

Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa



Trabalho final de Mestrado

Moduladores CFTR no tratamento da Fibrose Quística

Aluno: Matilde Pacheco Vieira Almeida e Sousa

Orientador: Dr.^a Maria Luísa Conceição Farinha Pereira

Clínica Universitária de Pediatria

Ano Letivo 2015/2016

Índice

LISTA DE ABREVIATURAS.....	3
RESUMO	4
ABSTRACT	4
INTRODUÇÃO	5
IVACAFTOR	8
LUMACAFTOR.....	12
IVACAFTOR+LUMACAFTOR	13
VX-661	15
ATALUREN	16
DISCUSSÃO	17
AGRADECIMENTOS.....	19
BIBLIOGRAFIA.....	20

LISTA DE ABREVIATURAS

CFTR – *Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* – regulador da condutância transmembranar na Fibrose Quística

FQ – Fibrose Quística

MSD1 e MSD2 – domínios transmembranares da proteína CFTR

NBD1 e NBD2 – domínios de ligação de nucleótidos da proteína CFTR

cAMP – adenosina monofosfato cíclica

ANR – ácido ribonucleico

ADEK – vitaminas A, D, E, K

DMD – distrofia muscular de Duchenne

FEV1 – volume expiratório forçado no 1º segundo

NPD – diferença de potencial nasal

CFQ-R – questionário de qualidade de vida na Fibrose Quística

AST – aspartato aminotransferase

ALT – alanina aminotransferase

I-L – combinação ivacaftor+lumacaftor

RESUMO

A Fibrose Quística é a doença autossômica recessiva mais prevalente na Europa e é causada por uma mutação na proteína CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* - regulador da condutância transmembranar da Fibrose Quística), que codifica um canal de cloro. Já foram descritas mais de 1900 mutações causadoras desta doença, motivo pelo qual é uma boa candidata a medicina personalizada. Existem duas abordagens para corrigir o defeito básico: a correção do defeito genético, sem resultados até à data, e a correção do defeito molecular, que tem mostrado resultados promissores com dois fármacos já aprovados - ivacaftor para mutações classe III e uma mutação classe IV e ivacaftor+lumafactor para a mutação mais frequente, F508del, da classe II. Outras moléculas encontram-se ainda em estudo, como o caso do ataluren e do VX-661, no âmbito de mutações classe I e II, respetivamente. Tendo em conta a exigência e complexidade das terapêuticas anteriormente existentes para esta doença, as alternativas revistas neste artigo representam um futuro promissor no âmbito da Fibrose Quística.

ABSTRACT

Cystic fibrosis is the most prevalent autosomal recessive disease in Europe. It's caused by a mutation in the CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) protein that codifies a chloride channel. More than 1900 mutations causing this disease have been identified, which is why it is a good candidate for personalized medicine. There are two approaches for correcting the basic defect: correction of the genetic defect, with no results so far, and the correction of the molecular defect, with promising results with two substances approved to date – ivacaftor, for class III mutations and one class IV mutation and ivacaftor+lumacaftor for the most common mutation, F508del, a class II mutation. Other molecules are being studied, for example, ataluren and VX-661, aiming at correcting class I and II mutations, respectively. Regarding the fact that the existing treatments are complex and a burden for the patient, the alternative drugs reviewed in this article represent a promising future in the Cystic Fibrosis field.

INTRODUÇÃO

A Fibrose Quística (FQ) é uma doença monogénica, que resulta de uma mutação no gene CFTR, localizado no braço longo do cromossoma 7. Tem uma incidência na Europa de 1 em 2500 nascimentos e em Portugal estima-se que seja de 1 em cada 6000 recém-nascidos.¹ A esperança média de vida de uma criança nascida com Fibrose Quística é de aproximadamente 40 anos, mas este número tem vindo a aumentar.^{2,3}

O gene CFTR foi clonado há 26 anos e codifica uma proteína com o mesmo nome constituída por dois domínios transmembranares (MSD1 e MSD2), dois domínios de ligação de nucleótidos (NBD1 e NBD2), que ligam e hidrolizam ATP, e um domínio regulador, dependendo a sua funcionalidade de interações entre os vários domínios.⁴ É expressa principalmente em células epiteliais, com a função de atuar como canal de cloro regulado por cAMP (adenosina monofosfato cíclica), embora também tenha importância na regulação do transporte de sódio e bicarbonato.⁵ A perda de função da proteína leva a uma diminuição do transporte de cloro causando a produção de muco espesso e viscoso.⁶

A proteína é essencial para o funcionamento de múltiplos tecidos, relacionando-se a fisiopatologia da doença diretamente com a expressão desta nas vias aéreas, no intestino, nos ductos pancreáticos e biliares, nos canais deferentes e nas glândulas sudoríparas.⁵

O deficiente funcionamento desta proteína manifesta-se, nas formas clássicas da doença, como agenesia bilateral dos canais deferentes, com esterilidade; perda de cloreto e sódio no suor, com suor salgado e risco de desidratação em momentos de maior calor; má absorção intestinal por insuficiência pancreática, com consequente esteatorreia e dificuldade de ganho ponderal. A nível intestinal relacionam-se com este défice quadros de íleus meconial, obstrução intestinal distal e obstipação e a nível pulmonar, a principal causa de mortalidade e morbilidade na FQ, verifica-se um ciclo de obstrução, inflamação com infiltração neutrofílica e infeção, com microrganismos específicos como *Pseudomonas aeruginosa* (associado a declínio de função pulmonar e sobrevivência reduzida), que acarretam danos progressivos e eventualmente irreversíveis na função respiratória.^{7,8}

