos retrospectivos. Quanto à eficácia, todos os fármacos mostraram, em média, uma melhoria ligeira na FEV1 e na redução da concentração de cloro no suor. Apesar das melhorias na função pulmonar e noutros parâmetros

serem modestas, estes fármacos podem ter outros efeitos clinicamente muito importantes, desde aumentar o índice de massa corporal (IMC), reduzir a frequência/gravidade das exacerbações pulmonares da doença e, mais importante, atrasar a progressão da doença. Mais estudos clínicos e investigações farmacêuticas estão em curso ou estão planejadas para testar estes fármacos em doentes cada vez mais jovens e com doença mais severa. Ao mesmo tempo, a pesquisa por novos fármacos deste tipo continua, impulsionada pelo objetivo de melhorar a vida dos doentes com FQ.

**Palavras-chave:** Fibrose Quística, Moduladores CFTR, corretor, potenciador, ivacaftor, lumacaftor, tezacaftor

## 2. Abstract

**Introduction:** Cystic Fibrosis is an autosomal monogenic disease caused by mutations in the gene of the *Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator* (CFTR). The disease disrupts multiple processes in the human body, including the respiratory, gastrointestinal, reproductive, and exocrine glands systems. However, respiratory system disorder is the one that most contributes to the morbidity and low life expectancy of these patients. Until a few years back, the only available treatments for cystic fibrosis were symptomatic and did not address the basic molecular defect. In recent years, new drugs have been discovered with the potential to modify the expression, function and stability of the CFTR protein – the CFTR modulators.

**Materials and Methods:** The bibliographic research used to write this review was obtained on *Pubmed* and the database *clinicaltrials.gov*. There were selected several books, scientific

articles, reviews and clinical trials. This review article was written after a careful and critical analysis of the selected articles.

**Results and conclusion:** In all the analyzed studies and clinical trials, the new CFTR modulators have shown globally to be well tolerated and safe, with a side-effect profile hard to distinguish from the disease's evolution itself, which will probably need enlightenment with new studies. As for the efficacy, every modulator drug has shown, in average, a mild increase in FEV1 and a modest reduction in sweat chloride concentration. Although these improvements in lung function and other parameters are modest, these drugs can have other clinical significant effects, from increasing the body mass index (BMI), reducing the frequency/severity of pulmonary exacerbations, to even slow down or stabilize the disease's progression. More clinical trials and pharmaceutical investigations are ongoing or are planned to test these drugs in younger patients and those with more severe disease. At the same time, the research for new drugs of this kind continues, driven by the purpose of improving the quality of life of people with cystic fibrosis.

**Key-words:** Cystic Fibrosis, CFTR modulators, corrector, potentiator ivacaftor, lumacaftor, tezacaftor

### 3. Introdução

A fibrose quística (FQ) é uma doença monogénica autossómica recessiva que afeta estimadamente 70000 pessoas em todo o mundo.<sup>1</sup> As manifestações clínicas desta doença são causadas por um defeito na proteína reguladora de condutância transmembranar da fibrose quística (CFTR - *Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator*), a qual funciona como um canal aniónico epitelial para o cloro e em menor extensão para o bicarbonato.<sup>2,3</sup> A sua disfunção leva à alteração do normal transporte de água e iões através das membranas epiteliais culminando na formação de secreções espessas, inflamação e infeção nos órgãos afetados.<sup>4</sup> A doença afeta múltiplos processos no organismo humano, incluindo os sistemas respiratório, gastrointestinal, reprodutor, e glândulas exócrinas. No entanto, o sistema respiratório é o que contribui mais para a morbilidade e a esperança média de vida baixa características da doença, sendo as bronquiectasias e a insuficiência respiratória progressiva e irreversível a evolução natural desta doença.<sup>2,3</sup>

Até há muito pouco tempo, os únicos tratamentos disponíveis para FQ eram sintomáticos e não atuavam na causa base da doença. Estes tratamentos (conservadores) incluem o uso de dornase  $\alpha$ , soro hipertónico, manitol e antibióticos inalados junto com macrólidos orais e anti-inflamatórios não-esteroides em altas doses, sendo, em último caso, necessário recorrer ao transplante pulmonar.<sup>3</sup> Na passada década, os desenvolvimentos científicos nestes tratamentos e no diagnóstico precoce contribuíram para uma melhoria da esperança média de vida, porém, a qualidade de vida destes indivíduos continua muito limitada e com uma esperança média de vida muito inferior à população geral.<sup>5</sup> Nos últimos anos, novos fármacos têm sido descobertos com o potencial de modificar a expressão, função e estabilidade da proteína CFTR. Entrou-se numa nova era onde estes fármacos – os moduladores do canal CFTR – representam um caminho inovador no tratamento da FQ há muito esperado – o tratamento do defeito base da

proteína.<sup>3</sup> Como todos os novos medicamentos, os moduladores do canal CFTR têm de passar por diversos testes e ensaios clínicos para garantir a sua segurança e eficácia em diferentes populações de seres humanos. Assim, este artigo de revisão procura sumariar todas as descobertas e avanços nos mecanismos moleculares e fisiopatológicos da doença, iluminar sobre os fundamentos moleculares da ação destes novos fármacos com um foco especial nos ensaios clínicos que foram realizados até à data dos fármacos mais promissores.

#### **4. Materiais e métodos**

Para a elaboração deste trabalho de revisão, foram consultados livros, artigos científicos, artigos de revisão e ensaios clínicos, obtidos com recurso à plataforma *PubMed* e a base de dados *clinicaltrials.gov*. Para a pesquisa utilizaram-se os termos “Cystic Fibrosis”, “Ivacaftor”, “Lumacaftor”, “Tezacaftor”, “CFTR modulators” e “new therapies”. Restringiu-se a pesquisa a artigos em língua inglesa e portuguesa e a artigos publicados nos últimos 5 anos. Mais tarde, por necessidade, complementou-se a bibliografia com referências mais antigas.

Foram analisadas 43 referências bibliográficas, 2 referências que proporcionaram uma visão geral sobre a epidemiologia em pontos diferentes do globo, 15 que permitiram compreender a sua patogenia, conseqüente abordagem médica e a sua eficácia e segurança para além de permitirem compreender os mecanismos moleculares não só da disfunção da doença, mas também da ação dos novos fármacos. Foram analisados 21 ensaios clínicos sobre os fármacos mais relevantes e promissores no contexto dos novos tratamentos da fibrose quística e ainda foram consultados 5 sítios da internet, que englobavam associações internacionais que monitorizam todos os doentes e mutações conhecidas em bases de dados, comunicados de

entidades reguladoras de medicamentos e ainda comunicados de imprensa de empresas farmacêuticas que manufaturam os fármacos moduladores, sobre ensaios clínicos que foram concluídos há muito pouco tempo e que ainda não existe literatura científica revista por pares.

Após análise cuidada e crítica das referências selecionadas, elaborou-se esta revisão da literatura.

## 5. Desenvolvimento

### 5.1 Bases Genéticas e Fisiopatológicas da Fibrose Quística

No sentido de perceber os novos fármacos e as novas terapias na FQ e como atuam, torna-se impreterível conhecer as estruturas e os mecanismos que estão na base da patogénese desta doença.

#### 5.1.1 Epidemiologia e Hereditariedade

A fibrose quística (FQ) é a doença genética com baixa sobrevida mais comum nas populações com origem na Europa Ocidental.<sup>2</sup> Em todo o mundo, estima-se que existam aproximadamente 70,000 indivíduos com esta doença sendo a sua prevalência variável de acordo com a região do mundo e com a origem étnica das populações.<sup>1</sup> A incidência da FQ é maior na Europa, América do Norte e Austrália (~1 em cada 3000 nascimentos). Segue-se o Médio Oriente (Bahrain 1/6000), América do Sul (Brasil 1/7000), África (África do Sul 1/12000) e Ásia (Japão 1/350000).<sup>6,7</sup>

As características da população com FQ mudaram substancialmente nos últimos 40 anos. Dados recentes (2014) mostram que o número de adultos com esta doença aumentou consideravelmente, em grande parte devido a um maior número de doentes em idade pediátrica sobreviverem até à idade adulta e não pela existência de mais diagnósticos iniciais após os 18 anos.<sup>1</sup> De facto, em grande parte dos países que possuem registos contínuos de doentes com FQ, a população adulta ultrapassou os 50% da totalidade dos afetados pela doença (tabela 1). Para promover esta alteração demográfica contribuíram inúmeros fatores decorrentes do avanço da medicina, como o diagnóstico precoce, as novas terapias inaladas, a suplementação nutricional mais precoce e intensiva, a erradicação de *Pseudomonas Aeruginosa*, a abordagem

multidisciplinar no tratamento e a transplantação pulmonar.<sup>1</sup> No entanto, a idade mediana de morte destes doentes continua a ser abaixo dos 30 anos na maioria dos países (tabela 2).

A FQ é uma doença monogénica com um padrão de hereditariedade autossómico recessivo, logo, portadores são assintomáticos e é necessário a herança de dois alelos com mutações causadoras de doença para a mesma se manifestar (um alelo de cada progenitor). A frequência de portadores é de 1:25 nos indivíduos com ascendência Europeia.<sup>2</sup>

País	Idade Mediana (anos)	Proporção de doentes adultos (>18 anos) (%)
Austrália	18.4	51.1
Brasil	11.5	24.6
Canadá	21.9	59.7
França	18.9	52.6
Países Baixos	21.1	56.4
Irlanda	19.5	54.3
Estados Unidos	18.2	50.7
Reino Unido	20.2	56.3

Tabela 1: Idade Mediana da população com FQ e proporção de adultos (>18 anos) por país. Adaptado de [Stephenson et al. 2017].<sup>1</sup>

País	Idade Mediana de morte (anos)
Austrália	27.7
Canadá	32.4
França	31
Países Baixos	37
Irlanda	26.9
Estados Unidos	29.1
Reino Unido	28

Tabela 2: Idade mediana de morte por país. Adaptado de [Stephenson et al. 2017].<sup>1</sup>

### 5.1.2 CFTR: Estrutura e Função Normais

A FQ é causada por mutações no gene situado no braço longo do cromossoma 7 que codifica a proteína reguladora de condutância transmembranar da fibrose quística (CFTR - *Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator*), uma proteína transmembranar de aproximadamente 1480 aminoácidos pertencente à família de transportadores ABC (*ATP-binding cassette*).<sup>3,8-10</sup> Esta proteína é composta por dois domínios transmembranares I e II, dois domínios de ligação nucleotídica (NBD 1 e 2 – *Nucleotidic Binding Domain*) e um domínio regulador R (figura 1), formando um canal aniónico de transporte passivo para o cloro (Cl<sup>-</sup>) e em menor extensão para o bicarbonato (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>).<sup>2,8</sup> O fluxo de aniões através desta proteína não envolve transporte ativo sendo apenas dependente da força motriz electroquímica.<sup>10</sup> No entanto, o processo de regulação

da atividade da proteína CFTR envolve uma alteração conformacional, alternando a estrutura entre uma conformação aberta e uma fechada. Esta alteração é promovida pela fosforilação do domínio R por diversas proteínas cinases (ex: proteína cinase dependente de cGMP) ou pela ligação e hidrólise de ATP nos domínios NBD (Figura 1).<sup>2,3,8</sup> Os terminais amino (NH<sub>2</sub>) e carboxilo (COOH) interagem também com um grande leque de proteínas e outras moléculas, tendo o último importantes ligações a proteínas do citoesqueleto, a mecanismos de sinalização intracelular e, particularmente, ao canal epitelial de sódio ENaC (Figura 1).<sup>2,8</sup> Assim, o canal CFTR está envolvido na regulação de alguns processos celulares, nomeadamente a atividade do canal ENaC, exercendo uma força inibitória sobre o mesmo. Esta íntima relação entre estes dois transportadores é de fulcral importância na patogénese da FQ.<sup>2</sup>

