



MODULADORES DE CFTR NA FIBROSE CÍSTICA

RESIDENTE EM PNEUMOLOGIA PEDIATRIA DO 1º ANO:
ALICE DE PAULA MACHADO

INTRODUÇÃO

- **CFTR** – transporte de Cl^- , HCO^- , hidratação e propriedades viscoelásticas (CLANCY et al., 2019);
- 1480 resíduos de aminoácidos (BURGENER E MOSS, 2018);
- 5 domínios - 2 transmembrana (**TMD1 e TMD2**) - 2 de ligação de nucleotídeos (**NBD1 e NBD2**) e 1 regulatório desordenado (**RD**) (PINTO et al., 2021);
- Mudanças conformacionais - hidrólise de ATP em NBDs e fosforilação de RD - abertura do canal (PINTO et al., 2021);

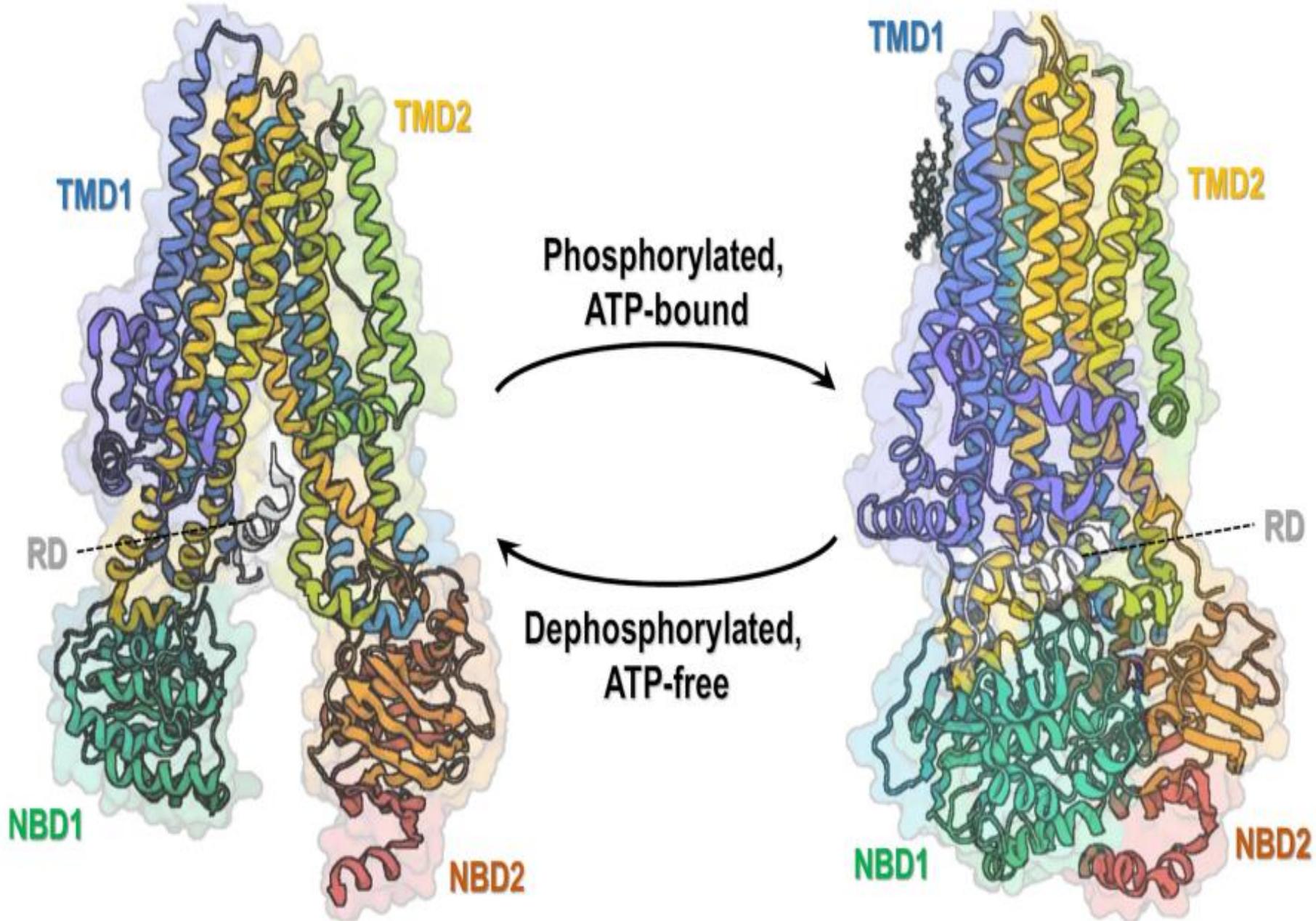


Figura 1 - Fonte: PINTO et al., 2021, p. 694.

MUTAÇÕES E MODULADORES DE CFTR CORRESPONDENTES

- Introduzidos em 2012 (PAGE, GOLDENBERG E MATTHEWS, 2022)
- Melhora da função das proteínas CFTR mutantes (LINNEMANN et al., 2021).
- **Agentes de leitura de códons de terminação prematura;**
- **Corretores;**
- **Potenciadores;**
- **Amplificadores;**
- **Estabilizadores** (CLANCY et al., 2019).

CFTR defect type:

