

# **Nota técnica sobre o uso de Trikafta® em pessoas com fibrose cística portadoras de variantes genéticas raras no Brasil**



Fevereiro de 2026

## 1. Introdução

A fibrose cística (FC) é uma doença genética causada por alterações no gene *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), que levam à disfunção da proteína de mesmo nome (CFTR), que é o “canal de cloro”, resultando em alterações das secreções de diversos órgãos do corpo humano, com maior expressão nas manifestações de doença respiratória (bronquiectasias e doença pulmonar progressiva) e gastrintestinal (insuficiência do pâncreas e malabsorção de alimentos) (1).

Há mais de 2.000 variantes genéticas do gene *CFTR*. A variante F508del é a mais frequente no mundo, estando presente em 60-70% das pessoas com FC no Brasil, menos frequente quando comparado a países da América do Norte e Europa, por questões de origem da população e ondas migratórias (3).

As variantes são classificadas em seis grupos de acordo com o defeito funcional da proteína CFTR (1):

**Classe I:** Ausência da síntese proteica

**Classe II:** Falha no processamento/ maturação da proteína (ex. F508del)

**Classe III:** Defeitos de regulação e abertura do canal

**Classe IV:** Defeito na condutância do canal

**Classe V:** Redução da quantidade da proteína

**Classe VI:** Instabilidade da proteína na membrana celular

As classes I, II e III são consideradas mais graves, pois comprometem significativamente a passagem dos íons cloro. As classes IV, V e VI costumam resultar na presença de certa função residual da proteína, levando a fenótipos mais brandos em geral. O entendimento da classificação é fundamental para o direcionamento de terapias personalizadas, como os moduladores de CFTR, que buscam corrigir ou potencializar os defeitos das proteínas (1).

Historicamente, o tratamento de pessoas com FC era baseado unicamente na prevenção e controle das consequências da doença (evitar acúmulo de secreção e infecções respiratórias, usar suplementos nutricionais e repor as enzimas do pâncreas). Nos últimos 15 anos, o tratamento foi totalmente revolucionado com a descoberta de medicamentos - moduladores da CFTR - que agem diretamente na proteína afetada, corrigindo sua conformação e aumentando sua expressão e função nas células (1, 2). Um desses medicamentos, denominado Trikafta® (combinação de elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor), foi incorporado ao SUS no ano de 2024 e disponível para pessoas com FC com idade igual ou superior a seis anos e pelo menos uma cópia da variante genética F508del.

Há ainda um crescente número de informações científicas sobre os efeitos do medicamento Trikafta® nos indivíduos sem a variante F508del, com variantes genéticas menos frequentes, chamadas de ‘não-F’. Vale ressaltar que a bula do medicamento Trikafta® foi recentemente atualizada no Brasil (4), com a inclusão de mais de uma centena de outras variantes não-F responsivas ao tratamento, com base em dados clínicos ou experimentos com células (Tabela 1), ampliando o acesso a esse tratamento.

Como os números de pessoas com as variantes não-F é menor, há uma grande dificuldade em organizar ensaios clínicos tradicionais (randomizados, controlados) para esse grupo de indivíduos, e a estratégia escolhida em diversos países tem sido o teste clínico com o acompanhamento dos desfechos de eficácia para decidir se o tratamento deve ou não ser continuado. Nesse tipo de abordagem, pacientes da França tiveram a oportunidade de receber o medicamento Trikafta®(Kaftrio®) para avaliar se tinham resposta clínica e funcional, em dois estudos de vida real conduzidos por especialistas em FC e em concordância com o Ministério de Saúde francês (5, 6). Indivíduos com FC portadores de variantes não-F receberam o medicamento por 4 a 6 semanas e tiveram seus resultados avaliados por um comitê de três especialistas, levando em conta resposta clínica, exames de função pulmonar e teste do suor (5, 6). O medicamento foi mantido apenas para os indivíduos com resposta clínica e funcional, e interrompido nos indivíduos não-responsivos. Os dados resultantes desses estudos indicaram diversas variantes genéticas responsivas a Trikafta®, incluindo diversas variantes que não estavam listadas na bula norte-americana (5, 6).

