

DIREITO À SAÚDE NO BRASIL E O DESAFIO DA DEMANDA POR TERAPIAS GÊNICAS DE ALTÍSSIMO CUSTO: UM ESTUDO DE CASO COM ONASEMNOGENO ABEPARVOVEQUE (ZOLGENSMA®)

Thalita Pereira Mendes¹
Fernanda Cristina Ferrari²

professorafernandaferrari@gmail.com

ÁREA DO CONHECIMENTO: Ciências da Saúde

RESUMO

A terapia gênica é uma abordagem inovadora que visa corrigir doenças genéticas graves por meio da substituição ou reparação de genes. No entanto, terapias gênicas como o Zolgensma® apresentam um custo extremamente elevado, o que representa um desafio significativo para o sistema de saúde brasileiro. O artigo discute os aspectos jurídicos e éticos relacionados ao acesso a essas terapias, bem como a responsabilidade do Estado em fornecer tratamentos de alto custo aos cidadãos. Nesse contexto, o artigo destaca as limitações do sistema de saúde brasileiro para lidar com a demanda por terapias gênicas de altíssimo custo, incluindo questões relacionadas à disponibilidade de recursos, à capacidade de produção nacional e aos processos regulatórios e analisa as decisões dos tribunais brasileiros envolvendo pedidos de fornecimento do Zolgensma® a pacientes com atrofia muscular espinhal (AME), uma doença genética rara e grave. Em suma, o artigo ressalta a importância de garantir o direito à saúde no contexto das terapias gênicas de altíssimo custo no Brasil, e aponta para a necessidade de um debate amplo e a busca por soluções que possibilitem o acesso equitativo a essas inovações terapêuticas para os pacientes que delas necessitam.

PALAVRAS-CHAVE: atrofia muscular espinhal, onasemnogeno abeparboveque, saúde baseada em valor, terapia avançada.

INTRODUÇÃO

A atrofia muscular espinhal (AME) é uma doença rara, com incidência aproximada de 1 em cada 10.000 nascimentos vivos, e é a maior causa genética de mortalidade infantil. O tratamento consiste em medicamentos e terapias de suporte, mas ainda não há cura e é fundamental que o tratamento seja iniciado o mais breve

¹ Acadêmica do curso de Farmácia do Centro Universitário Vértice – UNIVÉRTIX, Matipó-MG.

² Farmacêutica, Mestre e Doutora em Ciências Farmacêuticas (UFOP). Professora dos cursos de Farmácia, Enfermagem, Medicina, Medicina Veterinária e Odontologia do Centro Universitário Vértice – UNIVÉRTIX, Matipó-MG.

possível para melhor controle da progressão dos sintomas, pois sem a proteína SMN, os neurônios motores morrem e não são regenerados. Na AME tipo I, que corresponde a cerca de 60% dos casos e é geralmente fatal até os 2 anos de idade, 90% dos neurônios motores são perdidos até os 6 meses (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014; INAME, 2019; CURESMA, 2021).

Em fevereiro de 2020, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) publicou a RDC nº 338/2020, marco regulatório para o registro de produto de terapia avançada no Brasil, definindo terapia avançada como categoria especial de medicamentos novos que compreendem os produtos de terapia celular avançada, de engenharia tecidual e de terapia gênica; e terapia gênica como produto biológico cujo componente ativo contenha ou consista em ácido nucleico recombinante, podendo ter o objetivo de regular, reparar, substituir, adicionar ou deletar uma sequência genética e/ou modificar a expressão de um gene, com vistas a resultado terapêutico, preventivo ou de diagnóstico. Este passo foi fundamental para possibilitar o registro de novas tecnologias produtos de terapias avançadas, como o Zolgensma®, para tratamento da AME (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020; ANVISA, 2020).

