

Comentários ao Relatório Técnico da CONITEC

“NUSINERSENA PARA O TRATAMENTO DE PACIENTES COM ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL 5Q”

Consulta Pública nº12

Março/2019

1 – Introdução

Este documento tem por objetivo tecer comentários ao Relatório de Recomendação “Nusinersena para atrofia muscular espinhal 5q”, elaborado e divulgado em março/2019 pela CONITEC, cujo processo encontra-se em fase de Consulta Pública. Foi elaborado por Comitê Técnico Científico criado pelo INAME – Instituto Nacional da Atrofia Muscular Espinhal para tal finalidade, com a colaboração e participação de profissionais especialistas em amiotrofia muscular espinhal.

Embora contenha avanços em relação ao omissso relatório anterior, reconhecendo as evidências disponíveis e concluindo pela “eficácia e segurança plausíveis para o tratamento de indivíduos com AME 5q tipo I”, ainda contém avaliações enviesadas e que levam a uma recomendação extremamente restritiva e incoerente com as evidências disponíveis e com o próprio relatório.

2 – Análise das Evidências Apresentadas pelo Demandante

Não obstante conclua pela eficácia e segurança para indivíduos com AME 5q tipo I, insere na recomendação preliminar condicionantes, na visão deste Instituto, arbitrários: idade menor que 7 meses e início do tratamento 13 semanas após o diagnóstico. Ora, **é evidente na literatura o fato de que quanto mais cedo inicia-se o tratamento melhor é o retorno da criança, mas da mesma forma é evidente que pacientes mais velhos também apresentam ganhos e conseguem a estabilização da doença**. Embora não tão pronunciados, estes ganhos são ainda assim significativos tanto em relação ao curso natural da doença quanto na melhoria da qualidade de vida proporcionada aos pacientes e seus familiares. Seguem evidências disponíveis nos próprios trabalhos científicos avaliados pela CONITEC:

CHERISH – Início tardio (Mercuri et al, 2018): crianças de 2 a 12 anos apresentando evolução de 3,9 pontos na escala HFMSE contra perda de 1,0 ponto no grupo de controle. Não há menção de que a posologia tenha sido diferente daquela estabelecida na bula (12mg), limitação apontada pelo relatório.

SHINE – Início precoce (Castro et al, 2018): crianças com mais de 7 meses que participaram do estudo ENDEAR no grupo de controle iniciaram o tratamento no programa SHINE e obtiveram evolução de 1,1 no score HINE-2, diferentemente da redução esperada no curso natural da doença.

EAP Alemanha – Tipo 1 – Pechmann et al (2018): crianças de 0 a 7 anos participaram do estudo. O grupo de 44 pacientes com mais de 7 meses ao início do tratamento apresentou evolução na escala CHOP-INTEND de 19,9 para 26,9.

EAP Reino Unido e Irlanda – Tipo 1 – Scoto et al. (2018): crianças de 0 a 9,5 anos participaram do estudo. O grupo de 69 pacientes apresentou evolução na escala CHOP-INTEND de 25 para 36 pontos.

Coorte prospectiva – Tipo 1 – Aragon-Gawinska et al. (2018): crianças a partir dos 7 meses de vida participaram do estudo. O grupo de 33 pacientes apresentou evolução de 4 pontos na escala CHOP-INTEND e de 1,5 pontos na escala HINE-2.

EAP Itália – Tipo 1 – Pane et al. (2018): pacientes entre 3 meses e 19 anos. O grupo de 109 pacientes apresentou evolução de 4,5 pontos na escala CHOP-INTEND e de 1,26 na escala HINE-2. O que foi colocado como uma limitação do estudo – o fato de haver proporção menor de pacientes menores que 7 meses – é na verdade um ponto forte do estudo, mostrando a eficácia do tratamento num grande grupo de pacientes mais velhos. É o que indica o próprio estudo: *“Our preliminary results suggest that functional improvement can be observed in type 1 patients outside the range of the inclusion criteria used in the Endear study”*.