Quase 2000 mutações foram identificadas como sendo responsáveis por esta doença, sendo classicamente divididas em 6 classes. As mutações de classe I resultam em

CFTR não funcional e são essencialmente mutações *non-sense* com codões de terminação prematuros e, conseqüentemente ARN truncado e instável. As mutações classe II resultam num processamento deficiente, nomeadamente ao nível do enovelamento proteico, permanecendo a proteína mutada no retículo endoplasmático onde será eventualmente degradada. Mutações classe III, como a G551D, que representam cerca de 4% dos casos de FQ, resultam num defeito de ativação dos canais de cloro, pelo que estes vão ter um tempo de abertura anormalmente reduzido. Em relação à classe IV há evidência de proteínas presentes à superfície das células, mas com reduzida condutância de cloro. As mutações classe V resultam de erros ao nível do promotor ou no *splicing* proteico causando uma síntese e expressão ao nível da superfície celular diminuídas. Por fim, nas mutações classe VI a proteína normal atinge a superfície apical da célula, tendo, no entanto, um índice de degradação aumentado (Tabela 1).⁶

Para tornar este sistema de classificações ainda mais complexo, certas mutações podem resultar em defeitos de mais do que uma classe funcional, por exemplo, a mutação F508del, a mais comum, presente em cerca de 88% dos casos, classicamente uma mutação classe II, apresenta simultaneamente características das mutações de classe III, isto é, por um lado, a proteína mutada é degradada no retículo endoplasmático, por outro, sabe-se que atingindo a membrana apical tem um tempo de abertura reduzido.^{7,9}

Deste a descoberta do gene responsável por esta doença que se ambiciona encontrar terapêuticas que visem a correção do defeito básico, tanto a terapêutica génica, com vista a corrigir a alteração genética, como a terapêutica molecular, visando a correção do defeito funcional ao nível da proteína. No entanto, até há muito pouco tempo o tratamento da fibrose quística era meramente sintomático: enzimas de substituição pancreática, complexos vitamínicos ADEK (vitaminas A, D, E e K), broncodilatadores, mucolíticos, antibióticos, dornase alfa (uma DNase humana recombinante), solução salina hipertónica e medidas de fisioterapia, o que se torna complexo, cansativo e muito exigente do ponto de vista do doente e do cuidador.¹⁰

No respeitante à terapêutica génica os resultados têm sido pobres porque independentemente do vetor utilizado, a duração da expressão do gene por este introduzido foi muito reduzida.^{11,12}

Tabela 1- Diferentes classes de mutações e abordagem terapêutica

Classe mutação	Natureza do defeito	Consequências funcionais	Exemplos	Estratégia terapêutica
I	Codões de terminação prematuros levam a síntese CFTR ausente ou deficitária	Reduzida expressão CFTR à superfície celular	G542X	Corretores da produção- ex: Ataluren
II	Defeito de processamento	CFTR mal enovelada não migra para a superfície celular, sendo destruída no RE	F508del	Corretor (lumacaftor ou vx-6619) + potenciador (ivacaftor)
III	Defeito de abertura dos canais de cloro – <i>gating</i>	Transporte de cloro diminuído por tempo de abertura reduzido	G551A G178R, S549N	Potenciador (ivacaftor)
IV	Defeito de condutância	Restrito movimento de cloro, apesar de CFTR de tamanho normal	R117H	Potenciador (ivacaftor)
V	Defeito de iniciação ou <i>splicing</i>	Níveis muito reduzidos de CFTR normal	3849+ 10kbC→T	Inexistente
VI	Degradação proteica aumentada	CFTR funcional mas instável na superfície celular	120del23	Inexistente

No que diz respeito à terapêutica molecular os resultados são mais animadores, nomeadamente para as mutações classe I, II e III. Neste sentido, para as mutações classe I está em estudo uma molécula, o ataluren, um análogo dos aminoglicosídeos já usado na Distrofia muscular de Duchenne (DMD), que permite a não leitura de codões STOP pelos ribossomas, com a formação de proteínas de tamanho normal e funcionais. No âmbito das mutações classe II surgiram os denominados “corretores”, de que são exemplos o lumacaftor e o VX-661, que facilitam a migração da proteína CFTR para a membrana celular; por fim, no âmbito das mutações classe III surgiram os “potenciadores”, representados pelo ivacaftor, que aumentam o tempo de abertura dos canais de cloro, permitindo aos iões fluir para a superfície celular.³

Os estudos desenvolvidos para a aprovação destas terapêuticas avaliaram diversos resultados baseando-se em valores de FEV1 (volume expiratório forçado no primeiro segundo), uma medida de função pulmonar, avaliado por espirometria; na concentração de cloretos no suor, um indicador da função de CFTR (um valor acima de 60 mmol/L é diagnóstico de FQ); na diferença de potencial nasal (NPD); e ainda na versão revista do Questionário de Qualidade de Vida na Fibrose Quística, usado para determinar alterações na qualidade de vida nestes doentes. Uma mudança clinicamente significativa é representada por um aumento de, pelo menos, 4 pontos.

