

Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística (GBEFC)

Recomendações para uso de drogas moduladores da função da proteína CFTR

1. INTRODUÇÃO:

Panorama da fibrose cística:

A fibrose cística (FC) é uma doença genética com acometimento multissistêmico ¹. O tratamento da fibrose cística é complexo e envolve atendimento em Centros especializados e utilização de medicamentos de alto custo. A doença decorre da presença de variantes patogênicas em ambos os alelos do gene *CFTR*, que codifica uma proteína de mesmo nome. Essa proteína é um canal de cloreto e bicarbonato, presente na superfície apical das células epiteliais de diversos órgãos e sistemas do corpo humano. Defeitos na síntese e/ou função dessa proteína resultam em manifestações clínicas de intensidade variável, incluindo insuficiência pancreática exócrina e malabsorção de nutrientes, doença pulmonar crônica progressiva, risco aumentado de desidratação e distúrbios metabólicos, com redução significativa da expectativa de vida ¹. Tratamentos disponíveis em nosso meio atuam no controle dessas manifestações, sem efeito na causa primária da doença. Entre eles, podemos citar a terapia de reposição de enzimas pancreáticas junto a todas as refeições para melhorar a absorção dos nutrientes, o uso de suplementos alimentares para melhorar o aporte calórico, o uso de fluidificantes das secreções pulmonares, de antibióticos orais ou inalatórios e a realização de fisioterapia respiratória rotineira para controle das manifestações pulmonares ².

No Brasil, a fibrose cística é uma das doenças de rastreamento obrigatório pelo teste de triagem neonatal, através da dosagem do tripsinogênio imunorreativo, de tal modo que cerca de 250 casos são diagnosticados anualmente ³. Existem hoje cerca de 5.000 pacientes cadastrados no Registro Brasileiro de Fibrose Cística, base de dados proveniente da atuação de profissionais de saúde de mais de 50 Centros de atendimento distribuídos pelo país. O Registro de pacientes tem acesso protegido e conta com dados demográficos, de

diagnóstico (incluindo genética) e de tratamento e evolução da doença, com divulgação periódica dos dados no site www.gbefc.org.br ³.

Moduladores da proteína CFTR:

As alterações no gene CFTR podem resultar em maior ou menor expressão da proteína CFTR nas células epiteliais, e em maior ou menor comprometimento de sua função. A expressão clínica do paciente depende, portanto, dessa resultante – **quantidade e função** da proteína ¹. A descoberta das novas drogas moduladoras da função da proteína CFTR resultaram em grande entusiasmo para pacientes e profissionais de saúde envolvidos no tratamento da doença ^{1,4,5}. Trata-se de tratamentos **que atuam na causa da doença**, e não apenas nas consequências. As novas drogas moduladoras da função da CFTR que estão habitualmente disponíveis são os potenciadores (que aumentam a função da proteína), e os corretores (que interferem no processamento protéico e resultam em aumento da expressão da proteína na superfície apical das células) ^{1,4}. A variante mais frequente em todo o mundo, denominada F508del, resulta em defeito de processamento da proteína, não sendo expressa na superfície celular. Mesmo quando expressa por efeito de drogas corretoras do processamento, resulta ainda em defeito de função e estabilidade da proteína na superfície da célula ⁶. Portanto, pacientes portadores de variantes como a F508del necessitam das duas classes de moduladores para correção do problema; já pacientes com variantes como G551D ou S549R, que afetam apenas a função da proteína, necessitam apenas de uma droga potenciadora da função da CFTR ^{1,4}.

2. REVISÃO DAS DROGAS E RECOMENDAÇÕES DO GBFC QUANTO ÀS INDICAÇÕES DE SEU USO:

Quais são os moduladores da proteína CFTR disponíveis (aprovados pelo FDA e pela ANVISA – ou em trâmite)? Há 3 drogas aprovadas pela agência norte-americana e europeia para tratamento de pacientes com fibrose cística:

- Ivacaftor (potenciador) – **Kalydeco**®
- Ivacaftor + Lumacaftor (corretor) – **Orkambi**®
- Ivacaftor + Tezacaftor (corretor) – **Symdeko**®

Num horizonte de curto prazo, associações de três drogas (potenciador e corretores) – **triple combination** - estão em fase final de estudo (Fase III) e deverão em breve ser incorporadas no tratamento desses pacientes ⁷. Diversos ensaios clínicos randomizados e controlados dão suporte para o uso de medicamentos desse tipo em pacientes com fibrose cística ⁸.