Não é verdadeira a afirmação de que para demais portadores de AME 5q tipo 1 (maiores que 6 meses) a melhora observada foi apenas motora. O estudo CHERISH (Mercuri et al., 2018) mostra, por exemplo, que eventos adversos (EA) sérios afetaram 17% da população tratada com nusinersena, contra quase o dobro (29%) no grupo de controle. Ocorre que sobreviver livre de evento simplesmente não foi um desfecho analisado em outros estudos, que focaram no ganho motor.

A limitação apontada em alguns estudos de que os pacientes foram observados por pouco tempo deve ser avaliada em perspectiva. Trata-se de medicamento recente para uma doença rara e, neste momento, é de se esperar que os estudos tenham prazos mais curtos. O que não se pode ignorar é que os estudos publicados mais recentemente têm comprovado – e não desmentido – a eficácia e segurança do medicamento para uma ampla população e por isso fica clara a arbitrariedade dos 7 meses de idade máxima como condicionante para início do tratamento.

Além disso, os pacientes que já iniciaram o tratamento no Brasil, mesmo tendo iniciado com mais de 7 meses, estão obtendo resultados e avanços importantes. O INAME, em levantamento ainda preliminar, identificou até o momento 180 pessoas no país que já estão em tratamento com nusinersena.

Avaliando a qualidade metodológica dos estudos de coorte Pechmann et al (2018), Farrar et al (2018), Aragon-Gawinska et al (2018) e Pane et al (2018), a CONITEC considerou-os de “baixa qualidade metodológica, uma vez que não possuíam grupos de comparação”. É certo que estes estudos não apresentaram grupos de comparação. Contudo, a história natural da doença já está amplamente documentada e os resultados dos estudos relatados pelos artigos podem ser facilmente comparados ao curso natural da doença, já documentado em diversos artigos científicos, tais como Kolb, S. J. et al. (2017);

Finkel, R. S. et al. (2014); Zerres, K. & Rudnik-Schoneborn (1995); Bertini E, Mercuri E. (2018), dentre outros.

Ao descrever as limitações de cada estudo, o principal ponto mencionado pela CONITEC é que boa parte dos estudos foram financiados pela indústria fabricante. A CONITEC também ignora que a pesquisa Pechmann (2018) foi financiada pela Initiative SMA – DGM e.V. (entidade sem fins lucrativos formada por familiares com o objetivo de financiar pesquisa), não pela Biogen, e que os autores da pesquisa receberam financiamento de diversos outros laboratórios concorrentes da Biogen e que estão desenvolvendo terapias que devem concorrer com a nusinersena nos próximos anos, portanto não teriam interesse em “manipular” resultados para favorecer a indústria fabricante de nusinersena.

3 – Avaliação Econômica

Não serão feitas considerações relativas à análise econômica porque o INAME não teve acesso à análise de custo-efetividade apresentada pelo demandante à CONITEC.

4 – Impacto Orçamentário

4.1 Estimativa da População

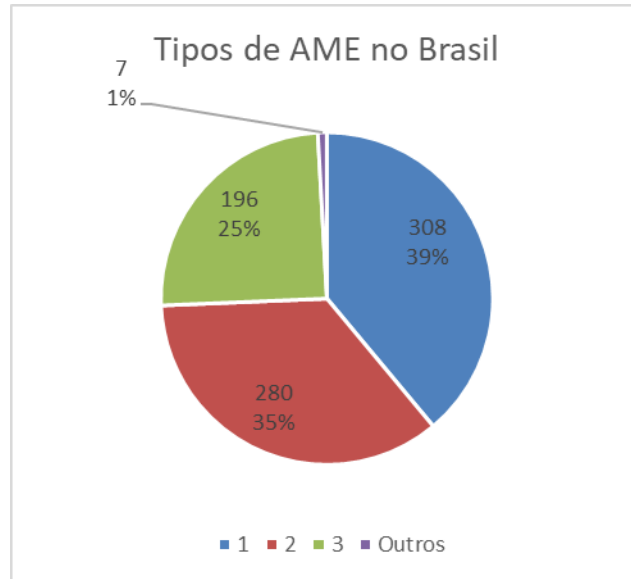
O demandante assumiu algumas estimativas para estabelecer a população a ser tratada com nusinersena.