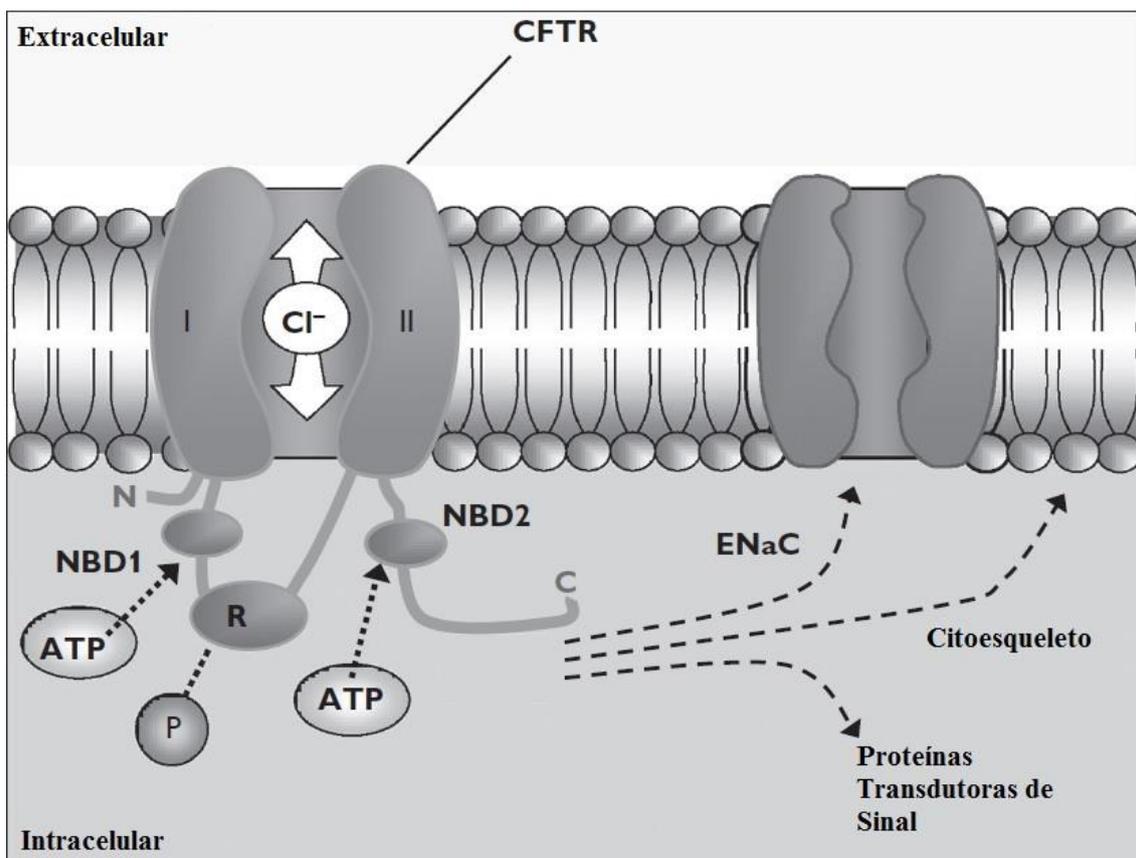


Figura 1: Estrutura e interações intracelulares da proteína CFTR. Adaptado de [Horsley et al. 2015].<sup>2</sup>

O canal CFTR está presente na membrana plasmática apical das células epiteliais das vias respiratórias, dos intestinos e de glândulas exócrinas, desempenhando um papel regulador da quantidade e composição das secreções destas células.<sup>2-4,8-10</sup> O fluxo dos iões de cloro e de bicarbonato através do CFTR é seguido passivamente pelo fluxo de água. Este processo vai permitir a mobilização e a *clearance* de produtos exócrinos assim como o controlo da hidratação das secreções.<sup>2,10,11</sup> Nos ácinos das glândulas submucosas das vias respiratórias, onde a sua expressão é acentuada, o CFTR é essencial para manter uma espessura adequada da camada de fluido periciliar (CFP), necessária para uma extensão ciliar normal e um transporte mucociliar eficaz (Figura 2). Para além disso, o CFTR ainda participa na hidratação do muco, controlando o seu índice de viscosidade e, por conseguinte, a eficácia dos mecanismos de eliminação de muco.<sup>2,10</sup>

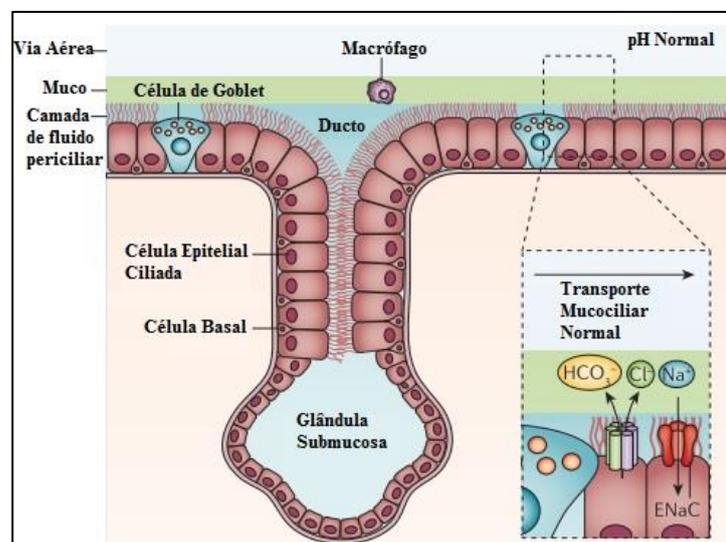


Figura 2: Fisiologia normal das vias respiratórias. Os transportadores da membrana apical mantêm em equilíbrio o fluxo de água entre as células epiteliais e as camadas de fluido periciliar e de muco. Adaptado de [Ratjen et al. 2015].<sup>14</sup>

Noutros epitélios e noutras glândulas exócrinas que não possuem transporte de muco (ex: ácinos e ductos pancreáticos e células epiteliais do intestino) o mecanismo de ação do CFTR é semelhante, uma vez que a força motriz criada pela secreção de cloro e bicarbonato e a inibição do fluxo de sódio para dentro das células (ENaC) leva à libertação de fluidos e eletrólitos para o interior do lúmen, proporcionando uma composição adequada de mucinas e outros produtos exócrinos nas secreções, assim como a sua correcta hidratação – condições essenciais para evitar a estase das secreções nos ductos/lúmenes e sua consequente obstrução.<sup>2,3,10</sup>

### 5.1.3 Fisiopatologia: Da Disfunção da Proteína CFTR à Clínica

A proteína CFTR é expressa em numerosos epitélios por todo o organismo humano afetando a função exócrina de diversos órgãos, abrangendo os pulmões, pâncreas, intestino, fígado e glândulas sudoríparas. Os locais do corpo com maior expressão desta proteína estão bem correlacionados com os principais sintomas da FQ (Figura 3).<sup>2,8,12-14</sup>

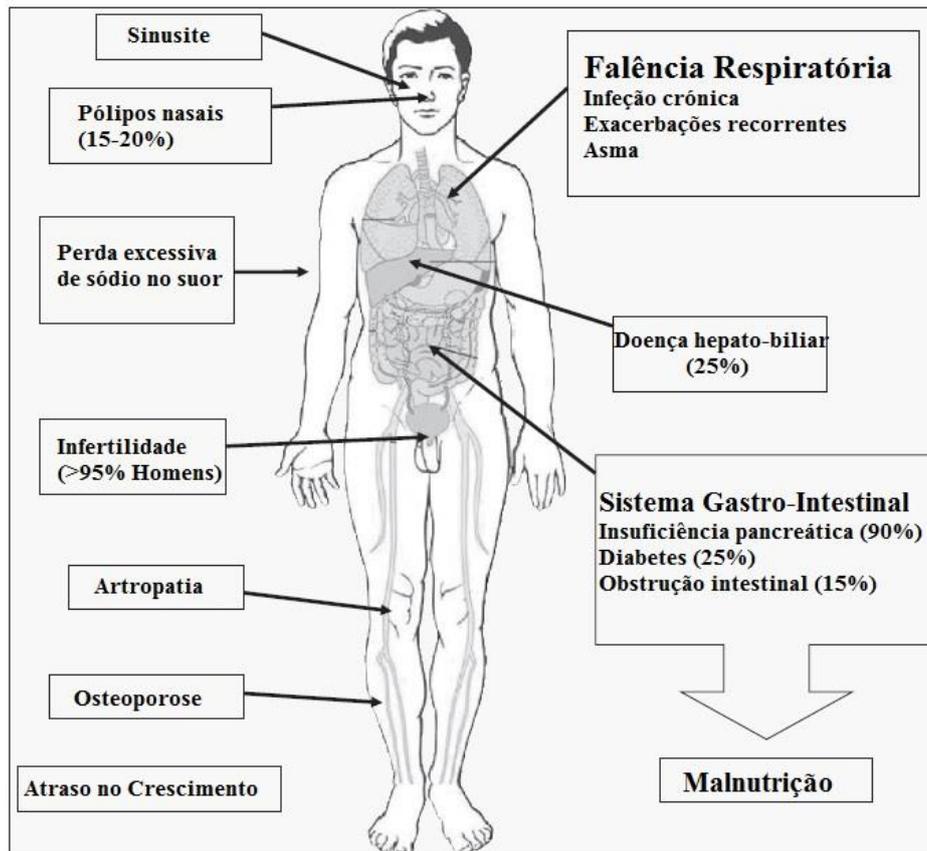


Figura 3: Principais manifestações clínicas da FQ. Entre parêntesis estão as percentagens aproximadas de doentes com FQ afetados por determinada manifestação. Adaptado de [Horsley et al. 2015].<sup>2</sup>

Apesar da função principal do canal CFTR ser o transporte de cloro através das membranas celulares apicais das células epiteliais, a direção em que o qual ocorre varia consoante o tipo de tecido que está a expressar o canal. No pulmão, onde as manifestações são a principal causa de morbidade e mortalidade da FQ, o CFTR permite o movimento de cloro em direção ao lúmen

das vias aéreas. Já nas glândulas sudoríparas, esse movimento faz-se ao contrário, facilitando a entrada de cloro na célula.<sup>2,11,14,15</sup>

Nas vias respiratórias, o cloro é secretado em direção ao lúmen e o sódio entra nas células epiteliais, processo cujo equilíbrio é regulado por diversos transportadores, entre os quais o CFTR e canal de sódio ENaC. Com a falta ou a disfunção do CFTR, a secreção de cloro é amplamente reduzida, acompanhada por uma hiperabsorção de sódio pelo canal ENaC, uma vez que este deixa de estar inibido pelo CFTR.<sup>2,5,11,14</sup> A falência deste mecanismo de equilíbrio cria um gradiente osmótico que faz a água a entrar dentro das células o que por sua vez origina a diminuição da espessura da camada de fluido periciliar (CFP) e a desidratação da camada de muco.<sup>2,8,14</sup> A CFP é uma fina camada (com cerca de 7  $\mu\text{m}$ ) de fluido de baixa viscosidade que se situa entre o epitélio pulmonar e a camada de muco.<sup>2</sup> O seu baixo índice de viscosidade permite uma extensão normal dos cílios das células epiteliais e um movimento rápido dos mesmos, possibilitando o movimento mucociliar. Para além disso, atua como uma barreira física que impede a adesão do muco às células epiteliais.<sup>2,10</sup> Com a diminuição da sua espessura, os cílios colapsam na membrana apical e a sua função fica comprometida, levando a que a camada de muco desidratada, cada vez mais aderente, entre em contacto com as células epiteliais. Este colapso da *clearance* mucociliar conduz à impactação do muco nas vias respiratórias e sua consequente obstrução (Figura 4).<sup>2,5,10,12</sup>

