

# PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

---

## Uso de Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (Trikafta®) em Crianças de 2–5 anos e em Pessoas com Variantes Raras do Gene *CFTR* no Brasil

Em busca da equidade no acesso a terapias transformadoras  
no SUS



Maio de 2026

Esse documento foi produzido numa parceria entre o Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística, o Departamento de Pneumologia da Sociedade Brasileira de Pediatria e a Comissão de Fibrose Cística da Sociedade de Pneumologia e Tisiologia.

## 1. Contextualização clínica e epidemiológica

A fibrose cística (FC) é uma doença genética autossômica recessiva causada por variantes patogênicas no gene *CFTR* (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator). A disfunção da proteína CFTR compromete o transporte de cloreto e bicarbonato nas superfícies epiteliais, resultando em secreções espessas, inflamação crônica e dano progressivo a múltiplos órgãos, especialmente pulmões e pâncreas (1).

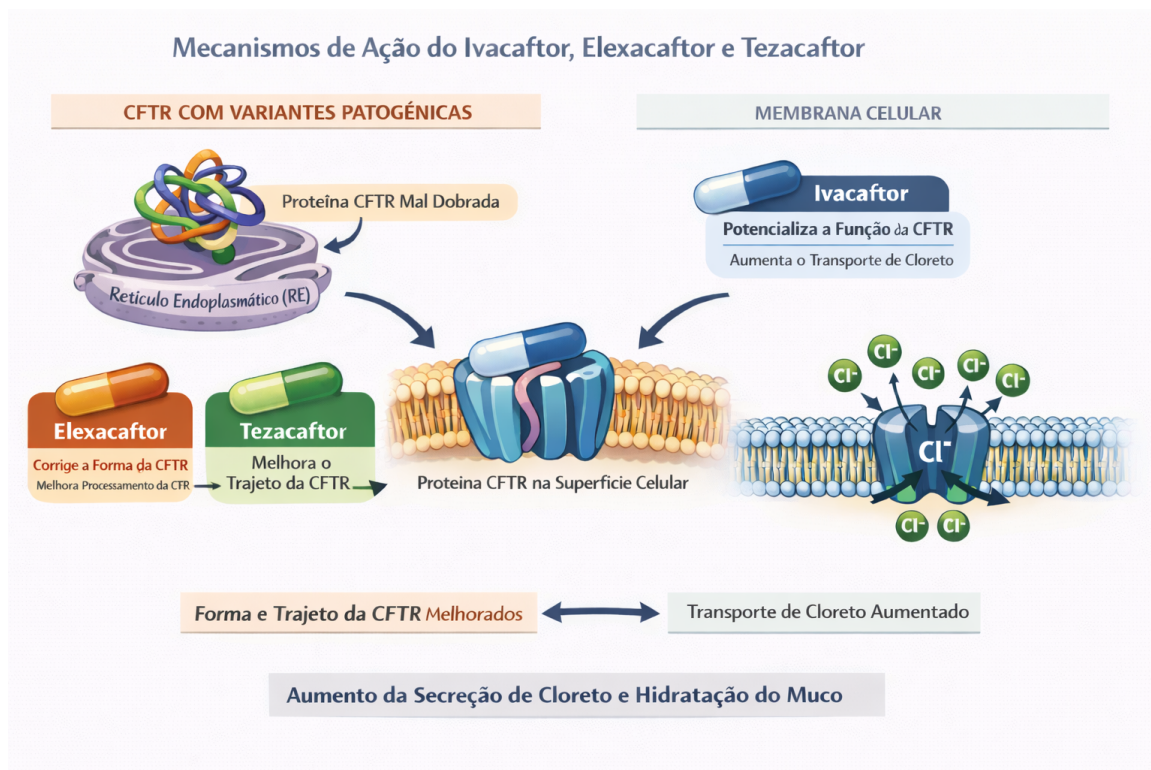
A FC apresenta elevada morbidade respiratória, necessidade frequente de hospitalizações e impacto significativo na expectativa de vida (2). No Brasil, até o ano 2023, a mediana de idade ao óbito dos indivíduos com FC esteve sempre abaixo dos 20 anos de idade (3). Nas últimas décadas, a expectativa de vida média aumentou substancialmente devido a avanços no tratamento, incluindo antibióticos inalatórios, fisioterapia respiratória intensiva e transplante pulmonar (4). Contudo, o desenvolvimento de terapias direcionadas ao defeito molecular da proteína CFTR representou a mudança terapêutica mais significativa na história da doença (5). São medicamentos capazes de impactar diretamente a fisiopatologia da doença, diferentemente das terapias tradicionais que tratavam apenas complicações.