Neste ponto destaca-se que o INAME vem, nos últimos meses, realizando um intenso trabalho de levantamento de informações sobre a população atual de pacientes com AME no Brasil. O Instituto conta hoje com 852 pacientes em sua base de dados. **Especialmente considerando a ausência de dados epidemiológicos oficiais a respeito da prevalência e incidência da AME no Brasil, acredita-se que se trata do levantamento mais extenso e mais atual já realizado sobre a população com AME no país.**

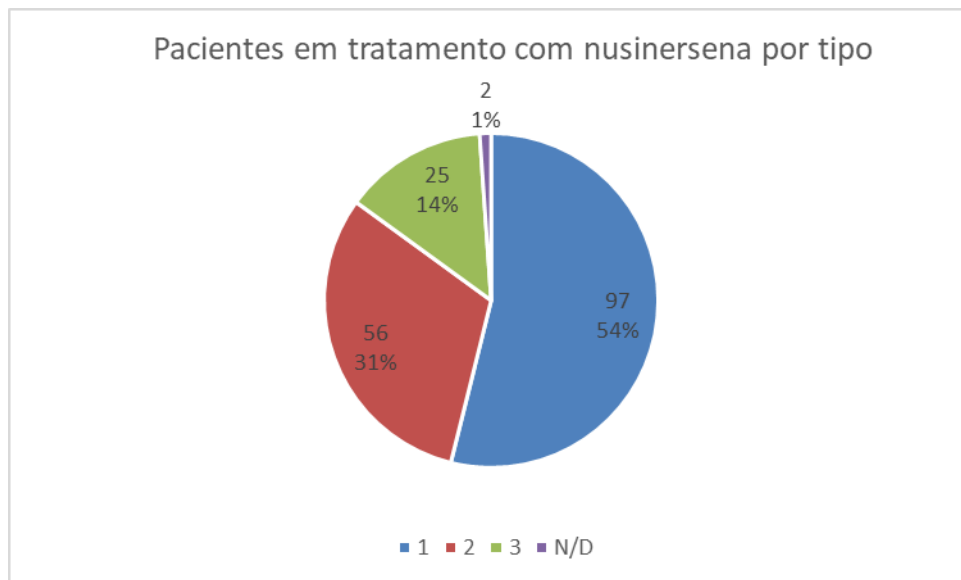
O levantamento foi realizado através de uma busca ativa por pacientes em todas as regiões do Brasil.

A quantidade estimada de pacientes com AME 5q no SUS pelo demandante, que foi de 1.186 indivíduos para o ano de 2019, está bastante coerente com o levantamento realizado pelo INAME, que no momento conta com 852 pacientes AME. Menos de 1% dos pacientes levantados pelo INAME não possui confirmação por exame genético de AME 5q. Assim, o levantamento do INAME representa aproximadamente 72% do total estimado pela Biogen de pacientes AME 5q no Brasil e, portanto, pode funcionar como importante instrumento para melhor entender a população AME 5q no Brasil.

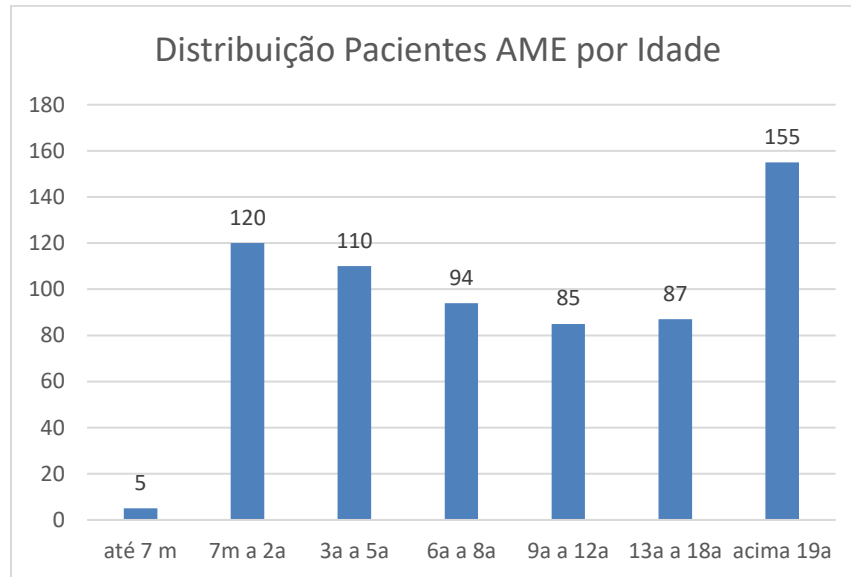
Do total da base de dados do INAME, 791 pacientes possuem informação quanto ao tipo de AME. Dentre esses pacientes, ocorre a seguinte distribuição por tipo:



