



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA - UnB
FACULDADE DE CEILÂNDIA - FCE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA**

ELLEN LORRANY XIMENES TEIXEIRA

**COMPARAÇÃO DO PERFIL DE CRIANÇAS COM ATROFIA MUSCULAR
ESPINHAL: ENSAIOS CLÍNICOS E ESTUDO PILOTO DE PACIENTES QUE
SOLICITARAM ONASEMNOGENO ABEPARVOVEQUE POR VIA JUDICIAL**

**BRASÍLIA - DF
2023**

ELLEN LORRANY XIMENES TEIXEIRA

**COMPARAÇÃO DO PERFIL DE CRIANÇAS COM ATROFIA MUSCULAR
ESPINHAL: ENSAIOS CLÍNICOS E ESTUDO PILOTO DE PACIENTES QUE
SOLICITARAM ONASEMNOGENO ABEPARVOQUE POR VIA JUDICIAL**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
como requisito parcial para obtenção do grau
de Bacharel em Farmácia, na Universidade de
Brasília, Faculdade de Ceilândia.

Orientadora: Dayani Galato

Coorientadora: Ana Katheryne Miranda Kretzschmar

BRASÍLIA - DF

2023

**Ficha catalográfica elaborada automaticamente,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)**

TT266c Teixeira, Ellen Lorrany Ximenes
COMPARAÇÃO DO PERFIL DE CRIANÇAS COM ATROFIA MUSCULAR
ESPINHAL: ENSAIOS CLÍNICOS E ESTUDO PILOTO DE PACIENTES QUE
SOLICITARAM ONASEMNOGENO ABEPARVOVEQUE POR VIA JUDICIAL /
Ellen Lorrany Ximenes Teixeira; orientador Dayani Galato;
co-orientador Ana Katheryne Miranda Kretzschmar. --
Brasilia, 2023.
47 p.

Monografia (Graduação - Farmácia) -- Universidade de
Brasilia, 2023.

1. atrofia muscular espinhal. 2. onasemnogeno
abeparvoveque. 3. pacientes. I. Galato, Dayani , orient.
II. Kretzschmar, Ana Katheryne Miranda, co-orient. III.
Título.

ELLEN LORRANY XIMENES TEIXEIRA

**COMPARAÇÃO DO PERFIL DE CRIANÇAS COM ATROFIA MUSCULAR
ESPINHAL: ENSAIOS CLÍNICOS E ESTUDO PILOTO DE PACIENTES QUE
SOLICITARAM ONASEMNOGENO ABEPARVOQUE POR VIA JUDICIAL**

BANCA EXAMINADORA

Orientadora: Prof.^a Dr^a. Dayani Galato
Faculdade de Ceilândia - Universidade de Brasília-UnB
Orientadora

Ana Katheryne Miranda Kretzschmar
Coorientadora

Pollyanna Teresa Cirilo Gomes
Tecnologista da Carreira de Desenvolvimento Tecnológico -
Ministério da Saúde

Marta Souto Maior
Tecnologista no Ministério da Saúde

BRASÍLIA - DF

2023

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus, que sempre esteve e está presente em cada detalhe da minha vida.

Aos meus familiares e amigos, agradeço a imensa torcida em todos os momentos da minha trajetória, por todo amor, carinho e compreensão. Aos meus pais, Gleice e Flávio, por apoiarem as minhas escolhas e me concederem todo o suporte necessário para que eu finalizasse essa graduação, palavras não expressam o quanto sou grata a vocês.

Aos colegas de jornada da universidade, por todos os momentos que passamos juntos, incentivos e encorajamentos.

Meus mais profundos agradecimentos à minha orientadora, Dayani Galato. Por todo suporte prestado, disponibilidade em cada reunião, por me tranquilizar, pela paciência e dedicação durante a escrita deste trabalho. Foi uma honra ser sua aluna e orientanda.

À minha co-orientadora Ana Katheryne, obrigada pela assistência e paciência que teve comigo durante esses meses.

Agradeço à Universidade de Brasília/FCE que foi minha segunda casa durante esses seis anos. Obrigada pelo ensino de qualidade que me foi proporcionado e por todas as experiências que vivenciei.

A minha banca, Pollyana Gomes e Marta Souto, por se dispor a participar desse momento especial junto comigo.

Por fim, agradeço a cada um que participou e contribuiu para a minha formação.

A todos vocês meu muito obrigada!

RESUMO

Objetivo: comparar o perfil das crianças com Atrofia Muscular Espinal (AME) incluídas em ensaios clínicos registrados junto à base *Clinical Trials* e que judicializaram o medicamento onasemnogeno abeparvoveque contra ao Ministério da Saúde brasileiro. **Métodos:** trata-se de um estudo dividido em duas partes: a primeira é uma revisão dos ensaios clínicos de aplicação do onasemnogeno abeparvoveque para o tratamento de AME e a segunda de um estudo piloto de pacientes com processos judiciais impetrados contra o Ministério da Saúde com solicitação de onasemnogeno abeparvoveque para tratamento de AME. **Resultados:** foram incluídos cinco estudos na primeira parte e 13 crianças na segunda parte. Entre os achados dos ensaios clínicos, destaca-se o número pequeno de participantes. A maior parte eram crianças de até 6 meses de idade com diagnóstico de AME, majoritariamente do tipo 1. Em grande parte dos estudos identificados, não foram incluídas crianças com tratamentos anteriores ou mesmo com necessidade de suporte ventilatório e nutricional integral. Todos os ensaios clínicos identificados relataram desfechos voltados à segurança, ou seja, eventos adversos. Os achados de eficácia do medicamento foram escassos e nem sempre as conclusões ou resultados dos estudos identificados responderam os objetivos apresentados. Já em relação ao estudo piloto, observou-se que a maioria das crianças apresentavam idade superior a seis meses na solicitação de fornecimento por via judicial. Percebe-se que algumas crianças possuem limitações ventilatórias e nutricionais e maior parte foi exposta a tratamentos anteriores (nusinersena ou risdiplam). **Conclusão:** os ensaios clínicos envolveram de uma maneira geral crianças mais jovens e com menos comprometimentos relacionados a AME do que as crianças que judicializaram para conseguir o acesso ao medicamento no Brasil. Sugere-se que sejam realizadas coortes, tal como aquela que vem sendo desenvolvida pela Universidade Federal da Bahia com as crianças que receberam o medicamento no Brasil para avaliar resultados de efetividade e segurança do mundo real, de forma que o custo efetividade desta intervenção possa ser melhor compreendido

Palavras-chave: atrofia muscular espinhal; onasemnogeno abeparvoveque; pacientes.

ABSTRACT

Objective: to compare the profile of children with Spinal Muscular Atrophy (SMA) included in clinical trials registered in the *Clinical Trials* database and that litigate Brazilian Ministry of Health to purchase onasemnogene abeparvovec. **Methods:** this is a study divided into two parts: the first is a review of clinical trials of the application of onasemnogene abeparvovec for the treatment of AME and the second is a pilot study of patients with lawsuits filed against the Ministry of Health with request for onasemnogene abeparvovec for the treatment of SMA. **Results:** five studies were included in the first part and 13 children in the second part. Among the findings of clinical trials, the small number of participants stands out. Most were children aged up to 6 months with a diagnosis of SMA, mostly type 1. In most of the identified studies, children with previous treatments or even in need of full ventilatory and nutritional support were not included. All identified clinical trials reported safety-related outcomes, that is, adverse events. The drug's efficacy findings were scarce and the conclusions or results of the identified studies did not always respond to the presented objectives. In relation to the pilot study, it was observed that most children were older than six months when requesting provision through the court. It is noticed that some children have ventilatory and nutritional limitations and most were exposed to previous treatments (nusinersen or risdiplam). **Conclusion:** clinical trials generally involve younger children with less impairments related to SMA than children who went to court to obtain access to the medication in Brazil. It is suggested that cohorts be carried out, such as the one being developed by the Federal University of Bahia with children who received the drug in Brazil, to assess the results of follow-up and safety in the real world, so that the follow-up of this intervention can be better understood.

Keywords: spinal muscular atrophy; onasemnogene abeparvovec; patients.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Descrição dos tipos de Atrofia Muscular Espinhal (AME)	15
Figura 2. Mapa mental bula para paciente Zolgensma®, com informações sobre o medicamento e uso.....	17
Figura 3. Fluxograma dos métodos.....	22

LISTA DOS QUADROS

Quadro 1. Caracterização das crianças participantes e da intervenção dos estudos identificados no <i>Clinical Trials</i> sobre o uso do onasemnogeno abeparvoveque (AVXS-101) para o tratamento de Atrofia Muscular Espinhal.....	25
Quadro 2. Critérios de inclusão e exclusão das crianças participantes dos estudos identificados no <i>Clinical Trials</i> sobre o uso do onasemnogeno abeparvoveque (AVXS-101) para o tratamento de Atrofia Muscular Espinhal.....	26
Quadro 3. Eventos adversos descritos nos estudos identificados no <i>Clinical Trials</i> sobre o uso do onasemnogeno abeparvoveque (AVXS-101) para o tratamento de Atrofia Muscular Espinhal.....	31
Quadro 4. Conclusões dos estudos identificados no <i>Clinical Trials</i> sobre o uso do onasemnogeno abeparvoveque (AVXS-101) para o tratamento de Atrofia Muscular Espinhal.....	32

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características demográficas das crianças da amostra dos processos judiciais para o acesso de onasemnogeno abeparvoveque contra o Ministério da Saúde.....	34
Tabela 2. Características clínicas das crianças da amostra dos processos judiciais para acesso de onasemnogeno abeparvoveque contra o Ministério da Saúde	35
Tabela 3. Quantidade de frascos solicitados para tratamento da amostra dos processos judiciais para acesso de onasemnogeno abeparvoveque.....	35

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- ALT** - Alanina aminotransferase
- AME** - Atrofia Muscular Espinal
- Anti-AAV9** - Anti- Vírus Adeno Associado 9
- ANVISA** - Agência Nacional de Vigilância Sanitária
- AST** - Aspartato aminotransferase
- AVXS-101** - Onasemnogeno abeparvoveque
- CMAP** - Potencial de ação muscular composto
- EAs** - Eventos Adversos
- EIH** - Encefalopatia hipóxico-isquêmica
- ELISA** - *Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*
- F** - Feminino
- ITR** - Infecção do trato respiratório
- ITRS** - Infecção do trato respiratório superior
- ITRI** - Infecção do trato respiratório inferior
- ITU** - Infecção do trato urinário
- Kg** - Quilograma
- LAI** - Lei de Acesso à Informação
- LCR** - Líquido Cefalorraquidiano
- M** - Masculino
- MPVh** - Metapneumovírus humano
- Nº** - Número
- OMS** - Organização Mundial da Saúde
- RENAME** - Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
- SNM** - *Survival Neuron Motor*
- SMN1** - *Survival Neuron Motor 1*
- SMN2** - *Survival neuron motor 2*
- SUS** - Sistema Único de Saúde
- VSR** - Vírus sincicial respiratório
- Vg** - Genoma vetorial

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	13
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	15
2.1 Tipos de Atrofia Muscular Espinhal.....	15
2.2 Onasemnogeno abeparvoveque.....	16
2.3. Do direito à saúde.....	17
2. 4 Judicialização.....	18
4. OBJETIVOS.....	21
4.1 Objetivo geral.....	21
4.2 Objetivo específico.....	21
5. MÉTODOS.....	22
5.1 Tipo de estudo.....	22
5.1.1 Parte 1: revisão dos ensaios clínicos.....	23
5.1.2 Parte 2: estudo piloto.....	23
5.1.2.1 População e amostragem.....	23
5.1.2.2 Variáveis do estudo.....	24
5.1.2.3 Coleta de dados.....	24
5.1.2.4 Análise dos dados.....	24
5.1.2.5 Considerações éticas do estudo.....	24
6. RESULTADOS.....	25
6.1 Parte 1. Ensaios clínicos com o medicamento registrados no <i>Clinical Trials</i>	25
6.2 Parte 2: Estudo piloto das crianças que impetraram ações contra o Ministério da Saúde solicitando o medicamento Onasemnogeno abeparvoveque	34
7. DISCUSSÃO.....	36
8. CONCLUSÃO.....	40
9. REFERÊNCIAS.....	41

1. INTRODUÇÃO

A Atrofia Muscular Espinal (AME) é uma doença neuromuscular que afeta os neurônios motores responsáveis pelas funções musculares do corpo, como andar, respirar, engolir e falar. Acontece quando uma mutação genética no cromossomo 5q ocasiona a redução da produção da proteína *Survival Neuron Motor* (SNM). Os sintomas incluem perda progressiva dos movimentos, fraqueza muscular, paralisia e insuficiência respiratória (BRASIL, 2021, A).