Tanto os estudos clínicos pivotais (6, 7), como os posteriores resultados de estudos de vida real (8, 9) sobre o uso de moduladores da proteína CFTR em pessoas com FC, demonstraram enormes impactos em desfechos de saúde relevantes, transformando o cenário da patologia em todo o mundo. Inicialmente aprovados para pessoas com idade de 12 anos ou mais, tiveram a expansão da indicação para crianças na faixa etária entre 6–11 anos, diante de resultados de segurança e eficácia observados nos estudos clínicos (10). Também já existem evidências de vida real no Brasil que corroboram os achados dos estudos pivotais, demonstrando eficácia clínica, nutricional e funcional comparável, bem como perfil de segurança semelhante (9, 11, 12).

O Brasil incorporou o uso de moduladores da proteína CFTR para tratamento de pessoas com FC no Sistema Único de Saúde recentemente, e já existem evidências disponíveis de efeitos terapêuticos relevantes em aspectos fundamentais da saúde, como a função pulmonar, nutrição e frequência de tratamento intravenoso de exacerbações infecciosas (11, 12). No entanto, o acesso a esse tratamento no SUS ficou restrito a indivíduos com idade superior a seis anos, e com um número reduzido de variantes genéticas no gene *CFTR* (13). Esse documento traz evidências que suportam à ampliação do acesso pelas pessoas com FC a esses tratamentos, por meio da demonstração de que os indivíduos mais jovens necessitam dessa intervenção, bem como aqueles com variantes raras que também podem se beneficiar do acesso a esses medicamentos transformadores.

## 2. Mecanismo de ação da terapia tripla ELX/TEZ/IVA (ETI)

Elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor (ETI) atuam de forma complementar para restaurar a expressão e função da proteína CFTR. Elexacaftor e tezacaftor são corretores que melhoram o dobramento, o tráfego intracelular e a estabilidade da proteína CFTR mutante na membrana celular (14). Ivacaftor é um potenciador que aumenta a probabilidade de abertura do canal CFTR presente na membrana celular, com eficácia em pessoas com diversos tipos de variantes de regulação (*gating*) (15). A combinação dessas três moléculas permite restaurar de forma substancial a atividade do canal de cloreto em pessoas portadoras de diversas variantes no gene *CFTR*, mesmo naquelas que resultam em defeitos estruturais complexos (16).



**Figura 1:** mecanismos de ação dos moduladores Elexacaftor, Tezacaftor e Ivacaftor. Imagem gerada por inteligência artificial.

## 3. Evidências da necessidade de terapias mais efetivas em crianças de 2 a 6 anos

A FC tem manifestações desde o nascimento em grande parte das pessoas acometidas. Além do íleo meconial, que pode ocorrer já na vida intrauterina, cerca de 85% das pessoas com FC vão apresentar insuficiência pancreática, com manifestação usualmente já nos primeiros meses de vida (1). Além das consequências nutricionais e da carga terapêutica substancial que é consequência desse aspecto, pessoas com FC desenvolvem doença pulmonar precoce, a despeito de acompanhamento clínico rigoroso e das terapias disponíveis para controle dos sintomas (17). Estudo

nacional recente, avaliando quase 100 crianças diagnosticadas pela triagem neonatal e em acompanhamento regular em um Centro de Referência revelou alterações nos exames de tomografia de tórax de mais de 90% das crianças submetidas ao exame, numa idade média de apenas três anos (18). Dados do Registro Brasileiro de Fibrose Cística mostram que 60% dos indivíduos entre 6 e 17 anos de idade já demonstram algum grau de distúrbio na função pulmonar, indicando que abordagens mais precoces podem ser de grande importância nos desfechos clínicos e funcionais (3).

#### 4. Evidências de eficácia e segurança de ETI em crianças de 2 a 6 anos

A expansão da terapia para populações pediátricas baseia-se em estudos fase 3 que demonstraram segurança e eficácia em crianças. Nos países do hemisfério Norte, os estudos em crianças foram bastante conclusivos quanto à eficácia e segurança de ETI na faixa etária entre 6–11 anos (10). Foram descritos efeitos significantes nos níveis de cloreto no suor, na melhora do estado nutricional e no marcador mais sensível de função pulmonar para a faixa etária (*lung clearance index* – LCI). Esses efeitos foram observados não apenas no ensaio clínico original, mas também em estudos de extensão de 96 semanas de uso (19).