O INAME levantou 180 pacientes, ou 21,1% da base, que já se encontram em tratamento com nusinersena em março/2019, distribuídos conforme abaixo:



Do total de 852 pacientes levantados pelo INAME, há informação de idade de 656 pacientes. A distribuição destes pacientes por idade é a seguinte:



Portanto, do total de pacientes levantados, apenas 5 possuem idade inferior a 7 meses e seriam contemplados pelo tratamento com nusinersena fornecido pelo SUS, caso seja adotada a recomendação preliminar da CONITEC. Isso representa apenas 0,59% da população AME levantada pelo INAME. Trata-se de evidência inequívoca de que a recomendação não atende à mínima parte da Comunidade AME no Brasil.

Há também motivos para crer que a incidência de AME 5q no Brasil foi superestimada no estudo da demandante, que se baseou em Prior et al. (2010) para estimar uma incidência de 9,97 casos a cada 100.000 nascidos vivos e estimar o número de novos pacientes nascidos por ano. Contudo, Verhaart et al. (2017) identificou que a incidência de AME na população negra e hispânica chega a ser 2,5 vezes menor que na população caucasiana e asiática e assim, a incidência na população brasileira poderia ser estimada entre 20% a 30% menor do que nas populações usualmente estudadas, de forma que o número de novos pacientes na realidade seria 20 a 30% menor que o estimado pelo demandante na Tabela 5.

4.2 Custos e Resultados do Impacto Orçamentário

O demandante apresentou estudo de impacto orçamentário, contudo mesmo estes números podem estar superestimados, pois:

- i. Não foi considerada a redução de custos de internação hospitalar no SUS, decorrente da melhor condição clínica dos pacientes tratados com nusinersena, em comparação com os não tratados. Conforme relatado na página 56 do relatório de recomendação preliminar da CONITEC de setembro de 2018, estas despesas representam mais do que 80% dos custos com pacientes com AME. No relatório apresentado pelo INAME na Consulta Pública nº. 45/2018 há o detalhamento de uma estimativa, baseada em dados fornecidos pela própria CONITEC, de que os custos com internação de pacientes AME seriam da ordem de R\$30.000 mensais por paciente, ou R\$1.8 milhões acumulados em 5 anos, sendo 80% destes (R\$1.44 milhões), referentes a despesas com internação. Finkel et al. (2017) mostra que o grupo de pacientes tratado com nusinersena que apresentou EA sérios, que levam a hospitalização (76%), é 20% menor que no grupo de controle (95%). Assim, pode-se estimar uma redução da ordem de R\$290.000 por paciente em 5 anos que, se aplicados a população estimada de 1186 pacientes levaria a uma economia de cerca de R\$340 milhões no período.
- ii. Conforme mencionado acima, a estimativa de novos pacientes (nascimentos) pode estar de 20% a 30% superestimada.
- iii. Não foi considerado o triste fato de que muitas crianças morrem antes dos 2 anos sem mesmo terem sido diagnosticadas.
- iv. Diversos países negociaram com o laboratório Biogen condições comerciais significativamente mais favoráveis para incluir o medicamento em seus sistemas de saúde e não há motivos para crer que o Ministério da Saúde não consiga fazer o mesmo. Além disso, sabe-se também que a indústria fabricante pode oferecer uma série de contrapartidas ao Ministério da Saúde para que seja efetivada a incorporação da medicação pelo SUS, tais como o fornecimento do teste genético gratuito aos pacientes com suspeita da doença, bem como a negociação de um teto máximo, ou seja, a fixação de número determinado de pacientes em tratamento, sendo que o tratamento dos pacientes que excedessem o teto teria custo zero para o SUS. **A redução de custo já proposta pelo demandante de 39% no preço atual da medicação já permitiria tratar 64% a mais de pacientes pelo mesmo custo.**
- v. Há outras seis novas drogas em fase de testes clínicos¹. Como em qualquer mercado, a chegada de concorrentes tende a reduzir os custos e aumentar as opções aos consumidores, neste caso os pacientes de AME e os sistemas públicos e privados de saúde. Nos próximos anos novas drogas, três delas inclusive identificadas no relatório da CONITEC em seu capítulo 6.9, devem chegar ao mercado, certamente reduzindo o preço de nusinersena.
- vi. A União já arca com os custos de tratamento de diversos pacientes por via judicial, pagando o preço cheio do medicamento. Com isso, os gastos do Ministério da Saúde sobem sem qualquer tipo de planejamento e otimização. Quem sofre com isso é justamente a população mais carente, que não tem níveis de instrução suficientes para buscar os seus direitos na Justiça. Esse cenário não é bom para nenhuma das partes. Em 30/07/2018 (onze meses após a aprovação da droga pela ANVISA), o Ministério da Saúde informou ao Ministério Público Federal a existência de 85 demandas judiciais contra a União pleiteando tratamento com nusinersena. Hoje esse número já está muito maior.