Existem 5 tipos de AME 5q: 0, 1, 2, 3 e 4. Todos provocados por modificações nos mesmos genes. Os tipos divergem nos sintomas, idade de início e função motora máxima alcançada. Os mais graves são os tipos 0 e 1, e os mais comuns são os tipos 1, 2 e 3. (MERCURI *et al.*, 2018; US, 2020).

O diagnóstico da AME é baseado em testes genéticos moleculares. O teste genético para SNM1 / SNM2 é o primeiro exame para suspeita e altamente confiável (MERCURI *et al.*, 2018; BRASIL, 2022, A).

O tratamento global para AME é feito por medicamentos (se clinicamente indicado) e cuidados de suporte (físico, fonoaudiológico, ocupacional etc.), dependendo da condição clínica, do tipo da AME, e das necessidades específicas de cada paciente (INAME, 2022, A). Considerando quaisquer tipos de tratamento, é relevante que os pacientes com AME comecem o tratamento rapidamente após o diagnóstico. Em bebês com AME tipo 1, aproximadamente 90% dos neurônios motores morrem aos seis meses de idade. E uma vez que esses neurônios são perdidos, não podem ser regenerados (INAME, 2022, A). Ressalta-se que a AME não possui cura e os tratamentos existentes permitem apenas estabilizar a progressão da doença (BRASIL, 2022, B).

Atualmente existem três medicamentos registrados no Brasil voltados para o tratamento da AME: nusinersena (Spinraza®), risdiplam (Evrysdi®) e onasemnogeno abeparvoveque (Zolgensma®). Todos eles receberam recomendação de incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS). O nusinersena e risdiplam são disponibilizados no SUS apenas para o tratamento da AME tipos 1 e 2 e o onasemnogeno abeparvoveque obteve recomendação para a incorporação por parte da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) para tratamento da AME tipo 1 para crianças de até seis meses de idade (BRASIL, 2022, B). Diferente dos demais medicamentos que são administrados

continuamente, o Zolgensma® é uma terapia genética, de dose única, indicada aos pacientes que herdam uma mutação que afeta um gene conhecido como SMN1, e que são diagnosticados com SMA tipo 1 (o tipo mais grave) ou que têm até três cópias de outro gene chamado SNM2 (EMA, 2020).

A incorporação do onasemnogeno abeparvoveque no SUS foi publicada no Diário Oficial da União (DOU), por meio da Portaria SCTIE/MS nº 172, de 6 de dezembro de 2022 (BRASIL, 2022, C). O seu acesso será exclusivamente para o tratamento de pacientes até 6 meses de idade com AME tipo I que estejam fora de ventilação invasiva por 16 horas ou mais por dia, de acordo com protocolos e acordos de Compartilhamento de Risco e estabelecidos pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2022, B). Segundo a Agência Brasil (2020), o tratamento é um dos tratamentos mais caros do mundo, sendo estimado em vários milhões de reais. De acordo com o Relatório da CONITEC, o preço proposto pelo fabricante para incorporação foi de R\$5.722.712,79 (equivalente a dose) (BRASIL, 2022, D).

Até o ano de 2022, o Ministério da Saúde apenas adquiria o medicamento para atendimento de demandas judiciais. Por se tratar de um medicamento caro, nota-se a importância de conhecer o seu perfil de distribuição. Nenhuma pesquisa até o momento avaliou a judicialização do onasemnogeno abeparvoveque, e portanto, acredita-se que o estudo em questão poderá contribuir com o gerenciamento das ações e políticas públicas de saúde.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Tipos de Atrofia Muscular Espinhal

A AME é caracterizada como uma doença degenerativa rara, com herança genética autossômica recessiva, que interfere na capacidade do corpo de produzir proteínas necessárias para a sobrevivência dos neurônios motores e atualmente não há cura (VALTENIR, 2022; INAME, 2022, B). Com tratamento adequado e ajuda multidisciplinar, o paciente tem uma perspectiva de vida melhor, onde os sintomas da doença diminuem e a melhora é significativa, mas a doença ainda não possui cura (SALES; SOLIANI; SANCHES, 2022).

Existem distintos tipos de AME, sendo determinados pelo número de cópias encontradas no gene SMN2, início dos sintomas e gravidade da doença. A AME é dividida em 5 tipos, sendo estes descritos na Figura 1.

Figura 1: Descrição dos tipos de Atrofia Muscular Espinhal (AME).



Fonte: Adaptado de: US, 2021; INAME, 2022, C; MERCURI *et al.*, 2018.

Não existe cura para a AME 5q, e atualmente existem três fármacos direcionados ao tratamento. No SUS, mesmo tendo sido recém incorporado um terceiro medicamento, estão disponíveis dois deles: nusinersena e o risdiplam, apenas para o tratamento da AME subtipos 1 e 2. O nusinersena se trata de uma injeção intratecal aplicada a cada 14 dias e uma vez a cada quatro meses na fase de manutenção, e o risdiplam, uma solução oral administrada diariamente (BRASIL,

2022, B).

2.2 *Onasemnogeno abeparvoveque*

Os pacientes com atrofia muscular espinhal têm um defeito em um gene conhecido como SMN1. O SMN1 é necessário para que o corpo produza uma proteína essencial para o funcionamento normal dos nervos que controlam o movimento muscular. A substância ativa onasemnogeno abeparvoveque contém uma cópia funcional desse gene, que após ser injetado, entrega os genes apropriados para produzir proteína suficiente, restaurando a função nervosa (EMA, 2020). O Onasemnogeno abeparvoveque é um dos medicamentos mais caros do mundo e grande parte da população mundial não pode pagar por ele, criando uma barreira ao tratamento (BRASIL, 2020).

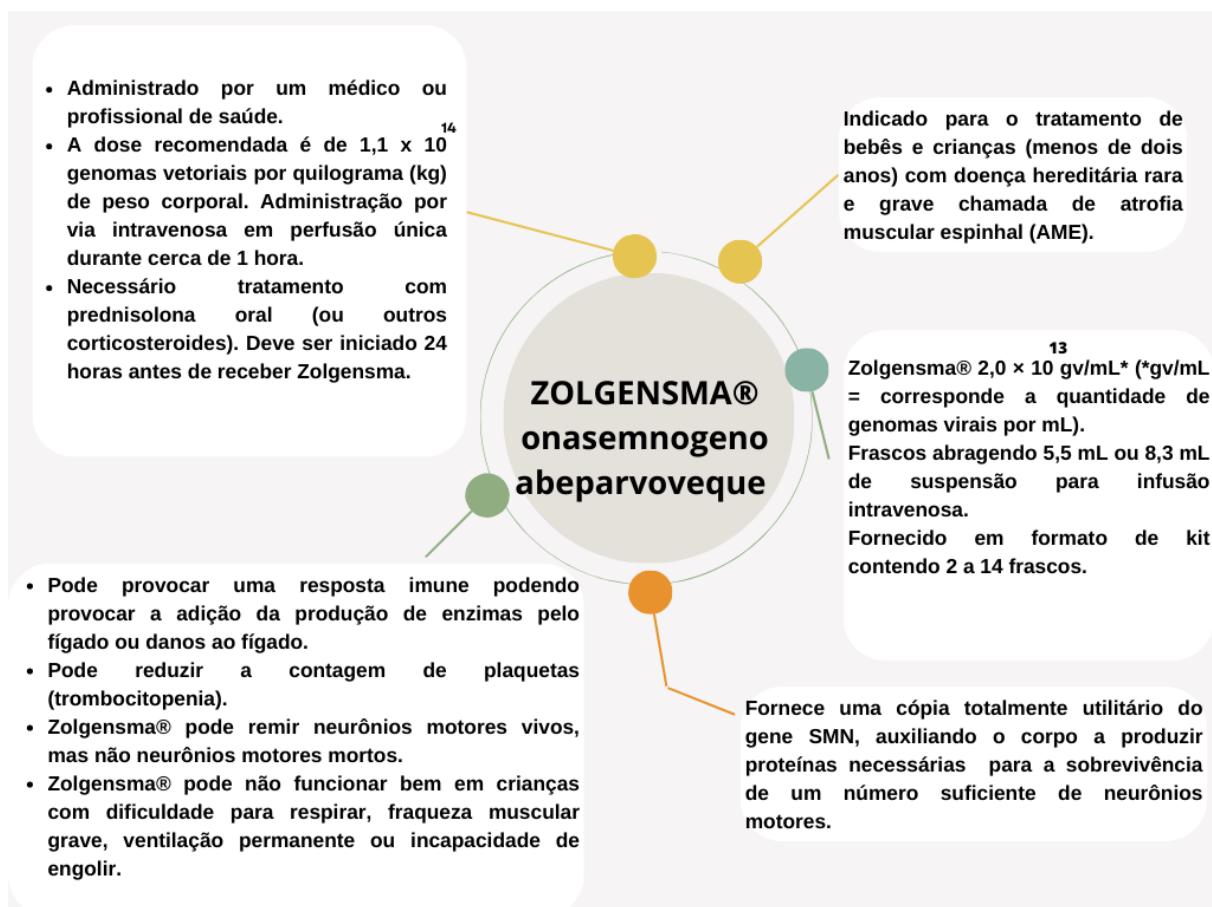
O medicamento onasemnogeno abeparvoveque, conhecido comercialmente como Zolgensma®, foi incluído no SUS pelo Ministério da Saúde, para tratamento da AME. Durante a avaliação da tecnologia pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) no Sistema Único de Saúde, o medicamento apresentou impacto positivo na respiração, deglutição, mastigação, movimentação da língua, reflexo de vômito, e articulação da fala de pessoas com AME tipo 1. Onasemnogeno abeparvoveque é um medicamento aplicado em ambiente hospitalar, de dose única, diferente de outros medicamentos já incorporados no SUS para AME tipos 1 e 2 que são administrados periodicamente (BRASIL, 2022, B).