a. IVACAFITOR – KALYDECO®

Ivacaftor foi estudado em pacientes com variantes das classes 3 (defeitos do tipo *gating* - regulação do canal) e 4 (defeitos de condutividade). Os resultados iniciais do uso de ivacaftor em pacientes com a variante G551D foram extremamente positivos, com incrementos de função pulmonar (VEF1) na faixa de 10%, redução dos valores de cloretos no suor ao redor de 50mmol/L, ganho ponderal e redução significativa das exacerbações pulmonares, quando comparados ao grupo que recebeu placebo ⁹⁻¹¹. Estudos de extensão do uso de ivacaftor para pacientes com variantes dessas classes (não G551D), incluindo G178R, S549N, S549R, G551S, G970R, G1244E, S1251N, S1255P ou G1349D mostraram resultados muito semelhantes, mesmo em indivíduos com apenas um alelo dessas variantes, em associação a outras variantes de função mínima como a F508del ¹². Os resultados de segurança foram bastante positivos, sendo a toxicidade hepática o principal aspecto a monitorizar ⁸⁻¹¹. Recomenda-se realização de provas da função hepática (ALT, AST e bilirrubina) antes de iniciar ivacaftor, a cada 3 meses no primeiro ano de tratamento e anualmente após esse período. Como o metabolismo depende da via do citocromo P450, pode haver interação com drogas inibidoras dessa via como cetoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telitromicina e claritromicina – nesses casos, a dose de ivacaftor deve ser reduzida. Alguns casos de catarata foram descritos em pacientes utilizando ivacaftor, mas não foi possível estabelecer relação causal entre o medicamento e a manifestação.

Os resultados de eficácia e segurança foram posteriormente reproduzidos em pacientes na faixa etária de 2 a 5 anos, mostrando impacto na função pancreática destes pacientes – com aumento dos níveis de elastase fecal ^{13,14}. Atualmente há estudos em andamento de ivacaftor em lactentes (< 2 anos) com variantes de regulação da CFTR ¹⁵.

Ivacaftor está em uso por pacientes com variantes elegíveis em diversos países da Europa e América do Norte, além de Austrália. Já estão disponíveis estudos de vida real com o uso continuado dessa droga, demonstrando seu enorme impacto na saúde dos pacientes ¹⁶.

No Brasil, as indicações de bula incluem:

- I. Pacientes com fibrose cística com idade igual ou superior a 6 anos
- II. Peso superior a 25 kg,
- III. Pelo menos uma cópia de uma das seguintes variantes: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R.
- IV. Pacientes com fibrose cística com 18 anos de idade ou mais, que apresentem pelo menos uma cópia da variante R117H.

Indicações adicionais para prescrição da droga (necessário atender aos 3 requisitos):

- A. **Estar vinculado a um Centro de Atendimento Especializado à FC;**
- B. **Ter manifestações da doença respiratória ou comprometimento nutricional (qualquer item);**
 - FEV1 < 90% do predito ou perda funcional >5% ao ano por 3 anos consecutivos
 - Sinais de impactação mucoide/bronquiectasias na tomografia de tórax
 - Exacerbações pulmonares frequentes com necessidade de admissão hospitalar (>2x/ano)
 - Sinusopatia crônica com repercussão clínica (dor facial crônica/recorrente, descarga nasossinusal persistente, polipose nasal ou mucocelos)
 - Desnutrição ou percentil IMC < 15
 - Infecção respiratória crônica por bactéria típica da FC (*Pseudomonas aeruginosa*, Complexo *Burkholderia cepacia* e/ou *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina - MRSA).
- C. **Ter boa adesão ao tratamento:** retirada regular e frequente de medicação no Centro de Atendimento, comparecimento regular às consultas ambulatoriais e de fisioterapia.

Apresentações: Comprimido revestido contendo Ivacaftor, na apresentação de 150 mg.

Posologia: 1 comprimido de 150 mg tomado por via oral, em intervalos de 12 horas (dose diária total de 300 mg), com alimentos que contenham gordura.

Avaliação prévia à prescrição: antropometria, avaliação oftalmológica, espirometria, cultura de secreção respiratória, avaliação da função hepática e novo teste do suor.