Esse parece ser o **único caminho** para pessoas que têm variantes raras não-F no gene *CFTR*, que jamais serão contempladas num ensaio clínico com o medicamento, dado seu número reduzido. O resultado desses estudos influenciou a decisão recente da agência regulatória europeia de oportunizar o acesso ao medicamento para pessoas com FC com variantes potencialmente responsivas, como será detalhado adiante.

## 2. Situação regulatória no Brasil e pacientes elegíveis

No Brasil, o Trikafta® recebeu aprovação da Anvisa em bula para pessoas com FC **a partir de dois anos de idade, portadores de pelo menos uma cópia da variante F508del, ou com idade igual ou superior a seis anos com outras variantes raras do gene *CFTR* apresentadas na Tabela 1** (4). Segundo informações do Laboratório Farmacêutico Vertex, no ano corrente de 2026 será solicitada a ampliação do acesso do medicamento no SUS para contemplar todas as pessoas elegíveis no País, de acordo com a bula aprovada pela Anvisa.

## 3. Situação regulatória em outros países

O medicamento Trikafta® é aprovado pela agência norte-americana Food and Drug Administration (FDA) para uso em pessoas com FC com idade a partir de dois anos, portadores de **272 diferentes variantes** do gene *CFTR*, com base em resultados de estudos clínicos e de células modificadas (7).

A agência regulatória européia EMA (European Medicines Agency), levando em conta os resultados de ampliação da bula do Trikafta® nos EUA e também os dados dos estudos franceses de vida real, decidiu em fevereiro de 2025 pela ampliação do acesso ao medicamento para **todos os indivíduos com fibrose cística com idade a partir de dois anos, que tenham pelo menos uma cópia de variante diferente daquelas de classe I** (potencialmente responsável ao medicamento) (8, 9).

Seguindo as recomendações da EMA, a expansão de acesso foi também concedida aos pacientes do Reino Unido em julho de 2025, quando a agência NHS (National Health System) decidiu liberar o uso do medicamento para **todos os indivíduos com FC acima dos dois anos de idade com alguma variante diferente daquelas de classe I** (10).

**Tabela 1:** variantes incluídas na bula do Trikafta® no Brasil, como critério de elegibilidade ao uso do medicamento.

Tabela 8: Lista de mutações no gene <i>CFTR</i> que são responsivas a TRIKAFTA®				
3141del9	E193K	H939R	N1088D	R1070W
546insCTA	E292K	H939R;H949L	N1303I	R1162L
57;TG12	E403D	H1054D	N1303K	R1283M
57;TG13	E474K	H1085P	PSL	R1283S
296+28A→G	E588V	H1085K	P67L	S13F
621+3A→G	E822K	H1375P	P140S	S108F
711+3A→G	E831X	I105N	P205S	S341P
1341G→A	F191V	I125T	P499A	S364P
1507_151del9	F200I	I148N	P574H	S492F
1898+3A→G	F311del	I148T	P750L	S549I
2183A→G	F311L	I175V	Q98R	S549N
2752-26A→G	F508C	I331N	Q237E	S549R
2789+5G→A	F508C;S1251N	I336K	Q237H	S589N
2789+2insA	F508del	I502T	Q359R	S737F
3041-15T→G	F575Y	I506L	Q493R	S912L
3272-26A→G	F587I	I556V	Q552P	S945L
3600G→A	F1016S	I601F	Q129R	S977F
3849+4A→G	F1052V	I618T	Q1313K	S1045Y
3849+40A→G	F1074L	I807M	Q372H	S1118F
3849+10kbC→T	F1099L	I980K	R31C	S1159F
3850-3T→G	F1107L	I1027T	R31L	S1159P
4005+2T→C	G27E	I1139V	R74Q	S1251N
446D	G27R	I1269N	R74W	S1235R
A62P	G85E	I1366N	R74W;D1270N*	S1255P
A107G	G126D	K162E	R74W;V201M*	T338I
A120T	G178E	K464E	R74W;V201M;D1270N*	T351I
A234D	G178R	K1060T	R75L	T1036N
A309D	G194R	L15P	R75Q	T1053I
A349V	G194V	L137P	R117C	T1086I
4455E	G314E	L165S	R117C;G5764;R668C	T1246I
A554E	G424S	L206W	R117G	T1299I
A1006E	G463V	L320V	R117H	V201M
A1067P	G480C	L333F	R117L	V232D
A1067T	G480S	L333H	R117P	V392G
C491R	G551A	L346P	R170H	V456A
D110E	G551D	L441P	R258G	V456F
D110H	G551S	L453S	R297Q	V603F
D192G	G576A	L619S	R334L	V562I
D443Y	G970S	L967S	R334Q	V754M
D443Y;G576A; R668C*	G576A;R668C*	L997F	R347H	V1153E
D565G	G622D	L1011S	R347L	V1240G
D579G	G628R	L1077P	R347P	V1293G
D614G	G970D	L1324P	R352Q	W361R
D836Y	G1047R	L1335P	R352W	W1098C
D924N	G1061R	L1480P	R516S	W1282R
D979V	G1069R	M150K	R553Q	Y109N
D993Y	G1123R	M152V	R555G	Y161D
D1445N	G1244E	M265R	R668C	Y161S
D1152H	G1247R	M952L	R709Q	Y301C
D1270N	G1249R	M952T	R751L	Y563N
E56K	G1349D	M1101K	R792G	Y1014C
E60K	H139R	M1137V	R933G	Y1032C
E92K	H199Y	N186K	R1048G	
E116K	H620P	N187K	R1066H	
E116Q	H620Q	N418S	R1070Q	