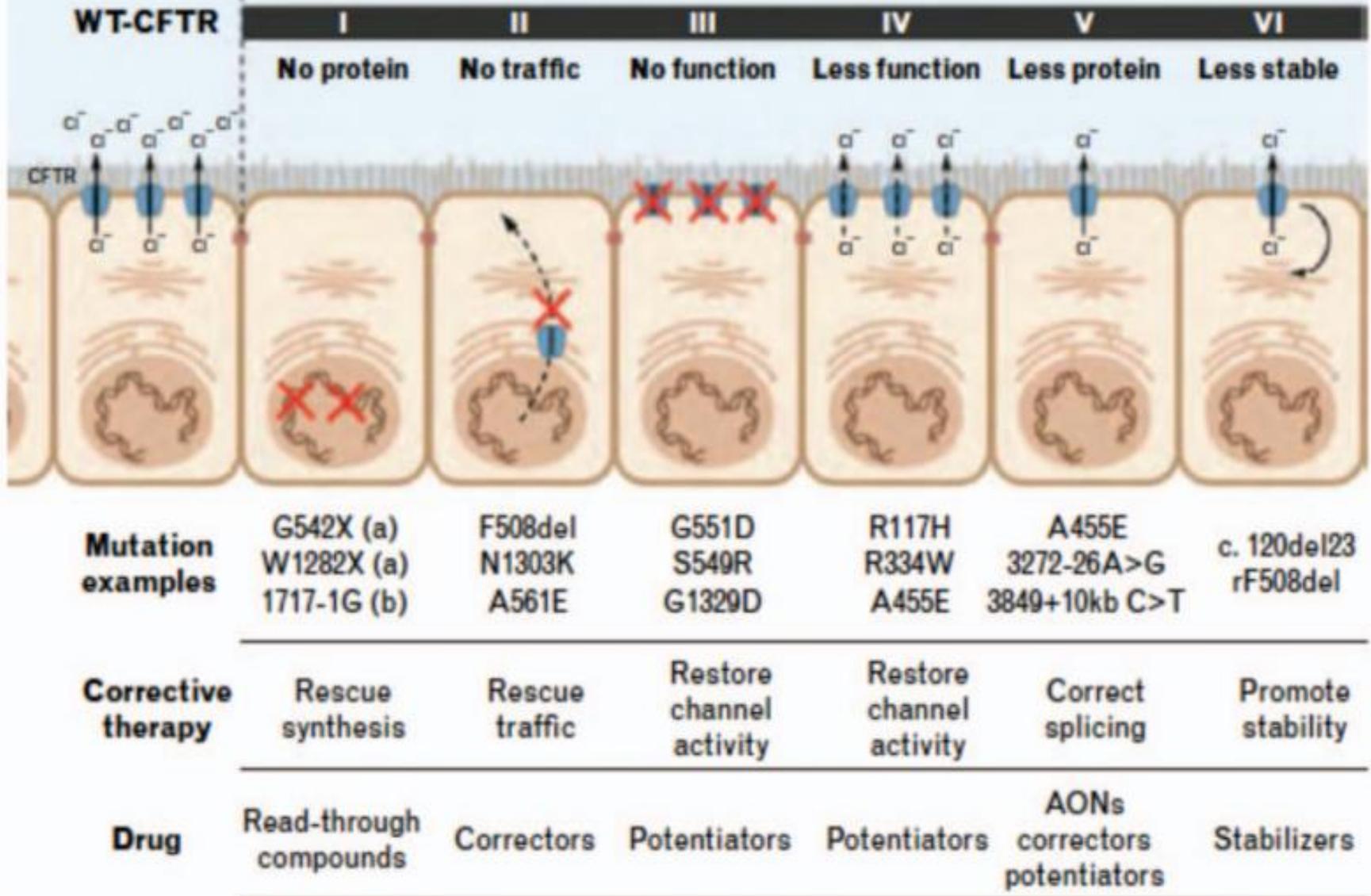


Figura 2 - Fonte: BURGNER E MOSS, 2018, p. 02.

	Normal	I	II	III	IV	V	VI
Molecular defect	Cl ⁻ Cl ⁻ Cl ⁻ Cl ⁻	No CFTR synthesis (mRNA or protein)	CFTR trafficking defect	Defective channel regulation	Decreased channel conductance	Reduced CFTR synthesis	Decreased CFTR stability
Prevalence		10%	88%	4%	< 2%	Rare	
Type of mutations		Nonsense Frameshift Canonical splice	Missense Aminoacid deletion	Missense Aminoacid change		Splicing defect Missense	Missense Aminoacid change
Mutation examples		G542X W1282X R553X R1162X	F508del I507del N1303K M1101K	G551D G551S S1255P G178R	R117H R347P R334W R1070W	A455E 3272-26A>G 3849+10kb C>T	4326delTC Gln1412X 4279insA
Therapeutic approach		<i>Read through</i> * compounds, ELX-02; kalydeco ® (Ivacaftor)	<i>Correctors</i> ** (+ <i>potentiators</i> ***) Orkambi ® (Lumacaftor + Ivacaftor); Trikafta ®; GLP222 **; ABBV-3067*	<i>Potentiators</i> (+ <i>correctors</i>) kalydeco ®; Trikafta ® (Elexacaftor + tezacaftor + Ivacaftor); Symdeko ® (tezacaftor-Ivacaftor)		<i>Splicing modulators</i> Antisense oligonucleotides; kalydeco ®; Trikafta ®	<i>Stabilizers</i>

Figura 3 – Fonte: DELETANG E CADARS, 2022, p. 400.