O preço dos medicamentos é apenas uma fração do custo do tratamento, que vem aumentando como um todo. E, se por um lado, as terapias geram melhores benefícios para os pacientes, por outro, há um sistema de saúde com modelo de remuneração que torna insustentável a incorporação de terapias de altíssimo custo. Muitas vezes estes pacientes buscam por meios judiciais o acesso ao tratamento. A judicialização tornou-se muito popular, com aumento significativo no número de ações a partir de 2009. Com a atual conjuntura, a saúde baseada em valor com os pagamentos por performance, ganham destaque por se mostrarem como uma possibilidade de modernização do financiamento e geração de valor a todos os atores do setor (CONSELHO NACIONAL DE JUSTIÇA, 2020).

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A AME é uma doença neuromuscular caracterizada por fraqueza e atrofia muscular progressiva, resultante do acometimento de células no corno anterior da medula espinhal e nos núcleos motores do tronco cerebral (PRIOR; LEACH;

FINANGER, 2020). É uma patologia autossômica recessiva do neurônio motor, provocada por uma deleção homozigótica do gene do neurônio motor de sobrevivência (SMN1) no cromossomo 5q13 (MERCURI *et al.*, 2018). O início dos sintomas pode ocorrer desde antes do nascimento até a vida adulta e inclui variados fenótipos (PRIOR; LEACH; FINANGER, 2020). Em 1992, na Reunião Internacional do Consórcio de AME, além da publicação dos critérios diagnósticos, foi apresentada uma classificação que considerava a idade de início dos sintomas e o curso da doença, incluindo o desenvolvimento motor e a idade de morte para os tipos I, II e III (MUNSAT; DAVIES, 1992). Devido às limitações para definir precisamente as idades de início e morte em combinação com os marcos motores, um sistema de classificação modificado, baseado principalmente no melhor marco motor alcançado foi sugerido: tipo I) Incapazes de sentar; tipo II) Capazes de sentar, mas não andar; tipo III) Capaz de andar – subtipo a) Início antes de 3 anos e subtipo b) Início 3-30 anos; tipo IV) Início após 30 anos (ZERRES *et al.*, 1997; ZERRES; RUDNIK-SCHÖNEBORN, 1995).

O Direito à Saúde no Brasil é garantido pela Constituição de 1988, que assegura o acesso universal e igualitário aos serviços de saúde, visando à promoção, proteção e recuperação da saúde da população. No entanto, o sistema de saúde enfrenta desafios significativos, especialmente no contexto de terapias genéticas de altíssimo custo, como o tratamento com Onasemnogene abeparvoveque (Zolgensma®). Onasemnogene abeparvoveque é uma terapia gênica inovadora para o tratamento da atrofia muscular espinhal (AME), uma doença genética rara e devastadora que afeta o sistema nervoso e causa fraqueza muscular progressiva. Embora a terapia tenha se mostrado altamente eficaz em ensaios clínicos, seu custo é extremamente elevado, dificultando o acesso dos pacientes ao tratamento. O alto custo da terapia levanta questões éticas sobre a justiça distributiva, pois nem todos os pacientes poderiam ter acesso a esse tratamento devido às limitações orçamentárias do sistema e a incorporação do mesmo pelo Sistema Único de Saúde (SUS) em dezembro de 2022.

É fundamental também que o poder público e a sociedade civil trabalhem em conjunto para promover a conscientização sobre as doenças genéticas raras e a importância do tratamento adequado. Em suma, o direito à saúde no Brasil enfrenta

um desafio significativo com a demanda por terapias genéticas de altíssimo custo, como o Zolgensma®. A busca por soluções inovadoras, o diálogo entre os envolvidos e a conscientização sobre a importância do acesso a tratamentos adequados são fundamentais para garantir a saúde e a qualidade de vida dos pacientes com doenças genéticas raras.

METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa bibliográfica, desenvolvida com base em material já elaborado, constituído principalmente de artigos científicos. Para isto, utilizou-se de produções científicas que descreviam as características acerca do fenômeno investigado, ou seja, referente ao direito à saúde no Brasil e o desafio da demanda por terapias gênicas de altíssimo custo, destacando um estudo de caso com onasemnogeno abeparvoveque (Zolgensma®).