\* Mutações complexas compostas, em que um único alelo do gene *CFTR* tem várias mutações; elas existem independentemente da presença de mutações no outro alelo.

#### 4. Fundamento fisiopatológico e mecanismo de ação do medicamento

A combinação elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Trikafta®) atua como modulador da proteína CFTR da seguinte forma: 1. os corretores (elexacaftor e tezacaftor) corrigem o defeito

básico da proteína, aumentam o processamento, transporte e expressão da proteína CFTR funcional na superfície celular; 2. o potenciador (ivacaftor) melhora a probabilidade de abertura do canal de cloreto, potencializando o fluxo do cloreto (ativando a função do canal). Esses mecanismos de ação tornam factível que a proteína CFTR com defeito de processamento, transporte ou abertura possam responder à terapia, o que justifica a abordagem de “theratyping” (classificação da variante com base em sua resposta ao modulador *in vitro* ou *ex vivo*) (11, 12).

## 5. Evidências para pessoas com variantes raras que não constam da bula atual do Trikafta®:

A variante R334W (c.1000C>T ou p.Arg334Trp) é uma variante de classe IV com repercussões variáveis, incluindo relatos de diagnóstico mais tardio, menor frequência de insuficiência pancreática e diferenças no padrão de infecções respiratórias quando comparada à F508del. No Brasil, essa variante é a quarta em frequência, estando presente em 296 alelos. Há estudos recentes demonstrando que essa variante tem sua função resgatada com o uso de moduladores da CFTR (13), e no estudo de vida real da França foram incluídos 14 indivíduos com a variante R334W (sem F508del) (5). A média da concentração de cloreto no suor caiu de 103 (91-105) mmol/L para 85 (66-91) mmol/L e a resposta de função pulmonar observada foi de aumento do valor médio do VEF1 de 67% (42-102%) para 83% (56-101%) após uso de Trikafta®(Kaftrio®). Foi descrito ainda ganho ponderal de cerca 4kg com o uso do modulador, além de melhora em aspectos de qualidade de vida, sintomas e exacerbações respiratórias. A variante foi classificada como responsiva ao medicamento (5).