Avaliação da resposta à medicação:

- 15 a 30 dias: novo teste do suor
- 30 dias: espirometria, antropometria
- 6 meses: verificar número de exacerbações respiratórias, espirometria, antropometria.

Critérios de resposta satisfatória à medicação:

- Redução de pelo menos 20 mmol/L na dosagem de cloretos no suor (cloridrômetro).
- Melhora ou estabilização do VEF1.
- Redução de exacerbações respiratórias.
- Ganho ponderal / melhora do IMC.
- Adesão ao uso dos medicamentos e fisioterapia respiratória.

Conduta frente à resposta insatisfatória à medicação:

- Revisão do tratamento global do paciente, reunião com paciente/responsáveis para expor os resultados e problemas com o tratamento.
- Readequação do tratamento se necessário – 6 meses adicionais de tentativa.
- Descontinuação do tratamento caso siga sem resposta OU por desejo do paciente/responsáveis.

Conduta frente a efeitos adversos à medicação: Os pacientes que apresentarem efeitos adversos à medicação deverão ser avaliados caso a caso, devendo ser considerada a suspensão da medicação na eventualidade de reações adversas moderadas a severas.

b. LUMACAFITOR / IVACAFITOR – ORKAMBI®

A combinação lumacaftor/ivacaftor foi estudada inicialmente em pacientes homocigotos para a variante F508del. Dois estudos randomizados, controlados por placebo e com duração inicial de 24 semanas (Estudos TRAFFIC e TRANSPORT) avaliaram a segurança e a eficácia da associação lumacaftor/ivacaftor (400 mg/ 250 mg de 12/12 horas) em 1.108 pacientes com fibrose cística homocigotos F508del, com 12 anos ou mais. Verificou-se uma

melhora de aproximadamente 3% no percentual do predito do VEF1 em relação ao placebo, estatisticamente significativa. Houve também melhora significativa do índice de massa corporal e diminuição do número de exacerbações¹⁷. A magnitude da redução dos níveis de cloreto no suor não foi um desfecho nesse estudo, mas no estudo de fase 2¹⁸ já havia sido demonstrada como de magnitude muito inferior à observada com ivacaftor em pacientes com variantes de regulação da CFTR. A extensão destes dois estudos (estudo PROGRESS), que incluiu pacientes tanto do grupo que usou a medicação como o grupo placebo, totalizando 1.030 pacientes, avaliou os efeitos da medicação por 96 semanas¹⁹. Os resultados foram reafirmados, demonstrando benefícios na redução na frequência de exacerbações pulmonares agudas e benefícios na função pulmonar, com potencial impacto no longo prazo, e um perfil aceitável de tolerabilidade da medicação¹⁹. Posteriormente, um estudo randomizado e controlado por placebo avaliou a eficácia e a segurança da associação lumacaftor/ivacaftor em pacientes homocigotos F508del com 6-11 anos de idade. O estudo, que incluiu 206 pacientes de 9 países por 24 semanas, demonstrou diminuição significativa dos níveis de cloreto no suor (-20mmol/L), aumento do IMC e do peso, melhora do percentual do predito do VEF1 e do *lung clearance index* em relação ao grupo placebo²⁰. O principal aspecto referente à segurança da combinação lumacaftor /ivacaftor, que pode inclusive impactar a continuidade do tratamento, são os sintomas de dispneia e aperto no peito relatados por alguns pacientes^{17,19,20}. Trata-se provavelmente de efeito relacionado ao lumacaftor, não é responsivo ao uso de broncodilatadores, e pode ser um obstáculo para sua utilização em pacientes com doença mais grave (VEF1<40%)²¹. Recomenda-se ainda a realização de provas da função hepática (ALT, AST e bilirrubina) antes de iniciar o tratamento, a cada 3 meses no primeiro ano de tratamento e anualmente após esse período. Entre as drogas com possível interação com a combinação lumacaftor/ivacaftor, podemos citar: montelucaste, fexofenadina, claritromicina, eritromicina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína, itraconazol, cetoconazol, voriconazol, fluconazol, ibuprofeno, rifampicina, midazolam, contraceptivos hormonais, inibidores de bomba de prótons, omeprazol, digoxina, anticoagulantes orais (varfarina), antidepressivos (sertralina), prednisona, ranitidina, hipoglicemiantes orais. Alguns casos de catarata foram

descritos em pacientes utilizando a combinação lumacaftor/ivacaftor, mas não foi possível estabelecer relação causal entre o medicamento e a manifestação.