Dessa forma, o estudo foi realizado a partir de artigos publicados nos últimos 10 anos extraídos das bases de pesquisa *Google Scholar* (Google Acadêmico), *Scientific Electronic Library Online* (SciElo) e PubMed. Foram utilizados os seguintes descritores combinados pelo operador booleano “and” “atrofia muscular espinhal”, “onasemnogeno abeparvoveque”, “saúde baseada em valor”, “terapia avançada”. Os critérios de inclusão adotados foram: artigos disponíveis na íntegra e de forma gratuita, terem sido publicados nos últimos 10 anos e que se adequaram ao tema deste trabalho. Os critérios de exclusão foram: artigos indisponíveis gratuitamente e trabalhos que não se adequaram ao tema proposto.

Foram encontrados com base nos dados, 25 artigos correlacionados, sendo então selecionados 10 artigos para leitura completa, sendo excluído 1, pois não era adequado ao tema proposto. As produções científicas elegíveis foram lidas na íntegra e realizada a análise. Por fim, os dados foram sumarizados em textos, expondo a diversidade de assuntos em relação ao tema proposto.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

A Atrofia Muscular Espinhal (AME), CID 10 (Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde que é publicada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e visa padronizar a codificação de doenças e outros

problemas relacionados à saúde). É uma doença genética rara, degenerativa, que aflige as células nervosas que controlam a musculatura (sendo elas da medula espinhal), tanto quanto outras células existentes em todo o corpo, a AME especificamente interfere na capacidade que o corpo supostamente tem de fabricar uma proteína de suma importância para a sobrevivência e manutenção dos neurônios motores, que são responsáveis pela expressão de vida em sua forma mais simples (respirar, engolir, piscar e se mover). Dá-se pela alteração do gene presente no Survival Motor Neuron (SMN1); uma réplica quase perfeita dele, o SMN2, dita o quão grave é a doença. Via de regra, a sub determinação AME I é associada à uma ausência do gene SMN1, já o segundo subtipo (denominado AME II) tem essa ausência no gene cópia e uma conversão genica, enquanto o AME III tem a conversão em ambos os cromossomos dos dois genes (CHAYTOW, HUANG, GILINGWATER; FALLER, 2018).

Esta doença abrange o cenário clínico em diferentes âmbitos, variando de óbito na primeira infância, período que vai desde o nascimento até os 6 anos de idade, até uma história mais de acordo com a naturalidade, marcada por uma singela fraqueza muscular e sobrevida até a fase adulta. Sendo a maior causa de mortalidade infantil no âmbito genético, sua incidência aproxima-se de um caso a cada dez mil indivíduos nascidos vivos. Tendo isto em mente, torna-se lógico inferir que o discernimento e domínio de indicadores clínicos assume caráter de urgência, para que a equipe médica se antecipe à evolução, dimensionando de forma mais palpável a extensão de possíveis sequelas, sintomas e efeitos colaterais (SANTOS, 2021).

Devido à falta de critérios que estabeleçam claramente a definição de Medicamentos de Alto Custo, é estabelecido que se referem a medicamentos cujo custo atinge valores elevados, podendo alcançar valores como milhares de reais. Algumas drogas chegam a ter um preço de uma única dose equivalente a US\$ 2,1 milhões, cerca de R\$ 11 milhões de acordo com a cotação vigente em agosto de 2023. Um exemplo é o medicamento Zolgensma®, que ultrapassa todos os limites estabelecidos até então, reacendendo o debate sobre os preços excessivos praticados pela indústria farmacêutica (SZKLARZ; GARATTONI, 2021).