A variante R1066C (c.3196C>T ou p.R1066C) é uma variante de classe II com repercussões graves, semelhantes às observadas com a variante F508del. No Brasil, essa variante é a oitava em frequência alélica, presente em 161 alelos. Há estudos ex vivo reportando resgate de função da proteína CFTR resultante dessa variante com uso de Trikafta®, com cerca de 50% de função após exposição (14) (estima-se que são necessários pelo menos 10% de atividade da proteína para fins de impacto clínico). Além disso, no estudo de vida real da França foram incluídos 8 indivíduos com essa variante (sem F508del), com demonstração de impacto clínico e funcional evidentes (queda da média da concentração de cloreto no suor de 102 (96-107) mmol/L para 60 (48-80) mmol/L e ganho de função pulmonar com aumento do valor médio do VEF1 de 63% (27-90%) para 75% (42-124%) após uso do medicamento (5).

## 6. Variantes não-F no Brasil

A frequência de variantes do gene *CFTR* em pessoas com FC no Brasil é descrita nos relatórios do Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC). Há mais de 300 variantes descritas em pessoas brasileiras com FC, mas a maioria delas em um número pequeno de indivíduos. Dados do relatório do ano de 2023 ([www.gbefc.org.br](http://www.gbefc.org.br)) mostram as 15 variantes de maior frequência, com sua elegibilidade para o uso de moduladores da proteína CFTR apresentada na Tabela 2.

**Tabela 2:** variantes do gene *CFTR* mais frequentes entre pessoas com FC no Brasil e sua elegibilidade para uso do medicamento Trikafta®.

Ranking	Variante	Número de alelos	% do total de alelos
1	F508del	5226	50,66
2	G542X	782	7,58
3	3120+1G->A	347	3,36
4	R334W	296	2,87
5	R1162X	248	2,4
6	G85E	200	1,94
7	S549R	165	1,6
8	R1066C	161	1,56
9	N1303K	137	1,33
10	S4X	134	1,3
11	3272-26A->G	125	1,21
12	Y1092X	112	1,09
13	5T	97	0,94
14	2184delA	92	0,89
15	P205S	86	0,83

**OBS:** cada indivíduo tem dois alelos no gene *CFTR*, não é possível saber o número exato de pessoas com cada uma dessas variantes ao analisar essa tabela.

**LEGENDA:**

- Elegível para Trikafta no SUS
- Não elegível para moduladores da proteína CFTR
- Elegível para Trikafta de acordo com estudos de vida real
- Elegível para Trikafta de acordo com a bula aprovada na Anvisa em março de 2025
- Elegível para Ivacaftor no SUS

Um documento trazendo números de pessoas potencialmente elegíveis ao tratamento com Trikafta® com variantes não-F foi publicado no ano passado no site do Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística (GBEFC), responsável pela organização e gestão do REBRAFC (15). Esse documento não contemplou as duas principais variantes de pessoas brasileiras não incluídas na bula do Trikafta (R334W e R1066C), cuja frequência é apresentada na Tabela 3.

**Tabela 3:** número de pessoas não-F (sem a variante F508del) com as variantes genéticas R334W e R1066C no gene CFTR. O total de casos é 199 pessoas (dois indivíduos têm a combinação de ambas as variantes).

	< 2 anos	2 a < 6 anos	6 a 12 anos	12 anos ou mais
R334W heterozigoto	2	5	18	92
R334W homozigoto	0	0	0	11
R1066C heterozigoto	3	8	14	38
R1066C homozigoto	0	2	6	2
<b>Total</b>	<b>5</b>	<b>15</b>	<b>38</b>	<b>143</b>

## 7. Posicionamento dos profissionais do GBEFC sobre o assunto:

O objetivo desta publicação é fornecer subsídios - fundamentados na medicina baseada em evidências - para decisões judiciais e Notas Técnicas do Núcleo de Assistência Técnica da Justiça – NATJUS, diante da complexidade do tema que abrange a cobertura de terapia moduladora (como Trikafta®) para pacientes com mutações que não constam explicitamente na bula. Neste cenário, constatamos divergências em algumas Notas Técnicas na interpretação das hipóteses nas quais uma “mutação rara” está ou não coberta com fundamento exclusivo em evidências *in vitro* ou estudos de vida real. Esperamos, portanto, agregar conhecimento e contribuir para tomada de decisão com suporte científico.