De uma forma geral, o objetivo desta revisão é sistematizar a informação existente relativamente a esta nova classe farmacológica para a tratamento da Fibrose Quística, nomeadamente no que diz respeito à eficácia, segurança, modo de utilização e população-alvo dos fármacos já aprovados, e ainda explorar os estudos em vigor para outros fármacos da mesma classe.

IVACAFTOR

Esta pequena molécula, desenvolvida pela farmacêutica Vertex com a designação de VX-770, é um agente disponível por via oral, desenhado para aumentar o tempo de abertura dos canais CFTR, tendo demonstrado, *in vitro*, ser capaz de aumentar o transporte de cloro pela proteína G551D-CFTR e, portanto, aumentar a quantidade de fluido à superfície celular, bem como a função ciliar.¹³ Este foi o primeiro medicamento modulador da função da proteína CFTR a ser aprovado para comercialização, o que

aconteceu, nos Estados Unidos da América, em Janeiro de 2012⁶ e, na Europa, em Julho do mesmo ano, para a mutação G551D¹⁴. Atua em mutações de classe II nas quais a produção e migração da proteína para a superfície celular são normais mas esta não responde à estimulação pelo cAMP, impedindo a ligação do ATP/fosforilação e portanto a abertura do canal. O exato mecanismo de ação do ivacaftor não é ainda conhecido, mas pensa-se que aumente o tempo de abertura do canal de cloro de uma forma dependente de fosforilação, mas independente do ATP.¹⁵

Dois estudos de fase III serviram de base à aprovação deste fármaco: o ENVISION (52 pessoas entre os 6 e 11 anos) e o STRIVE (161 pessoas com 12 ou mais anos), não sem que antes, em estudos de fase II, se tenha avaliado a segurança, eficácia e efeitos adversos de diferentes doses desta droga, selecionando a dosagem de 150mg de 12 em 12 horas como a mais apropriada. Em ambos os estudos os doentes continuaram o seu tratamento habitual.¹³

Os estudos consistiam em estudos randomizados, controlados por placebo, duplamente cegos, cujo objetivo primário era a variação absoluta em relação ao valor basal na percentagem de FEV1, e cujos objetivos secundários eram a variação relativa na percentagem de FEV1, o tempo até à primeira exacerbação (apenas no STRIVE), os sintomas respiratórios reportados pelo doente através do CFQ-R, a alteração de peso à 24^a e 48^a semanas e a variação na concentração de cloretos no suor. Por fim, os objetivos terciários incluíram o número e duração das exacerbações pulmonares, o número total de dias de hospitalização por exacerbações pulmonares e a necessidade de antibioterapia por sinais ou sintomas sinopulmonares. A segurança foi também novamente avaliada.^{7,13}

Qualquer um dos estudos demonstrou uma melhoria significativa na função pulmonar. No STRIVE o efeito de tratamento foi de 10.6 pontos percentuais à 24^a semana e 10.5 à 48^a e no ENVISION os valores foram, respetivamente de 12.5 e 10 pontos percentuais. Em ambos os estudos as melhorias foram reportadas a partir do 15^o dia.^{7,13}

No que diz respeito à redução das exacerbações pulmonares *versus* placebo, foi de 55% no STRIVE, não se verificando este efeito no ENVISION, o que pode ser explicado pela menor idade dos participantes e doença mais moderada com um FEV1 basal médio de 84%, comparativamente a 63% no estudo para maiores de 12 anos.^{7,13}

No estudo STRIVE o tempo permanecido no hospital foi significativamente menor nos doentes a tomar ivacaftor (4.2 *versus* 3.9 dias) bem como o número de exacerbações com necessidade de tratamento intravenoso (26% *versus* 15%).^{7,13}

Ambos demonstraram uma melhoria significativa nos níveis de cloretos no suor à 24^a e à 48^a semanas. No respeitante aos questionários de qualidade de vida, houve uma diferença relativa ao placebo de 8.6 pontos nos doentes mais velhos (STRIVE), mas, nos menores que 12 anos (ENVISION) ficou-se pelos 5.1 pontos de diferença, provavelmente também porque o valor base era mais elevado. Os pais e cuidadores também realizaram uma versão do questionário que, curiosamente, revelou melhorias mais significativas, o que pode dever-se à dificuldade em completar e interpretar questionários deste tipo por parte das crianças.¹⁶ Verificou-se uma diferença de peso em relação ao placebo às 48 semanas, de 2.7 Kg no STRIVE e 2.8 Kg no ENVISION. Em relação ao nível de cloretos, registou-se uma grande diferença em relação ao placebo (-47.9 no STRIVE e - 50 mmol/L no ENVISION), atingindo numa grande maioria de doentes valores abaixo dos 60mmol/L.^{13,17}