O Princípio constitucional da Dignidade da Pessoa Humana, de forma simplificada, se refere à garantia das necessidades essenciais de cada indivíduo. Tal princípio é um dos pilares do Estado Democrático de Direito; sendo um fundamento da República, como traz o artigo 1º, inciso III da CF: Art. 1º A República Federativa do Brasil, formada pela união indissolúvel dos Estados e Municípios e do Distrito Federal, constitui-se em Estado Democrático de Direito e tem como fundamentos: I - a soberania; II - a cidadania III - a dignidade da pessoa humana; IV - os valores sociais do trabalho e da livre iniciativa; V - o pluralismo político. Parágrafo único. Todo o poder emana do povo, que o exerce por meio de representantes eleitos ou diretamente, nos termos desta Constituição (BRASIL, 1988). Apesar da indústria farmacêutica não estar diretamente envolvida nos modelos de remuneração dos prestadores, sua participação é fundamental na demonstração de valor das terapias por ela desenvolvidas, tendo nesse sentido, oportunidade de estabelecer contratos de reembolso baseados em desfechos ao invés das já praticadas políticas de desconto por unidade vendida (ABICALAFFE e SCHAFER, 2020).

Passa-se ao estudo de caso acerca da existência, ou não, de responsabilidade estatal no fornecimento do medicamento mais caro do mundo, chamado Zolgensma®, que tem por objetivo o tratamento de atrofia muscular espinhal (AME) tipo 1 em crianças menores de dois anos de idade e teve seu registro autorizado pela Anvisa em agosto de 2020 (CNN, 2020). Uma vez que a agência reguladora regulamentou a medicação, um novo desfecho pôde ser observado nas demandas judiciais que tinham por objeto o fornecimento do Zolgensma® pelo Estado. Isso porque o registro na agência competente é um dos critérios determinados pelo Supremo Tribunal Federal (BRASIL) para a concessão de medicamentos na via judicial, conforme entendimento fixado, em repercussão geral, no Recurso Extraordinário nº 657.718 (BRASIL, 2012).

Não é possível determinar, precisamente, quantas demandas judiciais existem, atualmente, com pedido de fornecimento do Zolgensma®, tampouco em quantos casos já houve seu deferimento, pois, como são crianças que figuram no polo ativo da ação, os processos tramitam sob sigilo de justiça. No entanto, é possível realizar uma análise estatística que permita antever os efeitos do fornecimento dessa medicação consoante critérios de igualdade a todos os

brasileiros menores de dois anos de idade portadores da doença. Para isso, foi utilizado o levantamento de dados feito por Massuda et. al (2020) no sentido de que, conforme as estatísticas do número de pessoas que nascem no Brasil anualmente com o tipo 1 da doença, a garantia de acesso universal do Zolgensma® pelo SUS demandaria o dispêndio anual de R\$1,8 bilhões dos cofres públicos, considerando o preço atual unitário de aproximadamente R\$11 milhões do medicamento. Trata-se do montante correspondente a 10% do gasto anual de União, Estados e Municípios com toda a medicação incorporada pelo SUS. O hipotético gasto anual de R\$1,8 bilhões para a aquisição do Zolgensma® pelo SUS, dessa forma, representaria, aproximadamente, 1,5% da previsão orçamentária anual para a saúde.

Nesse contexto, entende-se a dificuldade do Estado em fornecer esse medicamento, pois, para garantir seu acesso igualitário a todos os portadores da AME tipo 1 menores de dois anos de idade, haveria um impacto nos cofres públicos capaz de inviabilizar prestações essenciais à satisfação das demais demandas de saúde de primeira necessidade já incorporadas no âmbito do SUS. Ressalta-se que conclusões como essa decorrem de uma análise argumentativa do intérprete, de modo que não há a possibilidade de serem fixados percentuais para avaliação da concessão ou negativa de um medicamento de alto custo pelo Estado. Embora a previsão de um rol com todos os remédios necessários à satisfação do núcleo essencial do direito à saúde e a respectiva demanda orçamentária para seu acesso igualitário fosse facilitar a tomada de decisão pelo magistrado, a criação constante de novos fármacos pela ciência, bem como a alteração dos valores de mercado por fatores como, por exemplo, o surgimento de novas tecnologias, as políticas tributárias e as oscilações de oferta e demanda tornam inviável a produção de uma lista hermética.