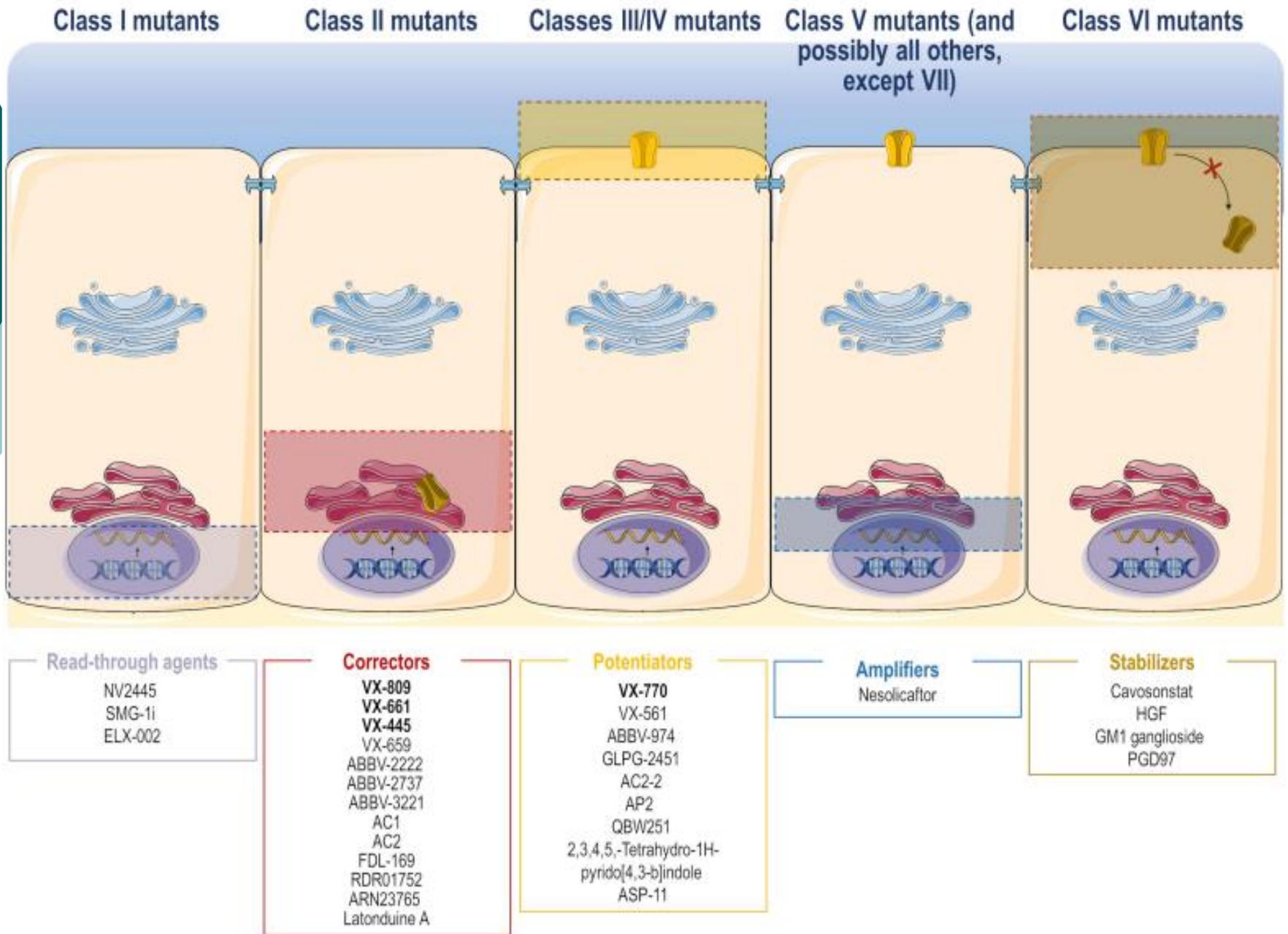
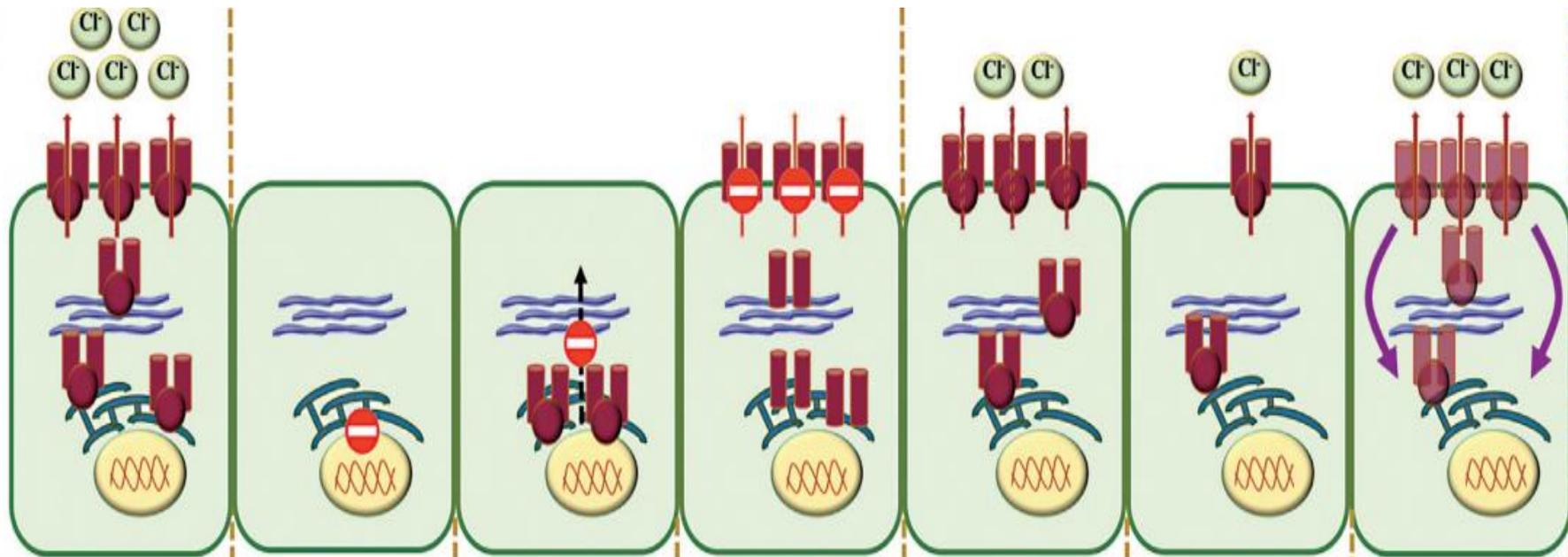


Figura 4 – Fonte: PINTO et al., 2021, p. 697.



Severe mutations

Mild mutations

Wild type

Class I

Class II

Class III

Class IV

Class V

Class VI

Biochemical phenotype

No stable RNA

Defective traffic

Impaired gating

Decreased conductance

Reduced synthesis

Reduced half-life at the membrane

No protein

No traffic

No function

Less function

Less protein

Less stable

Mutation example

G542X

Phe508del

G551D

R117H

3849-10kb C>T

Q1412X

Figura 5 – Fonte: REGARD et al., 2023, p. 187.

MODULADORES DE CFTR ATUALMENTE APROVADOS E UTILIZADOS

- Ivacaftor (IVA), lumacaftor (LUM), tezacaftor (TEZ), e elexacaftor (ELX) (REGARD et al., 2023);
- IVA sozinho - não restaura a função F508del (HARRY et al., 2019);
- F508del - tráfego de proteínas defeituosas e redução do canal (SALOMÃO, ATHANAZIO E RACHED, 2023);
- Combinação de moduladores CFTR (BARRY et al., 2021).

MODULADORES DE CFTR ATUALMENTE APROVADOS E UTILIZADOS

- LUM/IVA (2015) e TEZ/IVA (2018) - homozigotos F508del;
- TEZ/IVA - também para 1 mutação F508del e outras.
- ELX/TEZ/IVA (2019) - homozigotos ou 1 mutação F508del e outras (DELETANG E CADARS, 2022).