Onasemnogeno abeparvoveque é um medicamento de terapia genética usado para tratar pacientes que herdam uma mutação que afeta um gene conhecido como SMN1, que são diagnosticados com AME tipo 1 (o tipo mais grave) ou que têm até três cópias de outro gene chamado SMN2 (EMA, 2020).

A administração do medicamento é feita por perfusão intravenosa que dura aproximadamente uma hora. A perfusão deve ser realizada em hospital sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento de atrofia muscular espinhal. Antes e depois da perfusão, o paciente passa por uma série de exames, incluindo exames de sangue e fígado, e recebe corticosteroides para reduzir o risco de efeitos colaterais (EMA, 2020).

Na Figura 2 são apresentadas algumas informações sobre o uso deste medicamento.

Figura 2: Mapa mental bula para paciente Zolgensma®, com informações sobre o medicamento e uso.



FONTE: Adaptado de: NOVARTIS. Zolgensma®. Bula Paciente. 2023.

O tratamento para a AME ajuda a controlar os sintomas e prevenir complicações. Podem ser incluídos: medicamentos que ajudam o corpo a produzir mais proteína do que os neurônios motores precisam; terapia genética em crianças menores de dois anos, terapia física, ocupacional e de reabilitação para melhorar a postura e mobilidade articular. As terapias podem melhorar o fluxo sanguíneo e retardar a fraqueza e atrofia muscular. Além disso, alguns pacientes precisam de tratamento para problemas de fala, mastigação e deglutição (US. NIH. 2021).

2.3 Do direito à saúde

O direito à saúde é oficialmente reconhecido na Constituição Federal como um direito social fundamental de proteção à vida e à dignidade da pessoa humana (ALVES, 2021). A proteção à saúde prevista na Constituição é, portanto, efetiva,

justa e de acordo com as obrigações constitucionais (ALVES, 2021).

O direito à saúde no Brasil foi fruto de uma grande luta social e da reivindicação por melhores condições de vida. A conquista da agnição da saúde como direito fundamental, conforme antevisto na atual Constituição Federal, é uma longa construção histórica (ANDRADE, 2020).

Andrade (2020), destaca que os direitos fundamentais, especialmente o direito à saúde, não devem ser deslocados ou comprometidos em nenhuma circunstância. Ou seja, nenhuma obstrução estrutural é aceitável em nenhuma circunstância.

Sendo o sistema de saúde e o sistema de justiça direitos fundamentais garantidos pela Constituição, eles têm a obrigação constitucional de garantir de alguma forma o acesso à saúde a todos os cidadãos brasileiros. E esse direito deve ser dado aos cidadãos quando eles precisam. Isso ocorre porque muitos tipos de doenças podem ser fatais se o tratamento urgente não for fornecido. Não pode haver negligência ou adiamento de tais procedimentos porque a vida do paciente está em perigo (ALVES, 2021).

2. 4 Judicialização

A AME representa uma notável ameaça à vida, tornando-se essencial o início imediato do tratamento medicamentoso. Várias funções são prejudicadas em pessoas com AME, incluindo: sentar-se, falar, levantar a cabeça, e não ser tratado com os remédios necessários pode levar à morte. Com isso, muitas famílias buscam os remédios de que precisam para combater a doença (ANDRADE, 2020).

A judicialização do direito à saúde é a necessidade do cidadão buscar a saúde por meio da justiça. Sendo assim, qualquer cidadão pode recorrer ao sistema público de saúde para tratamento. O representante legal ou portador pode propor uma ação federal, estadual ou local nos tribunais federais desse estado. Eles contribuem para as altas demandas judiciais em saúde devido a vários problemas, como má gestão de recursos, falta de planejamento, processos burocráticos, falta de recursos, tratamento médico desatualizado, desemprego e crise econômica (ALVES, 2021).

Quando se trata da judicialização da saúde, observa-se que esse fenômeno está se tornando uma dificuldade para o orçamento público. Está presente na sociedade brasileira desde a década de 1990 e tem registrado nos últimos anos um

aumento de ações judiciais sobre cirurgias, medicamentos e insumos. A lista desses custos inclui tanto os custos incorridos na compra de medicamentos pelo Ministério da Saúde, estados, municípios e Distrito Federal, quanto os valores utilizados em cumprimento de decisões judiciais por meio de depósitos judiciais ou remessas aos governos estaduais e municipais para cumprimento de decisões judiciais (LAFFIN; BONACIM, 2017).

Medicamentos caros não disponibilizados em Unidades do SUS, medicamentos que não possuem registros na Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), cirurgias ou tratamentos destinados a brasileiros apenas no exterior, localização de leitos de terapia intensiva para tratamento de doenças de alto risco, falta de atendimento médico, procedimentos médicos não cobertos por instituições médicas e planos de saúde privados. São exemplos de disputas relacionadas à saúde que acabam na Justiça, levando à sobrecarga judicial (ALVES, 2021).

O Estado tem o dever de fornecer medicamentos considerados essenciais a toda população que tenha necessidade de medicamentos. Seja por medicamentos que constam da lista do Ministério da Saúde e já fornecidos pelo SUS, seja por medicamentos que não constam da lista. A lista de medicamentos oferecidos pelo SUS pode ser encontrada no site do Ministério da Saúde e é publicada a cada dois anos. A RENAME - Relação Nacional de Medicamentos Essenciais elenca medicamentos e insumos necessários para atender as necessidades da população brasileira (ALVES, 2021; RENAME, 2022). A lista da RENAME inclui produtos disponíveis no SUS com segurança, eficácia e qualidade terapêutica comprovadas (LAFFIN; BONACIM, 2017).

Alves (2021) relata que, a judicialização da saúde é muito importante para o cidadão. Tendo em vista que existe pelo menos uma forma de acesso a tratamentos médicos de emergência e medicamentos não disponíveis no sistema de saúde para salvar a vida de pacientes gravemente enfermos. Em muitos casos, os cidadãos processaram com sucesso para obter seus direitos constitucionais à saúde. Os cidadãos se beneficiam da justiça, mesmo que seja inadequada ou com muita burocracia. No entanto, o problema persiste há muitos anos, por isso também é necessária uma solução definitiva.

Apesar de todos os decretos, portarias e políticas, ainda é difícil promover o direito social básico das pessoas, que é o pleno acesso à saúde em todos os níveis

de auxílio e ajuda à saúde, e os tribunais são a única maneira de conseguir esse direito (SILVA, 2021).

Quando o cidadão tem o direito negado e não tem alternativa, deve inevitavelmente recorrer ao judiciário para intervir e conciliar seus direitos violados, a fim de garantir seu direito à saúde e à vida. Garantir que os direitos fundamentais aplicáveis à legislação, especialmente as áreas constitucionais, sejam respeitados pelos governos locais, Estados e União (CARMO; LEME, 2019).

Compete ao Estado realizar ações públicas nas esferas federal, estadual e municipal para viabilizar o fornecimento de medicamentos necessários a todos. Na ausência deste direito fundamental, os cidadãos devem recorrer à justiça como meio de mediação e resolução de conflitos, e para garantir que o sistema jurídico seja cumprido em termos de garantia da saúde e até mesmo da vida (CARMO; LEME, 2019).

A judicialização da saúde ganhou destaque no Brasil nas últimas décadas, principalmente pelo aumento da demanda por medicamentos. A relação entre direito e saúde coloca grandes desafios para o futuro dos sistemas de saúde não só do país, mas da maior parte do mundo (OLIVEIRA *et al.*, 2021).

A AME tem sido alvo de inúmeras ações judiciais pleiteando tratamento e medicamentos junto ao SUS. Após várias decisões e muita jurisprudência conflitante, os brasileiros aos poucos foram superando essa demanda (CARMO; LEME, 2019).

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Comparar o perfil das crianças com Atrofia Muscular Espinhal (AME) incluídas em ensaios clínicos registrados na base do *Clinical Trials* e que judicializaram o medicamento onasemnogeno abeparvoveque contra o Ministério da Saúde - Brasil.

4.2 Objetivo específico

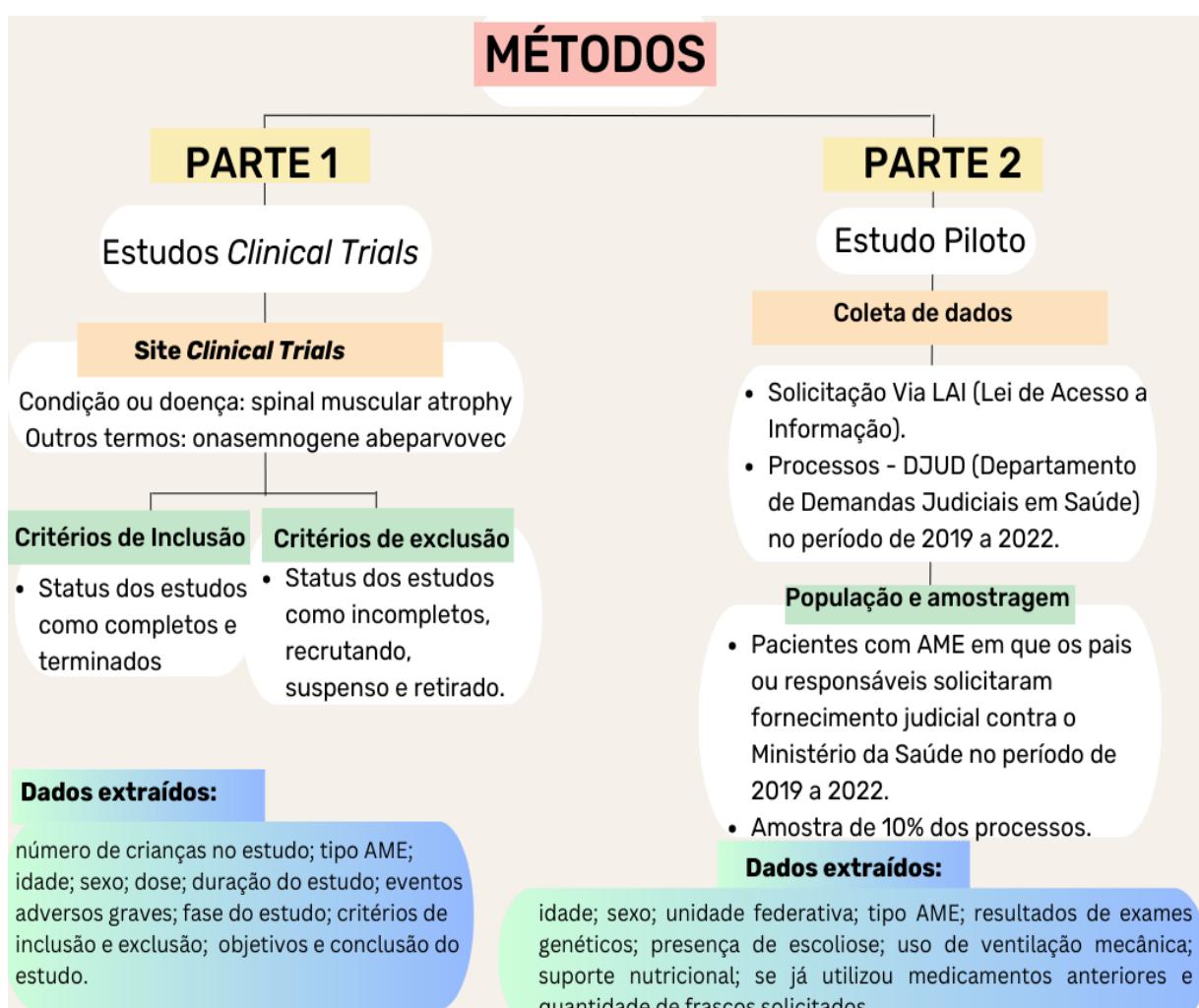
- Conhecer os dados de perfil das crianças incluídas em ensaios clínicos registrados no *Clinical Trials*;
- Identificar o perfil demográfico e clínico de uma amostra de pacientes que judicializaram o medicamento contra o Ministério da Saúde;
- Analisar se o perfil identificado das crianças brasileiras está de acordo com o perfil daquelas envolvidas nos ensaios clínicos de desenvolvimento do medicamento.

