

# Modulatori della proteina CFTR in Fibrosi Cistica: attualità e prospettive future

CFTR modulators in Cystic Fibrosis: state-of-the art and future perspectives

Angela Sepe<sup>1\*</sup>, Antonella Tosco<sup>1\*</sup>, Valeria Raia<sup>2&</sup>

<sup>1</sup>UOS Centro Regionale Fibrosi Cistica, Dipartimento Assistenziale Materno-Infantile, AOU Policlinico Federico II, Napoli

<sup>2</sup>Dipartimento Scienze Mediche Traslazionali, Università Federico II, Napoli

\* primo autore; & autore senior

**Corrispondenza:** Antonella Tosco **e-mail:** antonellatosco@gmail.com

**Riassunto:** Recentemente sono stati approvati, per pazienti con Fibrosi Cistica di diversa età e con specifiche mutazioni del gene CFTR, farmaci modulatori che consentono il recupero di funzione della proteina CFTR. I significativi miglioramenti della funzione polmonare, dei parametri nutrizionali e la riduzione del numero di riacutizzazioni respiratorie hanno significativamente migliorato la qualità e l'aspettativa di vita dei pazienti. La ricerca è attualmente rivolta a migliorare ulteriormente il profilo di efficacia e sicurezza dei farmaci attualmente disponibili e ad implementare nuove strategie terapeutiche per i pazienti ad oggi non eleggibili.

**Parole chiave:** fibrosi cistica, modulatori del gene CFTR, terapia personalizzata.

**Summary:** Recently new drugs defined as modulators were approved for patients with Cystic Fibrosis with different ages and different CFTR gene mutations. These drugs are able to rescue CFTR protein. Significant improvement of pulmonary and nutritional parameters and decreasing rate of pulmonary exacerbations significantly improved quality of life and prognosis of people with Cystic Fibrosis. Currently research aims to improve safety and efficacy of available CFTR modulators and plan new strategies for patients non actually eligible.

**Keywords:** cystic fibrosis, CFTR gene modulators, personalized therapies.

All'inizio di questo secolo erano già tangibili i risultati ottenuti dalle faticose e continue terapie palliative volte a rallentare la rapida progressione della Fibrosi Cistica (FC), malattia genetica ereditaria in cui il difetto del gene causa alterazioni di una proteina, nota come CFTR (*Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), con funzione di scambio di cloro sulla membrana delle cellule epiteliali. Nell'ambito delle malattie genetiche pediatriche la FC ha sempre rappresentato una sfida per gli operatori sanitari specialisti che, uniformando gli standard di cura per le diverse complicanze, hanno sicuramente modificato qualità di vita e sopravvivenza media dei pazienti.

La ricerca ha proseguito con tenacia nel tentativo di identificare da una parte i complessi meccanismi cellulari alla base del difetto di funzione della proteina CFTR, e dall'altra possibili molecole in grado di recuperare la funzione stessa della proteina. Gli studi di genetica molecolare hanno consentito di classificare le numerose mutazioni del gene, attualmente oltre 2000, in diverse classi in base all'attività residua di proteina e hanno aperto lo scenario ad una possibile terapia farmacologica personalizzata. Attraverso sofisticate tecniche di biologia cellulare e di elettrofisiologia in vitro sono stati identificati **farmaci** volti a correggere il difetto della proteina mutata, ovvero il **canale del Cloro**. Tali farmaci rientrano nella categoria dei **correttori** e dei **potenziatori** che hanno come obiettivo finale il ripristino, almeno parziale, del funzionamento della proteina CFTR mutata. In particolare, i primi consentono il recupero di una quota variabile della proteina, i secondi agiscono aumentando il tempo di apertura del canale (1).