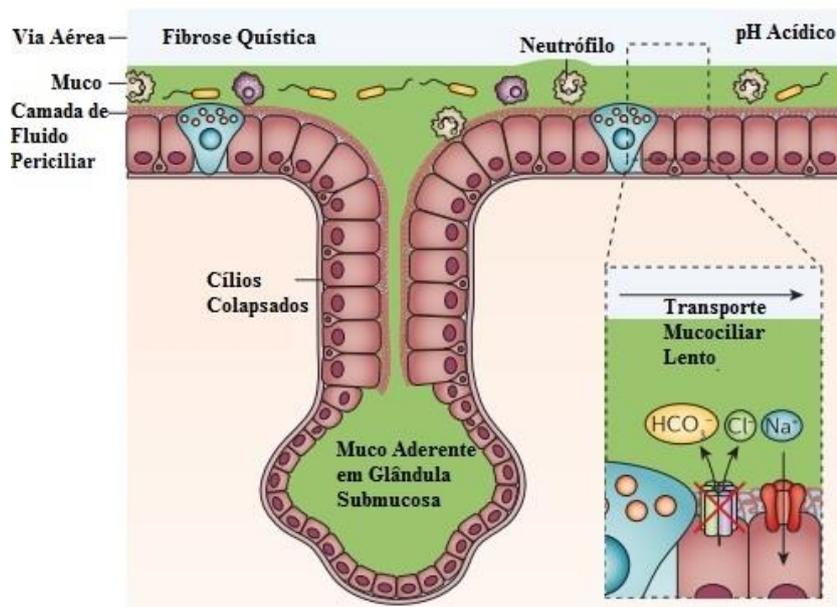


Figura 4: Fisiopatologia da FQ: Depleção da camada de fluido periciliar e muco desidratado aderente ao epitélio e o seu efeito no transporte mucociliar. Adaptado de [Ratjen et al. 2015].<sup>14</sup>

A estase de muco nas vias respiratórias proporciona um ambiente favorável à colonização e infecção bacterianas. Também a ausência de uma secreção apropriada de bicarbonato mediada pelo CFTR gera uma diminuição do pH da CFP (Figura 4), de tal modo que torna peptídeos antimicrobianos como a lisozima e a lactoferrina ineficientes, prejudicando assim a imunidade inata das vias aéreas.<sup>2,5,11,14</sup> Apesar de não se conhecer qual o processo que leva à infecção primária, sabe-se que os pulmões de doentes com FQ são colonizados desde muito cedo no curso evolutivo da doença.<sup>2</sup> Logo nos primeiros anos de vida, estas infecções tornam-se persistentes e induzem uma forte resposta inflamatória com recrutamento e ativação de neutrófilos. Por sua vez, isto estimula a hiperprodução de mucinas e a acumulação de detritos celulares e produtos bacterianos, assim como de ADN polimérico, culminando no aumento da viscosidade do muco e da sua dificuldade de expulsão.<sup>2,11</sup> Com a persistência de uma resposta inflamatória predominantemente neutrofílica, são libertadas proteases neutrofílicas que vão induzir proteólise e condrólise do tecido conjuntivo de suporte das vias aéreas, terminando na dilatação das vias aéreas e bronquiectasias.<sup>2,10</sup> Esta dilatação dificulta ainda mais a eliminação

de muco e, junto com a acumulação de material purulento, perpetua o ciclo de infecção, inflamação e destruição das vias respiratórias. Esta destruição origina, em última instância, uma perda progressiva da função pulmonar, culminando em insuficiência respiratória e morte (Figura 5).<sup>2,5,8,11,14</sup>

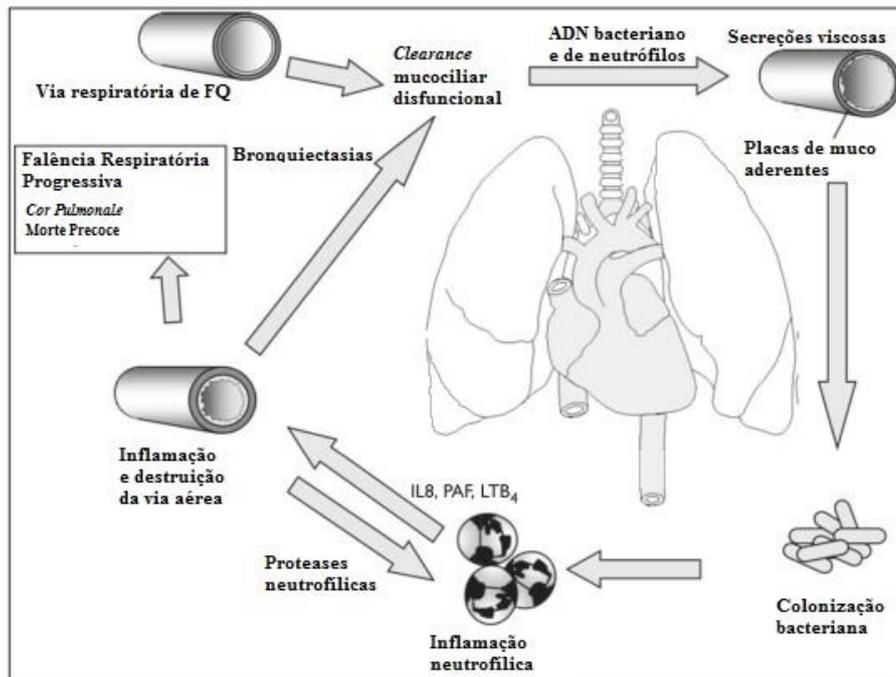


Figura 5: Ciclo vicioso de infecção, inflamação e destruição das vias aéreas na FQ. Adaptado de [Horsley et al. 2015].<sup>2</sup>

As manifestações pulmonares da FQ são muito variáveis na forma como se iniciam e na sua intensidade. A clínica habitual é muitas vezes interrompida por períodos de exacerbação, onde a infecção crónica ganha vantagem em relação às defesas do hospedeiro criando uma agudização que, tipicamente, condiciona um grande declínio da função pulmonar.<sup>2</sup> De todas as infeções que ocorrem nos pulmões de doentes com FQ, a infeção por *Pseudomonas aeruginosa* detém um lugar de destaque. A bactéria apresenta duas formas: uma não-mucóide (a forma clássica) e outra mucóide capaz de produzir biofilmes.<sup>2,10</sup> A espessura e a densidade da camada de muco limitam a mobilidade das bactérias e a difusão de proteínas levando a uma alta densidade bacteriana no muco, a qual é detetada por *P. aeruginosa* e desencadeia a alteração fenotípica para a forma mucóide. Também devido à espessura do muco, existe um gradiente de oxigénio

ao longo da camada de muco com áreas de hipoxia, áreas essas que proporcionam condições de crescimento bacteriano anaeróbico que são também um estímulo para a alteração fenotípica mucóide.<sup>2,14,15</sup> Os biofilmes produzidos por estas formas de *P. aeruginosa* são meios onde a penetração e a ação dos antibióticos são muito reduzidas, para além de que representam uma barreira física para uma fagocitose eficaz. Estas duas condições fazem da *P. aeruginosa* uma infecção crónica muito difícil ou até mesmo impossível de erradicar em doentes com FQ.<sup>2,15</sup>

Noutros órgãos e tecidos a fisiopatologia segue um raciocínio semelhante, onde secreções espessas e desidratadas obstruem os lúmenes das glândulas e levam à sua disfunção. No pâncreas, a obstrução dos ductos pancreáticos origina a ativação das enzimas e consequente inflamação, fibrose e insuficiência.<sup>10,13</sup> Já a infertilidade masculina ocorre pela obstrução dos ductos de Wolf *in utero* e em 98% dos homens existe ausência congénita bilateral dos canais deferentes que causa azoospermia.<sup>13,14</sup> A infertilidade feminina é normalmente devido a amenorreia secundária originada pela malnutrição.<sup>13</sup>

Todos estes mecanismos fisiopatológicos estão ainda envoltos em alguma controvérsia, sobretudo os pulmonares, uma vez que não explicam toda a complexidade da interação entre os diversos canais apicais de membrana e a forma como a sua disfunção leva a falhas nas imunidades inata e específica.<sup>14,15</sup>

#### 5.1.4 Mutações do Gene CFTR

O gene CFTR foi descoberto em 1989<sup>4</sup> e desde então já foram descobertas mais de 2000 mutações. Destas, cerca de 281 estão confirmadas como causadoras de FQ.<sup>16</sup> A mutação mais comum do mundo é a deleção do aminoácido fenilalanina na posição 508 (F508del) estando presente num dos alelos em pelo menos 90% dos doentes com FQ (heterozigotia). Já a sua homozigotia (dois alelos com a mutação F508del), é encontrada em cerca de 50% dos doentes.<sup>2,4</sup> A deleção do aminoácido fenilalanina ocorre na sequência que codifica um dos domínios de ligação nucleotídica (NBD1) cuja instabilidade vai condicionar um enrolamento (*folding*) incorreto da proteína e consequente degradação por proteossomas. Apesar deste ser a alteração principal, o CFTR resultante desta mutação também vai ter defeitos na regulação da abertura do canal (designado *gating*) e na sua estabilidade na membrana, com um *turnover* muito acelerado.<sup>3,4,14</sup> A atividade do canal CFTR é determinada por:<sup>8</sup>

- Quantidade de canais na superfície da célula;
- Probabilidade de abertura do canal (*gating*);
- Condutância.

Mutações do gene CFTR alteram uma ou mais destas características e levam à perda parcial ou total da sua função. Assim, as mutações do CFTR são agrupadas em 6 classes:<sup>2,5,8,13-15</sup>

- Classe I: Erros de transcrição, resultando em proteínas instáveis, truncadas ou ausentes.
- Classe II: Defeitos na maturação proteica e no seu transporte até à membrana.
- Classe III: Defeitos na regulação de abertura (*gating*).
- Classe IV: Defeitos na condutância de iões através do canal.
- Classe V: Anomalias do *splicing* originando pouca quantidade de proteína funcional.
- Classe VI: *Turnover* acelerado.