5. MÉTODOS

5.1 *Tipo de estudo*

Trata-se de um estudo que contempla duas partes: a primeira é uma revisão dos ensaios clínicos de aplicação do onasemnogeno abeparvoveque para o tratamento de AME e a segunda de um estudo piloto de pacientes com processos judiciais impetrados contra o Ministério da Saúde com solicitação de onasemnogeno abeparvoveque para tratamento de AME. Este estudo está aninhado a uma dissertação de mestrado de Ana Katheryne Miranda Kretzschmar, do Programa de Pós- Graduação em Ciências e Tecnologias da Saúde sob a orientação do professor Everton Nunes da Silva. Na figura 3, apresenta um fluxograma para melhor compreensão dos métodos.

Figura 3. Fluxograma dos métodos.



Fonte: autoria própria, 2023.

5.1.1 Parte 1: revisão dos ensaios clínicos

Para o levantamento do perfil das crianças que foram estudadas quanto ao tipo de AME e uso do medicamento em estudo, foram investigados os ensaios clínicos registrados na base de dados *Clinical Trials* (<https://clinicaltrials.gov/>). Nesta base de dados foram pesquisados apenas os estudos que envolviam a condição "spinal muscular atrophy" e que possuíam resultados associados ao uso do medicamento em estudo. Os dados obtidos foram sistematizados comparando o perfil dos pacientes estudados com o onasemnogene abeparvovec.

Na coleta de dados dos ensaios clínicos da base de dados *Clinical Trials* na opção de *Condição ou doença* foi inserido "spinal muscular atrophy" e na opção *Outros termos (por exemplo: número NCT, nome do medicamento, nome do investigador) * foi colocado "Onasemnogene abeparvovec".

Foram utilizados os seguintes critérios de inclusão:

- Status dos estudos como completos e terminados (estudos com resultados).

Foram utilizados os seguintes critérios de exclusão:

- Status dos estudos como incompletos, recrutando (estudos que ainda estavam recrutando participantes), suspenso e retirado.

A planilha de informações dos estudos foi extraída diretamente do banco de dados, sendo extraídos os dados de: número de crianças no estudo, tipo AME, idade, sexo, dose, duração do estudo, eventos adversos graves, fase do estudo, critérios de inclusão e exclusão. Posteriormente, na seção de resultados dos ensaios clínicos, foram coletadas informações sobre os objetivos e conclusão do estudo.

Os dados foram organizados em quadros para facilitar a compreensão das informações.

5.1.2 Parte 2: estudo piloto

5.1.2.1 Coleta de dados

Para a coleta de dados foi realizada uma solicitação via Lei de Acesso à Informação (LAI) por meio do site (<https://falabratcgu.gov.br/publico/Manifestacao/SelecionarTipoManifestacao.aspx?ReturnUrl=%2f>). Solicitou-se informações dos processos junto ao Departamento de Demandas Judiciais em Saúde do Ministério da Saúde - DJUD do período de 2019 a 2022.

5.1.2.2 População e amostragem

A população foram pacientes com AME em que os pais ou responsáveis solicitaram fornecimento judicial contra o Ministério da Saúde no período de 2019 a 2022. Destes, foi selecionada uma amostra aleatória de 10% dos processos. Essa seleção deu-se por meio da numeração dos pacientes e pelo uso de um sorteador eletrônico (<https://sorteador.com.br/>).

5.1.2.3 Variáveis do estudo

As variáveis do estudo foram organizadas em uma planilha do Excel ® de acordo com as categorias descritas a seguir: demográficas: idade, sexo e unidade federativa. Característica clínica do paciente: tipo AME; resultados de exames genéticos (comprovação do diagnóstico); presença de escoliose; uso de ventilação mecânica; suporte nutricional; se já utilizou medicamentos anteriores e quantidade de frascos solicitados para o tratamento.

5.1.2.4 Análise dos dados

Os dados obtidos no estudo piloto foram analisados de forma descritiva, adotando-se medidas de tendência central e dispersão para as variáveis numérica e medidas de frequência como números absolutos e proporções para as variáveis categóricas.

Posteriormente esses dados foram comparados com os achados dos estudos clínicos identificados.

5.1.2.5 Considerações éticas do estudo

Este projeto, como comentado anteriormente, está aninhado ao trabalho de mestrado de Ana Katheryne Miranda Kretzschmar intitulado "*Perfil da judicialização de medicamentos para Atrofia Muscular Espinhal e seu impacto no âmbito do Sistema Único de Saúde*" (CAAE: 69455923.0.0000.8093).

6. RESULTADOS

6.1 Parte 1. Ensaio clínico com o medicamento registrados no Clinical Trials

Foram identificados 13 estudos, dos quais oito foram excluídos de acordo com os critérios definidos anteriormente. Desta forma, cinco estudos foram analisados e comparados para a coleta de dados. O Quadro 1 apresenta a sistematização das características das crianças incluídas nos ensaios, o Quadro 2 apresenta os critérios de inclusão e exclusão para os participantes dos estudos, o Quadro 3 apresenta os resultados dos eventos adversos e o Quadro 4 os objetivos e conclusões dos estudos.

Quadro 1. Caracterização das crianças participantes e da intervenção dos estudos identificados no *Clinical Trials* sobre o uso do onasemnogeno abeparvoveque (AVXS-101) para o tratamento de Atrofia Muscular Espinal.

Nº de referência	Nº de crianças	Tipo AME	Idade	Sexo	Dose	Duração do estudo (*)
NCT03837184	2	1	Até 6 meses	F: 1/M: 1	$1,1 \times 10^{14}$ vg/kg	45 meses
NCT 03306277	22	1	Até 6 meses	F: 12/M: 10	$1,1 \times 10^{14}$ vg/kg	58 meses
NCT03461289	33	1	Até 6 meses	F: 19/M:14	$1,1 \times 10^{14}$ vg/kg	53 meses
NCT 03505099	29	1 e 2	Até 42 dias	F: 19/M: 10	$1,1 \times 10^{14}$ vg/kg	53 meses
NCT 03381729	32	2 e 3	6 meses até 60 meses	F: 14/M: 18	$6,0 \times 10^{13}$ vg $1,2 \times 10^{14}$ vg $2,4 \times 10^{14}$ vg	64 meses

Nº: número. F: feminino. M: masculino. Vg: genoma vetorial. Kg: quilograma * - Compreende o tempo envolvido desde a triagem ou seleção das crianças até o acompanhamento após a administração do medicamento.

Fonte: *Clinical Trials Database*, 2023.

Quadro 2. Critérios de inclusão e exclusão das crianças participantes dos estudos identificados no *Clinical Trials* sobre o uso do onasemnogeno abeparvoveque (AVXS-101) para o tratamento de Atrofia Muscular Espinal.

Nº de referência/fase do estudo Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
NCT03837184/FASE 3 Participantes com AME tipo 1 conforme determinado pelo diagnóstico de AME e 1 ou 2 cópias de SMN2. Participantes com menos de 6 meses de idade no momento da infusão de AVXS-101. Teste de avaliação da deglutição realizado antes da terapia de substituição gênica.	Procedimento ou cirurgia, programada ou esperada para correção de escoliose antes dos 18 meses de vida. Oximetria de pulso menor que 95% de saturação na triagem ou utilização de suporte ventilatório invasivo. Utilização ou necessidade de suporte ventilatório não invasivo por 12 ou mais horas diárias nas 2 semanas anteriores à dosagem. Peso para a idade abaixo do 3º percentil com base nos Padrões de Crescimento Infantil da OMS e sem vontade de usar um método alternativo à alimentação oral ou participante com sinais de aspiração com base em um teste de deglutição. Título de anticorpo anti-AAV9 maior que 1:50 conforme determinado pelo imunoensaio de ligação por ELISA. Valores laboratoriais anormais clinicamente relevantes antes da terapia de substituição genética. Participantes com menos de 35 semanas de idade gestacional no momento do nascimento.
NCT03306277/FASE 3 Participantes com AME Tipo 1 com diagnóstico de AME. Os participantes com menos de 6 meses de idade no momento da infusão de onasemnogeno abeparvoveque. Teste de avaliação da deglutição feito	Cirurgias/procedimentos de correção de escoliose anteriores, planejados ou previstos durante o período de avaliação do estudo. Oximetria de pulso inferior a 96% quando o participante está acordado ou dormindo sem qualquer oxigênio suplementar ou suporte respiratório, e saturação de oxigênio menor que 92%. Traqueostomia ou utilização atual ou necessidade de suporte ventilatório não invasivo em média de maior ou igual a 6 horas por dia nos 7 dias anteriores à visita de triagem; média de maior ou igual a 6 horas por dia durante a triagem ou enquanto acordado 7 dias antes da triagem ou em qualquer ponto durante o período de triagem antes da dosagem. Participantes com sinais de aspiração/intolerância a líquidos não espessados com base em teste formal de deglutição

<p>anteriormente da administração da terapia de substituição genética.</p> <p>Atualização em vacinação infantil.</p> <p>Pai(s)/responsável(is) legal(is) disposto(s) e capaz(es) de preencher o processo de consentimento informado e cumprir os procedimentos do estudo e cronograma de visitas.</p>	<p>realizado como parte da triagem.</p> <p>Participantes com peso para idade abaixo do terceiro percentil de acordo com os Padrões de Crescimento Infantil da Organização Mundial da Saúde (OMS).</p> <p>Infecção viral ativa.</p> <p>Doença não respiratória grave que requer terapia sistêmica e/ou hospitalização dentro de 2 semanas antes da triagem.</p> <p>Infecção do trato respiratório superior ou inferior que precisa de cuidado médico, intervenção médica ou cuidados de suporte aumentados de qualquer forma dentro de 4 semanas antes da triagem.</p> <p>Infecções graves não pulmonares/do trato respiratório ou doenças concomitantes que representam riscos desnecessários para a terapia de substituição genética dentro de 4 semanas antes da administração da terapia de substituição genética.</p> <p>Hipersensibilidade conhecida ou alergia à prednisolona ou a outros glicocorticóides ou seus excipientes.</p> <p>Uso concomitante de: medicamentos para miopatia ou neuropatia, medicamentos para diabetes ou terapia imunossupressora em andamento, plasmaférese, imunomoduladores como adalimumab, terapia imunossupressora dentro de 3 meses antes da terapia de substituição genética.</p> <p>Título de anticorpo anti-vírus (AAV9) > 1:50 conforme determinado por imunoensaio de ligação ELISA.</p> <p>Valores laboratoriais anormais clinicamente significativos antes da terapia de substituição genética. Envolvimento em estudo clínico recente para o tratamento de AME ou recebeu um composto, produto ou terapia experimental ou comercial para o tratamento de AME a qualquer momento antes da triagem para o estudo.</p> <p>Grandes procedimentos cirúrgicos esperados para serem realizados durante a avaliação do estudo.</p> <p>Pais/responsáveis legais inábeis ou não dispostos a cumprir os procedimentos do estudo ou incapazes de revisitar.</p> <p>Responsáveis que não desejam guardar as observações e resultados do estudo reservados ou deixar de publicar observações/resultados reservados do estudo em sites de mídia social. Responsáveis legais ou pais que declinam a assinar o formulário de consentimento.</p> <p>Idade gestacional ao nascer menor que 35 semanas.</p>
---	--