O estudo fase 3 aberto em crianças de 2–5 anos também demonstrou perfil de segurança favorável e redução média de aproximadamente 58 mmol/L no cloro no suor após 24 semanas de tratamento, além de redução significativa dos valores de LCI (20). Adicionalmente, os autores observaram sinais de que parte dos indivíduos demonstrou recuperação da função pancreática, evidenciando aumento nos níveis de elastase pancreática fecal, aspecto que indica o potencial de tratamentos precoces na redução da carga de tratamento desses indivíduos (20). Dados de estudos de vida real na faixa etária de 2 a 5 anos também demonstram eficácia significativa, com melhora de parâmetros nutricionais, função pulmonar, microbiologia e ocorrência de exacerbações pulmonares agudas, sem efeitos adversos relevantes que tenham resultado em descontinuação do tratamento (21). Para o cenário dos indivíduos brasileiros com FC, com acometimento mais precoce e grave da doença (3), o acesso a medicamentos transformadores como ETI pode resultar num efeito benéfico e ainda mais relevante do que o observado nos ensaios clínicos de países de alta renda.

#### 5. Evidências da necessidade de terapias mais efetivas em pessoas com variantes não-F508del

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 (22).

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). Importante frisar que as variantes genéticas menos frequentes, chamadas de 'não-F', também podem causar doença pulmonar grave e redução importante da qualidade e expectativa de vida. Boa parte dessas variantes podem resultar em defeitos potencialmente corrigíveis com o uso de ETI (14).

## **6. Evidências de eficácia e segurança de ETI em pessoas com variantes não-F508del**

Há um crescente número de informações científicas sobre os efeitos de ETI nos indivíduos com variantes não-F. No entanto, o menor número de pessoas com essas variantes traz grande dificuldade em organizar ensaios clínicos tradicionais (randomizados, controlados) para esse grupo de indivíduos. Nesse contexto, estudos laboratoriais com modelos de organoides intestinais (23), células FRT (*Fischer Rat Thyroid*) (24) ou brônquicas (*Bronchial Epitelial Cells*) (25, 26), bem como estudos de vida real (24, 27, 28), assumem uma grande importância. Em estudo recente, ensaios em células FRT demonstraram responsividade ao ETI em 84% dentre 620 variantes não-F (24). Nesse mesmo estudo, o emprego do medicamento em pessoas com variantes raras não-F, bem como a captura de dados de vida real do uso de ETI em indivíduos com essas características demonstraram melhora em desfechos como função pulmonar, teste do suor e qualidade de vida (24). Pois esse foi o entendimento da Anvisa ao aprovar a recente atualização da bula do medicamento Trikafta® 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. Vale ressaltar que não se espera eficácia de uso de ETI em portadores de variantes com ausência de síntese proteica (classe I).

**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
5T;TG12	E403D	H1054D	N1303K	R1283M
5T;TG13	E474K	H1085P	P5L	R1283S
296+28A→G	E588V	H1085R	P67L	S13F
621+3A→G	E822K	H1375P	P140S	S108F
711+3A→G	E831X	I105N	P205S	S341P
1341G→A	F191V	I125T	P499A	S364P
1507_1515del9	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	Q1291R	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	I139V	R74Q	S1251N
A46D	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
A455E	G314E	L165S	R117C;G576A;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	V734M
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	M952I	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.

No entanto, o cenário brasileiro ainda pode ser mais complexo, dada a frequência relativamente alta de variantes que ainda não foram incluídas na bula do medicamento, como a R334W e a R1066C (Tabela 2), para as quais também há evidências de resposta clínica em estudos de vida real (27, 28).

**Tabela 2:** variantes do gene *CFTR* mais frequentes entre pessoas com FC no Brasil e sua elegibilidade para uso do medicamento Trikafta® (3)

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 ETI no SUS (13)
- Não elegível para moduladores da proteína CFTR
- Elegível para ETI de acordo com estudos de vida real (27, 28)
- Elegível para ETI de acordo com a bula aprovada na Anvisa em março de 2025 (4)
- Elegível para Ivacaftor no SUS (13)

Diante de um cenário de uma grande diversidade de variantes genéticas ocorrendo em pequeno número de pessoas, a estratégia escolhida em diversos países tem sido o teste clínico com o acompanhamento dos desfechos de eficácia, a fim de decidir se o tratamento deve ou não ser continuado. Nesse tipo de abordagem, pacientes da França tiveram a oportunidade de receber o medicamento ETI 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 (27, 28). 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 (27, 28). 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 ETI, incluindo diversas variantes que não estavam listadas na bula norte-americana e as duas variantes citadas na Tabela 2 que não foram incluídas na bula brasileira também (27, 28).

