Caracterização Genética da População com Fibrose Cística no Brasil, de Acordo com a Elegibilidade aos Moduladores CFTR

Baseado nos dados do REBRAFC e nas evidências científicas internacionais sobre elegibilidade aos moduladores CFTR

Este relatório apresenta uma análise da composição genética da população brasileira com fibrose cística, com base nos dados do Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC), coletados em 1º de abril de 2025. O objetivo é fornecer evidências para subsidiar a ampliação do acesso no SUS aos moduladores da proteína CFTR, com ênfase nos indivíduos mais jovens e naqueles que não possuem a variante F508del, considerando as evidências científicas mais recentes e diretrizes internacionais sobre o uso desses medicamentos.

Critérios de Inclusão

- Pacientes sem registro de óbito ou transplante pulmonar.
- Pacientes ativos no sistema (algum dado de seguimento registrado nos últimos três anos).

Fundamentação Científica

Estudos recentes reforçam a eficácia da terapia tripla (ETI - elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor) em pacientes com variantes raras. De acordo com as organizações ECFS e CF Europe, muitos indivíduos com variantes raras do gene CFTR se beneficiaram do uso de ETI, mesmo na ausência de ensaios clínicos específicos. Evidências provenientes de ensaios in vitro — como os realizados em células FRT e organoides — e de programas compassivos conduzidos na França demonstraram resposta clínica significativa em pacientes com variantes não-F508del. As diretrizes internacionais recomendam que todos os pacientes com variantes classificadas como responsivas, independentemente do método de identificação (ensaios funcionais, dados clínicos ou *real-world evidence*), sejam considerados elegíveis ao tratamento com moduladores CFTR.

Resultados principais (tabelas detalhadas são apresentadas no Anexo 1)

Distribuição Etária dos Casos no REBRAFC (n = 5.605) – incluindo casos ativos e inativos

Faixa Etária	Número de Casos
0 a <12 meses	284
1 a <2 anos	178
2 a <6 anos	775
6 a <12 anos	1224
12 anos ou mais	3144

Distribuição de Genotipagem (n = 5.605) – incluindo casos ativos e inativos

Categoria	Número de Casos	% sobre o total
Com genotipagem	4982	88,9%
Sem genotipagem	623	11,1%

Distribuição Etária dos Casos ATIVOS no REBRAFC (n = 4.261)

Faixa Etária	Número de Casos
0 a <12 meses	284
1 a <2 anos	174
2 a <6 anos	682
6 a <12 anos	1029
12 anos ou mais	2092

Distribuição de Genotipagem nos casos ATIVOS

Categoria	Número de Casos	% sobre o total
Com genotipagem	3.999	93,86%
Sem genotipagem	262	6,14%

Distribuição Genotípica (n= 3.999)

Genótipo	Casos	% entre genotipados
Homozigotos F508del	1062	26,5%
Heterozigotos com 1 F508del	1674	41,8%
Não-F508del / Não-F508del	1089	27,2%
Sem variante identificada	174	4,3%

Distribuição por faixa etária dos casos ATIVOS com pelo menos uma variante F508del (n= 2.736)

Genótipo	Casos	% do total de casos com F508del
Idade 0 a <12 meses	149	5,45%
Idade 1 a <2	126	4,61%
Idade 2 a <6	457	16,70%
Idade 6 a <12	700	25,58%
Idade 12+	1304	47,66%
Total	2.736	100%

Pacientes Potencialmente Elegíveis a Moduladores CFTR (sem a variante F508del), idades 6+

Grupo de Elegibilidade	Casos	Critério
Dados In Vivo		
Não-F/Gating	43	Estudos clínicos publicados
Não-F/R117H	7	Estudos clínicos publicados
Não-F/445-124 CFD-016 Não-F/N1303K Duas variantes de splicing – sítio não-canônico (711+3A→G e E831X)	182 26 34 4	Estudo clínico publicado Estudo clínico publicado (RWE) Estudo clínico publicado (RWE) Estudo clínico publicado (Estudo 661-108)
Total com dados *in vivo*	296	
Dados *In Vitro*		
In Vitro (132 variantes) Não-F/14 variantes de splicing – sítio não-canônico 74 Variantes Não-F	26 10 11	Testes funcionais em células FRT Inferência Translacional Testes funcionais em células FRT U302
Total *in vitro*	47	
Total Não-F – incluindo todas as variantes aprovadas pela ANVISA (Gating +R117H; *in vitro*; *in vivo*)	343	