<p>NCT03461289/FASE 3 Pacientes com AME tipo 1 com diagnóstico de AME. Os pacientes com menos de 6 meses no momento da infusão de onasemnogeno abeparvoveque. Teste de avaliação da deglutição antes da terapia de substituição genética.</p>	<p>Cirurgias/procedimentos de correção de escoliose anteriores, planejados ou previstos antes dos 18 meses de idade. Utilização de suporte ventilatório invasivo ou oximetria de pulso menor que 95% de saturação na triagem. Necessidade ou utilização de suporte ventilatório não invasivo por 12 ou mais horas diárias nas duas semanas anteriores à dosagem. Paciente com sinais de aspiração com base no teste de deglutição ou cujo peso para idade cai abaixo do 3º percentil com base nos Padrões de Crescimento Infantil da Organização Mundial da Saúde (OMS) e não deseja usar um método alternativo à alimentação oral. Envolvimento em estudo clínico recente para o tratamento de AME (que não seja um estudo de coorte observacional ou estudo sem intervenção) ou recebeu um composto, produto ou terapia experimental ou comercial para o tratamento de AME a qualquer momento antes da triagem para o estudo.</p>
<p>NCT03505099/FASE 3 Idade menor ou igual a 6 semanas no momento da dose. Aptidão de tolerar líquidos finos, conforme demonstrado por meio de um teste formal de deglutição à beira do leito. Potencial de ação muscular composto (CMAP) $\geq 2\text{mV}$ na linha de base. Idade gestacional de 35 a 42 semanas. Pais ou responsáveis legais capazes e dispostos de preencher o processo de consentimento</p>	<p>Na visita de triagem peso menor que 2 kg. Hipoxemia na visita de triagem, saturação de oxigênio menor que 92% acordado ou dormindo sem qualquer oxigênio suplementar ou suporte respiratório na visita de triagem. Traqueostomia ou uso profilático atual ou necessidade de suporte ventilatório não invasivo a qualquer momento e por qualquer duração antes da triagem ou durante o período de triagem. Pacientes com indícios de aspiração/incapacidade de tolerar líquidos não espessados com base em um teste formal de deglutição feito como parte da triagem ou pacientes recebendo qualquer método de alimentação não oral. Valores laboratoriais anormais clinicamente significativos antes da terapia de substituição genética. Tratamento com um produto experimental ou comercial, incluindo nusinersen, administrado para o tratamento de AME. Pacientes com peso para idade abaixo do 3º percentil com base nos Padrões de Crescimento Infantil da Organização Mundial da Saúde (OMS). Mãe biológica com infecção viral ativa determinada por amostras laboratoriais. Mães biológicas com suspeita clínica de Zika vírus. Doença grave do trato não respiratório que requer tratamento sistêmico e/ou hospitalização dentro de 2 semanas</p>

<p>informado e cumprir os procedimentos do estudo e cronograma de visitas.</p> <p>Pacientes com AME tipo 1 pré-sintomática, com 2 cópias de SMN2 (n maior ou igual a 14).</p> <p>Pacientes com AME tipo 2 pré-sintomática, com 3 cópias de SMN2 (n maior ou igual a 12).</p>	<p>antes da triagem.</p> <p>Infecção respiratória superior ou inferior que necessita cuidado médico, interferência médica ou aumento de cuidados de suporte de qualquer maneira dentro de 4 semanas antes da dosagem.</p> <p>Infecção não pulmonar do trato respiratório grave dentro de 4 semanas antes da administração da terapia de substituição genética ou doença concomitante que, na opinião do monitor médico do investigador ou do patrocinador, crie riscos dispensáveis para a terapia de substituição genética.</p> <p>Hipersensibilidade ou alergia conhecida à prednisolona ou a outros glicocorticosteróides ou seus excipientes.</p> <p>Procedimento cirúrgico importante anterior, planejado ou esperado, incluindo cirurgia/procedimento de reparo de escoliose durante o período de avaliação do estudo.</p> <p>Utilização concomitante de qualquer um dos seguintes: medicamentos para tratamento de miopatia ou neuropatia, agentes usados para tratar diabetes mellitus ou terapia imunossupressora em andamento, plasmaférese, imunomoduladores como adalimumabe, terapia imunossupressora dentro de 4 semanas antes da terapia de substituição genética.</p> <p>Título de anticorpo antiAAV9 > 1:50 conforme determinado por imunoensaio de ligação ELISA.</p> <p>Mãe biológica envolvida com o cuidado da criança recusa o teste de anticorpo anti-AAV9 antes da dosagem.</p>
<p>NCT03381729/FASE 1</p> <p>Pacientes com mais ou igual a 6 meses e até 60 meses de idade no momento da dosagem após a confirmação diagnóstica durante o período de triagem por genótipo que demonstram a capacidade de sentar-se sem ajuda por 10 ou mais segundos, mas não são capazes de ficar de pé ou andar.</p>	<p>Aptidão atual ou histórica de ficar andar ou ficar de pé sozinho. Contraindicações para o procedimento de punção lombar ou administração de terapia intratecal ou presença de um shunt implantado para a drenagem do LCR ou um cateter venoso central implantado.</p> <p>Contraturas graves. Escoliose grave. Cirurgia/procedimento anterior, planejado ou esperado para correção de escoliose dentro de um ano após a administração da dose.</p> <p>Utilização de suporte ventilatório invasivo ou oximetria de pulso. Necessidade ou utilização de suporte ventilatório não invasivo por 12 ou mais horas diárias durante as duas semanas anteriores à dosagem.</p> <p>Necessidade médica de uma sonda de alimentação gástrica ou pacientes cujo peso para idade cai abaixo do 3º percentil com base nos Padrões de Crescimento Infantil da OMS.</p> <p>Infecção viral ativa.</p>

Teste genético negativo para mutação modificadora do gene SMN2.	Doença grave do trato não respiratório que requer tratamento sistêmico e/ou hospitalização dentro de duas semanas antes da entrada no estudo. Infecção respiratória que requer cuidado médico, interferência médica ou aumento nos cuidados de suporte de qualquer maneira dentro de quatro semanas antes da entrada no estudo. Infecção não pulmonar do trato respiratório grave dentro de quatro semanas antes da dosagem do estudo ou doença concomitante.
Começo de sinais e sintomas clínicos consistentes com atrofia muscular espinhal (AME) em menos de 12 meses de idade.	História de meningite bacteriana ou doença cerebral, ou da medula espinhal, incluindo tumores, ou anormalidades por ressonância magnética ou tomografia computadorizada que possam interferir nos procedimentos de punção lombar ou na circulação do LCR.
Capacidade de sentar-se sozinho e não ficar de pé ou andar de forma independente.	Hipersensibilidade ou alergia conhecida à prednisolona ou a outros glicocorticosteróides ou seus excipientes. Hipersensibilidade ou alergia conhecida ao iodo ou a produtos que contenham iodo.
Estar atualizado sobre as vacinas infantis que incluem a profilaxia com palivizumabe para prevenir infecções pelo vírus sincicial respiratório (VSR).	Utilização simultânea de: medicamentos para tratamento de miopatia ou neuropatia, agentes usados para tratar diabetes mellitus ou terapia imunossupressora em andamento, plasmaférese, imunomoduladores como adalimumabe ou terapia imunossupressora dentro de três meses da dosagem do estudo.
	Inaptidão de suspender o uso de laxantes ou diuréticos nas 24 horas anteriores à administração da dose. Títulos de anticorpos anti-AAV9 > 1:50, conforme determinado por imunoensaio de ligação ELISA. Valores laboratoriais anormais clinicamente significativos antes da terapia de substituição genética. Participação em ensaio clínico recente de tratamento de AME ou recebimento de um produto ou terapia experimental ou aprovada com a intenção de tratar AME a qualquer momento antes da triagem para o estudo. Expectativa de grandes procedimentos cirúrgicos durante o período de avaliação do estudo de 1 ano.

Nº: número. AME: atrofia muscular espinhal. SMN2: *survival neuron motor*/ Sobrevivência do Neurônio Motor 2. AVXS-10: onasemnogene abeparvovec. Anti-AAV9: Anti-Vírus Adeno-Associado 9. ELISA: Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay/Ensaio de Imunoabsorção Enzimática. OMS: Organização Mundial da Saúde. CMAP: Potencial de ação muscular composto. VSR: vírus sincicial respiratório. LCR: Líquido Cefalorraquidiano.

Fonte: *Clinical Trials Database*, 2023.

Quadro 3. Eventos adversos descritos nos estudos identificados no *Clinical Trials* sobre o uso do onasemnogeno abeparvoveque (AVXS-101) para o tratamento de Atrofia Muscular Espinal.

Eventos Adversos Graves (número de eventos/número de crianças observadas)					
	NCT03837184	NCT03306277	NCT03461289	NCT03505099	NCT03381729
Disfagia 1/2	Cianose 1/22	Trombocitopenia 1/33		Efusão da orelha média 1/29	Bronquite 1/32
	Disfagia 1/22	Bradicardia 1/33		Hérnia inguinal 1/29	Influenza 1/32
	Bronquiolite 2/22	Disfagia 1/33		<i>Garupa infecciosa</i> 1/29	Pneumonia 1/32
	Pneumonia 2/22	Vômito 1/33		Pielonefrite 1/29	Pneumonia respiratória sincicial viral 1/32
	Bronquiolite por VSR 2/22	Pirexia 4/33		Infecção de ouvido 1/29	Infecção respiratória viral 1/32
	Traqueíte bacteriana 1/22	Hipertransaminasemia 1/33		Faringite 1/29	Infecção por rinovírus 1/32
	Infecção relacionada ao dispositivo 1/22	Pneumonia 5/33		Hipercalcemias 1/29	Fosfatase alcalina sanguínea aumentada 2/32
	Pneumonia bacteriana 1/22	Gastroenterite 3/33		Letargia 1/29	ALT aumentada 1/32
	Infecção por rinovírus 1/22	ITR: 3/33 ITRS: 3/33 ITRI: 2/33		Síndrome da apnéia do sono 1/29	AST aumentada 1/32
	Sepse 1/22	Bronquiolite 2/33			Insuficiência respiratória aguda 1/32
	ITRS 1/22	Infecção pelo VSR: 2/33			Asma 1/32
	ALT aumentada 1/22	Exantema súbito 1/33			Parada respiratória 1/32
	AST aumentada 1/22	Nasofaringite 1/33			
	MPVh positivo 1/22	Rinite 1/33			
	Transaminases aumentadas 1/22	Infecção por rinovírus 1/33			
	Ganho de peso anormal 1/22	ITU: 1/33			
	Falha em prosperar 1/22	Infecção viral 1/33			
	Distúrbio alimentar 1/22	ALT aumentada 1/33			
	Hidrocefalia 1/22	AST aumentada 1/33			
	Mau funcionamento do dispositivo 1/22	Teste de coagulação anormal 1/33			
	Desconforto respiratório 4/22	Teste de função pulmonar 1/33			
	Parada respiratória 2/22	Distúrbio alimentar 2/33			
	Insuficiência respiratória aguda 1/22	Hipernatremia 1/33			
	Atelectasia 1/22	EIH: 1/33			
	Pneumonia aspirativa 1/22	Perda de consciência 1/33			
		Dispneia 1/33 Aumento da secreção brônquica 1/33			
		Desconforto respiratório 1/33			

	Parada respiratória 1/22	Parada respiratória 1/33 Gastrostomia 2/33 Hospitalização 1/33		
--	--------------------------	--	--	--

ALT: alanina aminotransferase. AST: aspartato aminotransferase. EIH: encefalopatia hipóxico-isquêmica. ITR: infecção do trato respiratório. ITRS: infecção do trato respiratório superior. ITRI: Infecção do trato respiratório inferior. ITU: infecção do trato urinário MPVh : metapneumovírus humano. VSR: vírus sincicial respiratório. *Garupa infecciosa: O termo garupa infecciosa é utilizado para relatar uma espécie de tosse altamente contagiosa que afeta bebês e crianças.