Por fim, no que diz respeito à segurança do medicamento, os efeitos adversos mais comuns foram cefaleias, congestão nasal, infeções respiratórias altas, exantemas (*rash*) e tonturas. No geral, a incidência de efeitos adversos foi semelhante nos dois grupos, tendo apenas uma pessoa a receber ivacaftor abandonado o estudo STRIVE (*versus* 4 no grupo placebo), por aumento das enzimas hepáticas. Efeitos adversos mais graves, como exacerbações pulmonares, tosse, hemoptises e diminuição significativa da função pulmonar ocorreram com menos frequência do que no grupo placebo.¹³

Os efeitos do ivacaftor foram ainda avaliados num subgrupo de doentes com FEV<40%, num estudo retrospectivo caso-controlo, que revelou melhorias significativas na função pulmonar, número de dias de antibioterapia endovenosa, peso e índice de massa corporal, sendo que no respeitante aos dias de terapêutica antibiótica endovenosa essa variação foi ainda maior nestes doentes com doença pulmonar grave.⁷

Foi ainda realizado um estudo de eficácia (KONNECTION) deste medicamento para 9 outras mutações sendo que para 8 delas (G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1251N, S125Pe G1349D) se verificou um aumento no FEV1 às 8 semanas de 10.7%, melhoria nos sintomas reportados pelo doente e ainda um aumento no IMC de 0.66%, motivando a aprovação do medicamento também para o tratamento da doença em

indivíduos com estas mutações.¹⁸ Para a mutação G570R não houve evidência de melhoria com significado estatístico. Foi também aprovada para o tratamento de doentes com a mutação R117H, uma vez que, apesar de não haver evidência de melhoria significativa na %FEV1, existiu uma diferença razoável nos questionários de qualidade de vida (+8.4) e diminuição dos níveis de cloro no suor.^{19,20} Também foi testado para a população com mutações F508D, sem evidência de eficácia.⁷

Por fim, o medicamento foi estudado para a população pediátrica dos 2 aos 6 anos (estudo KIWI), nomeadamente no que diz respeito a segurança e tolerância, com efeitos semelhantes aos verificados para maiores de 6 anos, pelo que o ivacaftor foi também aprovado para esta faixa etária.^{21,22}

Kalydeco®, o nome comercial deste medicamento, está disponível em comprimidos de 150mg para maiores de 5 anos ou grânulos para doentes dos 2 aos 5 anos, na dose de 50 ou 75mg. Deve ser administrado, em maiores de 5 anos na dose de 150mg de 12 em 12 horas com comida rica em gordura; nos pacientes mais novos com mais de 14Kg na dose de 75mg misturados numa colher de chá de água ou outro líquido, de 12 em 12 horas, também com alimentos ricos em gordura; e na população com menos de 14Kg na dose de 50mg, de 12 em 12 horas.¹⁹

É prudente uma avaliação analítica das transaminases (ALT e AST) antes de iniciado o tratamento, a cada 3 meses no primeiro ano e anualmente depois disso, devendo o tratamento ser interrompido se os valores atingirem 5 vezes o limite superior do normal. A administração concomitante de indutores do CYP3A (rifampicina, Erva de São João, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína) não é recomendada por diminuir a eficácia do ivacaftor; enquanto a administração com fortes (cetoconazol, itraconazol, claritromicina) ou moderados (fluconazol, eritromicina) inibidores do mesmo deve motivar redução da dose.¹⁹

A dose deve ser reduzida, em doentes com diminuição da função hepática moderada (Child-Pugh B)¹, ou severa (Child-Pugh C). Recomenda-se cuidado na

¹ A classificação de Child-Pugh é utilizada na doença hepática crónica para avaliar o prognóstico e necessidade de transplante. Utiliza como critérios a bilirrubina total, a albumina sérica, o INR, a presença de ascite e encefalopatia hepática.

administração deste fármaco a doentes com *clearance* de creatinina inferior a 30mL/min.¹⁹

Observação oftalmológica no início e seguimento do tratamento em população pediátrica está recomendada por existir evidência de possibilidade de desenvolvimento de cataratas.¹⁹

Os efeitos adversos mais comuns são aqueles descritos nos ensaios clínicos: cefaleias, infeções respiratórias altas, congestão nasal, exantema ou tonturas.²³

Tendo em conta a avaliação da eficácia do medicamento fora do contexto de ensaio clínico, Rowe e associados desenvolveram um estudo de efetividade no qual observaram benefícios clínicos em todos os resultados analisados, nomeadamente, FEV1 (variação média de 6.7%), índice de massa corporal (variação 0,8 kg/m², o que corresponde a uma diferença média de 2.5 Kg), cloretos no suor (-53.8mmol/L), avaliação de qualidade de vida pelo CFQ-R (variação média de 7.4 pontos), taxa de hospitalização (diminuição 19.1%) e infeção por *Pseudomonas aeruginosa* (<18.8%). Avaliaram ainda a *clearance* mucociliar (indicador de benefício na imunidade inata, significando aumento na fluidez do muco), Ph gastrointestinal (alcalinização duodenal promove melhorias na absorção de comida e nutrientes) e microbioma (ex: aumento da *Prevotella*, uma bactéria associada a melhor função respiratória), todos com benefício significativo. As variações nos vários subgrupos foram semelhantes, à exceção da faixa etária dos 6 aos 11 anos que tiveram uma variação menor na %FEV1, provavelmente por terem doença menos avançada.²⁴