FRT: *Fisher rat thyroid cells* (celulas epiteliais com expressão de CFTR humana para testes *in vitro*)
CFD-016: modulador de CFTR utilizado nos ensaios *in vitro.*

Considerações Finais

O Brasil possui uma população de pessoas com fibrose cística com perfil genotípico peculiar, e uma proporção relativamente elevada de pessoas sem a variante F508del, a mais frequente em todo o mundo. Entre os indivíduos elegíveis para receber o tratamento com ETI (portadores da variante F508del), há uma urgência em conceder acesso às 457 crianças em idade pré-escolar (2 a 5 anos), a fim de impedir as consequências da doença pulmonar precoce e melhorar seu prognóstico e qualidade de vida, com potencial inclusive de redução da carga de tratamento no futuro. Os profissionais do GBEFC aguardam ansiosamente a definição da Anvisa quanto à aprovação do medicamento na apresentação de grânulos para atender a esse grupo de pessoas, para posterior incorporação ao rol de medicamentos do SUS. O mesmo cenário se aplica para a redução da idade mínima de acesso ao medicamento Ivacaftor, que representaria conceder o tratamento a cerca de 16 crianças com idade inferior a 6 anos (o medicamento é aprovado para uso a partir de 1 mês de idade nos EUA).

Além dessas pessoas, há um número expressivo de pessoas (n=343) com variantes raras não-F508del com evidências de resposta ao medicamento ETI, quer seja em estudos clínicos, como em ensaios laboratoriais (*ex vivo* e *in vitro*). O recente reconhecimento pela ANVISA da indicação de ETI para pessoas com FC portadoras dessas variantes é um marco na historia da atuação dessa agência, e o desafio atual é expandir o acesso ao ETI no SUS para esses indivíduos, ampliando a equidade no acesso a esse tratamento transformador para uma proporção ainda maior de brasileiros com fibrose cística.

A despeito de todos esses avanços, seguimos na luta pelos 547 pacientes que não tem a variante F508del nem outras variantes elegíveis para tratamento com moduladores, sendo 451 deles portadores de 2 cópias de variantes *non-sense*. São casos de abordagem mais complexa, mas com potencial de resposta a estratégias de interferência na síntese do RNA mensageiro (fármacos com ação *readthrough*), terapias com RNA mensageiro ou edição / terapia gênica.

Referências

- Eur Respir J. 2024 Nov 14;64(5):2401146 – Estudo com dados do registro norte-americano após a expansão de indicação da FDA.
- Eur Respir J. 2023 May 5;61(5):2202437 – Estudo do programa compassivo francês para pacientes com variantes raras.
- Lancet Respir Med. 2024 Nov;12(11):888-900 – Avaliação prospectiva da eficácia do ETI em pacientes sem variantes previamente aprovadas.
- J Cyst Fibros. 2023;22(1):17–30 – Diretrizes da ECFS para tratamento com moduladores CFTR em variantes responsivas.
- J Cyst Fibros, 2024 Jun (23), S11. – Ensaio clinico de fase 3 sobre a eficácia do ETI em genótipos não-F508del
- Study U302: In Vitro Pharmacological Profiling of CFTR Mutations in FRT Cells Using Elexacaftor (ELX; VX-445), Tezacaftor (TEZ; VX-661), and Ivacaftor (IVA; VX-770): Effects on CFTR Processing and Trafficking and Cl- Transport.

Elaboração:

Dr. Luiz Vicente Ribeiro Ferreira da Silva Filho – Coordenador do REBRAFC
Eng. Emerson Galves Moretto – Programador LSI-TEC POLI USP

Revisão:

Dra. Elenara da Fonseca Andrade Procianoy – Presidente do GBEFC

Anexo 1:

As seguintes tabelas são sequenciais, com exclusão dos casos contemplados à medida em que os filtros vão sendo aplicados.