Dessa forma, apenas a partir do caso concreto será possível conhecer as situações fáticas e jurídicas a serem ponderadas pela aplicação da máxima da proporcionalidade. O Ministério da Saúde no dia 14 de dezembro de 2022, assinou o protocolo de intenções para elaboração do acordo de compartilhamento de risco no processo de incorporação do onasemnogeno abeparvoveque, o Zolgensma®. Esse é o mais recente medicamento incorporado ao Sistema Único de Saúde para tratamento da atrofia muscular espinhal (AME) do tipo 1.

Dessa forma, o Governo Federal lança uma nova política de incorporações de medicamentos, ampliando ainda mais o acesso e a disponibilização de novas tecnologias ao sistema público de saúde. É o primeiro acordo de acesso gerenciado que será feito o pagamento parcelado e pela performance, ou seja, pelo resultado da terapia. A fabricante só receberá as parcelas subsequentes após o primeiro ano da infusão se a criança atingir os marcos motores (ganho igual ou superior a 4 pontos na escala Chop-intend) e a manutenção deles ao final do quarto e quinto ano. O pagamento foi definido em cinco parcelas anuais, de 20% do valor cada, conforme os resultados esperados. A Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) definiu o preço do medicamento em R\$ 6,4 milhões e o valor proposto para a incorporação ao SUS foi de R\$ 5,7 milhões (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O direito à saúde no Brasil é fundamental, mas o acesso às terapias genéticas ultraclaras, como o Onasemnogeno abeparvovec, tem levado à judicialização e custos elevados. É necessário minimizar os impactos atuais e futuros, respeitando as normas de regulação e precificação. A responsabilidade social corporativa na área de registro sanitário e incorporação são cruciais. A regulação e precificação de medicamentos envolvem diversos aspectos sociais, científicos e econômicos. Nesse contexto, equilibrar a oferta de tratamentos inovadores com a sustentabilidade do sistema de saúde é essencial para garantir o bem-estar da população.

REFERÊNCIAS

ABICALAFFE, C.; SCHAFER, V. F. **Vamos falar sobre Saúde Baseada em Valor**. São Paulo, 15 jun. 2019. Disponível em: <https://www.youtube.com/watch?v=SqoG4DVPBHE>. Acesso em: 23 fev. 2023.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Anvisa). **Aprovado registro de produto de terapia gênica. 2020**. Brasília, 10 fev. 2020. Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/resultadodebusca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_stat_e=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=5989035&_101

_type=content&_101_groupId=219201&_101_url Title=aprovado-registro-de-produto-de-terapia-genica&inheritRedirect=true. Acesso em: 21 fev. 2023

BRASIL. [Constituição (1988)]. Constituição da República Federativa do Brasil de 1988. Brasília, 5 out. 1988. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Constituicao/Constituicao.htm. Acesso em: 23 fev. 2023.

BRASIL. **Recurso Extraordinário nº 657.718**. Brasília, 19 jun. 2012. Disponível em: <https://portal.stf.jus.br/processos/detalhe.asp?incidente=4143144>. Acesso em: 17 jul. 2023.

CHAYTOW, H. HUANG, Y. GILLINGWATER, T. H. FALLER, K. M. E. **The role of survival motor neuron protein (SMN) in protein homeostasis**. 2018. **National Library of Medicine**. Medline, 20, set. 2018. Disponível em: <https://repositorio.pucgoias.edu.br/jspui/bitstream/123456789/4759/1/MATHEUS%20ROSA%20DE%20SOUZA%20VALERIANO%20-%20C11.pdf>. Acesso em: 22 fev. 2023.

