

I modulatori della proteina CFTR

Una svolta nella terapia della fibrosi cistica (ma ancora non per tutti)

Antonio Clavenna

Laboratorio di Farmacoepidemiologia, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Milano

Da circa 10 anni la terapia della fibrosi cistica ha a disposizione nuovi farmaci potenzialmente in grado di modificare il corso della malattia. Si tratta dei cosiddetti modulatori della proteina CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator, regolatore della conduttanza transmembrana della fibrosi cistica). CFTR è una proteina di membrana presente a livello delle cellule epiteliali che agisce come canale ionico, in particolare per gli ioni cloruro. Le mutazioni del gene che regola la sintesi di CFTR possono causare delle alterazioni nella struttura e funzione della proteina, con una riduzione del passaggio degli ioni cloruro attraverso le cellule epiteliali che delimitano le vie aeree, il tratto gastrointestinale, le ghiandole esocrine (pancreas, ghiandole sudoripare, dotti biliari...) e un aumento della viscosità del muco. Sono note a oggi più di 2000 mutazioni, che sono state raggruppate in classi. Le mutazioni con un impatto più grave sono quelle delle classi 1 (mancata produzione della proteina), 2 (proteina non in grado di raggiungere la membrana cellulare dopo la sua sintesi) e 3 (la proteina raggiunge la membrana cellulare, ma non è funzionante). Le mutazioni di classe 4 e 5 sono anche definite "a funzione residua" in quanto la proteina mantiene un certo grado di funzione, seppure ridotta. Sono due le tipologie di farmaci modulatori di CFTR al momento disponibili: potenziatori (ivacaftor) e correttori (lumacaftor, tezacaftor e elexacaftor).

Il primo farmaco a essere introdotto in terapia è stato l'ivacaftor, un potenziatore di CFTR, approvato dalla Food and Drug Administration nel 2012 per l'uso in pazienti di età ≥6 anni con mutazione G551D (mutazione di classe 3).

Ivacaftor agisce aumentando il flusso degli ioni cloruro attraverso la proteina CFTR e pertanto riducendo la viscosità del muco. Nel corso degli anni l'indicazione di impiego dell'ivacaftor è stata estesa a soggetti con altre mutazioni e fasce di età.

I farmaci correttori agiscono legandosi alla proteina CFTR e favorendo il suo ripiegamento e la sua inserzione a livello della membrana plasmatica.

Nei soggetti con mutazione F508del (delezione della fenilalanina in posizione 508, la mutazione più frequente nei soggetti con

fibrosi cistica che a livello globale riguarda circa il 70% dei casi) la proteina non è in grado di ripiegarsi correttamente e questo le impedisce di raggiungere la membrana della cellula.

Il precursore di questa classe di farmaci è stato il lumacaftor, a cui sono seguiti il tezacaftor, basato sulla struttura del lumacaftor ma con migliori caratteristiche farmacocinetiche e profilo di sicurezza, e più recentemente l'elexacaftor.

I farmaci correttori di CFTR sono utilizzati in associazione con ivacaftor oppure, come nel caso dell'ultimo farmaco autorizzato (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor), in triplice associazione tra due correttori e un potenziatore di CFTR.

La **Tabella 1** riassume le indicazioni d'uso (approvate dall'Agenzia Europea dei Medicinali) e i principali esiti degli studi clinici. Gli effetti collaterali più frequentemente segnalati negli studi clinici erano cefalea, infezioni delle vie aeree superiori, disturbi gastrointestinali, artralgia, vertigini. Negli studi di fase III riguardanti il lumacaftor (successivamente sostituito da tezacaftor) erano stati segnalati casi di dispnea e broncospasmo nelle prime settimane di terapia che hanno portato alla sospensione definitiva del trattamento nel 4% dei soggetti. Questa eventualità è stata riscontrata più raramente con gli altri farmaci.

L'effetto collaterale da monitorare maggiormente nel corso della terapia è l'aumento degli enzimi epatici, indice di potenziale epatopatia. Occorre, inoltre, prestare attenzione alle interazioni tra i modulatori di CFTR e altri farmaci che potrebbero essere utilizzati da pazienti con fibrosi cistica. Gli antibiotici macrolidi, i farmaci antimicotici di tipo azolico (per esempio fluconazolo, ketoconazolo) e il succo di pompelmo possono aumentare la concentrazione dei modulatori attraverso l'inibizione della via metabolica (CYP3A) mentre la carbamazepina può diminuire la concentrazione plasmatica di questi farmaci.

I modulatori di CFTR rappresentano quindi una svolta, quantomeno per i pazienti portatori delle mutazioni per cui questi farmaci sono risultati efficaci. Come già ben sottolineato da Cesare Braggion su *Quaderni acp* (2021;6:247-249) mancano ancora evidenze sull'efficacia e la sicurezza a lungo termine, con un orizzonte temporale che vada oltre i due anni di osservazione degli studi clinici finora disponibili.

Rimane, inoltre, il problema del costo di queste terapie. Braggion stimava per la triplice terapia più recente un possibile costo annuo per paziente di 244.000 euro (cifra basata sul prezzo cosiddetto *ex-factory* e quindi forse sovrastimata). Trattandosi di una terapia cronica rappresenta indubbiamente una sfida per il servizio sanitario nazionale. Ma ancor più rappresenta un costo eccessivamente oneroso per i sistemi sanitari di Paesi a risorse limitate. Attualmente i farmaci sono tutti prodotti dalla stessa azienda farmaceutica ed è auspicabile che in futuro aumenti il numero di aziende e di conseguenza la concorrenza, con la possibilità di una diminuzione dei costi e un maggiore accesso alle terapie. ■

antonio.clavenna@marionegri.it

Tabella 1. Indicazioni d'uso per i modulatori di CFTR ed esiti delle sperimentazioni cliniche

Farmaco	Età	Mutazioni	Esiti studi clinici
Ivacaftor	≥4 mesi	R117H, G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N e S549R	ppFEV ₁ : ↑ 10%; esacerbazioni: ↓ 55%; Peso: ↑ 2,7 kg; cloro nel sudore: ↓ 48 mmol/L
Lumacaftor-ivacaftor	≥2 anni	F508del omozigote	ppFEV ₁ : ↑ 2,6%; esacerbazioni: ↓ 30%; BMI: ↑ 0,1 kg/m ² ; cloro nel sudore: ↓ 20,4 mmol/L
Tezacaftor-ivacaftor	≥6 anni	F508del omozigote o F508del eterozigote con una mutazione di classe 4 o classe 5	ppFEV ₁ : ↑ 6,8%; esacerbazioni: ↓ 35%; BMI: ↑ 0,06 kg/m ² ; cloro nel sudore: ↓ 10,1 mmol/L
Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor	≥6 anni	Almeno 1 allele F508del	ppFEV ₁ : ↑ 10%-13,8%; esacerbazioni: ↓ 63%; BMI: ↑ 1,04 kg/m ² ; cloro nel sudore: ↓ 41-45 mmol/L

Modificata da Ridley K, Conren M. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor: The First Triple-Combination Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulating Therapy. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2020;25(3):192-197.