No Brasil, as indicações de bula incluem:

- I. Pacientes com fibrose cística com idade igual ou superior a 6 anos
- II. Homozigotos para a variante F508del.

Indicações adicionais para prescrição da droga (necessário atender aos 3 requisitos):

- A. Estar vinculado a um Centro de Atendimento Especializado à FC;**
- B. Ter manifestações da doença respiratória ou comprometimento nutricional (qualquer item);**
 - FEV1 < 70% do predito **OU** perda de VEF1 > 5% ao ano por 3 anos consecutivos
 - Sinais de impactação mucoide/bronquiectasias na tomografia de tórax
 - Exacerbações pulmonares frequentes com necessidade de admissão hospitalar (>2x/ano)
 - Sinusopatia crônica com repercussão clínica (dor facial crônica/recorrente, descarga nasossinusal persistente, polipose nasal ou mucoceles)
 - Desnutrição ou percentil IMC < 15
 - Infecção respiratória crônica por bactéria típica da FC (*Pseudomonas aeruginosa*, Complexo *Burkholderia cepacia* e/ou *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina - MRSA).
- C. Ter boa adesão ao tratamento:** retirada regular e frequente de medicação no Centro de Atendimento, comparecimento regular às consultas ambulatoriais e de fisioterapia.

Apresentações: Comprimidos revestidos contendo a associação lumacaftor/ivacaftor nas doses de 100mg/125mg e 200mg/125mg.

Posologia: Pacientes com 12 anos ou mais: 2 comprimidos de 200mg/125mg 2x/dia (dose diária total de 800mg de lumacaftor e 500mg de ivacaftor). Pacientes entre 6 e 12 anos: 2 comprimidos 100mg/125mg 2x/dia (dose diária total de 400mg de lumacaftor e 500mg de ivacaftor). Deve ser tomado por via oral, com alimentos contendo gordura. O comprimido não deve ser mastigado, dividido ou dissolvido. Se tiverem decorrido mais de 6 horas de esquecimento da dose, o paciente deve aguardar a próxima dose.

Avaliação prévia à prescrição: antropometria, avaliação oftalmológica, espirometria, cultura de secreção respiratória, avaliação da função hepática e novo teste do suor.

Avaliação da resposta à medicação:

- 15 a 30 dias: novo teste do suor
- 30 dias: espirometria, antropometria
- 6 meses: verificar número de exacerbações respiratórias, espirometria, antropometria.

Critérios de resposta satisfatória à medicação:

- Redução de pelo menos 10 mmol/L na dosagem de cloretos no suor (cloridrômetro).
- Melhora ou estabilização do VEF1.
- Redução de exacerbações respiratórias.
- Ganho ponderal / melhora do IMC.
- Adesão ao uso dos medicamentos e fisioterapia respiratória.

Conduta frente à resposta insatisfatória à medicação:

- Revisão do tratamento global do paciente, reunião com paciente/responsáveis para expor os resultados e problemas com o tratamento.
- Readequação do tratamento se necessário – 6 meses adicionais de tentativa.
- Descontinuação do tratamento caso siga sem resposta OU por desejo do paciente/responsáveis.

Conduta frente a efeitos adversos à medicação: Os pacientes que apresentarem efeitos adversos à medicação deverão ser avaliados caso a caso, devendo ser considerada a suspensão da medicação na eventualidade de reações adversas moderadas a severas.

c. TEZACAFTOR / IVACAFTOR – SYMDEKO®

A combinação tezacaftor/ivacaftor foi estudada inicialmente em pacientes com fibrose cística e idade acima de 12 anos, homocigotos para a variante F508del. O estudo de fase 3 EVOLVE foi publicado em 2017²², avaliando cerca de 500 pacientes por 24 semanas. Em comparação ao grupo placebo, os pacientes que receberam a combinação tezacaftor/ivacaftor apresentaram incremento do VEF1 na faixa de 4-6%, e uma