O medicamento Trikafta® já possui base regulatória internacional robusta para tratamento de fibrose cística em portadores de variante F508del e, de forma crescente, para centenas de variantes não-F508del com evidência de resposta à terapia (*in vitro* ou clínica). Para a regulação no Brasil, a recente atualização da bula junto à ANVISA já inclui pessoas mais jovens (a partir de 2 anos) e também com variantes raras com evidência de funcionalidade. Entretanto, ainda não inclui variantes mais raras com evidência de resposta em estudos funcionais ou clínicos (16), aspecto este que nos parece fundamental ser considerado em se tratando de situações ultra-raras, favorecendo abordagem mais ampla de acesso, como a proposta pela agência europeia e Reino Unido.

**Os especialistas do GBEFC estão alinhados à visão da agência europeia e Reino Unido:** para uma doença grave, de caráter progressivo e debilitante como a FC, a **ampliação de acesso com monitorização criteriosa de resposta tem base científica e clínica, é essencial e deve ser vista como um direito inegável de acesso à saúde para as pessoas brasileiras com FC**. Desse modo, consideramos que todo brasileiro com diagnóstico de fibrose cística e idade igual ou superior a dois anos, com pelo menos uma variante genética potencialmente responsiva a Trikafta® tenha acesso imediato ao medicamento, condicionado à avaliação da resposta ao tratamento por especialistas na área. Esse condicionamento do uso à avaliação da resposta ao tratamento significa que indivíduos não-responsivos devem ter o uso da medicação interrompido.

Essa abordagem mais ampla de acesso traz uma grande responsabilidade para os especialistas envolvidos, no sentido de avaliar a resposta clínica e funcional dos casos, usando desfechos bem determinados e objetivos. Novas evidências sobre variantes com potencial de resposta ao medicamento Trikafta® (bem como definição de variantes não responsivas) continuam surgindo (17, 18), reforçando a importância de abordagens baseadas em análises fundamentadas e individualizadas.

O cenário atual de atenção à FC no país é bem organizado e os pacientes são monitorizados de forma adequada, em sua maior parte nos Centros de Referência Especializada em FC. O GBEFC já atua de forma pioneira na produção contínua de conhecimento sobre diagnóstico e tratamento da FC no Brasil por meio do REBRAFC, e se coloca à disposição para apoiar o Ministério da Saúde nessa atividade de gestão de acesso para os casos raros fora de bula, provendo informações objetivas de resultados, aliviando a sobrecarga e auxiliando tecnicamente as decisões do sistema judicial brasileiro.

#### **SOBRE O GRUPO BRASILEIRO DE ESTUDOS DE FIBROSE CÍSTICA (GBEFC):**

O GBEFC é uma organização sem fins lucrativos composta por profissionais de saúde atuantes na área, criada em 05 de novembro de 2003. Entre as atividades do GBEFC, podemos citar a criação e manutenção do Registro Brasileiro de FC, realização de pesquisas, treinamento de pessoal e auxílio na implantação de Centros de tratamento da FC no país, além da realização de Congressos nacionais sobre a doença e atuação junto ao Ministério da Saúde para definições de protocolos nacionais de atenção à FC.

## **8. Referências Bibliográficas**

1. Grasemann H, Ratjen F. Cystic Fibrosis. *N Engl J Med.* 2023;389(18):1693-707.
2. Nichols DP, Paynter AC, Heltshe SL, Donaldson SH, Frederick CA, Freedman SD, et al. Clinical Effectiveness of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in People with Cystic Fibrosis: A Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;205(5):529-39.
3. da Silva Filho L, Marostica PJC, Athanazio RA, Reis FJC, Damaceno N, Paes AT, et al. Extensive CFTR sequencing through NGS in Brazilian individuals with cystic fibrosis: unravelling regional discrepancies in the country. *J Cyst Fibros.* 2021;20(3):473-84.
4. Bula do TRIKAFTA® com a atualização da indicação para mutações raras já está disponível no site da Anvisa [press release]. 2025.
5. Burgel PR, Sermet-Gaudelus I, Girodon E, Durieu I, Houdouin V, Audouisset C, et al. The expanded French compassionate programme for elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor use in people with cystic fibrosis without a F508del CFTR variant: a real-world study. *Lancet Respir Med.* 2024;12(11):888-900.
6. Burgel PR, Sermet-Gaudelus I, Durieu I, Kanaan R, Macey J, Grenet D, et al. The French compassionate programme of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis with advanced lung disease and no F508del CFTR variant. *Eur Respir J.* 2023;61(5).
7. CF Together. Trikafta now approved for 272 CFTR mutations in the US2024. Available from: <https://www.cftogether.org.au/cystic-fibrosis-au/posts/trikafta-approved-272-mutations-us#:~:text=This%20means%20Trikafta%20is%20now,mutations%20in%20the%20United%20States.>