No geral, os resultados deste estudo, apesar de menores que os observados nos estudos de fase 3, são ainda muito promissores. A descoberta de que o ivacaftor diminuiu significativamente a infeção ou reinfeção por *Pseudomonas aeruginosa* constitui a primeira evidência científica de que esta droga pode alterar a história natural da doença, com grande melhoria do prognóstico.²⁴

LUMACAFITOR

A mutação F508del afeta o NBD1 e resulta em enovelamento deficiente e degradação prematura da proteína CFTR. O lumacaftor é um “corretor” que funciona estabilizando o domínio MSD1, aumentando a sua capacidade de interagir com os domínios MSD2 e NBD1, permitindo o enovelamento da proteína, tornando-a, além

disso, mais resistente à degradação. No entanto, a sua eficácia parece ser diminuída por outros defeitos de enovelamento que ocorrem após esta etapa, pelo que a sua conjugação com outro corretor que suprima esses defeitos deverá ser benéfica.⁴

Esta molécula demonstrou, *in vitro* melhorar o processamento da proteína CFTR e a secreção de cloro em células do epitélio brônquico de pessoas com fibrose quística homozigóticas para a mutação F508D, em cerca de 14%.⁷

No entanto, quando estudado em pacientes, a única diferença verificada foi nos níveis de cloro no suor, inexistindo significância estatística na %FEV1 ou nos questionários de qualidade de vida, o que pode ser justificado pelo mecanismo da mutação, como acima descrito, uma vez que corrigindo o problema do processamento, continua a existir um tempo de abertura reduzido.⁷

Este estudo possibilitou, ainda assim, uma avaliação da segurança e tolerabilidade, tendo o medicamento sido bem tolerado, com cefaleias e tosse a serem os efeitos adversos mais frequentes. O aumento de enzimas hepáticas verificou-se em dois doentes.³

IVACAFTOR+LUMACAFTOR

Tendo em conta o mecanismo de ação de cada um dos fármacos individualmente, a combinação possibilitaria a migração das proteínas CFTR para a superfície celular (lumacaftor), corrigindo o defeito de processamento, e amplificaria o transporte de cloro como resultado de um tempo de abertura dos canais aumentado (ivacaftor). Colocou-se então a hipótese de que esta combinação pudesse ser eficaz, não só para doentes homozigóticos para a mutação F508D, como para doentes com mutações F508D e G551D. No entanto, estudos de fase II não corroboraram esta última hipótese.⁷

Foram realizados dois estudos (TRAFFIC e TRANSPORT) de fase III, randomizados, duplamente cegos, controlados por placebo, para avaliarem a eficácia e segurança da combinação ivacaftor+lumacaftor em pacientes com idade igual ou superior a 12 anos homozigóticos para a mutação F508D. Os doentes continuaram durante todo o processo a fazer tratamento com os medicamentos habituais. No total 1108 doentes receberam placebo ou uma de duas doses de lumacaftor (400mg de 12 em 12h ou 600mg uma vez por dia) + ivacaftor 250mg duas vezes por dia, por via oral, durante 24 semanas.⁹

O objetivo primário consistiu na variação absoluta da percentagem de FEV1 às 24 semanas. Os objetivos secundários foram a variação relativa na percentagem do FEV1 (calculada pela média da variação às semanas 16 e 24), a variação no índice de massa corporal, a variação no CFQ-R, a percentagem de pacientes que tem uma variação relativa no FEV1 de 5% ou mais, e o número de exacerbações pulmonares ao longo do estudo. Também foi avaliado o número de doentes que requereram hospitalização e os que necessitaram de tratamento com antibióticos endovenosos. Por fim, estudou-se a segurança do fármaco.⁹

Quanto ao objetivo primário, a variação foi entre 2.6 e 4 pontos percentuais e a diferença relativa do FEV foi entre 4.3 e 6.7%. O aumento no índice de massa corporal variou entre 0,13 e 0,41 kg/m², tendo apenas significado estatístico no estudo TRANSPORT. A taxa de exacerbações pulmonares baixou em 39% e existiu ainda uma diferença significativa no número de doentes que necessitou de hospitalização ou antibioterapia endovenosa. A percentagem de doentes que teve uma variação de 5% ou mais não foi estatisticamente significativa, apesar de superior no grupo medicado com a associação, e a variação verificada nos questionários de qualidade de vida apenas teve significância no estudo TRAFFIC para a dose de 600mg/dia.⁹

Quanto ao perfil de segurança, foi semelhante para ambos os grupos, no entanto, a percentagem de doentes que descontinuou o estudo foi superior no grupo lumacaftor+ivacaftor (I-L) do que no placebo (4.2% *versus* 1.6%). Os efeitos adversos mais comuns nos grupos que receberam a associação foram dispneia e aperto torácico. Elevações das enzimas hepáticas AST e ALT verificaram-se em 5.2% dos doentes que receberam I-L *versus* 5.1% dos que receberam placebo.⁹

Os dois regimes de doses pareceram ter a mesma eficácia e perfis de segurança, exceto no que diz respeito aos resultados relativos a exacerbações pulmonares, que favoreceram a dose de 400mg a cada 12horas.⁹