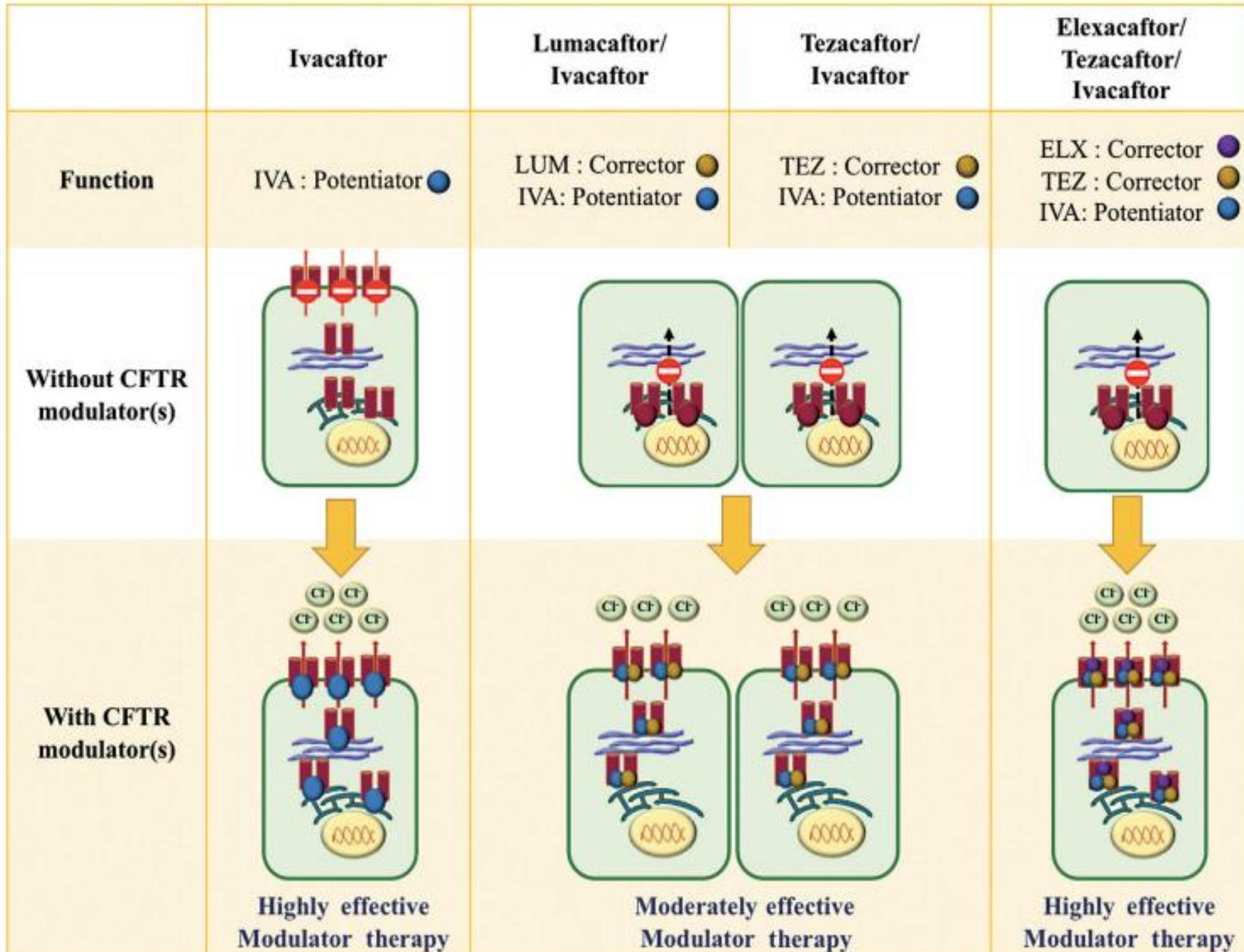


Figura 6 - Fonte: REGARD et al., 2023, p. 188.



**IVACAFTOR
(KALYDECO®)**

IVACAFTOR (KALYDECO®)

- Baixo peso molecular (HEIJERMAN et al., 2019);
- **G551D** - "mutação de gating" - prejudica abertura do canal iônico (HEIJERMAN et al., 2019);
- 1 mês a 2 anos - mutações responsivas ao ivacaftor (SIMON, 2024);
- Mudar para ELX/TEZ/IVA aos dois anos ou TEZ/IVA aos 6 anos (SIMON, 2024).

Mutations eligible for IVA^[2](individuals with ≥ 1 mutation are candidates for IVA):

711+3A>G	D1152H	G194R	I807M	Q237H	R553Q	S1159F
2789+5G>A	D1270N	G314E	I1027T	Q359R	R668C	S1159P
3272-26A>G	E56K	G551D	I1139V	Q1291R	R792G	S1251N
3849+10kbC>T	E193K	G551S	K1060T	R74W	R933G	S1255P
A120T	E822K	G576A	L206W	R75Q	R1070Q	T338I
A234D	E831X	G970D	L320V	R117C	R1070W	T1053I
A349V	F311del	G1069R	L967S	R117G	R1162L	V232D
A455E	F311L	G1244E	L997F	R117H	R1283M	V562I
A1067T	F508C	G1249R	L1480P	R117L	S549N	V754M
D110E	F508C;S1251N	G1349D	M152V	R117P	S549R	V1293G
D110H	F1052V	H939R	M952I	R170H	S589N	W1282R
D192G	F1074L	H1375P	M952T	R347H	S737F	Y1014C
D579G	G178E	I148T	P67L	R347L	S945L	Y1032C
D924N	G178R	I175V	Q237E	R352Q	S977F	

Figura 7 - Fonte: SIMON, 2024, p. 38.

IVACAFTOR (KALYDECO®)

VO 12/12 horas

- ≥ 1 a < 2 meses e ≥ 3 KG: 5,8 mg;
- ≥ 2 a 4 meses e ≥ 3 KG: 13,4 mg;
- ≥ 2 a 6 meses e ≥ 5 KG: 25 mg;
- ≥ 6 meses a 6 anos e ≥ 5 a 7 KG: 25 mg;
- ≥ 6 meses a 6 anos e ≥ 7 a 14 KG: 50 mg;
- ≥ 6 meses a 6 anos e ≥ 14 KG: 75 mg (BURGENER E MOSS, 2018).

- Reduções de dose - insuficiência hepática ou inibidores P450 (itraconazol , claritromicina ou fluconazol) (BURGENER E MOSS, 2018).



Figura 8



TEZACAFTOR - IVACAFTOR (SYMDEKO®)

TEZACAFTOR – IVACAFTOR (SYMDEKO®)

- Melhora **modesta** na função pulmonar e poucas reações adversas (REGARD et al., 2023);
- ≥6 anos – homozigotos/heterozigotos F508del (PINTO et al., 2021);
- Utilidade clínica limitada - 1 das 5 mutações aprovadas para TEZ/IVA, mas **não** ELX/TEZ/IVA (DELETANG E CADARS, 2022);
- Iniciar com IVA aos 4 meses - mudar para TEZ/IVA aos 6 anos (DELETANG E CADARS, 2022).