8. European Medicines Agency. Combination cystic fibrosis medicines to treat patients with rare mutations. 2025.
9. Draai C, van der Woude HJ, Lexmond AJ, van den Hoorn T, Mol PGM, Leacy FP, et al. The European Medicines Agency's review of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor: extending its use to all people with cystic fibrosis aged 2 years and older who do not have two class I CFTR variants. *Eur Respir J.* 2026;67(1).
10. United Kingdom Health System (NHS). England commissioning statement arrangements for access to CFTR modulators of licensed and off-label use in patients with cystic fibrosis. 2025.
11. Bentur L, Pollak M. Trikafta-Extending Its Success to Less Common Mutations. *J Pers Med.* 2022;12(9).
12. Dreano E, Burgel PR, Hatton A, Bouazza N, Chevalier B, Macey J, et al. Therotyping cystic fibrosis patients to guide elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor out-of-label prescription. *Eur Respir J.* 2023;62(4).
13. Railean V, Rodrigues CS, Ramalho SS, Silva IAL, Bartosch J, Farinha CM, et al. Personalized medicine: Function of CFTR variant p.Arg334Trp is rescued by currently available CFTR modulators. *Front Mol Biosci.* 2023;10:1155705.
14. Pesce E, Tomati V, Capurro V, Lena M, Pastorino C, Astore M, et al. In silico, in vitro and ex vivo characterization of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator pathogenic variants localized in the fourth intracellular loop and their rescue by modulators. *Br J Pharmacol.* 2025;182(24):6063-80.
15. Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística (GBEFC). Caracterização Genética da População com Fibrose Cística no Brasil, de acordo com a Elegibilidade aos Moduladores CFTR (2025). Disponível em: [https://www.gbefc.org.br/ckfinder/userfiles/files/Caracterizacao\\_Genetica\\_FC\\_REBRAFC\\_Rev\\_jun25.pdf](https://www.gbefc.org.br/ckfinder/userfiles/files/Caracterizacao_Genetica_FC_REBRAFC_Rev_jun25.pdf).
16. Canan MGM, Sokoloski CS, Dalcin PTR, Oliveira RFJ, Ziegler B, Rached SZ et al. Effectiveness of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in people with cystic fibrosis carrying non-F508del variants in Brazil. *J Bras Pneumol* 2026, IN PRESS.
17. Burgel PR, Girodon E, Sharma N, Raynal C, Da Silva J, Sasorith S, et al. Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in people with cystic fibrosis harbouring two CFTR Class I variants: real-world data from the French compassionate programme. *EClinicalMedicine.* 2025;88:103476.
18. Castellani C, Mondejar-Lopez P, Van Goor F, Quon BS, Alghisi F, Fabrizzi B, et al. Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor for Cystic Fibrosis and Rare CFTR Variants: In Vitro Translation to a Phase 3, Double-Blind, Randomized, Placebo-controlled Trial and Real-World Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2026.




Luiz Vicente Ribeiro Ferreira da Silva Filho

Pediatra e Pneumologista Pediátrico

Professor Livre-docente do Departamento de Pediatria FMUSP

Coordenador Executivo do REBRAFC

Presidente do GBEFC - gestão 2026-27

Luciana Freitas Velloso Monte

Pediatra e Pneumologista Pediátrica

Coordenadora do Departamento de Pneumologia

Hospital da Criança José de Alencar – Brasília (DF)

Vice-presidente do GBEFC - gestão 2026-27