Fonte: *Clinical Trials Database*, 2023.

Quadro 4. Conclusões dos estudos identificados no *Clinical Trials* sobre o uso do onasemnogeno abeparvoveque (AVXS-101) para o tratamento de Atrofia Muscular Espinal.

Nº de referência	Objetivo do estudo	Conclusão
NCT03837184	Determinar a eficácia pela demonstração de desenvolvimento de "sentar sem apoio" por pelo menos 10 segundos aos 18 meses de idade e sobrevida em 14 meses em pacientes com AME tipo 1 sintomático.	Os resultados de eficácia e segurança do estudo foram consistentes com os resultados de outros estudos clínicos AVXS-101 dentro do programa clínico AVXS-101.
NCT03306277	Sentar-se independentemente por pelo menos 30 segundos na visita do estudo aos 18 meses de idade; determinar a efetividade do AVXS-101 com base na sobrevivência aos 14 meses de idade; capacidade de prosperar e de permanecer independente do suporte ventilatório; aptidão de tolerar líquidos finos, conforme demonstrado por meio de um teste formal de deglutição; peso maior que o terceiro percentil para idade e sexo.	O AVXS-101 demonstrou benefícios estatisticamente significativos em relação a sentar-se independente na visita de 18 meses e sobrevivência sem ventilação permanente aos 14 meses de idade. AVXS-101 foi bem tolerado na população de pacientes. Os objetivos de prosperar aos 18 meses de idade e independência do suporte ventilatório aos 18 meses de idade também foram alcançados. Os potenciais e riscos apresentados no produto experimental foram gerenciáveis em participantes com AME.

NCT03461289	<p>Determinar a eficácia demonstrando o alcance de sentar-se sem apoio por pelo menos 10 segundos até os 18 meses de idade e determinar a eficácia com base na sobrevida aos 14 meses de idade.</p>	<p>O tratamento demonstrou benefícios significativos no desenvolvimento de sentar-se sem apoio por mais ou igual a 10 segundos em qualquer visita até e incluindo a visita dos 18 meses de idade. O tratamento com AVXS-101 demonstrou melhora significativamente acentuada de sobrevida livre de eventos aos 14 meses de idade sem ventilação permanente. O AVXS-101 foi bem tolerado na população de pacientes.</p>
NCT03505099	<p>Avaliar a eficácia do AVXS-101, demonstrando sentar-se sozinho por pelo menos 30 segundos em qualquer visita até 18 meses de idade; participantes que conseguem ficar de pé sem apoio por pelo menos 3 segundos em qualquer visita até 24 meses de idade; evitar a morte ou a exigência de ventilação na ausência de doença aguda ou no perioperatório, conforme avaliado aos 14 meses de idade; demonstrar a capacidade de manter o peso igual ou acima do 3º percentil sem necessidade de suporte alimentar não oral/mecânico em qualquer consulta até os 18 meses de idade.</p>	<p>A terapia genética AVXS-101 concedeu vantagens terapêuticas para os participantes pré-sintomáticos com deleções bi-alélicas do gene SMN1 e 2 cópias do gene SMN2 e 3 cópias do gene SMN2. AVXS-101 foi bem tolerado em ambas as populações participantes e nenhum novo sinal de segurança foi identificado no estudo. Os achados de segurança foram consistentes.</p>
NCT03381729	<p>Avaliar a segurança e a tolerabilidade da administração de AVXS-101 pela incidência e gravidade dos eventos adversos ao determinar a dose ideal de AVXS-101 que demonstra segurança aceitável administrada por injeção; determinar a proporção de participantes que alcançaram a capacidade de andar sem assistência, definida como dar pelo menos 5 passos de forma independente, exibindo coordenação e equilíbrio.</p>	<p>Participantes de 6 a <24 meses de idade no momento da dosagem não atenderam os objetivos de andar ou ficar sozinho. A administração de AVXS-101 foi bem tolerada e segura. Nenhum participante apresentou EAs indicativos de toxicidade cardíaca e nenhum participante apresentou EAs de microangiopatia trombótica ou anormalidades sensoriais sugestivas de ganglionite.</p>

AME: Atrofia Muscular Espinal. AVXS-101: onasemnogeno abeparvoveque. SMN1: Survival Neuron Motor1/ Sobrevida do Neurônio Motor 1. SMN2: Survival Neuron Motor 2/ Sobrevida do Neurônio Motor 2. EAs:Eventos Adversos.

Fonte: *Clinical Trials Database*, 2023.

6.2 Resultados da parte 2 (estudo piloto)

Após a seleção da amostra de 10% processos judiciais para o acesso de onasemnogeno abeparvoveque contra o Ministério da Saúde, realizou-se a análise das características demográficas (Tabela 1), clínicas dos pacientes (Tabela 2) e a quantidade de frascos solicitados (Tabela 3).

Tabela 1. Características demográficas das crianças da amostra dos processos judiciais para o acesso de onasemnogeno abeparvoveque contra o Ministério da Saúde.

Nº	IDADE (meses)	SEXO	UF
1	12	M	Rio Grande do Sul
2	23	M	Espírito Santo
3	20	M	Distrito Federal
4	19	M	Distrito Federal
5	17	F	Tocantins
6	12	M	Distrito Federal
7	21	F	São Paulo
8	19	F	Distrito Federal
9	2	M	Distrito Federal
10	20	M	Mato Grosso do Sul
11	10	F	Paraná
12	8	M	Distrito Federal
13	7	M	Paraná

UF - Unidade Federativa. (*) - No momento em que o processo é impetrado junto ao Ministério da Saúde.

Fonte: Ministério da Saúde, Via Lai, 2023.

Tabela 2. Características clínicas das crianças da amostra dos processos judiciais para o acesso de onasemnogeno abeparvoveque contra o Ministério da Saúde.

Nº	Tipo de AME	Suporte ventilatório	Suporte nutricional	Teste genético molecular	Presença de descrição de escoliose	Já usou outros medicamentos ? (Nusinersena ou Ridiplasm)
1	1	Sim	Sim	Sim	Não	Sim
2	1	Sim	Não	Sim	Não	Sim
3	1	Sim	Não	Sim	Não	Sim
4	1	Sim	Não	Sim	Não	Sim
5	1	Não	Não	Sim	Não	Sim
6	1	Sim	Não	Sim	Não	Sim
7	2	Não	Não	Sim	Não	Não
8	1	Não	Não	Sim	Não	Não
9	1	Sem informação	Sem informação	Sim	Não	Sem Informação
10	1	Sim	Sim	Sim	Não	Sim
11	1	Sim	Sim	Sim	Não	Sim
12	2	Não	Não	Sim	Não	Não
13	1	Sim	Não	Sim	Não	Não

Sem informação: dados não disponibilizados nos processos.

Fonte: Ministério da Saúde, Via Lai, 2023.

Tabela 3. Quantidade de frascos solicitados para tratamento da amostra dos processos judiciais para o acesso de onasemnogeno abeparvoveque.

Nº	Quantidade solicitada (frascos) 5,5 ml	Quantidade solicitada (frascos) 8,3 ml	Quantidade total (frascos)
1	Sem informação	Sem Informação	Sem Informação
2	2	6	8
3	2	6	8
4	0	9	9
5	Sem Informação	Sem Informação	Sem Informação
6	Sem Informação	Sem Informação	Sem Informação
7	0	6	6
8	Sem Informação	Sem Informação	Sem Informação
9	0	4	4
10	2	7	9
11	Sem Informação	Sem Informação	Sem Informação
12	Sem Informação	Sem Informação	Sem Informação
13	0	5	5

Sem informação: dados não disponibilizados nos processos. Fonte: Ministério da Saúde, Via Lai, 2023.

7. DISCUSSÃO

Entre os achados dos ensaios clínicos identificados destaca-se o número pequeno de participantes. A maior parte eram crianças de até seis meses de idade com diagnóstico de AME, majoritariamente do tipo 1. Cabe destacar que na maioria dos estudos identificados não foram incluídas crianças com tratamentos anteriores ou mesmo com necessidade de suporte ventilatório e nutricional integral. Todos os ensaios clínicos identificados relataram desfechos voltados à segurança, ou seja, eventos adversos. Os achados de eficácia do medicamento foram escassos e nem sempre as conclusões ou resultados dos estudos identificados responderam os objetivos apresentados.

Já em relação ao estudo piloto, observou-se que a maioria das crianças apresentavam idade superior a seis meses na solicitação de fornecimento por via judicial. Percebe-se que algumas crianças possuem limitações ventilatórias e nutricionais e maior parte foi exposta a tratamentos anteriores (nusinersena ou risdiplam).

Nos ensaios clínicos observou-se que a maior parte das crianças com AME 1 ao receber o medicamento em estudo possuíam até seis meses de idade. Em contrapartida, a idade das crianças da amostra piloto no momento de solicitação do medicamento já era superior a 6 meses (sem considerar o tempo de tramitação). Essa diferença de idade pode influenciar na efetividade do medicamento no tratamento da AME, pois, uma vez que há comprometimento motor avançado, não há como revertê-lo. Mesmo que o fabricante do medicamento indique o uso deste produto até no máximo aos dois anos de idade (NOVARTIS. BULA PROFISSIONAL, 2022), os próprios estudos que subsidiaram a sua construção da bula mostraram maiores benefícios quando aplicados até o sexto mês de vida (NCT03306277/NCT03461289/NCT02122952). De forma semelhante, o parecer da Conitec sobre a incorporação deste medicamento também recomenda o seu uso até o sexto mês de vida (BRASIL, 2022, B).

Observou-se ainda que entre os estudos identificados houve alguns que envolveram crianças recém-nascidas tanto com AME 1 tanto com AME 2 (NCT 03505099), no entanto, mesmo descrevendo segurança, não apresentaram dados claros de eficácia. Talvez essa limitação de eficácia tenha sido identificada pelo fato de que outros tipos de AME possuem menor comprometimento motor, o que pode estar relacionado com benefícios superficiais (US, NHI 2021).