Tabela 1: total de casos cadastrados com os critérios acima:

	Casos
Idade 0 a <12 meses	284
Idade 1 a <2	174
Idade 2 a <6	682
Idade 6 a <12	1029
Idade 12+	2092
Total	4261

Tabela 2a: Pacientes sem resultado de genotipagem:

	Casos
Idade 0 a <12 meses	58
Idade 1 a <2	14
Idade 2 a <6	50
Idade 6 a <12	56
Idade 12+	84
Total	262

Tabela 2b: Pacientes com resultado de genotipagem:

	Casos
Idade 0 a <12 meses	226
Idade 1 a <2	160
Idade 2 a <6	632
Idade 6 a <12	973
Idade 12+	2008
Total	3999

Tabela 3: Pacientes com pelo menos 1 alelo F508del

	Casos
Idade 0 a <12 meses	149
Idade 1 a <2	126

Idade 2 a <6	457
Idade 6 a <12	700
Idade 12+	1304
Total	2736

Tabela 4: Pacientes sem alelo F508del (non-F / non-F)

	Casos
Idade 0 a <12 meses	60
Idade 1 a <2	26
Idade 2 a <6	161
Idade 6 a <12	246
Idade 12+	596
Total	1089

Tabela 5: Pacientes non-F com variante de gating ou R117H (elegíveis Ivacaftor)

	Casos
Idade 0 a <12 meses	2
Idade 1 a <2	1
Idade 2 a <6	11
Idade 6 a <12	25
Idade 12+	25
Total	64

Tabela 5a: detalhamento da frequência das variantes de gating ou R117H (elegíveis Ivacaftor)

Variante	Casos (todas as idades)
G1244E	1
G1349D	0
G178R	0
G551D	8
G551S	0
R117H	11
S1251N	1
S1255P	0
S549N	0
S549R	56

Tabela 6: restante de casos non-F

	Casos
Idade 0 a <12 meses	58
Idade 1 a <2	25

Idade 2 a <6	150
Idade 6 a <12	221
Idade 12+	571
Total	1025

Tabela 7: Pacientes non-F com variantes com dados de estudos clínicos (18 variantes)

	Casos
Idade 0 a <12 meses	12
Idade 1 a <2	4
Idade 2 a <6	25
Idade 6 a <12	46
Idade 12+	136
Total	223

Tabela 7a: detalhamento da frequência das variantes com dados de estudos clínicos

Variante	Casos (todas as idades)
2789+5G->A	26
3272-26A->G	55
3849+10kbC->T	13
A455E	0
D1152H	18
G85E	84
L1077P	5
L206W	20
L997F	9
M1101K	4
P5L	6
R1066H	10
R117C	5
R347H	6
R347P	1
S945L	2
T338I	0
V232D	22

Tabela 8: restante de casos non-F

	Casos
Idade 0 a <12 meses	46
Idade 1 a <2	21

Idade 2 a <6	125
Idade 6 a <12	175
Idade 12+	435
Total	802

Tabela 9: casos non-F responsivos a ETI (ensaios FRT e CFD-016 N≥3 - 20 variantes)

	Casos
Idade 0 a <12 meses	2
Idade 1 a <2	0
Idade 2 a <6	3
Idade 6 a <12	4
Idade 12+	22
Total	31

Tabela 9a: detalhamento da frequência das variantes de casos non-F responsivos a ETI (ensaios FRT e CFD-016 N≥3 - 20 variantes)

Variante	Casos
D1270N	1
F1052V	0
G1061R	0
G576A	10
I336K	2
I807M	0
L967S	5
P205S	22
P67L	0
Q98R	0
R352Q	0
R668C	10
R74W	1
R75Q	2
S341P	0
S492F	0
T1036N	0
V456A	0
Y1032C	0
Y563N	0

OBS: todos os casos com a variante R668C também tem identificação da variante G576A

Tabela 10: casos non-F responsivos a ETI (somente ensaios FRT - 132 variantes)

	Casos
Idade 0 a <12 meses	2
Idade 1 a <2	2
Idade 2 a <6	5
Idade 6 a <12	6
Idade 12+	20
Total	35