¹ <http://www.curesma.org/research/latest-advances/>

Por estes motivos há plenas condições de crer que o custo líquido para o sistema público de saúde seja drasticamente menor que os estimados pelo demandante.

Ainda em relação ao impacto orçamentário, muito tem se falado nos elevados custos de nusinersena, como se esta questão fosse uma barreira a inviabilizar a incorporação da medicação a todos os pacientes AME 5q que dela necessitam e que com ela se beneficiariam.

Ora, com o preço proposto pela demandante e a doação pelo fabricante das três primeiras doses do tratamento de cada paciente, o custo anual de tratamento por paciente seria de R\$ 437.100,00, o que colocaria nusinersena apenas na décima posição dentre os medicamentos mais caros já fornecidos pelo SUS, conforme indica o ranking abaixo divulgado pela Folha de São Paulo (valores relativos a 2016, e que portanto já sofreram dois reajustes anuais)². O medicamento mais caro do ranking tem custo anual mais de três vezes superior ao que nusinersena teria para o SUS, e nem por isso deixou de ser incorporado.

OS 10 REMÉDIOS MAIS CAROS

Governo gastou R\$ 655 milhões em 2016 com esses medicamentos, para apenas 1.213 pacientes

Medicamento	Custo anual estimado por paciente	Para o que serve
Lomitapida (Juxtapid)	R\$ 1,4 milhão	Hipercolesterolemia familiar homozigótica (colesterol grave)
Atalureno (Translarna)	R\$ 1,3 milhão	Distrofia muscular de Duchenne
Idursulfase (Elaprase)	R\$ 1,18 milhão	Mucopolissacaridose tipo 2
Eculizumab (Soliris)	R\$ 1,16 milhão	Síndrome hemolítico - urêmica (SHU)
Galsulfase (Naglazyme)	R\$ 1,15 milhão	Mucopolissacaridose tipo 6
Inibidor de C1 Esterase (Cinryse)	R\$ 1,1 milhão	Angioedema hereditário
Elosulfase (Vimizim)	R\$ 1 milhão	Mucopolissacaridose tipo 4
Alfaglicosidase (Myozyme)	R\$ 940 mil	Doença de Pompe
Metreleptina (Myalept)	R\$ 560 mil	Diabetes e vários tipos de dislipidemias
Alfagalsidase (Replagal)	R\$ 240 mil	Doença de Fabry

Fonte: Ministério da Saúde
Confira mais infográficos da [Folha](#)

5 – Experiências Internacionais- Avaliação por Outras Agências

O relatório de recomendação da Conitec relata algumas experiências internacionais.