Table 2: Mutations that are NOT eligible for ELX-TEZ-IVA but are eligible for TEZ-IVA are: ¶^[2]

711+3A>G

2789+5G>A

3272-26A>G

3849+10kbC>T

E831X

TEZACAFTOR – IVACAFTOR (SYMDEKO®)

VO

- < 30 KG: 1 cp TEZ 50 mg/IVA 75 mg manhã e 1 cp IVA 75 mg noite;
- ≥ 30KG: 1 cp TEZ 100 mg/IVA 150mg manhã e 1 cp IVA150 mg noite (PINTO et al., 2021);

- Função hepática e bilirrubina;

- Redução da dose - classe B ou C de Child-Pugh e inibidores do P450;

- Bem tolerado e bom perfil de segurança(SALOMÃO, ATHANAZIO E RACHED, 2023).



Figura 10



LUMACAFTOR - IVACAFTOR (ORKAMBI®)

LUMACAFITOR - IVACAFITOR (ORKAMBI®)

- IVA corrige parcialmente dobramento incorreto de CFTR e IVA melhora o “gating” (BARRY et al., 2021);
- Homozigotos F508del \geq 1 ano (BARRY et al., 2021);
- Mudar para ELX/TEZ/IVA aos 2 anos (PAGE, GOLDENBERG E MATTHEWS, 2022).

CFTR gene mutations approved for each type of CFTR modulator therapy

S46insCTA	E403D	G628R	L346P	R117H	S912L
711+3A>G	E474K	G970D	L453S	R117L	S945L
2789+5G>A	E588V	G1061R	L967S	R117P	S977F
3141del9	E822K	G1069R	L997F	R170H	S1159F
3272-26A>G	E831X	G1244E	L1077P	R258G	S1159P
3849+10kbC>T	F191V	G1249R	L1324P	R334L	S1251N
A46D	F311del	G1349D	L1335P	R334Q	S1255P
A120T	F311L	H139R	L1480P	R347H	T338I
A234D	F508C	H199Y	M152V	R347L	T1036N
A349V	F508C;S1251N	H939R	M265R	R347P	T1053I
A455E	F508del*	H1054D	M952I	R352Q	V201M
A554E	F575Y	H1085P	M952T	R352W	V232D
A1006E	F1016S	H1085R	M1101K	R553Q	V456A
A1067T	F1052V	H1375P	P5L	R668C	V456F
D110E	F1074L	I148T	P67L	R751L	V562I
D110H	F1099L	I175V	P205S	R792G	V754M
D192G	G27R	I336K	P574H	R933G	V1153E
D443Y	G85E	I502T	Q98R	R1066H	V1240G
D443Y;G576A;R668C	G126D	I601F	Q237E	R1070Q	V1293G
D579G	G178E	I618T	Q237H	R1070W	W361R
D614G	G178R	I807M	Q359R	R1162L	W1098C
D836Y	G194R	I980K	Q1291R	R1283M	W1282R
D924N	G194V	I1027T	R31L	R1283S	Y109N
D979V	G314E	I1139V	R74Q	S13F	Y161D
D1152H	G463V	I1269N	R74W	S341P	Y161S
D1270N	G480C	I1366N	R74W;D1270N	S364P	Y563N
E56K	G551D	K1060T	R74W;V201M	S492F	Y1014C
E60K	G551S	L15P	R74W;V201M;D1270N	S549N	Y1032C
E92K	G576A	L165S	R75Q	S549R	
E116K	G576A;R668C	L206W	R117C	S589N	
E193K	G622D	L320V	R117G	S737F	

Color key:

- Approved for ELX-TEZ-IVA, TEZ-IVA, and IVA
- Approved for ELX-TEZ-IVA and TEZ-IVA
- Approved for ELX-TEZ-IVA only
- Approved for IVA and TEZ-IVA but not ELX-TEZ-IVA[†]

Figura 11 - Fonte: SIMON, 2024, p. 43.

LUMACAFITOR - IVACAFITOR (ORKAMBI®)

VO 12/12 horas

- 7 a < 9 KG: 1 sachê LUM 75 mg/IVA 94 mg;
- 9 a < 14 KG: 1 sachê LUM 100 mg/IVA 125 mg;
- ≥ 14 KG: 1 sachê LUM 150 mg/IVA 188 mg (DELETANG E CADARS, 2022);

- Testes de função hepática e bilirrubina;
- Atenção - insuficiência hepática moderada ou grave (PINTO et al., 2021).



Figura 12



**ELEXACAFITOR-
TEZACAFITOR-IVACAFITOR
(TRIKAFITA®)**

ELEXACAFITOR-TEZACAFITOR- IVACAFITOR (TRIKAFITA®)

- Homozigotos/heterozigotos F508del e outras responsivas ≥ 2 anos (REGARD et al., 2023);
- Se elegível para mais de uma terapia – **terapia tripla > dupla > monoterapia** (REGARD et al., 2023);
- Avança com a idade (REGARD et al., 2023).

Table 1: Mutations eligible for ELX-TEZ-IVA are:^[1]

- **F508del** (homozygous or heterozygous) or
- **≥1** of the following gene mutations:

546insCTA	D1152H	F1074L	G1069R	I1139V	M1101K	R117L	R1283
3141del9	D1270N	F1099L	G1244E	I1269N	P5L	R117P	R1283
A46D	E56K	G27R	G1249R	I1366N	P67L	R170H	S13F
A120T	E60K	G85E	G1349D	K1060T	P205S	R258G	S341P
A234D	E92K	G126D	H139R	L15P	P574H	R334L	S364P
A349V	E116K	G178E	H199Y	L165S	Q98R	R334Q	S492F
A455E	E193K	G178R	H939R	L206W	Q237E	R347H	S549N
A554E	E403D	G194R	H1054D	L320V	Q237H	R347L	S549R
A1006E	E474K	G194V	H1085P	L346P	Q359R	R347P	S589N
A1067T	E588V	G314E	H1085R	L453S	Q1291R	R352Q	S737F
D110E	E822K	G463V	H1375P	L967S	R31L	R352W	S912L
D110H	F191V	G480C	I148T	L997F	R74Q	R553Q	S945L
D192G	F311del	G551D	I175V	L1077P	R74W	R668C	S977F
D443Y	F311L	G551S	I336K	L1324P	R74W;D1270N	R751L	S1159
D443Y;G576A;R668C	F508C	G576A	I502T	L1335P	R74W;V201M	R792G	S1159
D579G	F508C;S1251N	G576A;R668C	I601F	L1480P	R74W;V201M;D1270N	R933G	S1251
D614G	F508del	G622D	I618T	M152V	R75Q	R1066H	S1255
D836Y	F575Y	G628R	I807M	M265R	R117C	R1070Q	T338I
D924N	F1016S	G970D	I980K	M952I	R117G	R1070W	T1036
D979V	F1052V	G1061R	I1027T	M952T	R117H	R1162L	T1053