Ad oggi sono disponibili un potenziatore e 3 correttori che da soli o in combinazione sono prescrivibili in base all'età e al tipo di mutazione (Fig.1):

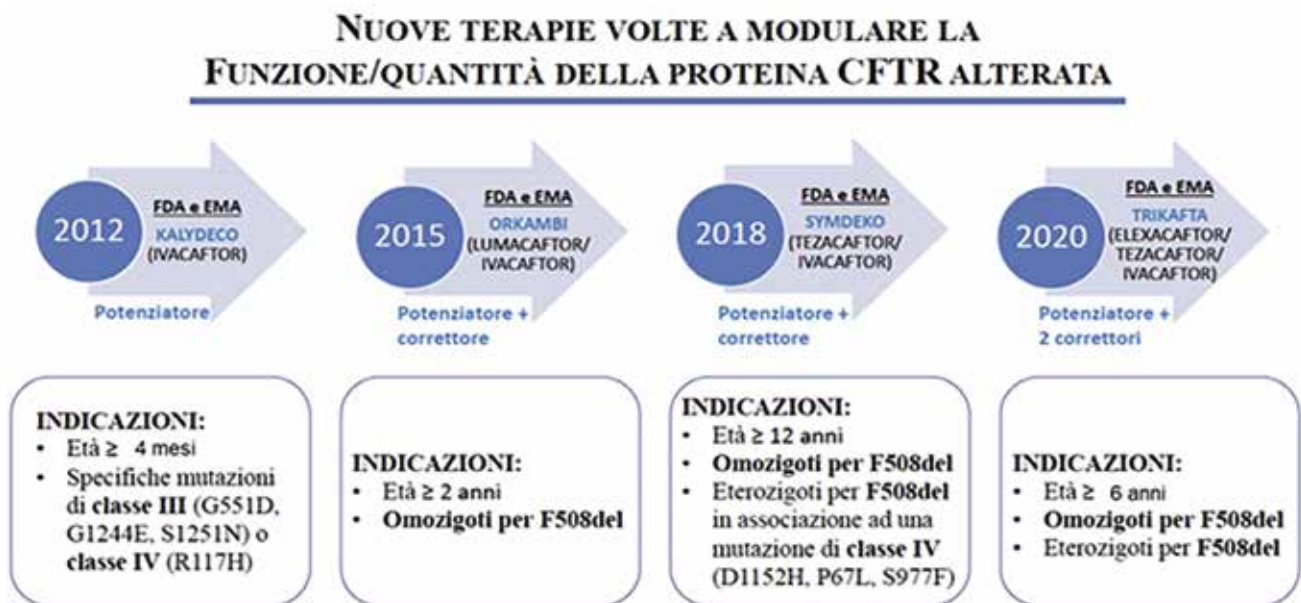
- 1) Ivacaftor (IVA), primo farmaco autorizzato in commercio, è un potenziatore, efficace nei pazienti con mutazioni di "gating", ovvero mutazioni che producono una proteina in grado di raggiungere la superficie delle cellule, ma non funzionante. I risultati ottenuti dagli studi clinici (2,3) hanno dimostrato la sicurezza e l'efficacia del farmaco nell'incrementare significativamente la funzione polmonare, in particolare il parametro del FEV<sub>1</sub>, di circa 9 punti percentuali con contestuale decremento dei valori di Cloro, misurato mediante il test del sudore. Attualmente tale farmaco è disponibile in Italia per un piccolo numero di pazienti (circa il 3.4%) portatori di mutazione *gating* di età > 4 mesi.
- 2) Lumacaftor/Ivacaftor (LUM/IVA), una combinazione di correttore e potenziatore, è indicato nei

pazienti omozigoti per la F508del, che è la più comune mutazione del gene della FC, approvata per la prima volta nel 2015. Il correttore lumacaftor è in grado di favorire il trasferimento della proteina dall'ambiente cellulare fino alla superficie epiteliale, dove il potenziatore ivacaftor favorisce la stabilità e la corretta apertura e chiusura del canale del Cloro. Studi clinici controllati randomizzati (4,5) hanno dimostrato un significativo seppur modesto recupero della funzione polmonare (2.6-4.0 punti di FEV1%), una riduzione del numero di riacutizzazioni respiratorie e di relative ospedalizzazioni, un miglioramento dello stato nutrizionale e in generale della qualità della vita. Attualmente è disponibile in Italia per i pazienti portatori di mutazione F508del in omozigosi di età superiore ai 2aa.