A experiência australiana é interessante, pois a recomendação do comitê é de fornecimento de nusinersena para tratamento de pacientes com todos os tipos de AME, com 18 anos ou menos no início do tratamento. Ou seja, trata-se de recomendação de ampla abrangência, sem considerar grande restrição de subtipos de doença, condição clínica e para ampla faixa etária.

² <http://arte.folha.uol.com.br/graficos/SIMre/>

A CONITEC não mencionou a experiência italiana. Naquele país, desde outubro de 2017 foi aprovada pela AIFA (Agenzia Italiana delFarmaco) a distribuição de nusinersena pelo sistema público de saúde para todos, sem restrições de acesso e diferenças entre subtipos de AME. Sua distribuição deu-se em tempo recorde, o que conferiu a supremacia europeia à Itália no tratamento da doença.

Também não mencionou que outros países como Alemanha, Áustria, Bélgica, Espanha, Israel, Luxemburgo, Suécia e Suíça já incluíram nusinersena em seus respectivos sistemas públicos de saúde para tratamento de crianças com AME e diversos outros países estão em processo de negociação.

As condições de elegibilidade para acesso a nusinersena no SUS recomendadas pela CONITEC em seu relatório colocam o Brasil na posição de maior restrição ao acesso no mundo, dentre todos os países que já tiveram o acesso aprovado em seus sistemas de saúde. A tabela abaixo evidencia tal fato:

País	Pacientes com acesso
Alemanha	Todos com indicação de bula, sem restrição
Áustria	Todos com indicação de bula, sem restrição
Itália	Todos com indicação de bula, sem restrição
Luxemburgo	Todos com indicação de bula, sem restrição
Israel	Todos com indicação de bula, sem restrição
Japão	Todos com indicação de bula, sem restrição
Espanha	Todos com indicação de bula, sem restrição
Bélgica	Todos com indicação de bula, sem restrição
Romênia	Todos com indicação de bula, sem restrição
Hong Kong	Todos com indicação de bula, sem restrição
Portugal	Todos com indicação de bula, sem restrição
Polônia	Todos com indicação de bula, sem restrição
Escócia	Todos com indicação de bula, sem restrição
EUA	Algumas restrições (podem variar por tratar-se de um sistema de saúde descentralizado)
Grécia	Tipos I e II, e pré-sintomáticos
Suécia	Tipos I, II e IIIa (sintomas <3 anos) (<18 anos)
Noruega	Tipos I, II, IIIa (<18 anos)
Hungria	Tipos I (<16 meses), II (<10 anos), III (<18 anos)
Eslovênia	< 26 anos
Suíça	< 20 anos
Finlândia	Tipos I, II, IIIa (<18 anos) (diagnóstico <2 anos; sintomas <20 meses)
Austrália	Tipos I, II, IIIa (sintomas ≤3anos) (≤18anos)
Croácia	Tipos I, II, IIIa (<18 anos)
República Tcheca	Tipos I, II, IIIa
Eslováquia	Tipos I, II, IIIa
Islândia	Tipos I, II, IIIa (sintomas ≤3 anos) (≤18 anos)

Fonte: Biogen – informativo aos profissionais de saúde.

Para se ter uma ideia do nível de restrição que a condição de início do tratamento antes dos 7 meses impõe, basta observar a conclusão de Lin, C. et al. (2015), que investigou o prazo médio de diagnóstico para pacientes AME e identificou a idade média de diagnóstico comprobatório de AME tipo I como sendo 6,3 meses (2,2 desvio padrão). Dada essa distribuição, apenas 62% dos pacientes AME tipo I são diagnosticados antes dos 7 meses. Como os pacientes do tipo I representam cerca de 60% dos nascimentos com AME (Verhaart et al., 2017), apenas 37% dos novos pacientes com AME (todos os tipos) seriam diagnosticados antes dos 7 meses. Como o estudo de Lin, C. et al. (2015) foi conduzido majoritariamente em países mais desenvolvidos (Europa, Japão, EUA, entre outros) e estima-se que no Brasil a idade média de diagnóstico gira em torno de 7 a 8 meses no sistema público de saúde, no caso brasileiro a quantidade de novos pacientes diagnosticados antes dos 7 meses e que teriam acesso ao tratamento pelo SUS nas condições propostas pela CONITEC seria muito menor do que 37% dos nascimentos.