ELEXACAFITOR-TEZACAFITOR- IVACAFITOR (TRIKAFTA®)

≥ 2 a < 6 anos – VO

- <14 KG: 1 cp ELX 80 mg/TEZ 40 mg/IVA 60 mg manhã e 1 cp IVA 59,5 mg noite;
- ≥14 KG: 1 cp ELX 100 mg/TEZ 50 mg/IVA 75 mg manhã e 1 cp IVA 75 mg noite.

≥ 6 a < 12 anos – VO

- <30 KG: 2 cp ELX 50 mg/TEZ 25 mg/IVA 37,5 mg manhã e 1 cp IVA 75 mg noite;
- ≥30 KG: 2 cp ELX 100 mg/TEZ 50 mg/IVA 75 mg manhã e 1 cp IVA 150 mg noite (SIMON, 2024).

ELEXACAFITOR-TEZACAFITOR- IVACAFITOR (TRIKAFTA®)

≥ 12 anos – VO

- 2 cp ELX 100 mg/TZA 50 mg/IVA 75 mg manhã e 1 cp IVA150 mg noite (SIMON, 2024).



Figura 14

ELEXACAFITOR-TEZACAFITOR- IVACAFITOR (TRIKAFITA®)

- ↑ transporte de cloro brônquico em heterozigotos F508del para 50% e ainda mais alto em células homozigotas (SIMON, 2024);
- Aprovado ≥ 12 anos em 2019; ≥ 6 anos em 2021 e ≥ 2 anos em 2023 (SIMON, 2024);
- 2022 – sobrevida 68,2 anos - ↑ 48,4 anos em relação a 2019 (REGARD et al., 2023).
- ↓ 1,2 mortes por 100 em 2019 para 0,7 em 2022 (REGARD et al., 2023).

Sobrevida média prevista de pacientes com fibrose cística

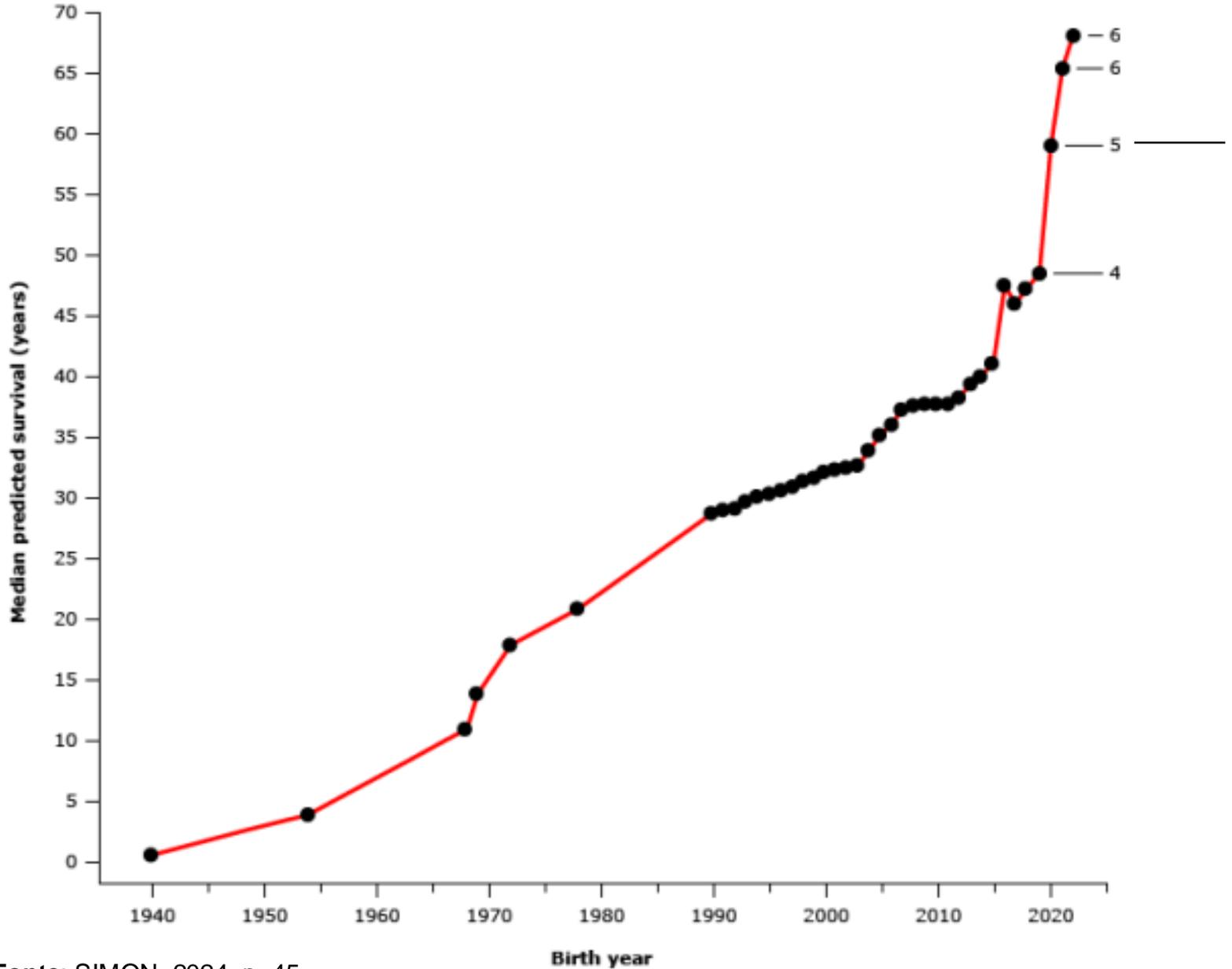


Figura 15 - Fonte: SIMON, 2024, p. 45

BENEFÍCIOS

Resultados pulmonares

- ↑ VEF₁ - 10 a 15 pontos percentuais;
- ↓ 75% na exacerbação pulmonar;
- ↓ em 50 mEq/L do cloro no suor;
- ↓ ar aprisionado, obstrução de muco e espessamento brônquico;
- ↓ densidade de patógenos bacterianos no escarro - ↓ 86% ATB (SALOMA, ATHANAZIO E RACHED, 2023).