3) Tezacaftor/Ivacaftor (TEZ/IVA) è una combinazione simile alla precedente, autorizzata in Italia da AIFA nel Luglio del 2021, con efficacia clinica paragonabile, ma con maggiore tollerabilità (6). In Italia è attualmente indicato in pazienti di età superiore ai 6 anni con doppia mutazione F508del o mutazione F508del associata ad altre 14 mutazioni e consente una parziale funzionalità residua della proteina CFTR.

4) Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ETI), è una triplice combinazione di due correttori e un potenziatore, autorizzata in Italia nel 2021. Tale associazione ha dimostrato miglioramenti statisticamente significativi della funzionalità polmonare, con un incremento di circa il 14% del FEV1%, significativa riduzione del cloro al test del sudore, in molti casi con valori nella soglia di normalità, miglioramento dei parametri auxologici, nonché una drastica riduzione del numero di riacutizzazioni respiratorie che rappresentano la causa più frequente di morbidità in FC (7-9). In Italia il farmaco è indicato in pazienti con diagnosi accertata di FC di età uguale o superiore ai 6 anni, che abbiano almeno una F508del su un allele.

Nella Figura 1 vengono riportati i nomi commerciali dei farmaci attualmente disponibili con indicazione unica per la FC e le relative date di autorizzazione dei differenti Enti regolatori FDA, EMA, AIFA, rispettivamente in America, in Europa ed in Italia.



**Fig. 1: Modulatori della CFTR attualmente disponibili in commercio.**  
*CFTR modulators currently available.*

## EFFICACIA CLINICA DEI MODULATORI SULLE MANIFESTAZIONI EXTRAPOLMONARI

È ormai noto che il potenziatore IVA e la triplice terapia ETI abbiano effetti positivi non solo sulla malattia polmonare ma anche su alcune importanti manifestazioni extrapolmonari della FC, quali la rinosinusite cronica e la poliposi nasale (10), contribuendo alla riduzione del numero di riacutizzazioni polmonari (11).

Non è completamente chiarito il ruolo di IVA e di ETI sul recupero della funzione pancreatica nei soggetti con insufficienza pancreatica: alcuni dati preliminari dimostrano un aumento dell'elastasi pancreatica in bambini con FC trattati precocemente (12). È ancora incerto l'impatto di tali molecole sul pancreas endocrino e sul diabete correlato alla FC, così come sulla malattia epatica severa correlata al

difetto della proteina CFTR. È invece ampiamente dimostrato il ruolo dei modulatori sulla riduzione degli episodi di pancreatite nei pazienti con insufficienza pancreatica (13).

La terapia con farmaci modulatori della CFTR ha consentito un miglioramento della qualità della vita e un aumento della sopravvivenza media in FC, con più della metà dei pazienti in età adulta. Studi osservazionali successivi alla loro approvazione riportano che il trattamento con farmaci modulatori della proteina CFTR previene l'insorgenza delle più comuni complicanze della FC se iniziato precocemente, mentre la somministrazione di queste nuove terapie in età adulta sembra stabilizzare la malattia ma non eliminare il danno eventualmente preesistente (14). Sarà indispensabile chiarire se il miglioramento della funzione polmonare e dello stato nutrizionale si manterranno costanti nel tempo consentendo di ridurre, almeno parzialmente, il carico terapeutico quotidiano che trova ancora indicazione in FC e che rappresenta una delle principali attese delle persone con FC.