Lista de variantes responsivas somente em ensaios FRT - 132 variantes

Variante			
3141del9	G194R	Q1291R	V562I
546insCTA	G194V	Q237E	V754M
A1006E	G27R	Q237H	W1098C
A1067T	G314E	Q359R	W1282R
A120T	G463V	R1070Q	W361R
A234D	G480C	R1070W	Y1014C
A349V	G576A;R668C	R1162L	Y109N
A46D	G622D	R117G	Y161D
A554E	G628R	R117L	Y161S
D110E	G970D	R117P	
D110H	H1054D	R1283M	
D192G	H1085P	R1283S	
D443Y	H1085R	R170H	
D443Y;G576A;R668C	H1375P	R258G	
D579G	H139R	R31L	
D614G	H199Y	R334L	
D836Y	H939R	R334Q	
D924N	I1027T	R347L	
D979V	I1139V	R352W	
E116K	I1269N	R553Q	
E193K	I1366N	R74Q	
E403D	I148T	R74W;D1270N	
E474K	I175V	R74W;V201M	
E56K	I502T	R74W;V201M;D1270N	
E588V	I601F	R751L	
E60K	I618T	R792G	
E822K	I980K	R933G	
E92K	K1060T	S1159F	
F1016S	L1324P	S1159P	

F1074L	L1335P	S13F	
F1099L	L1480P	S364P	
F191V	L15P	S589N	
F311del	L165S	S737F	
F311L	L320V	S912L	
F508C	L346P	S977F	
F508C;S1251N	L453S	T1053I	
F575Y	M152V	V1153E	
G1069R	M265R	V1240G	
G1249R	M952I	V1293G	
G126D	M952T	V201M	
G178E	P574H	V456F	

Tabela 10a: detalhamento de frequência de casos com algumas variantes non-F responsivas a ETI (somente ensaios FRT - 132 variantes)

Variante	Casos
D836Y	0
F508C	3
I1027T	0
I148T	1
L320V	1
R1162L	0
R170H	0
T1053I	0
V562I	2
V754M	1

Tabela 11: restante de casos non-F

	Casos
Idade 0 a <12 meses	42
Idade 1 a <2	19
Idade 2 a <6	117
Idade 6 a <12	165
Idade 12+	395
Total	738

Tabela 12: casos non-F / com variantes intrônicas fora do site canônico de *splicing*

	Casos
Idade 0 a <12 meses	3
Idade 1 a <2	0
Idade 2 a <6	1
Idade 6 a <12	1
Idade 12+	13
Total	18

Tabela 12a: detalhamento da frequência de casos com as variantes intrônicas fora do site canônico de *splicing*

Variante	Casos
1341G->A	0
1898+3A->G	3
2752-26A->G	0
2789+2insA	3
296+28A->G	0
3041-15T>G	0
3600G->A	0
3849+40A->G	0
3849+4A->G	0
3850-3T->G	0
4005+2T->C	0
5T;TG12	17
5T;TG13	0
621+3A->G	1
711+3A->G	0
E831X	4

Tabela 13: restante de casos non-F

	Casos
Idade 0 a <12 meses	39
Idade 1 a <2	19
Idade 2 a <6	116
Idade 6 a <12	164
Idade 12+	382
Total	720

Tabela 14: casos non-F / variante N1303K

	Casos
Idade 0 a <12 meses	1
Idade 1 a <2	0
Idade 2 a <6	5
Idade 6 a <12	12
Idade 12+	22
Total	40

Tabela 15: restante de casos non-F

	Casos
Idade 0 a <12 meses	38
Idade 1 a <2	19
Idade 2 a <6	111
Idade 6 a <12	152
Idade 12+	360
Total	680

Tabela 16: casos non-F responsivas a ETI (futura lista TRI 74 – estudo U302)

	Casos
Idade 0 a <12 meses	1
Idade 1 a <2	0
Idade 2 a <6	5
Idade 6 a <12	4
Idade 12+	7
Total	17

Variantes responsivas a ETI - futura lista TRI 74 (estudo U302)

Variantes	
1507_1515del9	L333H
2183A>G	L441P
A1067P	L619S
A107G	M1137V
A309D	M150K
A62P	N1088D
C491R	N1303I
D1445N	N186K
D565G	N187K
D993Y	N418S
E116Q	P140S
E292K	P499A
F1107L	P750L
F200I	Q1313K
F587I	Q372H
G1047R	Q493R
G1123R	Q552P
G1247R	R1048G
G27E	R117C;G576A;R668C
G424S	R297Q
G480S	R31C
G551A	R516S
G970S	R555G
H620P	R709Q
H620Q	R75L
H939R;H949L	S1045Y
I105N	S108F
I125T	S1118F
I148N	S1235R
I331N	S549I
I506L	T1086I
I556V	T1246I
K162E	T1299I
K464E	T351I
L1011S	V392G
L137P	V603F
L333F	Y301C