frequência de exacerbações pulmonares agudas 35% menor. A incidência de efeitos adversos foi semelhante entre os grupos, e eventos adversos classificados como graves foram mais frequentes no grupo placebo²². O uso dessa combinação foi avaliado ainda em outro estudo randomizado e controlado (EXPAND), incluindo cerca de 250 pacientes com fibrose cística e idade superior aos 12 anos, heterozigotos para a variante F508del e portadores de outras variantes com função residual, responsivas ao ivacaftor²³. Nesse estudo, houve alternância entre os regimes de tratamento, tezacaftor/ivacaftor, ivacaftor ou placebo, com intervalos de 8 semanas para fins de *washout*. Quando comparados ao grupo placebo, pacientes tratados com tezacaftor/ivacaftor ou ivacaftor isoladamente mostraram aumento de 6,8% e 4% no VEF1, respectivamente. Houve melhora em escores de qualidade de vida e questionários de sintomas respiratórios com os dois esquemas de tratamento. A diferença na melhora da função pulmonar foi significativa entre os grupos tezacaftor/ivacaftor e ivacaftor, favorecendo o uso da combinação²³. Um dos grandes diferenciais da combinação tezacaftor/ivacaftor sobre lumacaftor/ivacaftor foi o perfil de segurança, com excelente aceitação por parte dos pacientes²⁴. Recomenda-se realização de provas da função hepática (ALT, AST e bilirrubina) antes de iniciar a combinação tezacaftor/ivacaftor, a cada 3 meses no primeiro ano de tratamento e anualmente após esse período. Como o metabolismo depende da via do citocromo P450, pode haver interação com drogas inibidoras dessa via como cetoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telitromicina e claritromicina – nesses casos, a dose do medicamento deve ser ajustada.

No Brasil, as indicações de bula devem incluir:

- I. Pacientes com fibrose cística com idade igual ou superior a 6 anos
- II. Homozigotos para a variante F508del.
- III. Heterozigotos para a variante F508del, em combinação com uma das variantes da Tabela abaixo:

Tabela 1: Lista de variantes do gene CFTR que são responsivas à combinação tezacaftor/ivacaftor, quando associadas à variante F508del no outro alelo (OBS: essa tabela não inclui variantes cujos resultados de eficácia foram determinados apenas com base em estudos ex-vivo) – Adaptado da bula do Symdeko nos EUA.

Nome da variante (nome legado – <i>legacy name</i>)		
<i>R117C</i>	<i>R347H</i>	<i>3849+10kbC→T</i>
<i>A455E</i>	<i>P67L</i>	<i>3272-26A→G</i>
<i>S945L</i>	<i>S977F</i>	<i>711+3A→G</i>
<i>R1070W</i>	<i>L206W</i>	<i>2789+5G→A</i>
<i>F1074L</i>	<i>D579G</i>	<i>D1152H</i>
<i>D110H</i>	<i>R352Q</i>	<i>E831X</i>

Indicações adicionais para prescrição da droga (necessário atender aos 3 requisitos):

- A. Estar vinculado a um Centro de Atendimento Especializado à FC;**
- B. Ter manifestações da doença respiratória ou comprometimento nutricional (qualquer item);**
 - FEV1 < 70% do predito **OU** perda de VEF1 > 5% ao ano por 3 anos consecutivos
 - Sinais de impactação mucoide/bronquiectasias na tomografia de tórax
 - Exacerbações pulmonares frequentes com necessidade de admissão hospitalar (>2x/ano)
 - Sinusopatia crônica com repercussão clínica (dor facial crônica/recorrente, descarga nasossinusal persistente, polipose nasal ou mucocelos)
 - Desnutrição ou percentil IMC < 15
 - Infecção respiratória crônica por bactéria típica da FC (*Pseudomonas aeruginosa*, Complexo *Burkholderia cepacia* e/ou *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina - MRSA).
- C. Ter boa adesão ao tratamento:** retirada regular e frequente de medicação no Centro de Atendimento, comparecimento regular às consultas ambulatoriais e de fisioterapia.

Apresentações: Comprimidos revestidos contendo a associação tezacaftor/ivacaftor nas doses de 100mg/150mg e ivacaftor na dose de 150mg. Comprimidos revestidos contendo a associação tezacaftor/ivacaftor nas doses de 50mg/75mg e ivacaftor na dose de 75mg.

Posologia: Pacientes com 12 anos ou mais: 1 comprimido de 100mg/150mg da associação tezacaftor/ivacaftor pela manhã e de 150 mg de ivacaftor no final da tarde (dose diária total de 100mg de tezacaftor e 300mg de ivacaftor). Pacientes entre 6 e 12 anos: 1 comprimido de 50mg/75mg da associação tezacaftor/ivacaftor pela manhã e de 75 mg de ivacaftor no final da tarde (dose diária total de 50mg de tezacaftor e 150mg de ivacaftor).