6 – Considerações Finais e Conclusão

A não recomendação de incorporação de nusinersena para tratamento de todos pacientes portadores de AME pelo SUS é, na verdade, uma condenação das crianças Tipo I à morte precoce, e uma negativa ao direito dos pacientes Tipo 2 e Tipo 3 a uma melhor qualidade de vida.

Faz-se necessário olhar com mais cuidado para a realidade destas crianças, tendo em vista que o curso natural da doença, já amplamente documentado por estudos científicos, é devastador.

Dados levantados pelo INAME no trabalho mais amplo e atual para se mapear a AME que se tem notícia no Brasil indicam que, caso seja adotada a recomendação preliminar da CONITEC, apenas 0,59% da população AME atual será elegível a receber o tratamento pelo SUS. Trata-se de evidência inequívoca de que a recomendação não atende à mínima parte da Comunidade AME no Brasil.

Esse dado é muito forte, e merece reflexão de todos os integrantes da CONITEC e do Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde. **Não faz sentido incorporar um medicamento apenas “pro-forma”, deixando praticamente todos pacientes à margem do tratamento.**

Diante de todo o exposto, conclui-se que **a CONITEC deve revisar sua recomendação preliminar para ampliar o acesso a todos os tipos de pacientes, com todas as idades. Caso isso não ocorra, recomenda-se ao Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde não seguir a recomendação preliminar da CONITEC e adotar a incorporação do tratamento com nusinersena a todos os pacientes portadores de AME no Brasil, buscando-se o seguinte:**

- nova negociação de preços junto ao demandante, considerando-se o compromisso por parte do Ministério da Saúde de incorporação ampla sem restrições de idade;
- negociação junto ao demandante para que as seis primeiras doses de tratamento tenham desconto de 50%, ou que as três primeiras doses por paciente sejam doadas, e assim o custo do primeiro ano de tratamento seja igualado ao custo dos anos seguintes;
- negociação junto ao demandante de teto de gastos (quantidade de pacientes), acima do qual o Ministério da Saúde teria isenção total e o fabricante arcaria com 100% dos custos da medicação. Noticiou-se na mídia (Folha de São Paulo³) que no primeiro dossiê submetido pela demandante em 2018, houve a proposta de teto de gastos de 300 pacientes no primeiro ano de tratamento;
- negociação de outras modalidades de *risksharing*;
- incorporação sem critérios de restrição e reavaliação dos resultados após horizonte de tempo adequado (mínimo de 3 anos).

Mais coerente com as conclusões que vêm se consolidando na literatura e mais justo com a sociedade e os pacientes e familiares que anseiam por uma oportunidade seria a recomendação de forma ampla a todos os tipos de AME e posterior revisão – em 3 anos, como sugere a CONITEC. Se as evidências científicas futuras tomarem direção diversa a que os estudos estão indicando agora e mostrarem que o medicamento não é eficaz para determinadas populações, que se restrinja seu acesso futuramente, não agora, deixando de dar oportunidade de mudança de vida a centenas de pessoas, contrariamente ao conhecimento que se tem hoje.

A restrição proposta pela CONITEC de que os pacientes sejam atendidos nos centros de referência é, também, inviável. Como atualmente existem somente 8 centros de referência no Brasil e estima-se que menos de 10% da população AME tenha residência próxima a esses centros, esse é um limitador importante, particularmente para pacientes que possuem enorme dificuldade de locomoção decorrente de sua condição clínica. Em um país com dimensões continentais, essa restrição na prática exclui a grande maioria dos pacientes do acesso ao tratamento.

Conclui-se, portanto, que a recomendação da CONITEC não atende nem à atual Comunidade AME no Brasil, nem aos futuros nascimentos, já que a maior parte dos bebês no Brasil já tem mais de 7 meses de idade quando ocorre a confirmação do diagnóstico genético, em especial na atual realidade brasileira, que ainda não contempla triagem neonatal para AME.