CNN BRASIL. **Anvisa autoriza registro do Zolgensma®, o medicamento mais caro do mundo**. São Paulo, 18 de agosto de 2020. Disponível em: <https://www.cnnbrasil.com.br/saude/2020/08/18/anvisa-autoriza-registro-do-Zolgensma-omedicamento-mais-carodo-mundo>. Acesso em: 23 fev. 2023.

Conselho Nacional de Justiça (CNJ). **Demandas judiciais relativas à saúde crescem 130% em dez anos**. São Paulo, 18, mar. 2019. Disponível em: <https://www.cnj.jus.br/demandas-judiciais-relativas-a-saude-crescem-130-em-dez-anos/> Acesso em: 22 fev. 2023.

CURE SMA. **Types of SMA**. Bethesda, 30 set. 2021. Disponível em: <https://www.curesma.org/typesof-sma/>. Acesso em: 20 fev. 2023.

INSTITUTO NACIONAL DE ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL (INAME). **Pipeline de medicamentos para AME**. Rio de Janeiro, 20 abr. 2019. Disponível em: <https://iname.org.br/tratamentos-da-ame/visao-geral/>. Acesso em: 20 fev. 2023.

MERCURI, E. *et al.* Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. **Neuromuscular Disorders**, Bethesda, 2018, v. 28, n. 2, p. 103–115, abr. 2018.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Ministério da Saúde assina protocolo para acordo inédito de incorporação do medicamento para AME**. Brasília, 12 dez. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/dezembro/ministerio-da-saude-assina-protocolo-para-acordo-inedito-de-incorporacao-do-medicamento-para-ame>. Acesso em: 24 fev. 2023.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Portaria nº 199, de 30 de janeiro de 2014**. Brasília, 30 jan. 2014. Disponível em: *Anais do FAVE – Fórum Acadêmico da Univértix, Matipó, setembro, 2023.*

https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199_30_01_2014.html.
Acesso em: 20 fev. 2023.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **RDC nº 338, de fevereiro de 2020**. Brasília, 15, fev. 2020. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-da-diretoria-colegiada-rdc-n-338-de20-de-fevereiro-de-2020-244803291>. Acesso em: 21 fev. 2023

MUNSAT, T. L.; DAVIES, K. E. International SMA Consortium Meeting. **Neuromuscular Disorders**, Boon, v. 2, n. 5–6, p. 423–428, jun. 1992.

PRIOR, T. W.; LEACH, M. E.; FINANGER, E. Spinal Muscular Atrophy. **GeneReviews**, Curitiba, 2020, v.8, n.7, p. 1–30, jul. 2020.

SANTOS, S. **Atrofia Muscular Espinhal: a principal causa genética de mortalidade infantil**. São Paulo, 15 mar. 2020. Disponível em: <https://repositorio.pucgoias.edu.br/jspui/bitstream/123456789/4759/1/MATHEUS%20ROSA%20DE%20SOUZA%20VALERIANO%20-%20C11.pdf>. Acesso em: 22 fev. 2023.

SZKLARZ, E.; GARATTONI, B. **O remédio mais caro do mundo**. 15 jan, 2021. Disponível em: <https://repositorio.pucgoias.edu.br/jspui/bitstream/123456789/4759/1/MATHEUS%20ROSA%20DE%20SOUZA%20VALERIANO%20-%20C11.pdf>. Acesso em: 23 fev. 2023.

ZERRES, K. *et al.* A collaborative study on the natural history of childhood and juvenile onset proximal spinal muscular atrophy (type II and III SMA): 569 patients. **Journal of the Neurological Sciences**, Bethesda, v. 146, n. 1, p. 67–72, mar. 1997.

ZERRES, K.; RUDNIK-SCHÖNEBORN, S. Natural History in Proximal Spinal Muscular Atrophy. **Neurology**, Bethesda, v. 52, n. 1, p. 318–523, mai. 1995.