A relação entre genótipo e fenótipo e a severidade clínica estão em grande parte relacionadas com o grau de função residual que existe da proteína CFTR. Nas classes I e II, em homozigotia, pouca ou nenhuma função provoca uma doença pulmonar severa e insuficiência pancreática precoce. Pelo contrário, a existência de pelo menos 1 alelo com mutações pertencentes às classes III-VI torna expectável algum grau de função residual da proteína CFTR e com isso uma doença pulmonar mais moderada e suficiência pancreática consistente com fenótipos menos graves de FQ.<sup>3,11,15</sup>

No entanto, verifica-se que mesmo doentes com as mesmas combinações de mutações no gene CFTR possuem diferenças substanciais no fenótipo que apresentam. As causas para este facto são multifactoriais, desde causas ambientais a causas sociais, como o acesso a cuidados de saúde especializados. Para além disso, tem-se postulado a existência dos chamados genes modificadores de doença, que são nada mais do que polimorfismos presentes em todos os indivíduos e que conferem variabilidade genética na resposta aos mesmos estímulos. Na FQ, estes polimorfismos parecem modificar como o canal CFTR interage com os outros canais e como se processa a resposta inflamatória do sistema imune às infecções.<sup>2,3,11,14</sup> Porém, a grande maioria destes polimorfismos propostos mantêm-se meras suposições, com evidências contraditórias vindas de diferentes populações. As evidências mais consistentes para este efeito modificador de doença referem-se aos polimorfismos nos genes do TGF- $\beta$  (*Transforming Growth Factor  $\beta$* ) e da MBL (*mannose-binding lectin*).<sup>17</sup>

## 5.2 Os Moduladores do Canal CFTR no Tratamento da Fibrose Quística

### 5.2.1 Bases Moleculares dos Moduladores

O tratamento da FQ foi durante muitos anos baseado no controlo de sinais e sintomas da doença, pois não existia nenhuma terapia eficaz que atuasse no defeito base, isto é, na proteína/gene CFTR.<sup>4</sup> Só quando começaram a aparecer novas tecnologias na pesquisa de novos fármacos, como a análise de fármacos de alto rendimento (*High Throughput Screening*), é que começaram a aparecer substâncias promissoras que atuavam diretamente no defeito base da doença. Estas substâncias, há muito procuradas, obtiveram o nome de moduladores do canal CFTR ou, simplesmente, moduladores CFTR.<sup>4,8,14,15</sup> Uma vez que cada classe de mutações possui uma determinada falha principal numa das etapas da síntese proteica, também os moduladores se dividem em grupos consoante o defeito principal e a mutação que tentam corrigir (Tabela). Existem 5 grupos principais de moduladores CFTR: potenciadores, corretores, estabilizadores, amplificadores e fármacos que permitem a leitura de codões STOP prematuros.<sup>5</sup>

#### Potenciadores

Os potenciadores, como o *Ivacaftor*, são fármacos que aumentam a probabilidade de abertura do canal CFTR (*gating*) e, com isso, também a sua atividade.<sup>4,14,15,18</sup> Visto isto, fármacos deste grupo têm um potencial benefício em doentes que possuem mutações das classes III e IV, nas quais o canal CFTR está presente na membrana celular, mas possui defeitos no *gating* ou na condutância, respetivamente.<sup>2,4,14</sup>

#### Corretores

Por outro lado, os corretores, como o *Lumacaftor*, são substâncias que estabilizam a conformação natural das proteínas e auxiliam não só o enrolamento (*folding*) correto, mas

também o transporte até ao lugar certo na membrana celular.<sup>3,4</sup> Doentes com mutações da classe II, como a F508del, são candidatos típicos para este tipo de fármacos pois são essas as mutações que interferem principalmente com o *folding* e transporte normal das proteínas, levando-as a ser marcadas para a destruição pelos complexos de proteossomas.<sup>2,4,15</sup>

### **Estabilizadores**

Os estabilizadores são substâncias que fixam o canal CFTR à membrana e diminuem a taxa de degradação da proteína (*turnover*) e como tal, corrigem a instabilidade das mutações de classe VI. Várias moléculas pertencentes a este grupo estão a ser testadas, incluindo HGF (fator de crescimento de hepatócitos) e VIP (peptídeo intestinal vasoativo), mas todas ainda em ensaios pré-clínicos.<sup>5</sup> Este grupo de moduladores tem uma grande importância não só na classe VI, pois várias mutações pertencentes a outras classes possuem também defeitos na estabilidade da proteína na membrana, como a F508del.<sup>5</sup>

### **Amplificadores**

Amplificadores são fármacos muito recentes que estão ainda a ser investigados e que ampliam o efeito da combinação de outros fármacos (ivacaftor/lumacaftor), ao aumentarem a produção de proteína para outros moduladores CFTR atuarem.<sup>5</sup>

### **Fármacos que permitem a leitura de codões STOP prematuros**

Por último, temos um grupo de moduladores que atuam na tradução proteica ao suprimir o efeito dos codões STOP prematuros, permitindo que a tradução prossiga até ao codão STOP original e não interferindo com a função biológica deste último. Ataluren (antigamente PTC124) é um dos exemplos de fármacos deste grupo, substâncias que terão especial interesse em doentes com mutações de classe I, *nonsense*, em que a proteína resultante é normalmente truncada e não funcional.<sup>2,3,14</sup>

Normal	I	II	III	IV	V	VI
<b>Tipo de Defeito</b>	Ausência de proteína	Maturação incorreta	Sem função	Pouca função	Menor quantidade de proteína na MC	Instabilidade na membrana celular
<b>Exemplos de Mutações</b>	<b>G542X</b> R553X W1282X	<b>F508del</b> I507del G85E N1303K	<b>G551D</b> S549R V520F	<b>R117H</b> R334W S1235R	A455E 1680-886A>G 2657+5G>A	Q1412X
<b>Terapia Potencial</b>	Leitura de códons STOP prematuros	Corretores Amplificadores	Potenciadores Amplificadores	Potenciadores		Estabilizadores

Tabela 3: Principais defeitos e mutações de cada classe mutacional e terapias potenciais para cada uma. A negrito estão as mutações mais comuns de cada classe. MC – Membrana Celular. Adaptado de [Lopes-Pacheco, 2016]<sup>5</sup>.

## 5.2.2 Ensaios Clínicos dos Moduladores CFTR

### Ivacaftor

O fármaco Ivacaftor (antigamente VX-770) é um potenciador que foi descoberto através da técnica de análise de fármacos de alto rendimento e estudos pré-clínicos identificaram-no como uma substância promissora na potenciação da função do canal CFTR.<sup>3</sup> Com base nisto, ivacaftor foi testado num ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, multidoso e controlado por placebo em 39 doentes com FQ com mais de 18 anos que possuíam pelo menos 1 alelo com a mutação G551D [Accurso *et al.* 2010].<sup>19</sup> O objetivo principal deste estudo era avaliar a segurança e o perfil de reações adversas deste composto, tendo também como objetivos secundários a avaliação da função do canal CFTR como transportador iónico, a avaliação da função pulmonar e da qualidade de vida. Os resultados demonstraram uma descida

mediana na concentração de cloro no suor de -59.5 mmol/l (desvio de -66.0 a 19.0;  $p=0.008$  dentro do grupo de estudo,  $p=0.02$  *versus* placebo) aos 28 dias. Também se verificou um aumento mediano do volume expiratório forçado num segundo (FEV1) de 8.7% (desvio de 2.3 a 31.3;  $p=0.008$  dentro do grupo de estudo,  $p=0.56$  *versus* placebo) aos 28 dias. Quanto à segurança, 6 reações adversas severas ocorreram em apenas 2 dos doentes – eczema macular difuso num e 5 episódios de hiperglicemia e glicosúria noutra doente com diabetes. Todos estes eventos adversos foram resolvidos sem a descontinuação de ivacaftor. Apesar de alguns dos objetivos secundários não apresentarem diferenças estatisticamente significantes em relação ao placebo, este estudo provou que o tratamento da causa base era possível. Assim, abriu caminho à realização de 2 grandes ensaios clínicos de fase III em doentes com pelo menos uma mutação G551D. O primeiro, chamado *STRIVE*, avaliou a eficácia de ivacaftor em doentes com 12 ou mais anos de idade com uma FEV1 prevista entre 40 a 90% [Ramsey *et al.* 2011]<sup>20</sup> e o segundo, chamado *ENVISION*, avaliou também a eficácia de ivacaftor em doentes com pelo menos 6 anos com uma FEV1 prevista entre 40 a 105% [Davies *et al.* 2013].<sup>21</sup> Os resultados destes ensaios clínicos corroboraram os dados observados no ensaio de fase II anterior. No *STRIVE*, obteve-se uma melhoria da função pulmonar a partir das 2 semanas de estudo e uma FEV1 na 24ª semana 10.6% ( $p<0.001$ ) maior no grupo com ivacaftor do que no grupo com placebo. Este efeito foi mantido até à semana 48 na qual a FEV1 no grupo com ivacaftor era 10.5% ( $p<0.001$ ) maior do que no grupo placebo. Nessa mesma semana, os dados revelaram que os doentes a tomar ivacaftor tinham um risco 55% ( $p<0.001$ ) menor de ter exacerbações pulmonares e ganharam em média mais 2.7 kg ( $p<0.001$ ) do que os doentes a tomar placebo. Também se observou uma redução de -48.1 mmol/l na concentração de cloro no suor quando comparado com placebo. Houve uma proporção idêntica de reacções adversas entre os dois grupos, mas uma menor proporção de reacções adversas graves no grupo com ivacaftor do que no grupo

placebo (24% vs. 42%). No *ENVISION*, os resultados foram semelhantes, com melhoria da FEV1 de 10.0% ( $p < 0.001$ ), aumento de peso, em média, de 2.8 kg ( $p < 0.001$ ) e redução na concentração de cloro no suor de -53.5 mmol/l ( $p < 0.001$ ) tudo em comparação ao grupo placebo e na semana nº 48. A incidência de reações adversas foi semelhante nos dois grupos. Em seguida, quase a totalidade dos participantes nestes dois ensaios clínicos também participaram num estudo aberto de extensão chamado *PERSIST* [McKone *et al.* 2014]<sup>22</sup> que demonstrou que os resultados obtidos em *STRIVE* e *ENVISION* eram consistentes por mais de 96 semanas. O conjunto de resultados muito favoráveis destes 3 ensaios clínicos de fase III levou a que a FDA (*Food and Drug Administration*) dos Estados Unidos da América (EUA) e a EMA (*European Medicines Agency*), em 2012, aprovassem o fármaco ivacaftor para o uso em doentes com FQ maiores do que 6 anos que possuíssem pelo menos uma mutação G551D. Ivacaftor (de nome comercial KALYDECO®) tornou-se então o primeiro fármaco aprovado na história da FQ que agia no defeito base. Como todos estes estudos foram feitos em doentes que possuíam uma FEV1 maior do que 40%, alguns programas de acesso expandido [Barry *et al.* 2014; Taylor-Cousar *et al.* 2015]<sup>23,24</sup> permitiram a avaliação deste fármaco em doentes com uma doença mais severa (FEV1 < 40%) onde os dados se mantinham consistentes com os dos ensaios clínicos anteriores, demonstrando ser bem tolerado e possuir um benefício substancial também nestes doentes. No seguimento da aprovação de ivacaftor, o grupo de investigadores GOAL realizou um estudo coorte longitudinal em 28 centros de FQ numa população de doentes com pelo menos 6 anos cerca de 40% maior do que a envolvida nos ensaios de fase III [Rowe *et al.* 2014],<sup>25</sup> demonstrando benefícios na função pulmonar, peso, infeções e qualidade de vida em doentes com a mutação G551D que estavam a tomar ivacaftor fora do contexto de investigação. Este estudo prossegue até ao presente dia, estando prevista uma nova avaliação dos resultados em 2018 (identificador em *clinicaltrials.gov*: NCT01521338).