O resultado desses estudos e na ampliação da bula norteamericana influenciaram a decisão da agência regulatória europeia EMA (European Medicines Agency), publicada em fevereiro de 2025, que decidiu 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 responsiva ao medicamento) (29). 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** (30).

O medicamento ETI 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). Estudo recente brasileiro demonstra efetividade e segurança de ETI para indivíduos com variantes não-F de forma clara e consistente (31).

Para a regulação no Brasil, a recente atualização da bula de Trikafta® junto à ANVISA já inclui pessoas mais jovens (a partir de 2 anos) e também com variantes raras com evidência de funcionalidade. **À luz das evidências científicas disponíveis e na perspectiva deste comitê** — que reflete o posicionamento convergente das três sociedades médicas envolvidas — **a aprovação pela CONITEC dessas novas indicações contempladas em bula é de caráter urgente e incontestável do ponto de vista médico**, e pode ser viabilizada com estratégias de negociação junto à indústria farmacêutica, para que as pessoas brasileiras com FC tenham equidade no acesso a esses tratamentos transformadores e sejam cidadãos saudáveis e produtivos.

## Referências bibliográficas:

1. Grasemann H, Ratjen F. Cystic Fibrosis. *N Engl J Med*. 2023;389(18):1693-707.
2. Santo AH, Silva-Filho L. Cystic fibrosis-related mortality trends in Brazil for the 1999-2017 period: a multiple-cause-of-death study. *J Bras Pneumol*. 2021;47(2):e20200166.
3. Grupo Brasileiro de Estudos em Fibrose Cística (GBEFC). Brazilian Cystic Fibrosis Registry Report 2023. 2026. Disponível em: [http://www.gbefc.org.br/ckfinder/userfiles/files/REBRAFC\\_2023.pdf](http://www.gbefc.org.br/ckfinder/userfiles/files/REBRAFC_2023.pdf)
4. Bell SC, Mall MA, Gutierrez H, Macek M, Madge S, Davies JC, et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. *Lancet Respir Med*. 2020;8(1):65-124.
5. Regard L, Martin C, Da Silva J, Burgel PR. CFTR Modulators: Current Status and Evolving Knowledge. *Semin Respir Crit Care Med*. 2023;44(2):186-95.
6. Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, Van Braeckel E, Rowe SM, Tullis E, et al. Efficacy and safety of the elxacaftor 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(10212):1940-8.
7. Middleton PG, Mall MA, Drevinek P, Lands LC, McKone EF, Polineni D, et al. Elxacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med*. 2019;381(19):1809-19.