Alcuni studi di ricerca di fase 4, la cosiddetta ricerca post-marketing, sono in corso per tentare di rispondere a questi quesiti (15,16). Si auspica che questi studi possano consentire anche di identificare le cause della scarsa efficacia clinica in alcuni pazienti con FC. L'efficacia della terapia, in particolar modo sulla funzionalità polmonare, può risentire di fattori genetici (alleli complessi, geni modificatori) (17) e non (esposizione a fumo di tabacco, infezione cronica da *P. aeruginosa*); anche l'assorbimento e il metabolismo dei farmaci sono influenzati geneticamente e possono contribuire alla differente risposta alla terapia documentata in alcuni casi.

## EFFETTI COLLATERALI DEI MODULATORI

I principali eventi avversi dei farmaci modulatori, riportati in letteratura, sono inclusi nella Tabella 1. Studi di farmacovigilanza a lungo termine contribuiranno a chiarire i possibili effetti collaterali a medio e lungo termine, in particolare relativamente alla malattia epatica e all'impatto sulla muscolatura scheletrica, che richiedono al momento attuale una maggiore sorveglianza.

**Tab. 1: Eventi avversi correlati ai modulatori di CFTR.**

*Adverse reactions related to CFTR modulators.*

| Eventi avversi              | Iva   | Luma/Iva | Teza/Iva  | ETI        |
|-----------------------------|-------|----------|-----------|------------|
| Tosse                       | 6-14% | 21-50%   | 14-26.3%  | 15-31%     |
| Cefalea                     | 4-11% | 4.8-18%  | 12-17.5%  | 5-17.3%    |
| Febbre                      | -     | 11.3-15% | 4.9-11.2% | 12.2-21.2% |
| Rash cutaneo                | 2-9%  | 4-7%     | 9%        | 4-11%      |
| Ipertransaminasemia 3X v.n. | 5-25% | 1.6-19%  | 2.8-11%   | 4-11%      |
| Iperbilirubinemia 3X v.n.   | -     | -        | -         | 4.7%       |
| Aumento CPK                 | 2%    | -        | 3.7%      | 6.8-9.9%   |

La tabella descrive la frequenza percentuale dei principali eventi avversi riportati negli studi clinici relativi ai farmaci modulatori della CFTR (11, 16).

## PROSPETTIVE FUTURE

Al fine di prevenire i danni causati dal malfunzionamento della proteina CFTR che iniziano già durante la vita intra-uterina è auspicabile che il trattamento con farmaci modulatori possa essere iniziato già in epoca prenatale, somministrando il farmaco alla donna in gravidanza, con effetti positivi sul feto che si sia dimostrato essere affetto da FC, e in allattamento. In letteratura sono già riportati alcuni case-report che descrivono esperienze in tal senso, con prospettive promettenti, in particolare, sulla prevenzione del danno pancreatico (18).

Nonostante i traguardi raggiunti, la ricerca in Fibrosi Cistica è attualmente orientata ad identificare nuove molecole in grado di migliorare ulteriormente il profilo di efficacia e sicurezza dei modulatori attualmente approvati.