BENEFÍCIOS

Resultados pulmonares

- ↑ Redução dos biomarcadores de inflamação – reduz o dano estrutural que ocorre nas vias aéreas da FC;
- ↓ medicamentos inalatórios;
- ↓ 50% oxigenoterapia crônica;
- ↓ 30% ventilação não invasiva em;
- ↓ 50% transplantes de pulmão (SALOMA, ATHANAZIO E RACHED, 2023).

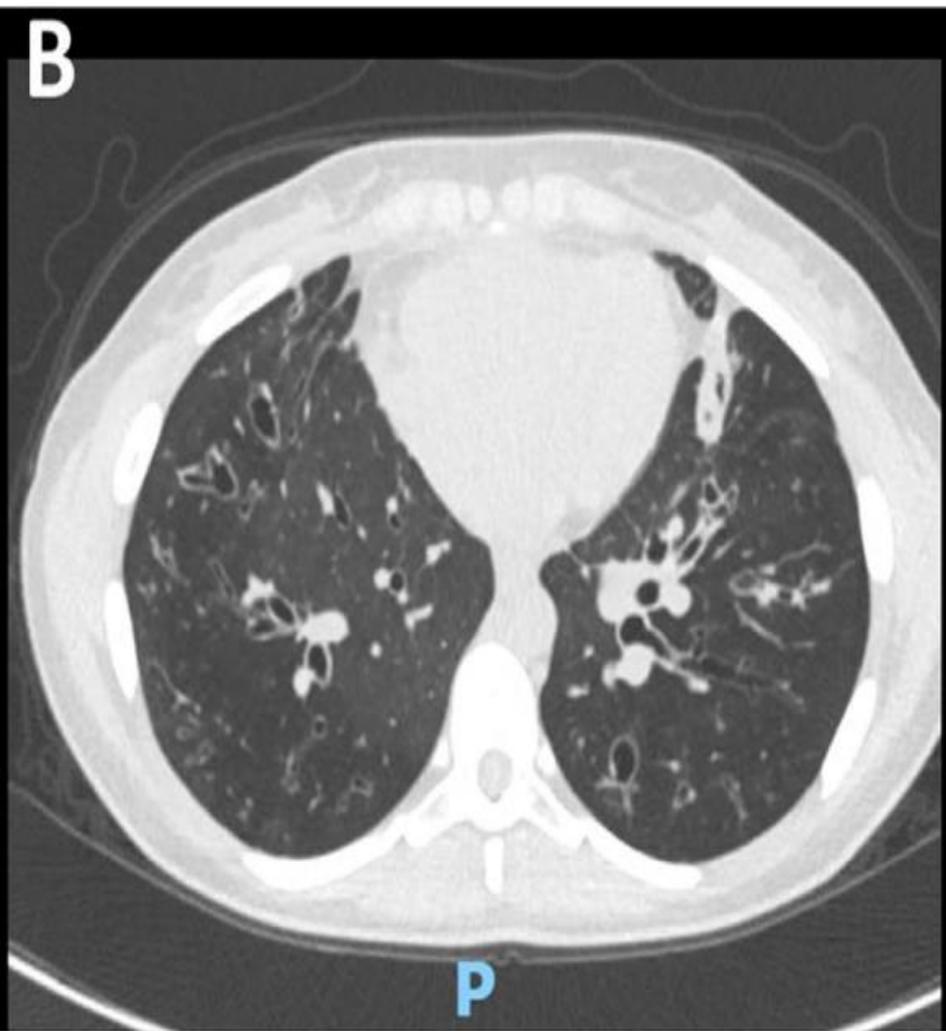
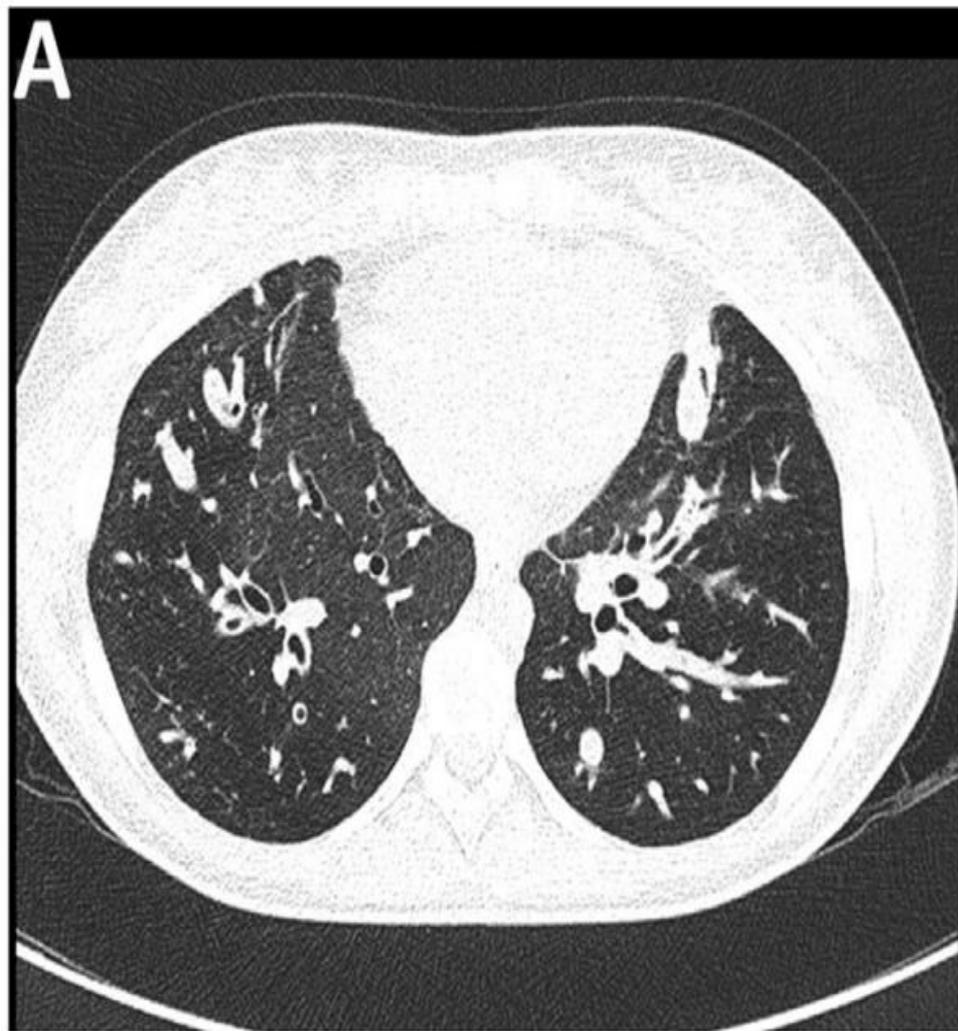