8. Sutharsan S, Dillenhoefer S, Welsner M, Stehling F, Brinkmann F, Burkhart M, et al. Impact of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on lung function, nutritional status, pulmonary exacerbation frequency and sweat chloride in people with cystic fibrosis: real-world evidence from the German CF Registry. *Lancet Reg Health Eur.* 2023;32:100690.
9. Salomao LZ, Athanzio RA, Rached SZ, Lopes-Pacheco M, Camargo M. A real-life study of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor therapy in people with cystic fibrosis in Brazil. *Pulmonology.* 2023;29(6):543-5.
10. Zemanick ET, Taylor-Cousar JL, Davies J, Gibson RL, Mall MA, McKone EF, et al. A Phase 3 Open-Label Study of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children 6 through 11 Years of Age with Cystic Fibrosis and at Least One F508del Allele. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203(12):1522-32.
11. Martins GDS, Rambo C, Spessatto G, Saab MM, Joao BHD, Fajardo AD, et al. Efficacy and safety of using Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in the treatment of children with cystic fibrosis: real-world evidence from Brazil. *J Pediatr (Rio J).* 2025;101(5):101420.
12. Grupo Brasileiro de Estudos em Fibrose Cística (GBEFC). Relatório nacional de monitoramento dos moduladores de CFTR no SUS. 2026. Disponível em: [http://www.gbefc.org.br/ckfinder/userfiles/files/Relato%CC%81rio\\_Monitoramento\\_Uso%20de%20Moduladores%20da%20proteina%20CFTR.pdf](http://www.gbefc.org.br/ckfinder/userfiles/files/Relato%CC%81rio_Monitoramento_Uso%20de%20Moduladores%20da%20proteina%20CFTR.pdf)
13. CONITEC. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Fibrose Cística. 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/f/fibrose-cistica>
14. Amaral MD. How to determine the mechanism of action of CFTR modulator compounds: A gateway to theranostics. *Eur J Med Chem.* 2021;210:112989.
15. Yu H, Burton B, Huang CJ, Worley J, Cao D, Johnson Jr JP, et al. Ivacaftor potentiation of multiple CFTR channels with gating mutations. *Journal of Cystic Fibrosis.* 2012;11(3):237-45.
16. Burgel PR, Sermet-Gaudelus I, Girodon E, Kanaan R, Le Bihan J, Remus N, et al. Gathering real-world compassionate data to expand eligibility for elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis with N1303K or other rare CFTR variants: a viewpoint. *Eur Respir J.* 2024;63(1).
17. Grasemann H, Ratjen F. Early lung disease in cystic fibrosis. *Lancet Respir Med.* 2013;1(2):148-57.
18. Amoras AS, Muñoz TAS, Melo LC, Tanaka SOT, Eller MN, Rodrigues JC, et al. Early Structural Lung Changes in Young Children with Cystic Fibrosis: A Call to Action. *Respiratory Research and Clinical Practice.* 2026; aceito para publicação.
19. Mall MA, Wainwright CE, Legg J, Chilvers M, Gartner S, Dittrich AM, et al. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in children aged  $\geq 6$  years with cystic fibrosis heterozygous for F508del and a minimal function mutation: results from a 96-week open-label extension study. *Eur Respir J.* 2025;66(1).
20. Goralski JL, Hoppe JE, Mall MA, McColley SA, McKone E, Ramsey B, et al. Phase 3 Open-Label Clinical Trial of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children Aged 2 Through 5 Years with Cystic Fibrosis and at Least One F508del Allele. *Am J Respir Crit Care Med.* 2023;208:59-67.
21. Dagan A, Hadhud M, Efrati O, Cahanovitch SS, Prais D, Gur M, et al. Real-World Impact of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Israeli Children Aged 2-6 With Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2026;61(2):e71523.
22. da Silva Filho L, Marostica PJC, Athanzio RA, Reis FJC, Damasceno 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.
23. Dekkers JF, Berkers G, Kruisselbrink E, Vonk A, de Jonge HR, Janssens HM, et al. Characterizing responses to CFTR-modulating drugs using rectal organoids derived from subjects with cystic fibrosis. *Sci Transl Med.* 2016;8(344):344ra84-ra84.
24. 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. *Am J Respir Crit Care Med.* 2026.
25. Van Goor F, Hadida S, Grootenhuis PD, Burton B, Cao D, Neuberger T, et al. Rescue of CF airway epithelial cell function in vitro by a CFTR potentiator, VX-770. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(44):18825-30.
26. Demchenko A, Kondrateva E, Tabakov V, Efremova A, Salikhova D, Bukharova T, et al. Airway and Lung Organoids from Human-Induced Pluripotent Stem Cells Can Be Used to Assess CFTR Conductance. *Int J Mol Sci.* 2023;24(7).

27. Burgel PR, Sermet-Gaudelus I, Girodon E, Durieu I, Houdouin V, Audousset 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.
28. 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).
29. Draï 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).
30. System UNH. England commissioning statement arrangements for access to CFTR modulators of licensed and off-label use in patients with cystic fibrosis. 2025.
31. Canan MGM, Sokolowski 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.

Documento assinado digitalmente  
**gov.br** LUIZ VICENTE RIBEIRO FERREIRA DA SILVA FILHO  
Data: 09/04/2026 13:04:50-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Luiz Vicente Ribeiro Ferreira da Silva Filho  
Pediatria e Pneumologista Pediátrico  
Professor Livre-docente do Departamento de  
Pediatria FMUSP  
Coordenador Executivo do REBRAFC  
Presidente do GBEFC - gestão 2026-27



Documento assinado digitalmente  
**gov.br** DEBORA CARLA CHONG E SILVA  
Data: 05/04/2026 20:04:36-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Débora Carla Chong e Silva  
Pediatria e Pneumologista Pediátrica  
Professora Associada de Pediatria da  
Universidade Federal do Paraná - UFPR  
Presidente do Departamento Científico de  
Pneumologia da Sociedade Brasileira de Pediatria



Documento assinado digitalmente  
**gov.br** SAMIA ZAHÍ RACHED  
Data: 08/04/2026 19:36:29-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Samia Zahi Rached  
Médica Pneumologista  
Coordenadora do Centro de referência em  
Fibrose Cística - adulto do InCor/HC – FMUSP  
Coordenadora da Comissão de Fibrose Cística e  
Bronquiectasias da Sociedade Brasileira de  
Pneumologia e Tisiologia