É importante o Ministério da Saúde abrir diálogo com a Comunidade AME (através das principais associações), com os profissionais especialistas que são as principais autoridades médicas que tratam AME no Brasil, e com o fabricante Biogen, para que seja possível chegar a um modelo de incorporação

³ <https://clipping.resenhaonline.com/2018/08/mercado-abertolaboratorio-negocia-teto.html>

que atenda os anseios, necessidade e direitos dos pacientes e resulte em investimentos adequados e sustentáveis ao Ministério da Saúde.

A proposta nos moldes acima sugeridos pelo INAME demonstraria respeito pela Comunidade AME e por seus direitos fundamentais à saúde e à vida garantidos pela Constituição Federal.

REFERÊNCIAS:

Arnold W.D., Kassar D., Kissel J.T. Spinal muscular atrophy: diagnosis and management in a new therapeutic era. *Muscle Nerve*. 2015; 51:157-67. <http://dx.doi.org/10.1002/mus.24497>.

Bertini E., Mercuri E. Motor neuron disease: A prospective natural history study of type 1 spinal muscular atrophy. *Nat Rev Neurol*. 2018 Apr;14(4):197-198.

De Sanctis, R., Pane, M., Coratti, G., Palermo, C., Leone, D., Pera, M. C., ... & Lucibello, S. (2018). Clinical phenotypes and trajectories of disease progression in type 1 spinal muscular atrophy. *Neuromuscular Disorders*, 28(1), 24-28.

De Sanctis, R. et al. Clinical phenotypes and trajectories of disease progression in type 1 spinal muscular atrophy. *Neuromuscular Disord*. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2017.09.015> (2017);

Farrar, Michelle A., et al. "Pathophysiological insights derived by natural history and motor function of spinal muscular atrophy." *The Journal of pediatrics* 162.1 (2013): 155-159.

Finkel, R. S., Mercuri, E., Darras, B. T., Connolly, A. M., Kuntz, N. L., Kirschner, J., ... & Topaloglu, H. (2017). Nusinersena versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. *New England Journal of Medicine*, 377(18), 1723-1732.

Finkel, R. S., Chiriboga, C. A., Vajsar, J., Day, J. W., Montes, J., De Vivo, D. C., ... & Norris, D. A. (2016). Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersena: a phase 2, open-label, dose-escalation study. *The Lancet*, 388(10063), 3017-3026.

Finkel, R. S. et al. Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. *Neurology* 83, 810–817 (2014);

H.I. Hyry, A.D. Stern, T.M. Cox, J.C.P. Roos; Limits on use of health economic assessments for rare diseases, *QJM: An International Journal of Medicine*, Volume 107, Issue 3, 1 March 2014, Pages 241–245, <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcu016>

Kolb, S. J. et al. Natural history of infantile-onset spinal muscular atrophy. *Ann. Neurol*. 82, 883–891 (2017);

Lunn M.R., Wang C.H. Spinal muscular atrophy. *Lancet*. 2008; 371 (9630):2120-33.

Ogino S., Leonard D.G., Rennert H *et al.* Genetic risk assessment in carrier testing for spinal muscular atrophy. *American Journal of Medical Genetics*. 2002;110:301-307.

M. Pane *et al.*, Nusinersen in type 1 SMA infants, children and young adults: Preliminary results on motor function, *Neuromuscular Disorders* (2018), <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2018.05.010>Prior T.W. Spinal muscular atrophy: a time for screening. *Current Opinion in Pediatrics*.2010;22:696-702.

Reed U.C., Zanoteli E. Therapeutic advances in 5q-linked spinal muscular atrophy. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2018; 76(4):265-272. <http://dx.doi.org/10.1590/0004-282x20180011>.

Verhaart *et al.* Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy – a literature review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2017 Jul4;12(1):124. Doi:10.1186/s13023-017-0671-8.

Zerres, K. & Rudnik-Schoneborn, S. Natural history in proximal spinal muscular atrophy. Clinical analysis of 445 patients and suggestions for a modification of existing classifications. *Arch. Neurol.* 52, 518–523 (1995);