É difícil ignorar a discrepância entre os resultados obtidos entre os estudos realizados para o ivacaftor em mutações tipo III e a associação ivacaftor+lumacaftor em mutações tipo II, o que pode ser justificado, segundo dois grupos de investigadores, pelo facto de a exposição ao ivacaftor reduzir a correção conferida pelo lumacaftor, pelo que interações medicamentosas estão provavelmente na origem dos resultados modestos que se verificaram nos ensaios TRAFFIC e TRANSPORT.^{2,25}

Apesar disso, o fármaco foi aprovado para comercialização em Julho de 2015 nos Estados Unidos, e em Novembro do mesmo ano na Europa, com o nome comercial de ORKAMBI®, para doentes com 12 anos ou mais.^{26,27}

A dose recomendada é de 2 comprimidos (cada um tem 200mg de lumacaftor e 125mg de ivacaftor) por via oral de 12 em 12 horas acompanhados de alimentos ricos em gordura, como ovos, frutos secos, queijo, iogurtes, manteiga. É necessário ajuste de dose em doentes com algum grau de disfunção hepática (Child-Pugh B ou C) e também na coadministração com inibidores CYP3A, não sendo recomendável a administração com indutores do mesmo por reduzir a eficácia do fármaco. A sua administração com benzodiazepinas como o midazolam e o triazolam, bem como com imunossupressores como a ciclosporina, everolimus, sirolimus e tacrolimus deve ser evitada, optando-se ou por outra benzodiazepina no caso destas ou por outra terapêutica para a FQ no caso de necessidade de utilização dos imunossupressores.²⁸

O uso de ORKAMBI® pode reduzir a eficácia de antibióticos como a claritromicina e eritromicina (optar por ciprofloxacina, azitromicina ou levofloxacina), bem como de antifúngicos como itraconazole e cetoconazol (optar por fluconazol), anti-inflamatórios (aumentar dose de ibuprofeno) e antidepressivos.²⁸

Doentes com doença renal crónica apenas necessitam de ajuste de dose se a *clearance* de creatinina estiver abaixo dos 30mL/min, e para os doentes com função respiratória muito comprometida (FEV1<40%) o fármaco é seguro e tem resultados sobreponíveis.²⁸

VX-661

A farmacêutica Vertex desenvolveu ainda um fármaco semelhante ao lumacaftor, com a mesma função, mas desenhado para funcionar melhor em conjugação com o ivacaftor.²⁹

Em Março deste ano anunciaram resultados de um estudo de fase 2, com a duração de 12 semanas, para avaliação da segurança, como objetivo principal, e do efeito na função pulmonar, como objetivo secundário. Para tal avaliaram 39 doentes com mais de 18 anos homocigóticos para a mutação F508del, aos quais administraram uma de duas

doses de VX-661 (100mg 1 vez por dia ou 50mg duas vezes por dia) em combinação com ivacaftor (150mg a cada 12h), ou placebo.³⁰

Este estudo mostrou que a combinação foi bem tolerada, com os principais efeitos secundários, como exacerbações pulmonares (38% *versus* 44%) e tosse (33% *versus* 39%), a serem mais frequentes nos doentes a receber placebo.³⁰

O efeito na função respiratória, expresso em melhoria absoluta em relação ao valor basal na percentagem de FEV1, foi de 4.4. à 4ª semana e 3 à 12ª, para a dose de 100mg. Isto motivou a farmacêutica a prosseguir com vários estudos de fase 3, tanto para doentes homozigóticos para a mutação F508del, como para doentes com apenas uma cópia desta mutação e a outra cópia de uma mutação que resulte em função residual, num defeito de abertura ou em mínima função do canal, num total de 4 estudos.³⁰

No entanto, confirmando-se que o VX-661 é uma droga melhor que o lumacaftor, ou pelo menos mais apropriada para associação com ivacaftor será de esperar que a melhoria do FEV1 seja superior à verificada no estudo de fase 2, que foi semelhante à da combinação lumacaftor+ivacaftor.^{29,30}

ATALUREN

O ataluren é uma molécula desenvolvida para o tratamento de doenças que se devem a mutações *non-sense*, devido a codões STOP prematuros, que atualmente só foi aprovado para o tratamento de Distrofia Muscular de Duchenne, mas que se pensa que poderá ter um peso importante no tratamento de FQ causada por mutações classe I, responsáveis por quase 10% dos casos de doença. O mecanismo de ação desta molécula continua desconhecido, sabendo-se apenas que, ao contrário dos aminoglicosídeos, apenas impede a leitura de codões stop prematuros, não afetando os restantes.³¹ Ao permitir ultrapassar a leitura de codões STOP prematuros por parte dos ribossomas, possibilita a formação de uma proteína de tamanho normal e, portanto, com função mantida. Partindo desta premissa realizou-se um estudo fase 3, após segurança demonstrada em estudos de fase 2, no qual participaram 236 doentes com o mínimo de 6 anos, que durante 48 semanas receberam 10mg/Kg de Ataluren de manhã, 10mg/Kg a meio do dia e 20mg/Kg à noite, ou placebo.³²