Figura 16 -Fonte: SALOMA, ATHANAZIO E RACHED, 2023, p. 01.

BENEFÍCIOS

Resultados extra - pulmonares

- ↑ qualidade de vida e sobrevida;
- ↑ do peso em 4,2 kg ;
- ↓ 50% alimentação enteral;
- ↑ vitaminas A, D e Fe;
- ↓ enzimas pancreática;
- Melhora do controle glicêmico;
- ↑ fertilidade feminina (SALOMA, ATHANAZIO E RACHED, 2023).

REAÇÕES ADVERSAS

Cefaleia – 17%;

- Infecção no trato respiratório superior - 16%;
- Dor abdominal – 14%;
- Diarreia – 13%;
- Erupção Cutânea – 10%;
- Aumento de TGP - 10%;
- Congestão Nasal - 9%;
- Aumento de TGO – 9% (SIMON, 2024).

REAÇÕES ADVERSAS

Menos comum (<5%)

- Flatulência e distensão abdominal;
- Conjuntivite;
- Faringite;
- Hipoglicemia;
- Dismenorreia;
- Acne;
- Prurido (SIMON, 2024).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

- Melhora do tratamento da FC;
- CFTR – pacientes cada vez mais jovens;
- Retarda dramaticamente - pode **não** parar completamente a doença;
- Importância da introdução precoce;
- Acesso a moduladores – desafio.



MENSAGEM FINAL

“O amor pela minha **MÃE** é o combustível que me capacita a fazer o impossível. É ela quem acorda no meio da noite para rezar por mim. Não importa a minha idade, ela sempre irá me proteger e nunca deixará de me amar”

ALICE DE PAULA MACHADO



OBRIGADA!

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BARRY, P. J.; MALL, M. A.; ÁLVAREZ, A.; COLOMBO, C.; GROOT, K. M. W.; FAJAC, I.; MCBENNETT, K. A.; MCKONE, E. F.; RAMSEY, B. W.; SUTHARSAN, S.; COUSAR, J. L. T.; TULLIS, E.; AHLUWALIA, N.; JUN, L. S.; MOSKOWITZ, S. M.; CENTURION, V. P.; TIAN, S.; WALTZ, D.; XUAN, F.; ZHANG, Y.; ROWE, S. M.; POLINENI, D. Triple therapy for cystic fibrosis phe508del-gating and – residual function genotypes. *The New England Journal of Medicine*. v. 385, n. 09, p. 815-825, 2021.
- BURGENER, E. B.; MOSS, R. B. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators: precision medicine in cystic fibrosis. *Curr. Opin. Pediatr.* v.30, n.01, p. 01-06, 2018.
- CLANCYUM, J. P.; ALGODÃO, C. U.; DONALDSON, S. H.; SALOMÃO, G. M.; VANDEVANTER, D. R.; BOYLE, M. P.; GENTZSCH, M.; T, NICK, J. A.; ILLEK, B.; WALLENBURG, J. C.; SORSCHER, E. J.; AMARAL, M. D.; BEEKMAN, J. M.; NAREN, A. P.; PONTES, R. J.; THOMAS, P. J.; GARRY, C.; ROWE, S.; DURMOWICZ, A. G.; MENSE, M.; BOECK, K. D.; SKACH, W.; PENLAND, C.; JOSELOFF, E.; BIHLER, H.; MAHONEY, J.; BOROWITZ, D.; TUGGLE, K. L. CFTR modulator theratyping: current status, gaps and future directions. *Journal of Cystic Fibrosis*, v. 18, n. 01, p. 22–34, 2019.
 - DELETANG, K.; CADARS, M. T. Splicing mutations in the CFTR gene as therapeutic targets. *Gene Therapy*. v. 29, n. 01, p. 399 – 406, 2022.
 - HEIJERMAN, H. G. M.; MCKONE, E. F.; DOWNEY, D. G.; BRAECKEL, E. V.; ROWE, S. M.; TULLIS, E.; MALL, M. A.; WELTER, J. J.; RAMSEY, B. W.; MCKEE, C. M.; MARIGOWDA, G.; MOSKOWITZ, S. M.; WALTZ, D.; SOSNAY, P. R.; SIMARD, C.; AHLUWALIA, N.; XUAN, F.; ZHANG, Y.; COUSAR, J. L. T.; MCCOY, K. S. Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. *The Lancet*, p. 01-09, 2019.
 - PAGE, A.; GOLDENBERG, A.; MATTHEWS, A. L. Lived experiences of individuals with cystic fibrosis on CFTR-modulators. *Pulmonary Medicine*, p.01-12, 2022.
 - PINTO, M. C.; SILVA, I. A L.; FIGUEIRA, M. F.; AMARAL, M. D.; PACHECO, M. L. Pharmacological modulation of Ion channels for the treatment of cystic fibrosis. *Journal of Experimental Pharmacology*, v.13, n.01, p. 693–723, 2021.
 - REGARD, L.; MARTIN, C.; SILVA, J.; BURGEL, P. R. CFTR modulators: current status and evolving knowledge. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. V. 44, n. 02, p. 186-195, 2023.
 - SALOMAO, L. Z.; ATHANAZIO, R. A.; RACHED, S. Z. A real-life study of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor therapy in people with cystic fibrosis in Brazil. *Pulmonology*, p.01-03, 2023.
 - SIMON, R. H. Cystic fibrosis: treatment with CFTR modulators. UpToDate, 2024. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/cystic-fibrosis-treatment-with-cftr-modulators/print?search=moduladores>> Acesso em: 26 ago. 2024. 15:22h.