Avaliação prévia à prescrição: antropometria, avaliação oftalmológica, espirometria, cultura de secreção respiratória, avaliação da função hepática e novo teste do suor.

Avaliação da resposta à medicação:

- 15 a 30 dias: novo teste do suor
- 30 dias: espirometria, antropometria
- 6 meses: verificar número de exacerbações respiratórias, espirometria, antropometria.

Critérios de resposta satisfatória à medicação:

- Redução de pelo menos 10 mmol/L na dosagem de cloretos no suor (cloridrômetro).
- Melhora ou estabilização do VEF1.
- Redução de exacerbações respiratórias.
- Ganho ponderal / melhora do IMC.
- Adesão ao uso dos medicamentos e fisioterapia respiratória.

Conduta frente à resposta insatisfatória à medicação:

- Revisão do tratamento global do paciente, reunião com paciente/responsáveis para expor os resultados e problemas com o tratamento.
- Readequação do tratamento se necessário – 6 meses adicionais de tentativa.
- Descontinuação do tratamento caso siga sem resposta OU por desejo do paciente/responsáveis.

Conduta frente a efeitos adversos à medicação: Os pacientes que apresentarem efeitos adversos à medicação deverão ser avaliados caso a caso, devendo ser considerada a suspensão da medicação na eventualidade de reações adversas moderadas a severas.

3. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Ratjen F, Bell SC, Rowe SM, Goss CH, Quittner AL, Bush A. Cystic fibrosis. Nat Rev Dis Primers 2015;1:15010.
2. Athanazio RA, Silva Filho L, Vergara AA, Ribeiro AF, Riedi CA, Procianoy E, Adde FV, Reis FJC, Ribeiro JD, Torres LA, Fuccio MB, Epifanio M, Firmida MC, Damaceno N, Ludwig-Neto N, Marostica PJC, Rached SZ, Melo SFO, Grupo de Trabalho das Diretrizes Brasileiras de Diagnostico e Tratamento da Fibrose C. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of cystic fibrosis. J Bras Pneumol 2017;43(3):219-245.
3. Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística. Relatório Annual do Registro Brasileiro de Fibrose Cística, 2016. Disponível no site http://portalgbefc.org.br/wp-content/uploads/2019/04/Registro_2016_Ingles_WEB.pdf.
4. Guimbellot J, Sharma J, Rowe SM. Toward inclusive therapy with CFTR modulators: Progress and challenges. Pediatr Pulmonol 2017;52(S48):S4-S14.
5. Elborn JS. CFTR Modulators: Deciding What Is Best for Individuals in an Era of Precision Medicine. Ann Am Thorac Soc 2018;15(3):298-300.
6. Farinha CM, King-Underwood J, Sousa M, Correia AR, Henriques BJ, Roxo-Rosa M, Da Paula AC, Williams J, Hirst S, Gomes CM, Amaral MD. Revertants, low temperature, and correctors reveal the mechanism of F508del-CFTR rescue by VX-809 and suggest multiple agents for full correction. Chem Biol 2013;20(7):943-955.
7. Chaudary N. Triplet CFTR modulators: future prospects for treatment of cystic fibrosis. Ther Clin Risk Manag 2018;14:2375-2383.
8. Habib AR, Kajbafzadeh M, Desai S, Yang CL, Skolnik K, Quon BS. A Systematic Review of the Clinical Efficacy and Safety of CFTR Modulators in Cystic Fibrosis. Sci Rep 2019;9(1):7234.
9. Accurso FJ, Rowe SM, Clancy JP, Boyle MP, Dunitz JM, Durie PR, Sagel SD, Hornick DB, Konstan MW, Donaldson SH, Moss RB, Pilewski JM, Rubenstein RC, Uluer AZ, Aitken ML, Freedman SD, Rose LM, Mayer-Hamblett N, Dong Q, Zha J, Stone AJ, Olson ER, Ordonez CL,