A mutação G551D é a mais comum da classe III de mutações correspondendo a cerca de 4% das mutações de doentes com FQ. No entanto, existem outras mutações mais raras pertencentes a esta classe que, em conjunto, perfazem cerca de 1% das mutações da FQ. Ensaio pré-clínicos *in vitro* levantaram a possibilidade de ivacaftor também ser eficaz nestas mutações<sup>4</sup> o que levou à realização de um ensaio clínico internacional (EUA, França e Bélgica) multicêntrico em doentes com pelo menos 6 anos e com pelo menos um alelo com uma mutação de classe III não-G551D (G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P ou G1349D), chamado de *KONNECTION* [De Boeck *et al.* 2014].<sup>26</sup> Os sujeitos deste estudo foram inicialmente randomizados ocultamente numa de duas sequências (uma a começar com ivacaftor e outra com placebo) por 8 semanas, seguindo-se um período de *washout* de 4-8 semanas antes de passarem para a sequência oposta. Na 2ª parte, todos os sujeitos tomaram ivacaftor de forma aberta durante um período de extensão de 16 semanas. Quanto aos resultados, houve uma melhoria absoluta na FEV1 dos grupos que tomavam ivacaftor de 7.5% ( $p < 0.0001$ ) durante as 8 semanas enquanto que nos grupos a tomar placebo diminuiu (-3.2%). Resultados igualmente favoráveis também se verificaram noutros objetivos como o índice de massa corporal (IMC), concentração de cloro no suor e qualidade de vida. Todos estes resultados mantiveram-se consistentes durante todo o período de extensão (16 semanas). No seguimento destas descobertas, e como ensaios *in vitro* demonstravam um potencial benefício de ivacaftor na mutação de classe IV R117H,<sup>4</sup> um outro ensaio clínico de fase III, randomizado, duplamente oculto e controlado por placebo chamado *KONDUCT* foi realizado entre 3 de Julho de 2012 e 25 de Outubro de 2013<sup>27</sup> em 69 doentes com pelo menos 6 anos, FEV1 $\geq$ 40% e pelo menos um alelo com a mutação R117H. Apesar do objetivo primário não ter sido atingido, com uma melhoria da FEV1 estatisticamente insignificante, outros objetivos secundários como a concentração de cloro no suor e os sintomas respiratórios relatados pelos doentes demonstraram

melhorias estatisticamente importantes. Este estudo contava ainda com um período de extensão aberto até 104 semanas chamado *KONTINUE* (identificador em *clinicaltrials.gov*: NCT01707290) para avaliar os efeitos a longo prazo. Os resultados foram publicados a 3 de abril de 2017, mas ainda sem análise estatística. Com base nos resultados destes dois estudos (*KONNECTION* e *KONDUCT*), ivacaftor foi aprovado em dezembro de 2014 para tratar mais 9 mutações (G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R e R117H) em doentes com FQ e com pelo menos 6 anos de idade.

Como a terapia dirigida ao defeito ao CFTR é expectável ser mais benéfica quanto mais cedo se iniciar o tratamento e antes de sequelas graves se instalarem, um grupo de investigadores decidiu testar a segurança, farmacocinética, farmacodinâmica e benefício terapêutico de ivacaftor em crianças com idades compreendidas entre os 2 e os 5 anos com mais de 8 kg e com pelo menos um alelo com uma mutação de classe III. Fizeram-no num ensaio clínico de fase III aberto chamado *KIWI* em 15 hospitais dos EUA, Reino Unido e Canadá composto por duas partes [Davies et al. 2016].<sup>28</sup> A parte A durou 4 dias e serviu para avaliar a segurança a curto-prazo e a dose apropriada para este grupo etário a ser utilizada na parte B. A parte B, mais longa, durou 24 semanas e teve como objetivos principais a segurança e a farmacocinética. Crianças com menos de 14 kg tomavam 50 mg de ivacaftor a cada 12h e com 14 kg ou mais tomavam 75 mg a cada 12h. Os resultados demonstraram que, a nível da farmacocinética, a exposição ao ivacaftor era semelhante nas duas doses entre si e entre estas e os níveis encontrados nos adultos nos ensaios clínicos anteriores de fase II e III para a dose aprovada de 150 mg. A nível da segurança, *KIWI*, demonstrou que as duas doses eram bem toleradas e a incidência de reações adversas era consistente com a relatada em jovens com FQ e em grande parte não relacionadas com ivacaftor. No entanto, a frequência de elevação das transaminases foi superior à dos adultos – 15% das crianças tiveram um aumento das

transaminases hepáticas de cerca de oito vezes o valor normal, com quatro crianças a interromper a toma da dose e uma a sair do estudo. As transaminases diminuíram quando ivacaftor foi interrompido, mas os investigadores indagaram a possibilidade de que o ivacaftor não foi a única causa para a sua elevação e que novos estudos devem ser feitos para avaliar melhor o perfil de segurança. De qualquer modo, os investigadores aconselharam a monitorização apertada de crianças entre os 2 e os 5 anos a tomar ivacaftor, principalmente se tiverem fatores de risco no passado a nível hepático como alterações anteriores das transaminases e, se as transaminases se elevarem 5 vezes o valor normal, aconselharam interromper o tratamento com ivacaftor. No que diz respeito à concentração de cloro no suor (atividade do CFTR), obteve-se uma redução média em relação ao valor base inicial de  $-46.9$  mmol/l ( $p < 0.0001$ ). Este estudo conduziu à aprovação, em março de 2015 pela FDA, do uso de ivacaftor em doentes com 2 ou mais anos e com as mutações anteriormente aprovadas [FDA, 2017].<sup>29</sup> Como o perfil de segurança a nível hepático não foi bem esclarecido, logo após o *KIWI* foi feito um estudo de extensão com o objetivo de recolher informação sobre a segurança a longo prazo. A este estudo foi dado o nome de *KLIMB* com a identificação NCT01946412 (em *clinicaltrials.gov*), cujos resultados foram publicados no final de 2016 mas ainda não foram submetidos a análise estatística ou revisão por pares.

Com base em todos os estudos efetuados, sejam eles laboratoriais ou ensaios clínicos em humanos, extrapolou-se que ivacaftor poderia ser também eficaz em mutações mais raras de classe III, as quais não poderiam ser incluídas em ensaios clínicos devido à sua raridade. Assim, em 17 de maio de 2017 e apenas com base em estudos laboratoriais e ensaios clínicos para outras mutações, a FDA aprovou a expansão da indicação de tratamento de ivacaftor de 10 mutações para 33. Logo a seguir, aprovou também uma nova expansão da indicação de tratamento para englobar 5 mutações de classe V (*splicing*), em 1 de agosto de 2017.<sup>29</sup> Com

estas duas expansões, ivacaftor, de nome comercial KALYDECO<sup>®</sup>, está aprovado para tratar, nos EUA, as seguintes 38 mutações [CFF, 2017]:<sup>30</sup> E56K, G178R, S549R, K1060T, G1244E, P67L, E193K, G551D, A1067T, S1251N, R74W, L206W, G551S, G1069R, S1255P, D110E, R347H, D579G, R1070Q, D1270N, D110H, R352Q, S945L, R1070W, G1349D, R117C, A455E, S977F, F1074L, R117H, S549N, F1052V, D1152H, 3272-26A->G, 711+3A->G, E831X, 3849+10kbC->T e 2789+5G->A.

Atualmente está a ser realizado um ensaio clínico de fase III em crianças até aos 24 meses com o objetivo de avaliar a segurança de ivacaftor nesta faixa etária. O estudo está registado como NCT02725567 em *clinicaltrials.gov* e está neste momento a recrutar participantes.

A eficácia de ivacaftor está claramente comprovada em doentes que possuem mutações de classe III e algumas das classes IV e V, no entanto, estas mutações afetam apenas aproximadamente 7% da população com FQ [CFF, 2015].<sup>31</sup> Por outro lado, quase 90% dos doentes possuem a mutação F508del e 46% são homozigóticos para a mesma mutação [CFF, 2015].<sup>31</sup> Na altura que foi descoberto, ensaios pré-clínicos de ivacaftor em células homozigóticas para a mutação F508del mostravam alguma resposta favorável *in vitro*, mas não se sabia o quão bem esta resposta se correlacionava *in vivo*.<sup>4</sup> Com base nisto, foi realizado um ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, duplamente oculto e controlado por placebo (*DISCOVER*) durante 16 semanas em 140 doentes homozigóticos para a mutação F508del onde se testou a eficácia da monoterapia com ivacaftor [Flume *et al.*2012].<sup>32</sup> Como seria de esperar, uma vez que o defeito na mutação F508del envolve várias etapas da maturação da proteína, incluindo *fold*ing, condutância e *turnover*, este ensaio clínico falhou em alcançar os objetivos primários e secundários. Como tal, o uso em monoterapia de ivacaftor em doentes

homozigóticos para a mutação F508del está expressamente excluído da indicação terapêutica do mesmo.

### **Lumacaftor**

Lumacaftor (antigamente VX-809) é um corretor descoberto também através da técnica de análise de fármacos de alto rendimento. Estudos pré-clínicos iniciais *in vitro* em células homozigóticas para a mutação F508del demonstraram um potencial efeito positivo no transporte de cloro, efeito esse que era ainda maior se ao lumacaftor se juntasse ivacaftor.<sup>3,4</sup> Com base nestes resultados *in vitro*, investigadores decidiram avaliar a segurança, tolerância e farmacocinética de lumacaftor num ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico e controlado por placebo em adultos com homozigotia para a mutação F508del [Clancy *et al.* 2012].<sup>33</sup> Objetivos secundários incluíam a medição da função do CFTR através da concentração de cloro no suor, avaliação da função pulmonar e da qualidade de vida. O ensaio clínico foi dividido em dois grupos, A e B. No grupo A, 15 doentes foram randomizados para tomar 25 mg ou 50 mg de lumacaftor ou placebo, num rácio 2:2:1 durante 28 dias. Depois dos dados sobre a segurança deste primeiro grupo serem avaliados por um comité independente, 74 doentes foram randomizados para tomar 100 mg ou 200 mg de ivacaftor ou placebo, num rácio 2:2:1 também por 28 dias. Quanto aos resultados, lumacaftor conduziu a uma descida da concentração de cloro no suor dependente da dose, com uma redução de -8.21 mmol/l ao fim de 28 dias no grupo de maior dose (200 mg) e estatisticamente significativa em relação ao grupo placebo ( $p < 0.01$ ). No entanto não foram observados resultados estatisticamente relevantes no que toca à função pulmonar e qualidade de vida. No que diz respeito à segurança, lumacaftor provou-se seguro e bem tolerado com taxas de reações adversas e exacerbações semelhantes às do grupo placebo. Este estudo demonstrou que a modulação da função de CFTR com

monoterapia de lumacaftor era segura e possível em doentes homozigóticos F508del, mas insuficiente para corresponder a resultados clinicamente relevantes.

### **Terapia Combinada Lumacaftor+Ivacaftor**

Combinando os estudos pré-clínicos *in vitro*, que demonstraram uma melhoria da atividade do CFTR quando se juntava ivacaftor ao lumacaftor em células homozigóticas para a mutação F508del, com o ensaio clínico realizado para a monoterapia com lumacaftor [Clancy *et al.* 2012],<sup>33</sup> que demonstrou que apenas lumacaftor era insuficiente para corrigir o defeito da mutação F508del, um grupo de investigadores decidiu investigar a segurança e a alteração da concentração de cloro no suor (objetivos principais) com a terapia combinada de lumacaftor + ivacaftor. Fizeram-no num ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, multidoso e controlado por placebo em doentes com 18 ou mais anos, homozigóticos e heterozigóticos para a mutação F508del [Boyle *et al.* 2014].<sup>34</sup> Foram planeados 3 coortes sucessivos em que a dose de um coorte era definida pela informação adquirida do coorte anterior. Objetivos secundários incluíam a avaliação da função pulmonar e da qualidade de vida. No coorte 1, 62 doentes homozigóticos foram aleatoriamente atribuídos a um de 3 grupos de tratamento: lumacaftor 200 mg(*id*) durante 14 dias seguido de lumacaftor 200 mg (*id*) + ivacaftor 150 mg(*2id*) durante 7 dias; lumacaftor 200 mg(*id*) durante 14 dias seguido de lumacaftor 200 mg (*id*) + ivacaftor 250 mg(*2id*) durante 7 dias; ou placebo durante 21 dias no mesmo esquema dos grupos anteriores. Com base nos resultados deste coorte, ivacaftor 250 mg a cada 12h foi identificada como a dose mais eficaz a combinar com lumacaftor. No coorte 2, 82 doentes homozigóticos foram aleatoriamente atribuídos a um de 4 grupos de tratamento: lumacaftor 200 mg, 400 mg ou 600 mg por dia durante 28 dias seguindo-se a adição de ivacaftor 250 mg (*2id*) em cada um durante 28 dias ou placebo com o mesmo esquema. 27 doentes heterozigóticos foram aleatoriamente atribuídos a um de 2 grupos de tratamento: lumacaftor 600 mg (*id*) durante 28 dias seguindo-