Um dos estudos identificados incluiu crianças de até 60 meses com AME 2 e AME 3 (NCT03381729), demonstrando que objetivos como andar ou ficar em pé sozinho, não foram alcançados. Esses achados confirmam o que foi destacado anteriormente, ou seja, crianças mais velhas em que o comprometimento já existe seriam pouco favorecidas com o uso deste medicamento.

Convém mencionar que a AME mais frequente e mais grave é a do tipo 1, representando cerca de metade dos casos (US, 2018; INAME, 2022, C). Os tipos 0 e 4 são os mais raros (US, 2018; INAME, 2022, C; INAME, 2022, D). Isso pode explicar tanto o diagnóstico das crianças que solicitaram o medicamento, bem como, os tipos da AME das crianças envolvidas nos ensaios clínicos.

Na literatura não há descrição sobre a influência do sexo a respeito da incidência da AME. Em grande parte dos estudos, percebe-se que a doença acomete tanto o sexo masculino como o feminino (GRELLET *et al.*, 2022; AMICIS *et al.*, 2021). Talvez por isso tenha sido observada uma divergência entre as proporções de meninos e meninas nos estudos e na amostra piloto. Ou seja, maior prevalência de meninos na amostra piloto dos processos de judicialização e menor proporção de meninos envolvidos nos ensaios clínicos.

Nos resultados dos estudos identificados no *Clinical Trials Database*, observou-se que a necessidade de suporte ventilatório integral foi um motivo de exclusão para participação do estudo, por outro lado, no estudo piloto dos processos de judicialização em torno de dois terços dos pacientes tinham necessidade, mesmo que parcial, de suporte ventilatório. A partir destas informações, pode-se suspeitar que o perfil dessas crianças em que os responsáveis solicitaram o medicamento por judicialização têm o sistema respiratório mais comprometido com a doença. O comprometimento respiratório é um sintoma da evolução da AME, em especial do tipo 1 (INAME, 2022, C).

Resultados semelhantes foram observados em relação ao suporte nutricional, ou seja, nos estudos foram excluídas as crianças com necessidade de suporte nutricional. Em relação a amostra piloto, pelo menos um quarto das crianças já apresentavam necessidade de suporte nutricional. Segundo Arnold *et al* (2014) e INAME (2020) complicações gastrointestinais podem ocasionar pneumonia, risco de aspiração, refluxo gastroesofágico entre outros, o que pode comprometer o prognóstico da doença. Da mesma forma como descrito anteriormente, essa necessidade é um sintoma de que a doença já apresenta progressão ou é de um

tipo mais grave.

A escoliose é uma complicaçāo motora da AME mais frequente nos tipos 2 e 3, podendo prejudicar a função respiratória do paciente (FUJAK *et al.*, 2013; CATTERUCCIA *et al.*, 2015). Na análise dos estudos, o participante que possuía escoliose grave ou até mesmo procedimento ou cirurgia, programada ou esperada para correção de escoliose foi um motivo de exclusão do estudo. No estudo piloto nenhum participante apresentava escoliose ou não foi mencionado nos relatórios médicos. Neste sentido, as crianças são semelhantes nos dois estudos.

Nos ensaios clínicos houve inúmeros eventos adversos graves, sendo que esses envolviam infecções e infestações. Como há eventos adversos graves a avaliação do risco benefício deve ser realizada, pois em todo tratamento os benefícios devem superar os riscos, ou seja, os resultados no controle e evolução da AME devem ser superiores aos riscos dos eventos adversos que os pacientes serão expostos (DAY *et al.*, 2021; KIRSHNER *et al.*, 2020; NOVARTIS. BULA PROFISSIONAL, 2022).

A exposição a tratamentos prévios foi um dos critérios de exclusão das crianças nos ensaios clínicos. Já no estudo piloto pelo menos dois terços das crianças já tinham sido expostas a outros tratamentos. Parece que o uso de tratamentos anteriores não é um fator que diminuiria a possibilidade de efeito do onasemnogeno abeparvoveque. No entanto, para os ensaios clínicos esses pacientes não são selecionados para que haja garantia de que os efeitos observados (eficácia ou segurança) sejam de fato do medicamento alvo. Contudo, há de se esperar que mesmo após a utilização do onasemnogeno abeparvoveque, alguns pacientes permanecem utilizando tratamentos anteriores. Em um estudo de coorte, foi avaliado que cerca de 4 em cada 10 pacientes que receberam onasemnogeno abeparvoveque continuam utilizando nusinersena (MENDELL *et al.*, 2021).

Por fim, cabe destacar que a dose deve ser calculada com base no peso das crianças, como observado nos estudos e na bula do fabricante. Nos casos, das crianças que impetraram ação essa informação de peso nem sempre está presente ou atualizada. Isso impacta na quantidade a ser fornecida ou mesmo na possibilidade de eventos adversos. Segundo o consenso *ad-hoc* europeu, crianças que recebem doses maiores por possuírem maior peso (acima de 13,5 kg) devem ser tratadas em circunstâncias específicas, pois parecem estar mais expostas a

problemas de segurança, e o médico deve discutir os benefícios e riscos para a expectativa dos pais e pacientes. A eficácia e segurança do uso de Zolgensma® em pacientes com peso corporal superior a 13,5 kg são limitados (KISCHNER *et al.*, 2020; NOVARTIS. BULA PROFISSIONAL, 2022).

A partir destes achados, segundo os ensaios clínicos sugere-se que as crianças mais novas seriam mais beneficiadas com o tratamento, porém no Brasil, há dificuldades com o diagnóstico precoce da AME. Geralmente esse diagnóstico precoce ocorre apenas naquelas famílias onde já há casos prévios da doença. Neste sentido, a implementação do teste do pezinho ampliado (ALVES, 2021; BRASIL, 2021, B) a todas as crianças brasileiras poderia ser uma estratégia para possibilitar que seja possível o atendimento das crianças na rede pública em conformidade com a idade mencionada no relatório de recomendação da CONITEC sobre o medicamento onasemnogeno abeparvoveque (BRASIL, 2022, B; BRASIL, 2022, D).

Como limitações deste estudo, destaca-se a insuficiência de informação nos processos judiciais bem como, desconhecimento da idade da administração do medicamento nesta amostra ou mesmo de dados de efetividade ou segurança observados. Nos estudos clínicos, observou-se dados incompletos de eficácia.

8. CONCLUSÃO

Os ensaios clínicos envolveram de uma maneira geral crianças mais jovens e com menos comprometimentos relacionados a AME do que as crianças que judicializaram para conseguir o acesso ao medicamento no Brasil.

Essas diferenças podem comprometer tanto os resultados de efetividade como os de segurança.

Desta forma, sugere-se que sejam realizadas coortes, tal como aquela que vem sendo desenvolvida pela Universidade Federal da Bahia com as crianças que receberam o medicamento no Brasil para avaliar resultados de efetividade e segurança do mundo real, de forma que o custo efetividade desta intervenção possa ser melhor compreendido (BRASIL, 2023).

9. REFERÊNCIAS

AGÊNCIA BRASIL. **Anvisa autoriza registro do medicamento mais caro do mundo.** Brasília, 2020. Disponível em: <<https://agenciabrasil.ebc.com.br/saude/noticia/2020-08/anvisa-autoriza-registro-do-medicamento-mais-caro-do-mundo>>. Acesso em: 14/12/2022.

ALVES, L. A. **A judicialização do direito à saúde:** medicamentos de alto custo. Pontifícia Universidade Católica De Goiás. Goiânia-Go. 2021. Disponível em: <https://repositorio.pucgoias.edu.br/jspui/bitstream/123456789/2988/1/LUCAS%20DE%20ALCANTARA%20ALVES.pdf>. Acesso em 17/01/2023.

ALVES, L. C. [Agora é Lei] Diagnóstico de AME será incluído no teste do pezinho. Câmara Legislativa. Distrito Federal. 2021. Disponível em: <<https://www.cl.df.gov.br/-/agora-c3-a9-lei-diagn-c3-b3stico-de-ame-ser-c3-a1-inclu-c3-addo-no-teste-do-pezinho#:~:text=O%20diagn%C3%B3stico%20de%20Atrofia%20Muscular,no%20Di%C3%A1rio%20Oficial%20do%20DF.>>.

AMICIS, R; BARANELLO, G; FOPPIANI, A; LEONE, A; BATTEZZATI, A; BEOGNI, G; RAVELLA, S; GIAQUINTO, E; MASTELLA, C; AGOSTO, C; BERTINI, E; D'AMICO, A; PEDEMONTI, M; BRUNO, C; WELLS, J. C; FEWTRELL, M & BERTOLI, S. Growth patterns in children with spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis* 16, 375. 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s13023-021-02015-9>>.

ANDRADE, T. S. **Do direito à saúde dos portadores da AME:** análise jurídica face o princípio da dignidade da pessoa humana. Universidade Federal de Campina Grande. 2020. Disponível em: <<http://dspace.sti.ufcg.edu.br:8080/jspui/bitstream/riufcg/17485/3/THAIS%20SANTO%20DE%20ANDRADE%20-%20TCC%20DIREITO%202020.pdf>>. Acesso em 17/01/2023.

ARNOLD, W. D; KASSAR, D & KISSELI, J. T. *Spinal muscular atrophy: Diagnosis and management in a new therapeutic era.* Muscle & Nerve. 2014. doi: 10.1002/mus.24497. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25346245/>>.

BRASIL. Câmara dos Deputados. **Projeto de Lei nº 5.253/20.** Dispõe sobre a inclusão e presença obrigatória do medicamento ZOLGENSMA na lista RENAME e sua disponibilização no Sistema Único de Saúde e farmácias populares. Brasília:

Câmara dos Deputados, 2020. Disponível em: <https://www.camara.leg.br/proposicoesWeb/prop_mostrarIntegra?codteor=2094026>. Acesso em 17/01/2023.

BRASIL- Conitec - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. **Informações sobre recomendações de incorporação de medicamentos e outras tecnologias no SUS.** Nusinersena Para Tratamento Da Atrofia Muscular Espinhal 5q Tipo II E III (Início Tardio). Ministério Da Saúde: Conitec. Brasília/DF. 2021(A). Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2021/Sociedade/20210602_resoc233_nusinersena_ame_final.pdf>. Acesso em: 14/12/2022.

BRASIL. LEI Nº 6.895, DE 14 DE JULHO DE 2021. Governo do Distrito Federal. Brasília. 2021 (B).Disponível em: <https://www.tjdft.jus.br/institucional/relacoes-institucionais/arquivos/lei-no-6-895-de-14-de-julho-de-2021.pdf>.

BRASIL. **Portaria Conjunta Nº03, De 18 De Janeiro De 2022.** Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Atrofia Muscular Espinhal 5q tipos 1 e 2. Ministério da Saúde. 2022. (A). Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas/arquivos/2022/portal_portaria-conjunta-no-3_pcdt-ame-5q-tipos-i-e-ii.pdf>. Acesso em: 14/12/2022.

BRASIL. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec. **Incorporação de medicamento para AME tipo I amplia tratamento de pacientes com a doença no SUS.** 2022 (B). Disponível em: <<https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/noticias/2022/dezembro/incorporacao-de-medicamento-para-ame-tipo-i-amplia-tratamento-de-pacientes-com-a-doenca-no-sus>>.

BRASIL. PORTARIA SCTIE/MS Nº 172, DE 6 DE DEZEMBRO DE 2022. Diário Oficial da União. 2022 (C).