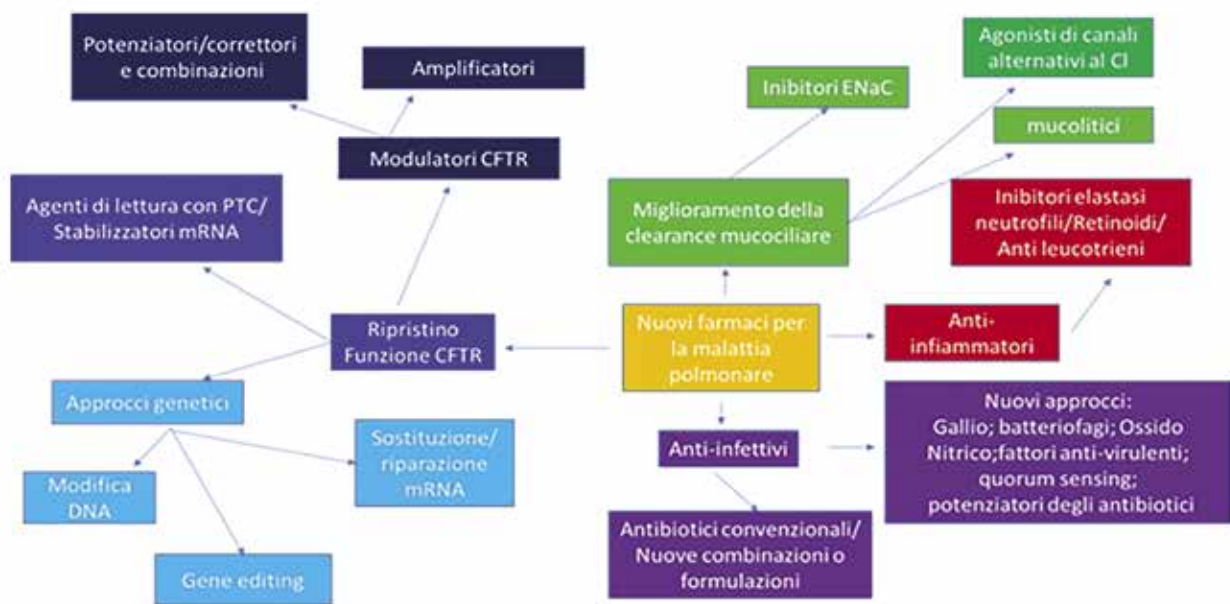
Promettenti risultati provengono da studi relativi a molecole in grado di facilitare la correzione della terminazione prematura di sintesi CFTR e/o di impedire il decadimento dell'mRNA, permettendo livelli clinicamente rilevanti di CFTR funzionale (VX 552). L'*editing* genetico invece rappresenta un'innovativa strategia che prevede la possibilità di correggere la sequenza del DNA contenente la mutazione in modo tale che le cellule che si replicano mantengano la versione corretta del gene *CFTR*.

È recente la pubblicazione di uno studio condotto da un gruppo di ricercatori olandesi che ha elaborato e perfezionato una versione di CRISPR (*Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*), definita *base-editing*, la cui efficacia e sicurezza è stata testata su modelli di organoidi (19).

## QUESTIONI NON ANCORA RISOLTE

Considerato che i tempi di approvazione dei farmaci e le indicazioni terapeutiche, inclusi dell'età minima di prescrivibilità e del tipo di mutazioni, sono discordanti fra i diversi Enti regolatori, è auspicabile che le attuali e le future terapie innovative possano raggiungere l'intera popolazione con fibrosi cistica potenzialmente eleggibile senza le attuali diseguglianze (20).

In particolare, sulla base della eterogeneità delle mutazioni del gene CFTR che caratterizza le persone affette da FC, ad oggi in Italia la percentuale di pazienti FC non candidabili alla terapia con farmaci modulatori del gene CFTR attualmente approvati è più alta che in altri Paesi, raggiungendo circa il 30%. Tale categoria rappresenta una sfida per il clinico ed è al centro di sperimentazioni, sia di nuovi farmaci sintomatici, sia di terapie alternative in grado di ripristinare la funzione della proteina CFTR (Figura 2).