se a adição de ivacaftor 250 mg (*2id*) durante 28 dias ou 56 dias de placebo no mesmo esquema. Os resultados revelaram que a dose de lumacaftor 600 mg (*id*) + ivacaftor 250 mg (*2id*) em doentes homozigóticos era a única dose que demonstrava um efeito significativo sobre a FEV1. A terapia combinada não demonstrou melhorias estatisticamente significativas no grupo de heterozigóticos. Para perceber se doses maiores aumentavam ainda mais a eficácia, o coorte 3 atribuiu aleatoriamente 15 doentes homozigóticos a um de dois grupos de tratamento: lumacaftor 400 mg a cada 12h durante 28 dias seguindo-se a adição de ivacaftor 250 mg (*id*) durante 28 dias ou 56 dias de placebo no mesmo esquema. No que diz respeito aos resultados, os melhores esquemas terapêuticos revelaram-se a dose de lumacaftor 600 mg (*id*) e a dose de lumacaftor 400 mg a cada 12h, ambos com ivacaftor 250 mg a cada 12h. Ambas as doses proporcionaram uma melhoria média na FEV1 de 7.7% ( $p < 0.001$  – 600mg (*id*);  $p = 0.003$  – 400mg(*2id*)) em relação a placebo. As melhorias encontradas na concentração de cloro no suor foram modestas, não sendo significativas no período de terapia combinada. No entanto, no total do estudo de cada grupo (56dias), lumacaftor 600 mg (*id*) + ivacaftor 250 mg a cada 12h apresentou uma redução da concentração de cloro no suor de -8.9 mmol/l ( $p < 0.001$ ) e lumacaftor 400 mg a cada 12h + ivacaftor 250 mg a cada 12h uma redução de -10.3 mmol/l ( $p = 0.002$ ) ambos em relação ao nível inicial do estudo. As reduções relativamente ao grupo placebo foram de -9.6 mmol/l ( $p = 0.001$ ) e -11.1 mmol/l ( $p = 0.004$ ), respetivamente. As reações adversas mais comuns durante o período de terapia combinada foram tosse, exacerbações pulmonares e cefaleia mas, juntamente com a taxa de reações adversas graves, estas tinham uma incidência similar à do grupo placebo. Este ensaio clínico de fase II revelou que mesmo com resultados modestos em comparação com os resultados anteriores de ivacaftor nas mutações de classe III, a modulação do defeito em F508del era possível e segura. Ainda revelou as doses mais promissoras a testar em estudos de fase III e que esta terapia não possuía efeito

cl clinicamente significativo em doentes heterozigóticos para F508del o suficiente para prosseguir os estudos neste grupo.

Com base nos resultados do ensaio de fase II, investigadores criaram 2 ensaios clínicos de fase III, randomizados, duplamente ocultos e controlados por placebo para avaliar os efeitos da combinação de lumacaftor + ivacaftor em doentes com 12 ou mais anos e homozigóticos para a mutação F508del [Wainwright *et al.* 2015].<sup>35</sup> Estes ensaios clínicos, chamados *TRAFFIC* e *TRANSPORT*, ocorreram em paralelo durante 24 semanas e contavam com doentes de 187 centros multinacionais. Os doentes foram aleatoriamente atribuídos num rácio 1:1:1 num dos seguintes grupos: lumacaftor 600 mg (*id*) + ivacaftor 250 mg a cada 12h, lumacaftor 400 mg a cada 12h + ivacaftor 250 mg a cada 12h ou placebo no mesmo esquema durante as 24 semanas. O objetivo primário era avaliar a alteração absoluta em relação ao valor base da FEV1. O valor base médio da FEV1 era de 61% e, como tal, a maioria dos doentes estavam com muitas outras terapias convencionais (broncodilatadores, antibióticos, soro salino hipertónico, etc.) em simultâneo. Quanto aos resultados, houve um aumento médio absoluto da FEV1 em relação a placebo de 2.6 a 4% ( $p < 0.001$ ) no *TRAFFIC* e 2.6 a 3% ( $p < 0.001$ ) no *TRANSPORT*. Este efeito ocorreu em 15 dias desde o início do tratamento e manteve-se consistente durante as 24 semanas. Nos objetivos secundários, observou-se uma importante redução nas taxas de exacerbações pulmonares nos grupos de lumacaftor 600 mg (*id*) (30%,  $p = 0.001$ ) e lumacaftor 400 mg (*2id*) (39%,  $p < 0.001$ ) em relação a placebo. A taxa de exacerbações pulmonares que necessitam de hospitalização ou antibioterapia intravenosa também diminuiu significativamente em relação a placebo e houve uma melhoria nos valores de IMC (0.24-0.28,  $p < 0.001$ - no conjunto dos dados) também quando comparados com placebo. No geral, a segurança e a tolerância foram consistentes em relação aos resultados encontrados no ensaio de fase II, com incidências semelhantes de reações adversas entre os grupos com dose terapêutica

e o grupo placebo. No entanto, dispneia e sensação de aperto no peito foram mais comuns nos grupos com fármacos ativos (13-14.9% e 8.7-10.8%, respetivamente) do que no grupo placebo (7.8 e 5.9%, respetivamente). Com base nos dados deste estudo, a 2 de julho de 2015 a FDA aprovou a combinação lumacaftor 400 mg a cada 12h + ivacaftor 250 mg a cada 12h (de nome comercial ORKAMBI®) no tratamento de doentes com FQ homozigóticos para a mutação F508del e com pelo menos 12 de idade [FDA, 2017].<sup>29</sup>

Para avaliar a segurança a longo prazo, foi realizado um terceiro ensaio clínico chamado *PROGRESS* [Konstan *et al.* 2017],<sup>36</sup> no qual participaram os doentes do *TRAFFIC* e *TRANSPORT*. Doentes que receberam tratamento ativo nesses ensaios clínicos continuaram com a mesma dose, e os que receberam placebo foram aleatoriamente atribuídos no rácio de 1:1 a um dos grupos com fármaco ativo. *PROGRESS* foi uma extensão aos outros dois ensaios clínicos, sendo igualmente de fase III, e duplamente oculto, multicêntrico e em paralelo. Permitiu verificar que a segurança a longo prazo da combinação lumacaftor + ivacaftor era consistente com a de todos os ensaios clínicos randomizados até à data e que os benefícios continuavam a ser observados em períodos longos de tratamento (até mais de 96 semanas). Para além disso, a combinação associou-se a uma diminuição de 42% da taxa de declínio da FEV1 prevista.

Mais uma vez, chegou-se à conclusão de que quanto mais cedo se iniciasse uma terapia na FQ, antes de existirem sequelas, maior seria o benefício geral para os doentes. Com isto em mente, dois ensaios clínicos foram realizados com o objetivo de avaliar a segurança e a eficácia da combinação de lumacaftor + ivacaftor em crianças dos 6 aos 11 anos homozigóticas para a mutação F508del. Um deles [Ratjen *et al.* 2017]<sup>37</sup> foi um ensaio clínico de fase 3, randomizado, multicêntrico, duplamente oculto e controlado por placebo com participantes dos 6 aos 11 anos,  $\geq 15$  kg e  $FEV1 \geq 70\%$ . Os participantes foram aleatoriamente atribuídos a um de dois grupos de

tratamento: lumacaftor 200 mg + ivacaftor 250 mg a cada 12h ou placebo durante 24 semanas. Quanto às descobertas, este estudo verificou que a segurança nesta faixa etária é consistente com os dados dos ensaios clínicos anteriores em populações com  $\geq 12$  anos, com a incidência de reações adversas semelhante entre o grupo com fármaco ativo e o grupo placebo. Melhorias estatisticamente significativas foram também observadas nos testes de função pulmonar. O outro ensaio [Milla *et al.* 2017]<sup>38</sup> foi um ensaio aberto e também demonstrou um perfil de segurança semelhante aos estudos anteriores. A FEV1 não melhorou significativamente até à semana 24 (+2.5% em relação ao nível base,  $p=0.0671$ ), mas houve melhorias em relação ao nível base inicial na concentração de cloro no suor (-24.8 mmol/l,  $p<0.0001$ ), no *z score* do IMC (+0.15,  $p<0.0001$ ), na qualidade de vida e no *lung clearance index* (LCI) (-0.88,  $p<0.0018$ ). Com base nestes dois ensaios clínicos, a 28 de setembro de 2016 a FDA aprovou a combinação lumacaftor + ivacaftor no tratamento da FQ em doentes com pelo menos 6 anos e homocigóticos para a mutação F508del.

Outros estudos estão a decorrer para avaliar a eficácia da combinação em doentes com doença pulmonar avançada (identificador em *clinicaltrials.gov* - NCT02390219) e para avaliar a segurança e a farmacocinética em crianças dos 2 aos 5 anos (identificador em *clinicaltrials.gov* - NCT02797132).

### **Tezacaftor (VX-661) + ivacaftor**

Tezacaftor (anteriormente VX-661) é um modulador CFTR recente que pertence à classe dos corretores, à semelhança de lumacaftor. Múltiplos ensaios clínicos de fase 2 e fase 3 já foram concluídos ou estão a decorrer [FDA, 2017].<sup>29</sup>

Em março de 2014 terminou um dos primeiros ensaios clínicos de fase 2 que pretendia estudar a segurança e a eficácia de tezacaftor em varias doses, sozinho ou em combinação com ivacaftor. Este ensaio clínico (ID em *clinicaltrials.gov* - NCT01531673) foi um ensaio de fase 2, randomizado, multicêntrico, duplamente oculto e controlado por placebo com o que para além da segurança e eficácia mencionadas anteriormente, pretendia avaliar também a farmacocinética e farmacodinâmica da monoterapia com tezacaftor ou a combinação deste com ivacaftor [Donaldson *et al.* 2017].<sup>39</sup> O estudo era composto por 2 partes, sendo a Parte A era composta por 194 participantes homozigóticos para F508del atribuídos aleatoriamente a um de 3 grupos: Tezacaftor + ivacaftor, tezacaftor em monoterapia ou placebo; já a parte B era composta por 18 participantes com as mutações F508del/G551D já tratados com ivacaftor randomizados num de 2 grupos: tezacaftor + ivacaftor ou placebo com ivacaftor. A parte A apresentou uma modesta redução da concentração de cloro no suor -6.04 mmol/L ( $p<0.05$ ) juntamente com uma melhoria na FEV1 de 3.75% ( $p<0.05$ ) em relação a placebo e no grupo de maior dose de tezacaftor (150 mg). A parte B demonstrou uma redução na concentração de cloro no suor de -7.02 mmol/l ( $p<0.05$ ) juntamente com uma elevação da FEV1 de 4.6% em relação a placebo ( $p<0.05$ ). A nível da segurança, tezacaftor revelou-se seguro e bem tolerado quando tomado sozinho e quando tomado em combinação com ivacaftor [Vertex Pharmaceuticals, 2015]<sup>40</sup>. No seguimento destes resultados promissores, foram concluídos dois ensaios clínicos de fase 3.

O ensaio clínico *EVOLVE* (ID em *clinicaltrials.gov* - NCT02347657) foi um ensaio clínico de fase 3, randomizado, duplamente oculto, paralelo e controlado por placebo que visou avaliar a eficácia e segurança da combinação tezacaftor + ivacaftor em sujeitos com 12 ou mais anos e homozigóticas para F508del [Taylor-Cousar *et al.* 2017].<sup>41</sup> No final da semana 24, observou-se um aumento médio absoluto da FEV1 prevista em relação a placebo de 4%

( $p < 0.001$ ) e uma redução de 35% da taxa de exacerbações pulmonares no grupo de terapia combinada em relação a placebo ( $p < 0.005$ ). No estudo de extensão *EXPAND* participaram 481 doentes (ID em *clinicaltrials.gov* - NCT02392234). Este foi um estudo de fase 3 randomizado, duplamente oculto, cruzado e controlado por placebo que tinha o intuito de avaliar a eficácia e a segurança da combinação tezacaftor + ivacaftor em sujeitos com 12 ou mais anos com uma mutação F508del e outra mutação que cursasse com função residual do CFTR [Rowe *et al.* 2017].<sup>42</sup> Neste estudo, os participantes foram randomizados num de 6 grupos de tratamento durante 8 semanas seguindo-se um período de *washout* de 8 semanas antes de trocarem para outro grupo de tratamento por mais 8 semanas. A FEV1 média medida nas semanas 4 e 8 aumentou 6.8% ( $p < 0.001$ ) em relação ao nível base e em relação a placebo no grupo da combinação e 4.7% ( $p < 0.001$ ) no grupo com monoterapia de ivacaftor.