BRASIL. Relatório de recomendação. Onasemnogeno abeparvoveque para o tratamento de atrofia muscular espinhal (AME). Brasília: CONITEC. 2022 (D). Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/portaria/2022/20221207_relatorio_zolgensma_ame_tipo_i_793_2022.pdf>.

BRASIL. Hupes coordena estudo sobre crianças com atrofia muscular espinhal. Ministério da Educação. 2023. Disponível em:<<https://www.gov.br/ebserh/pt-br/hospitais-universitarios/regiao-nordeste/hupes-u-fba/comunicacao/noticias/hupes-coordena-estudo-sobre-criancas-com-atrofia-muscular-espinhal>>.

CARMO, W. A. H; LEME, M. L. C. S. A JUDICIALIZAÇÃO DA SAÚDE NO BRASIL E AS POLÍTICAS PÚBLICAS. *Diálogos Interdisciplinares*, 8(10), 133-144. 2019. Disponível em: <<http://publicacoes.unifran.br/index.php/dialogos/article/view/837/849>>.

CATTERUCCIA, M; VUILLEROT, C; VAUGIER, I; LECLAIR, D; AZZI, V; VIOLETT, L; ESTOURNET, B; BERTINI & QUIJANO-ROY, S. Orthopedic Management of Scoliosis by Garches Brace and Spinal Fusion in SMA Type 2 Children. *J Neuromuscul Dis*. 2015. doi: 10.3233/JND-150084.

DAY J. W; FINKEL, R. S; CHIRIBOGA, C. A; CONNOLLY, A. M; CRAWFORD, T. O; DARRAS, B. T; LANNACCONE S. T; KUNTZ N. L; PEÑA, L. D. M; SHIEG, P. B; , SMITH, E. C; KWON, J. M; ZAIDMAN, C. M; SCHULTZ, M; FELTNER, D; TAUSCHER-WISNIEWSKI, S; OUYANG, H; CHAND, D. H; SPROULE, D. M; MACEK, T. A & MENDELL, J. R. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy in patients with two copies of SMN2 (STR1VE): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2021. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00001-6.

EMA - European Medicines Agency. **Zolgensma (onasemnogene abeparvovec)**. 2020. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/zolgensma-epar-medicine-overview_pt.pdf>. Acesso em: 14/12/2022.

FUJAK, A; RAAB, W; SCHUH, A; RICHTER, S; FORST, R & FORST, J. Natural course of scoliosis in proximal spinal muscular atrophy type II and IIIa: descriptive clinical study with retrospective data collection of 126 patients. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013. doi: 10.1186/1471-2474-14-283.

Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Participants With Spinal Muscular Atrophy Type 1 (STR1VE) . Novartis. Identificador ClinicalTrials.gov: **NCT03306277**. Atualizado em: agosto de 2022. Disponível em: <<https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03306277>>.

Gene Transfer Clinical Trial for Spinal Muscular Atrophy Type 1. Novartis. Identificador ClinicalTrials.gov: **NCT02122952**. Atualizado em: setembro de 2022. Disponível em: <<https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02122952>>.

GRELLET, A. C. C; SONODA, R. T; SANTOS, E. M. ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL: ALTERAÇÕES OCULARES E MOTORAS. *RECIMA21 - Revista Científica Multidisciplinar - ISSN 2675-6218*, 3(3), e331296. 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.47820/recima21.v3i3.1296>>.

INAME - Instituto Nacional da Atrofia Muscular Espinhal. Atrofia Muscular Espinhal: entender, cuidar e viver. Um guia para família e profissionais. Brasil. 2020. Disponível em: <https://iname.org.br/wp-content/uploads/2020/11/Livro-AME_Miolo_Book_SITE.pdf>

INAME- Instituto Nacional da Atrofia Muscular Espinhal. **Tratamentos da AME**. 2022(A). Disponível em: <https://iname.org.br/tratamentos-da-ame/>. Acesso 04/12/2022.

INAME- Instituto Nacional da Atrofia Muscular Espinhal. O que é a Atrofia Muscular Espinhal. 2022 (B).

INAME- Instituto Nacional da Atrofia Muscular Espinhal. **Tipos de AME e Sintomas**. 2022(C). Disponível em: <https://iname.org.br/tipos-de-ame/>. Acesso 04/12/2022.

INAME - Instituto Nacional da Atrofia Muscular Espinhal. Comentários ao Relatório de Recomendação da CONITEC. “ONASEMNOGENO ABEPARVOVEQUE PARA O TRATAMENTO DE ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL (AME)” Consulta Pública no 58/2022 2022(D). Disponível em: <<https://iname.org.br/wp-content/uploads/2022/10/UTF-8Contribuic%CC%A7a%CC%83o-INAME-Consulta-Pu%CC%81blica-Zolgensma-incorporac%CC%A7a%CC%83o-Set-2022-2.pdf>>.

KIRSCHNER, J; BUTOIANU, N; GOEMANS, N; HABERLOVA, J; KOSTERA-PRUSZCZYK, A; MERCURI, E; VAN DER POL, W. L; QUIJANO-ROY, S; SEJERSEN, T; TIZZANO, E. F; ZIEGLER, A; SERVAIS, L & MUNTONI, F. European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2020. Disponível em: <doi: 10.1016/j.ejpn.2020.07.001>.

LAFFIN, N. H. F; BONACIM, C. A G. **Custos da saúde: judicialização de medicamentos ofertados pelo SUS.** XXIV Congresso Brasileiro de Custos. Brasil. 2017. Disponível em: <<https://anaiscbc.emnuvens.com.br/anais/article/view/4312/4312>>.

MENDELL, J. R; AL-ZAIDY, S. A; LEHMAN, K. J; MCCOLLY, M; LOWES, L. P; ALFANO, L. N; REASH, N. F; IAMMARINO, M. A; CHURCH, K. R; KLEYN, A; MERIGGIOLI, M. N; SHELL, R. Five-Year Extension Results of the Phase 1 START Trial of Onasemnogene Abeparvovec in Spinal Muscular Atrophy. *JAMA Neurol.* 2021 Jul 1;78(7):834-841. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.1272.

MERCURI, E; FINKEL, R. S; MUNTONI, F; WIRTH, B; MONTES, J; MAIN, M; MAZZONE, E. S; VITALE, M; SNYDER, B; QUIJANO-ROY, S; BERTINI, E; DAVIS, R. H; MEYER, O. H; SIMONDS, A. K; SCHROTH, M. K; GRAHAM, R. J; KIRSCHNER, J; LANNACCONE, S. T; CRAWFORD, T. O; WOODS, S; QIAN, Y; SEJERSEN, T. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: part 1: recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord.* v. 28, p. 103-15, 2018.

NOVARTIS. Biociências S.A. Zolgensma® (onasemnogeno abeparvoveque). **Bula Paciente.** Anvisa; 2023. (A). Disponível em: <<https://portal.novartis.com.br/medicamentos/wp-content/uploads/2021/10/Bula-ZOLGENSMA-Suspensao-para-injecao-intravenosa-Paciente.pdf>>. Acesso em 17/01/2023.

NOVARTIS. Biociências S.A. Zolgensma® (onasemnogeno abeparvoveque). **Bula profissional.** Anvisa; 2022. (B). Disponível em: <<https://portal.novartis.com.br/medicamentos/wp-content/uploads/2021/10/Bula-ZOLGENSMA-Suspensao-para-injecao-intravenosa-Medico.pdf>>.

OLIVEIRA, Y. M. C.; BRAGA, B. S. F; FARIAS, A. D; Vasconcelos, C. M. de ., & FERREIRA, M. A. F. **Judicialização no acesso a medicamentos:** análise das demandas judiciais no Estado do Rio Grande do Norte, Brasil. *Cad. Saúde Pública;* v. 37, n. 1:e00174619, 2021. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/csp/a/8LMvgpKqDyx5S6Ttpcrryxq/?format=pdf&lang=pt>>.

Pre-symptomatic study of intravenous onasemnogene abeparvovec-xioi in spinal muscular atrophy (SMA) for patients with multiple copies of SMN2. Novartis. Identificador ClinicalTrials.gov: **NCT03505099**. Atualizado em: setembro de 2022. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03505099>>.

Estratégicos em Saúde, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. – Brasília : Ministério da Saúde, 2022.

RODRIGUES, V.K.S; SANTOS, T. R; SILVA, R. J. O; RODRIGUES, C. N; CALDAS, G. S; PASSOS, M. A. N. Aspectos clínicos, terapêuticos e medicamentos da atrofia muscular espinhal (AME): uma revisão integrativa da literatura. **Revista JRG De Estudos Acadêmicos**, v. 5, n.11, p. 134–146, 2022.

SALES, C. M P; SOLIANI, F. C. B. G & SANCHES, A. C. S. **Farmacoterapia da atrofia muscular espinhal**. Araçatuba-SP. Brasil. 2022. Disponível em: <https://repositorio.unip.br/wp-content/uploads/tainacan-items/34088/91441/09V40_n2_2022_p119a126.pdf>. Acesso em: 14/12/2022.

SILVA, P. C. O. OS ASPECTOS DA JUDICIALIZAÇÃO DA SAÚDE. CENTRO UNIVERSITÁRIO DOUTOR LEÃO SAMPAIO. JUAZEIRO DO NORTE-CE. 2021. Disponível em: <<https://sis.unileao.edu.br/uploads/3/DIREITO/D773.pdf>>.

Single-dose gene replacement therapy clinical trial for participants with spinal muscular atrophy type 1. Novartis. Identificador ClinicalTrials.gov: **NCT03461289**. Atualizado em: agosto de 2022. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03461289>>.

Single-dose gene replacement therapy using for patients with spinal muscular atrophy type 1 with one or two SMN2 copies. Novartis. Identificador ClinicalTrials.gov: **NCT03837184**. Atualizado em: novembro de 2022. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03837184>>.

Study of Intrathecal Administration of Onasemnogene Abeparvovec-xioi for Spinal Muscular Atrophy (STRONG). Novartis. Identificador ClinicalTrials.gov: **NCT03381729**. Atualizado em: abril de 2023. Disponível em: <<https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03381729>>.

VALENCIA, H. D; MUNÓZ, J. R; PINEDA, N; ORTIZ, B. MONTOYA, J. H; CORNEJO, J. W. Características clínicas de los pacientes menores de 18 años con atrofia muscular espinal en Medellín, 2008 - 2013. **Acta Neurol Colomb.**, Bogotá, v. 32, n. 1, p. 9-17, jan. 2016. Disponível em: <http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-8748201600010003&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 21/06/2023.

VALTENIR, L. P. Judicialização da Saúde: disponibilidade pelo sistema único de saúde da terapia gênica zolgensma para portadores de atrofia muscular espinhal. Brasília-DF. 2022.

U.S. National Library of Medicine. Spinal Muscular Atrophy. Frequency. MedlinePlus. 2018. Disponível em: <https://medlineplus.gov/genetics/condition/spinal-muscular-atrophy/#frequency>.

U.S. National Library of Medicine. **Spinal Muscular Atrophy**. MedlinePlus. 2021. Disponível em: <<https://medlineplus.gov/spinalmuscularatrophy.html>>. Acesso em: 7/12/2022.

Zolgensma. Resumo das características do medicamento. ANEXO 1. 2022. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zolgensma-eparproduct-information_pt.pdf.