- Campbell PW, Ashlock MA, Ramsey BW. Effect of VX-770 in persons with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation. *N Engl J Med* 2010;363(21):1991-2003.
10. Davies JC, Wainwright CE, Canny GJ, Chilvers MA, Howenstine MS, Munck A, Mainz JG, Rodriguez S, Li H, Yen K, Ordonez CL, Ahrens R, Group VXS. 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):1219-1225.
11. McKone EF, Borowitz D, Drevinek P, Griese M, Konstan MW, Wainwright C, Ratjen F, Sermet-Gaudelus I, Plant B, Munck A, Jiang Y, Gilmartin G, Davies JC, Group VXS. 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):902-910.
12. De Boeck K, Munck A, Walker S, Faro A, Hiatt P, Gilmartin G, Higgins M. Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis and a non-G551D gating mutation. *J Cyst Fibros* 2014;13(6):674-680.
13. Davies JC, Cunningham S, Harris WT, Lapey A, Regelman WE, Sawicki GS, Southern KW, Robertson S, Green Y, Cooke J, Rosenfeld M, Group KS. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of ivacaftor in patients aged 2-5 years with cystic fibrosis and a CFTR gating mutation (KIWI): an open-label, single-arm study. *Lancet Respir Med* 2016;4(2):107-115.
14. Rosenfeld M, Cunningham S, Harris WT, Lapey A, Regelman WE, Sawicki GS, Southern KW, Chilvers M, Higgins M, Tian S, Cooke J, Davies JC, group Ks. 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.
15. Rosenfeld M, Wainwright CE, Higgins M, Wang LT, McKee C, Campbell D, Tian S, Schneider J, Cunningham S, Davies JC, group As. Ivacaftor treatment of cystic fibrosis in children aged 12 to <24 months and with a CFTR gating mutation (ARRIVAL): a phase 3 single-arm study. *Lancet Respir Med* 2018;6(7):545-553.
16. Kirwan L, Fletcher G, Harrington M, Jeleniewska P, Zhou S, Casserly B, Gallagher CG, Greally P, Gunaratnam C, Herzig M, Linnane B, McElvaney NG, McKone EF, McNally P, Mullane D, Ni Chroinin M, O'Mahony M, Plant BJ, Jackson AD. Longitudinal Trends in Real-World Outcomes after Initiation of Ivacaftor. A Cohort Study from the Cystic Fibrosis Registry of Ireland. *Ann Am Thorac Soc* 2019;16(2):209-216.

17. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, Marigowda G, Huang X, Cipolli M, Colombo C, Davies JC, De Boeck K, Flume PA, Konstan MW, McColley SA, McCoy K, McKone EF, Munck A, Ratjen F, Rowe SM, Waltz D, Boyle MP, Group TS, Group TS. Lumacaftor-ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med* 2015;373(3):220-231.
18. Boyle MP, Bell SC, Konstan MW, McColley SA, Rowe SM, Rietschel E, Huang X, Waltz D, Patel NR, Rodman D, group VXs. 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):527-538.
19. Konstan MW, McKone EF, Moss RB, Marigowda G, Tian S, Waltz D, Huang X, Lubarsky B, Rubin J, Millar SJ, Pasta DJ, Mayer-Hamblett N, Goss CH, Morgan W, Sawicki GS. 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):107-118.
20. Ratjen F, Hug C, Marigowda G, Tian S, Huang X, Stanojevic S, Milla CE, Robinson PD, Waltz D, Davies JC, group VXi. 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):557-567.
21. Popowicz N, Wood J, Tai A, Morey S, Mulrennan S. Immediate effects of lumacaftor/ivacaftor administration on lung function in patients with severe cystic fibrosis lung disease. *J Cyst Fibros* 2017;16(3):392-394.
22. Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF, van der Ent CK, Moeller A, Simard C, Wang LT, Ingenito EP, McKee C, Lu Y, Lekstrom-Himes J, Elborn JS. Tezacaftor-ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. *N Engl J Med* 2017;377(21):2013-2023.
23. Rowe SM, Daines C, Ringshausen FC, Kerem E, Wilson J, Tullis E, Nair N, Simard C, Han L, Ingenito EP, McKee C, Lekstrom-Himes J, Davies JC. Tezacaftor-ivacaftor in Residual-Function Heterozygotes with Cystic Fibrosis. *N Engl J Med* 2017;377(21):2024-2035.
24. Lommatzsch ST, Taylor-Cousar JL. The combination of tezacaftor and ivacaftor in the treatment of patients with cystic fibrosis: clinical evidence and future prospects in cystic fibrosis therapy. *Ther Adv Respir Dis* 2019;13:1753466619844424.

Elaboração:

Luiz Vicente Ribeiro Ferreira da Silva Filho

Alberto de Andrade Vergara

Norberto Ludwig Neto

Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística (GBEFC)