O principal objetivo foi a variação relativa da percentagem de FEV1 às 48 semanas e o objetivo secundário foi a taxa de exacerbações pulmonares. Infelizmente, o estudo não atingiu nenhum dos dois desfechos. Por um lado, a variação da %FEV1 foi de -2.5 para o ataluren e -5.5 para o placebo e, por outro, também a diferença em relação às exacerbações não foi estatisticamente significativa.³²

No entanto, num subgrupo de doentes que não faziam tratamento crónico com trobamicina inalada registou-se uma diferença relativa na percentagem de FEV1 de 5.7% (-0.7% *versus* -6.4%) e 40% menos exacerbações, nos doentes tratados com ataluren. Numa avaliação *post-hoc* demonstrou-se que a atividade do ataluren está diminuída pela utilização de aminoglicosídeos, mas não pela utilização de colistina ou aztreonam. Concluiu-se ainda que o ataluren não afeta a atividade antimicrobiana da trobamicina. Estas conclusões motivaram um estudo que está em curso deste medicamento em doentes que não estejam a fazer tratamento com trobamicina inalada de forma crónica.^{32,33}

DISCUSSÃO

É notório o benefício encontrado nas terapêuticas moduladoras da função CFTR e representa obviamente um enorme avanço na Medicina, nomeadamente no que diz respeito à Medicina direcionada, conferindo, na Fibrose Quística em particular, a possibilidade de alteração do curso e da história natural da doença, bem como uma hipotética redução no número de terapêuticas necessárias, apesar de até agora só terem sido utilizadas simultaneamente com os tratamentos clássicos.

No entanto, há ainda muitas questões que se colocam, como por exemplo no que concerne ao efeito do ivacaftor em mutações da classe IV, V ou VI, que é ainda desconhecido, mas sabe-se que, tendo em conta que este aumenta a condutância dos canais de cloro mesmo em CFTR *wild-type*, é sugestivo que pacientes com estas mutações possam beneficiar.³³

Outro problema prende-se com a obviamente necessária genotipagem prévia, o que, apesar dos esforços, não acontece para todos os indivíduos, o que representa um entrave à aplicação destes tratamentos.

Por fim, é necessário o desenvolvimento de normas para o uso apropriado destes tratamentos, o que, dado o seu custo elevado (por exemplo, o ivacaftor tem um custo de

300000\$ por ano nos Estados Unidos da América)³⁴ e o número crescente de indivíduos que deles poderá beneficiar, irá certamente representar um enorme desafio.

Posto isto, embora revolucionários, estes medicamentos têm ainda um efeito muito modesto, pelo que mais estudos são necessários no sentido de desenvolver moléculas semelhantes a estas mas com maior potencial terapêutico, ou otimizar o tratamento com os fármacos existentes, bem como entender o potencial a longo prazo destas terapêuticas. A investigação sobre moduladores CFTR no tratamento da Fibrose Quística está longe do fim, mas é, sem dúvida, um caminho muito promissor.

AGRADECIMENTOS

Muito especialmente, desejo agradecer à minha orientadora, Dr.^a Maria Luísa Pereira, pela disponibilidade e atenção dispensada e ainda por ter inculcido em mim, como assistente da cadeira de Pediatria, o gosto pela área.

Aos meus pais por terem tornado possível todo o percurso académico que culmina nesta tese.

Aos meus colegas, e muito amigos, que partilharam comigo todos os momentos difíceis, bem como todas as conquistas e alegrias.

BIBLIOGRAFIA

1. Inês M, Gregório S. Fibrose Cística : Estudo da prevalência das variações de sequência do gene CFTR na população Portuguesa Cystic Fibrosis : Study of the prevalence of CFTR gene sequence variations in the Portuguese population Dissertação de Mestrado em Medicina e Oncologia. 2012.
2. Cutting GR. Cystic fibrosis genetics: from molecular understanding to clinical application. *HHS Public Access*. 2015;16(1):45-56.
3. Pettit RS, Fellner C. CFTR Modulators for the Treatment of Cystic Fibrosis. *P T*. 2014;39(7):500-511.
4. Yu H, Grove DE, La O De, Houck SA, Sopha P, Gilmore R. VX-809 corrects folding defects in cystic fibrosis transmembrane conductance regulator protein through action on membrane-spanning domain 1. *Mol Biol Cell*. 2013.
5. Clancy JP, Johnson SG, Yee SW, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for ivacaftor therapy in the context of CFTR genotype. *Clin Pharmacol Ther*. 2014;95(6):592-597.
6. Press D. Profile of lumacaftor / ivacaftor combination : potential in the treatment of cystic fibrosis. *Orphan Drugs Res Rev*. 2015:61-68.
7. Brodlie M, Haq IJ, Roberts K, Elborn JS. Targeted therapies to improve CFTR function in cystic fibrosis. *Genome Med*. 2015:1-17.
8. Firmida M de C, Marques BL, Costa CH da. Fisiopatologia e Manifestações Clínicas da Fibrose Cística. *Rev do Hosp Univ Pedro Ernesto, UERJ*. 2011:46-58.
9. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, et al. Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med*. 2015;(MAY):1-12.
10. Goss CH, Flume P a, O'Sullivan BP, et al. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;187:680-689.