Nestes dois estudos a combinação foi bem tolerada com as principais reações adversas a serem a tosse e a exacerbação pulmonar [Vertex Pharmaceuticals, 2017].<sup>43</sup>

Mais ensaios clínicos envolvendo tezacaftor estão neste momento a ser realizados: um ensaio clínico de fase 3 (ID em *clinicaltrials.gov* - NCT02412111) está a testar a combinação em sujeitos com 12 ou mais anos que têm uma cópia da mutação F508del e outra de uma mutação que já se demonstrou clinicamente responsiva a ivacaftor em monoterapia. Outro estudo iniciado em agosto de 2015 (ID em *clinicaltrials.gov* - NCT02516410) pretendia avaliar a combinação em doentes com uma mutação F508del e outra mutação que não fosse responsiva a qualquer um dos dois. Este estudo foi parado em abril de 2016 por uma entidade reguladora pela aparente falta de resultados na função pulmonar na população em estudo. Mais dois estudos de fase 2 foram completados recentemente ([NCT02070744] e [NCT02508207]) mas os seus resultados ainda não se encontram disponíveis. De acordo com a base de dados *clinicaltrials.gov*, existem ainda mais dois estudos de fase 3 neste momento a recrutar

participantes, um para avaliar a combinação em crianças dos 6 aos 11 anos [NCT02953314] e outro para avaliar a combinação em sujeitos cujo tratamento com a combinação lumacaftor + ivacaftor fora descontinuada por reações adversas respiratórias [NCT03150719].

Com base nos dois estudos de fase 3, *EVOLVE* e *EXPAND*, a combinação Tezacaftor + Ivacaftor foi aprovada recentemente em fevereiro de 2018 pela FDA. A empresa fabricante espera também obter autorização na União Europeia na segunda metade de 2018. Assim, Tezacaftor + Ivacaftor, de nome comercial SYMDEKO<sup>®</sup>, está aprovado para doentes com FQ e com 12 ou mais anos homocigóticos para a mutação F508del ou com uma mutação F508del e outra que demonstra função residual do CFTR responsiva a ivacaftor: 711+3A→G, A455E, D579G, E193K, K1060T, R117C, S945L, 2789+5G→A, A1067T, D1152H, E831X, L206W, R347H, S977F, 3272-26A→G, D110E, D1270N, F1052V, P67L, R352Q, 3849+10kbC→T, D110H, E56K, F1074L, R74W, R1070W [Vertex Pharmaceuticals, 2017].<sup>43</sup>

### **Outros Moduladores**

Muitos outros moduladores de última geração estão a ser desenvolvidos e a ser testados em ensaios clínicos iniciais. Estão a decorrer múltiplos ensaios clínicos de fases 1 e 2 que estão a avaliar a segurança e a eficácia dos novos moduladores em combinações triplas com tezacaftor e ivacaftor (VX-440 [NCT02951182]; VX-152 [NCT02951195]; VX-659 [NCT03224351]; VX-445 [NCT03227471] e VX-561 (NCT02971839)).

Outras pequenas moléculas estão em estudos de fase 1/2 em múltiplas outras empresas farmacêuticas e incluem os seguintes: CTP-656 (potenciador); FDL169 (corretor); GLPG2222 (corretor); QBW251 (potenciador); PTI-428 (amplificador); PTI-801 (corretor) e QR-010 (oligonucleótido para mutações classe V) [CFR, 2017].<sup>30</sup>

## Tabela – Resumo dos Ensaio Clínicos

Tabela 4: Apresentação sumária e simplificada das alterações absolutas em relação a placebo dos ensaios clínicos mais relevantes. ENS- Estatisticamente não significativa; NA – Não aplicável/não avaliado; IMC – Índice de massa corporal; QoL – quality of life score; LCI – Lung clearance index;

Fármaco	Idade	Mutação	Redução de Cloreto no Suor	Melhoria da FEV1	Outros Dados Importantes
<b>Ivacaftor (KALYDECO®)</b>					
Fase 2 [Accurso <i>et al.</i> 2010] <sup>19</sup>	>18 anos	G551D	-59.5 mmol/L	8.7% (ENS)	
Fase 3 STRIVE [Ramsey <i>et al.</i> 2011] <sup>20</sup>	≥12 anos	G551D	-48.1 mmol/L	10.5%	55% de redução de exacerbações pulmonares; Ganho de peso médio de 2.7 kg.
Fase 3 ENVISION [Davies <i>et al.</i> 2013] <sup>21</sup>	≥6 anos	G551D	-53.5 mmol/L	10.0%	Ganho de peso médio de 2.8 kg.
Fase 3 KONNECTION [De Boeck <i>et al.</i> 2014] <sup>26</sup>	≥6 anos	Mutação classe III não - G551D (G178R; S549N; S549R; G551S; G1244E; S1251N; S1255P ou G1349D.)	-49.2 mmol/L	10.7%	Aumento médio de IMC de 0.7 kg/m <sup>2</sup>
Fase 3 KONDUCT [Moss <i>et al.</i> 2015] <sup>27</sup>	≥6 anos	R117H	-23.9 mmol/L	ENS	
Fase 3 KIWI [Davies <i>et al.</i> 2016] <sup>28</sup>	≥2 anos e ≤5 anos	Pelo menos um alelo com mutação de classe III	-46.9 mmol/L	NA	Elevação das transaminases hepáticas para 8 vezes o normal em 15% das crianças.
Fase 2 DISCOVER [Flume <i>et al.</i> 2012] <sup>32</sup>	≥12 anos	F508del Homozigóticos	-2.9 mmol/L	ENS	Objetivos primários e secundários não atingidos.

**Tabela – Resumo dos Ensaio Clínicos (Continuação)**

<b>Fármaco</b>	<b>Idade</b>	<b>Mutação</b>	<b>Redução de Cloreto no Suor</b>	<b>Melhoria da FEV1</b>	<b>Outros Dados Importantes</b>
<b>Lumacaftor</b>					
Fase 2 [Clancy <i>et al.</i> 2012] <sup>33</sup>	≥18 anos	F508del Homozigóticos	-8.21 mmol/L	ENS	
<b>Lumacaftor + Ivacaftor (ORKAMBI®)</b>					
Fase 2 [Boyle <i>et al.</i> 2014] <sup>34</sup>	≥18 anos	F508del Homozigóticos	ENS	7.7%	Coorte com doentes heterozigóticos não teve melhorias estatisticamente significantes com a terapia combinada.
Fase 3 TRAFFIC [Wainwright <i>et al.</i> 2015] <sup>35</sup>	≥12 anos	F508del Homozigóticos	NA	2.6%	34% de redução de exacerbações pulmonares.
Fase 3 TRANSPORT [Wainwright <i>et al.</i> 2015] <sup>35</sup>	≥12 anos	F508del Homozigóticos	NA	3.0%	43% de redução de exacerbações pulmonares; Aumento médio de IMC de 0.36 kg/m <sup>2</sup>
Fase 3 [Ratjen <i>et al.</i> 2017] <sup>37</sup>	≥6 anos e ≤11 anos	F508del Homozigóticos	-20.8 mmol/L	2.4%	
Fase 3 [Milla <i>et al.</i> 2017] <sup>38</sup>	≥6 anos e ≤11 anos	F508del Homozigóticos	-24.8 mmol/L	ENS	Melhorias estatisticamente significantes no IMC (+0.15 kg/m <sup>2</sup> ), QoL e LCI (-0.88).
<b>Tezacaftor + Ivacaftor (SYMDEKO®)</b>					
Fase 2 [Donaldson <i>et al.</i> 2017] <sup>39</sup>	≥18 anos	Parte A: F508del Homozigóticos	-6.04 mmol/L	3.75%	
		Parte B: F508del/G551D	-7.02 mmol/L	4.6%	
Fase 3 EVOLVE [Taylor-Cousar <i>et al.</i> 2017] <sup>41</sup>	≥12 anos	F508del Homozigóticos	-10.1 mmol/L	4.0%	35% de redução de exacerbações pulmonares.
Fase 3 EXPAND [Rowe <i>et al.</i> 2017] <sup>42</sup>	≥12 anos	F508del + Mutação com função residual	-9.5 mmol/L	6.8%	

## 6. Discussão

Desde a primeira descoberta *in vitro* das primeiras moléculas capazes de modular a proteína CFTR procurou-se entrar numa nova era no tratamento da FQ em que a causa base seria tratada e não apenas os sintomas debilitantes da doença. Apesar dos avanços da medicina na última década terem proporcionado tratamentos sintomáticos que permitiram aumentar a esperança média de vida destes doentes, a qualidade de vida continua reduzida e a esperança média de vida continua ainda muito inferior à população geral. A doença pulmonar continua a ser a principal causa de morbilidade e mortalidade nas populações com FQ e ainda a ser o melhor indicador do prognóstico da doença. Desde os primeiros ensaios clínicos com ivacaftor que se procurou avaliar prioritariamente não só a segurança do fármaco, mas também o impacto deste sobre a função pulmonar e a qualidade de vida que advém da melhoria dela. Depressa se verificou que a monoterapia com ivacaftor em mutações de classe III e IV produzia melhorias significativas na clínica destes doentes, com reações adversas medicamentosas mínimas, tornando-se um fármaco seguro e eficaz. No entanto, as mutações para as quais ivacaftor em monoterapia é eficaz correspondem a uma percentagem muito pequena do universo dos doentes com FQ. A mutação mais comum – F508del - é uma mutação da qual resulta uma proteína com defeitos a vários níveis e não corrigíveis com apenas um dos fármacos existentes atualmente. O extenso defeito na proteína requererá muito possivelmente um “cocktail” de fármacos moduladores, em que cada um corrige uma porção do defeito com possíveis efeitos sinérgicos nos outros. Este conceito, semelhante a tratamentos atuais de certas doenças, já está a ser testado, com fármacos neste momento em ensaios clínicos e pré-clínicos. É necessário que os laboratórios continuem a trabalhar em novos fármacos, com um efeito modulador mais potente,

a que corresponda uma melhoria mais significativa da função pulmonar, assim como um efeito mais abrangente, que possa modular diferentes classes de mutações.

Dois novos conjuntos de fármacos, lumacaftor + ivacaftor (ORKAMBI®) e tezacaftor + ivacaftor (SYMDEKO®), são as primeiras combinações de fármacos moduladores CFTR aprovadas que mostraram resultados significativos nos ensaios clínicos de fase 3 para a mutação mais comum - F508del. Quanto à comparação de eficácia entre estas duas combinações, ainda é provavelmente muito cedo para tecer tais considerações, uma vez que os ensaios clínicos incluem uma amostra de doentes relativamente pequena e que pode não corresponder na totalidade à prática clínica real. Estudos observacionais retrospectivos poderão esclarecer este facto à comunidade científica no futuro.