**Fig. 2: Nuovi approcci per la terapia della Fibrosi Cistica - adattata da Allen et al. (19).**

*New approaches to Cystic Fibrosis therapy- adapted by Allen et al. (19).*

## CONCLUSIONI

Dalla scoperta del gene della FC nel 1989, la conoscenza delle basi molecolari della malattia e la disponibilità di farmaci volti al controllo delle più importanti complicanze, quali la malattia polmonare e la malnutrizione, hanno favorito importanti progressi nella gestione della FC e consentito significativi cambiamenti nella epidemiologia, nella prognosi e nella qualità di vita dei pazienti. Ad oggi la malattia non è più esclusivamente pediatrica e la percentuale di pazienti adulti, che supera quella dei pazienti pediatrici, è destinata ad aumentare nel tempo. Negli ultimi anni la ricerca scientifica si è impegnata ad identificare nuovi possibili farmaci in grado di recuperare la funzione della proteina CFTR alterata dalle mutazioni del gene. L'avvento dei modulatori e l'importante risposta clinica hanno consentito al paziente di sperimentare una progettualità di vita nel mondo sociale, affettivo e lavorativo. Si auspica che la combinazione di farmaci modulatori della CFTR, "vecchie" e "nuove" terapie sintomatiche e ulteriori strategie innovative di recupero della proteina CFTR possano rappresentare il modello ideale di terapia di precisione (Figura 2) in grado di identificare la "giusta" terapia per ciascun paziente.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Desportes K.A., et al. *Current state of CFTR modulators for treatment of Cystic Fibrosis*. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2022; 65: 102239.
- (2) Accurso F.J., et al. *Effect of VX-770 in persons with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation*. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 1991-2003.
- (3) McKone E.F., 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*. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2: 902-910.
- (4) Wainwright C.E., Elborn J.S., Ramsey B.W., et al. *Lumacaftor-Ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR*. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373: 220-231.
- (5) Burgel P.R., et al. *Real-life safety and effectiveness of lumacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis*. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 201: 188-197.
- (6) Flume P.A., et al. *Long-term safety and efficacy of tezacaftor-ivacaftor in individuals with cystic fibrosis aged 12 years or older who are homozygous or heterozygous for Phe508del CFTR (Extend): an open-label extension study*. *Lancet Respir. Med.* 2021; 9(7):733-746.
- (7) Middleton P.G., et al. *Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor for cystic fibrosis with a single Phe508del allele*. *N. Engl. J. Med.* 2019; 381: 1809-1819.
- (8) Heijerman H.G.M., et al. *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*. *Lancet.* 2019; 394: 1940-1948.
- (9) Zemanick E.T., et al. *A phase 3 open-label study of ELX/TEZ/IVA in children 6 through 11 years of age with CF and at least one F508del allele*. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2021; 203(12):1522-1532.
- (10) Stapleton A.L., et al. *Elexacaftor-Tezacaftor- Ivacaftor improves sinonasal outcomes in cystic fibrosis*. *J. Cyst. Fibros.* 2022; 21: 792-799.
- (11) Gavioli E.M., et al. *A current review of the safety of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators*. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2021; 46: 286-294.
- (12) Rosenfeld M., et al. *An open-label extension study of ivacaftor in children with CF and a CFTR gating mutation initiating treatment at age 2-5 years (Klimb)*. *J. Cyst. Fibros.* 2019; 18: 838-843.
- (13) Ramsey M.L., et al. *Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators and the exocrine pancreas: A scoping review*. *J Cyst Fibros.* 2023;22(2):193-200.
- (14) Konstan M.W., 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: 107-118.
- (15) Mayer-Hamblett N., et al. *SIMPLIFY Study Group. Discontinuation versus continuation of hypertonic saline or dornase alfa in modulator treated people with cystic fibrosis (SIMPLIFY): results from two parallel, multicentre, open-label, randomised, controlled, non-inferiority trials*. *Lancet Respir. Med.* 2023; 11: 329-340.
- (16) Dagenais R.V.E., et al. *Real-World Safety of CFTR Modulators in the Treatment of Cystic Fibrosis: A Systematic Review*. *J. Clin. Med.* 2020; 10: 23.
- (17) Shantikumar S., et al. *Gene modifiers of cystic fibrosis lung disease. A systematic review*. *Pediatr. Pulmonol.* 2019; 54: 1356-1366.
- (18) Gómez-Montes E., et al. *Prenatal cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulator therapy: A promising way to change the impact of cystic fibrosis*. *Fetal Diagn Ther.* 2023 Mar 30. doi: 10.1159/000530261. Epub ahead of print.
- (19) Allen L., et al. *Future therapies for cystic fibrosis*. *Nat. Commun.* 2023; 14: 693.
- (20) Zampoli M., et al. *Real-world disparities and ethical considerations with access to CFTR modulator drugs: Mind the gap!*. *Front. Pharmacol.* 2023;14: 1163391.