11. Bell SC. A new phase of CFTR treatment for cystic fibrosis? *Lancet Respir Med*. 2015;2600(15):10-11.
12. Clément A, Tamalet A, Fauroux B, Epaud R. Protein repair therapy in cystic fibrosis. *Rev Prat*. 2003;53(2):163-166.
13. Svensson LG, Ph D, Tuzcu EM, et al. A CFTR Potentiator in Patients with Cystic Fibrosis and G551D Mutation. *New Engl J Med*. 2011:2187-2198.
14. Vertex Pharmaceuticals Incorporated. Vertex Receives European Approval for KALYDECO™ (ivacaftor), the First Medicine to Treat the Underlying Cause of Cystic Fibrosis in People With a Specific Genetic Mutation. 2012. <http://investors.vrtx.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=696069>. Accessed October 1, 2015.
15. Reilly RO. Development , clinical utility , and place of ivacaftor in the treatment of cystic fibrosis. *Drug Des Devoplment Ther*. 2013:929-937.
16. Quittner A, Suthoff E, Rendas-Baum R, et al. Effect of ivacaftor treatment in patients with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation: patient-reported outcomes in the STRIVE randomized, controlled trial. *Health Qual Life Outcomes*. 2015;13(1):93.
17. Vertex Pharmaceuticals Incorporated. Phase 3 Study of KALYDECO™ (ivacaftor) in Children Ages 6 to 11 with a Specific Type of Cystic Fibrosis Showed Significant Improvements in Lung Function and Other Measures of Disease Sustained Through 48 Weeks. 2011. <http://investors.vrtx.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=620643>. Accessed October 1, 2015.
18. Vertex Pharmaceuticals. Vertex Receives European Approval for KALYDECO™ (ivacaftor) in Eight Non-G551D Gating Mutations. 2014;(November 2012):2012-2014. <http://investors.vrtx.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=863535>. Accessed October 1, 2015.
19. Vertex Pharmaceuticals Incorporated. Full prescribing information for Kalydeco. 2015:1-16. http://pi.vrtx.com/files/uspi_ivacaftor.pdf. Accessed October 1, 2015.

20. Accurso FJ. Cystic fibrosis, ivacaftor, and the Arg117His-CFTR mutation. *Lancet Respir Med.* 2015;3(7):498-499.
21. Vertex Pharmaceuticals Incorporated. Vertex Receives U.S. Food and Drug Administration Approval of KALYDECO® (ivacaftor) for Children with Cystic Fibrosis Ages 2 to 5 who have Specific Mutations in the CFTR Gene. 2015:2-4. <http://investors.vrtx.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=902211>. Accessed October 1, 2015.
22. Study of Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects 2 Through 5 Years of Age With a CFTR Gating Mutation. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01705145>. Accessed December 1, 2015.
23. Kapoor H. Ivacaftor: A Novel Mutation Modulating Drug. *J Clin Diagnostic Res.* 2014;8(11):1-5.
24. Rowe SM, Heltshe SL, Gonska T, 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):175-184.
25. Bilton D. Correspondence A new chapter in therapy for cystic fi brosis. *Lancet Respir.* 2015;3(7):e20.
26. Vertex Pharmaceuticals Incorporated. Vertex Receives EU Approval for ORKAMBI® (lumacaftor / ivacaftor), the First Medicine to Treat the Underlying Cause of Cystic Fibrosis in People Ages 12 and Older with Two Copies of the F508del Mutation. 2015. <http://investors.vrtx.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=943778>. Accessed October 1, 2015.
27. Vertex Pharmaceuticals Incorporated. FDA Approves ORKAMBI™ (lumacaftor / ivacaftor) - the First Medicine to Treat the Underlying Cause of Cystic Fibrosis for People Ages 12 and Older with Two Copies of the F508del Mutation. 2015. <http://investors.vrtx.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=920512>. Accessed October 3, 2015.

28. Vertex Pharmaceuticals Incorporated. Full prescribing information for Orkambi. 2015. http://pi.vrtx.com/files/uspi_lumacaftor_ivacaftor.pdf. Accessed October 1, 2015.
29. Feuerstein A. What to Expect From Vertex Pharma ' s Next Cystic Fibrosis Drug Results. *Str.* 2015:2015-2016. <http://www.thestreet.com/print/story/13054375.html>.
30. Vertex Pharmaceuticals Incorporated. Vertex Announces Data from 12-Week Phase 2 Safety Study of VX-661 in Combination with Ivacaftor in People with Cystic Fibrosis Who Have Two Copies of the F508del Mutation. 2015. <http://investors.vrtx.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=902790>. Accessed September 9, 2015.
31. Karijolic J, Yu Y. Therapeutic suppression of premature termination codons : Mechanisms and clinical considerations (Review). *Int J Mol Med.* 2014:355-362.
32. Kerem E, Konstan MW, De Boeck K, et al. Ataluren for the treatment of nonsense-mutation cystic fibrosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2014;2(7):539-547.
33. Boyle MP, De Boeck K. A new era in the treatment of cystic fibrosis: Correction of the underlying CFTR defect. *Lancet Respir Med.* 2013;1(2):158-163.
34. O'Sullivan BP, Orenstein DM, Milla CE. Pricing for Orphan Drugs Will the Market Bear What Society Cannot? *Jama.* 2013;310(13):1343-1344.