Um dos grandes problemas destes tratamentos mais recentes é a dificuldade em avaliar o custo-eficácia destes fármacos. Ivacaftor, por exemplo, é um dos fármacos mais dispendiosos do mercado e a sua importância absoluta para a vida destes doentes torna-se difícil de avaliar. A combinação ivacaftor + lumacaftor tem também um preço muito elevado, apesar de ser menos oneroso que ivacaftor, mas a sua eficácia em doentes homozigóticos F508del é mais modesta o que pode levantar a questão se a relação custo-eficácia é sustentável a longo prazo. No entanto, um dado importante a ter em conta ao analisar a relação custo-eficácia destes fármacos prende-se pela razão de que, apesar de as melhorias na função pulmonar, teste de suor e outros parâmetros serem modestas, o simples facto de terem o potencial de estabilizar a progressão da doença e reduzir o número de exacerbações pulmonares pode revelar-se de grande importância para os doentes, profissionais de saúde e famílias que lutam para conter a deterioração clínica inexorável característica de uma doença como a fibrose quística.

## 7. Conclusão

A descoberta do gene CFTR em 1987 foi de extrema importância na evolução do nosso conhecimento sobre a fisiopatologia da fibrose quística e permitiu a investigação e o desenvolvimento de novos fármacos e terapias que melhoraram dramaticamente a esperança média de vida e a qualidade de vida destes doentes. Recentemente, a aprovação dos fármacos ivacaftor, ivacaftor + lumacaftor e tezacaftor + ivacaftor representam três pedras basilares na procura da cura para esta doença. Ivacaftor (KALYDECO®) em monoterapia revelou-se eficaz e seguro e está neste momento aprovado em doentes com 2 ou mais anos com pelo menos uma de 38 mutações, em diversos países do mundo. Por outro lado, a combinação de ivacaftor + lumacaftor (ORKAMBI®) está neste momento aprovada em doentes homozigóticos F508del com pelo menos 12 anos com eficácia modesta e um bom perfil de segurança. Tezacaftor + ivacaftor (SYMDEKO®) está aprovado pela FDA para doentes com FQ e com 12 ou mais anos homozigóticos para a mutação F508del ou com uma mutação F508del e outra que demonstra função residual do CFTR responsiva a SYMDEKO®. A aprovação destes três fármacos é um pequeno, mas importantíssimo passo na procura da estabilização e tratamento destes doentes na medida que demonstram que a modulação do CFTR é possível e um alvo terapêutico com grande potencial de investigação. Estes fármacos estão ainda a ser testados para poderem ser usados em doentes cada vez mais novos e com doença cada vez mais avançada. Com novos fármacos em investigação constante, aliados ao desenvolvimento biotecnológico cada vez mais rápido, espera-se que o futuro traga esperança no desenvolvimento de tratamentos cada vez mais eficazes e personalizados para a FQ, possibilitando que estes doentes vivam cada vez mais e, sobretudo, melhor.

## **8. Agradecimentos**

À Dr.<sup>a</sup> Juliana Roda, pela sua disponibilidade, ajuda na orientação deste trabalho e pela correção científica.

Aos meus pais, irmã e toda a minha família por todo o apoio ao longo de todo o meu percurso académico.

Aos meus amigos, que comigo partilharam estes 6 anos de curso.

## 9. Referências bibliográficas

1. Stephenson AL, Stanojevic S, Sykes J, Burgel P. Quarterly Medical Review The changing epidemiology and demography of cystic fibrosis. *Presse Med.* 2017;
2. Horsley A, Cunningham S, Innes JA. *Cystic Fibrosis.* 2015. 1-128 p.
3. Quon BS, Rowe SM. New and emerging targeted therapies for cystic fibrosis. *BMJ.* 2016;352:i859.
4. Kuk K, Taylor-Cousar JL. Lumacaftor and ivacaftor in the management of patients with cystic fibrosis: current evidence and future prospects. *Ther Adv Respir Dis.* 2015;9(6):313–26.
5. Lopes-Pacheco M. CFTR modulators: Shedding light on precision medicine for cystic fibrosis. *Front Pharmacol.* 2016;7(SEP):1–20.
6. Bush A, Bilton D, Hodson M, editors. *Hodson and Geddes' Cystic Fibrosis.* Fourth Edi. CRC Press;
7. Farrell PM. The prevalence of cystic fibrosis in the European Union. *J Cyst Fibros.* 2008;7(5):450–3.
8. Zhang W, Zhang X, Zhang YH, Stokes DC, Naren AP. Lumacaftor/ivacaftor combination for cystic fibrosis patients homozygous for Phe508del-CFTR. *Drugs of Today.* 2016;52(4):229–37.
9. Xin M, Yiting W, Xiaomeng W, Wrennall JA, Rimington TL, Li H, et al. Two small molecules restore stability to a subpopulation of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator with the predominant disease-causing mutation. *J Biol Chem.* 2017;292(9):3706–19.

10. Kasper DL. Harrison's principles of internal medicine. 19th editi. Dennis L. Kasper, Anthony S. Fauci, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, J. Larry Jameson JL, editor. New York : McGraw Hill Education Medical, [2015]; 2015.
11. Mall MA, Elborn JS, Elborn JS. Cystic fibrosis. 2014.
12. Chin M, Aaron SD, Bell SC. The treatment of the pulmonary and extrapulmonary manifestations of cystic fibrosis. *Presse Med.* 2017;46(6):e139–64.
13. Barrett PM, Alagely A, Topol EJ. Cystic fibrosis in an era of genomically guided therapy. *Hum Mol Genet.* 2012;21(R1):66–71.
14. Ratjen F, Bell SC, Rowe SM, Goss CH, Quittner AL, Bush A. Cystic fibrosis. *Nat Rev Dis Prim.* 2015;(May):15010.
15. Ratjen F, Grasemann H. New therapies in cystic fibrosis. *Curr Pharm Des.* 2012;18(5):614–27.
16. US CF Foundation, Johns Hopkins University H for SC. CFTR2. Clinical and functional translation of CFTR. [Internet]. [cited 2017 Aug 20]. Available from: [https://www.cftr2.org/sites/default/files/CFTR2\\_17March2017.xlsx](https://www.cftr2.org/sites/default/files/CFTR2_17March2017.xlsx)
17. Collaco JM, Cutting GR. Update on gene modifiers in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2008;14(6):559–66.
18. Robertson SM, Luo X, Dubey N, Li C, Chavan AB, Gilmartin GS, et al. Clinical drug-drug interaction assessment of ivacaftor as a potential inhibitor of cytochrome P450 and P-glycoprotein. *J Clin Pharmacol.* 2015;55(1):56–62.
19. Accurso FJ, Rowe SM, Clancy JP, Boyle MP, Dunitz JM, Durie PR, et al. Effect of VX-770 in Persons with Cystic Fibrosis and the G551D-CFTR Mutation. *N Engl J*

- Med. 2010;373(21).
20. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. 2011;365(18):1663–72.
  21. Davies JC, Wainwright CE, Canny GJ, Chilvers MA, Howenstine MS, Munck A, et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients aged 6 to 11 years with cystic fibrosis with a G551D mutation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(11):1219–25.
  22. McKone EF, Borowitz D, Drevinek P, Griese M, Konstan MW, Wainwright C, et al. Long-term safety and efficacy of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who have the Gly551Asp-CFTR mutation: A phase 3, open-label extension study (PERSIST). *Lancet Respir Med*. 2014;2(11):902–10.
  23. Barry PJ, Plant BJ, Nair A, Bicknell S, Simmonds NJ, Bell NJ, et al. Effects of Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Who Carry the G551D mutation and have severe lung disease. *Chest*. 2014;146(1):152–8.
  24. Taylor-Cousar J, Niknian M, Gilmartin G, Pilewski JM. Effect of ivacaftor in patients with advanced cystic fibrosis and a G551D-CFTR mutation: Safety and efficacy in an expanded access program in the United States. *J Cyst Fibros*. 2015;15(1):116–22.
  25. Rowe SM, Heltshe SL, Gonska T, Donaldson SH, Borowitz D, Gelfond D, et al. Clinical mechanism of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator potentiator ivacaftor in G551D-mediated cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(2):175–84.
  26. De Boeck K, Munck A, Walker S, Faro A, Hiatt P, Gilmartin G, et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis and a non-G551D gating mutation. *J*

- Cyst Fibros. 2014;13(6):674–80.
27. Moss RB, Flume PA, Elborn JS, Cooke J, Rowe SM, McColley SA, et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who have an Arg117His-CFTR mutation: A double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2015;3(7):524–33.
  28. Davies JC, Cunningham S, Harris WT, Lapey A, Regelman WE, Sawicki GS, et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of ivacaftor in patients aged 2-years with cystic fibrosis and a CFTR gating mutation (KIWI): An open-label, single-arm study. *Lancet Respir Med*. 2016;4(2):107–15.
  29. FDA. U. S. Food and Drug Administration Advisory Committee Report. Silver Spring, MD. 2017.
  30. CFF [Internet]. Cystic Fibrosis Foundation. 2017. Available from: [www.cff.org](http://www.cff.org)
  31. Bethesda M. CFF [Internet]. Cystic Fibrosis Foundation National Patient Registry Annual Data Report. 2015. Available from: <https://www.cff.org/Our-Research/CF-Patient-Registry/2015-Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf>
  32. Flume PA, Liou TG, Borowitz DS, Li H, Yen K, Ordoñez CL, et al. Ivacaftor in subjects with cystic fibrosis who are homozygous for the F508del-CFTR mutation. *Chest*. 2012;142(3):718–24.
  33. Clancy JP, Rowe SM, Accurso FJ, Aitken ML, Amin RS, Ashlock MA, et al. Results of a phase IIa study of VX-809, an investigational CFTR corrector compound, in subjects with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation. *Thorax*. 2012;67(1):12–8.

34. Boyle MP, Bell SC, Konstan MW, McColley SA, Rowe SM, Rietschel E, et al. A CFTR corrector (lumacaftor) and a CFTR potentiator (ivacaftor) for treatment of patients with cystic fibrosis who have a phe508del CFTR mutation: A phase 2 randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2014;2(7):527–38.
35. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, Marigowda G, Huang X, Cipolli M, et al. Lumacaftor–Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med.* 2015;373(3):220–31.
36. Konstan MW, McKone EF, Moss RB, Marigowda G, Tian S, Waltz D, et al. Assessment of safety and efficacy of long-term treatment with combination lumacaftor and ivacaftor therapy in patients with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation (PROGRESS): a phase 3, extension study. *Lancet Respir Med.* 2017;5(2):107–18.
37. Ratjen F, Hug C, Marigowda G, Tian S, Huang X, Stanojevic S, et al. Efficacy and safety of lumacaftor and ivacaftor in patients aged 6–11 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2017;5(7):557–67.
38. Milla C, Ratjen F, Marigowda G, Liu F, Waltz D, Rosenfeld M. Lumacaftor/Ivacaftor in Patients Aged 6-11 Years with Cystic Fibrosis and Homozygous for F508del-CFTR. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(7):912–20.
39. Donaldson SH, Pilewski JM, Griese M, Cooke J. Tezacaftor/Ivacaftor in Subjects with Cystic Fibrosis and F508del/F508del-CFTR or F508del/G551D-CFTR. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;
40. Vertex Pharmaceuticals. 2015.

41. Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF, van der Ent CK, Moeller A, Simard C, et al. Tezacaftor–Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. *N Engl J Med.* 2017;
42. Rowe SM, Daines C, Ringshausen FC, Kerem E, Wilson J, Tullis E, et al. Tezacaftor–Ivacaftor in Residual-Function Heterozygotes with Cystic Fibrosis. *N Engl J Med.* 2017;
43. Two Phase 3 Studies of the Tezacaftor/Ivacaftor Combination Treatment Met Primary Endpoints with Statistically Significant Improvements in Lung Function (FEV1) in People with Cystic Fibrosis [Internet]. Vertex Pharmaceuticals. 2017. Available from: <http://investors.vrtx.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=1019156>