

## Comentários ao Relatório de Recomendação da CONITEC

### “PROCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL 5q TIPOS I E II”

Consulta Pública nº 81/2021

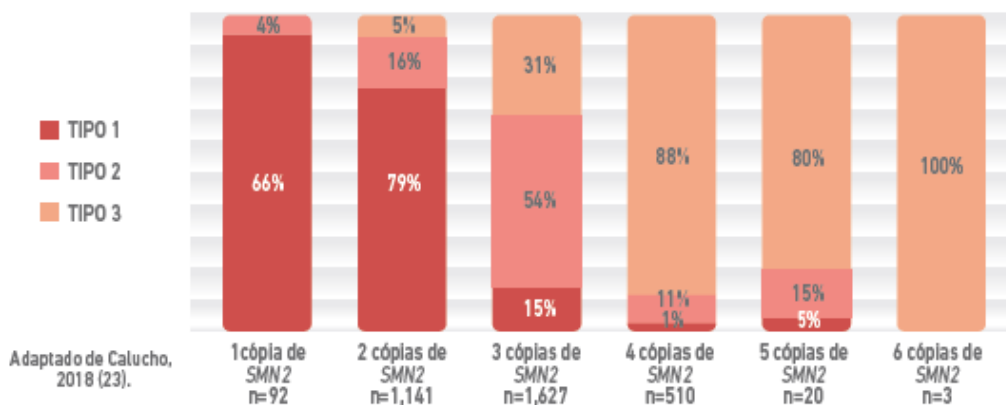
Outubro/2021

#### 1 – Introdução

Esta contribuição tem por objetivo tecer comentários ao Relatório de Recomendação “Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas para Atrofia Muscular Espinhal 5q Tipos I e II”, elaborado pela CONITEC, cujo processo encontra-se em fase de Consulta Pública. Foi elaborado sob a supervisão de especialistas do Comitê Técnico Científico do INAME – Instituto Nacional da Atrofia Muscular Espinhal, que é composto por profissionais de saúde (médicos e fisioterapeutas) especialistas em amiotrofia muscular espinhal, referências nacionais e internacionais em sua área de atuação.

#### 2 – Diagnóstico

O Quadro 1 (página 10), apresentado no relatório de recomendação, faz relação direta entre estes e o número de cópias do gene SMN2: Tipo 1 com 2 a 3 cópias, Tipo 2 com 3 cópias, Tipo 3 com 3 a 4 cópias e Tipo 4 com 4 ou mais cópias. Embora usualmente esta seja a relação, não ocorre assim em todos os casos. A classificação em tipos e sub-tipos é exclusivamente clínica, baseado na idade do surgimento dos primeiros sintomas, gravidade clínica e atingimento de marcos de desenvolvimento motor (ZERRES & RUDNIK-SCHONEBORN, 1995) e a sua relação com o número de cópias do SMN2 não é determinística (ARNOLD W.D et al., 2015).



Como se nota a partir do gráfico acima, adaptado de CALUCHO (2018), embora pouco comum, há pacientes do Tipo 1 que apresentam 4 ou 5 cópias do gene SMN2. Já os pacientes do Tipo 2 podem apresentar desde 1 cópia até 5 cópias do gene SMN2.

Assim, **recomenda-se corrigir a coluna “Número de Cópias de SMN2” dos Quadros 1 e 2** apresentados no relatório respectivamente às páginas 10 e 12, para refletir todas as realidades de manifestações clínicas, conforme sugestão abaixo (com base em CALUCHO, 2018):

Subtipo de AME 5q	Número de cópias de SMN2
AME Tipo 1	1 – 5 cópias
AME Tipo 2	1 – 5 cópias
AME Tipo 3	2 – 6 cópias
AME Tipo 4	4 ou mais

Subtipo de AME 5q	Número de cópias de SMN2
1A	1
1B/C	2 a 5
2	1 a 5

Recomenda-se também corrigir a redação do último parágrafo da página 11, conforme abaixo:

*“Para definir a classificação fenotípica da AME, alguns outros aspectos devem ser observados. A maioria dos pacientes com AME 5q tipo 1 apresenta duas cópias do gene SMN2, ao passo que pacientes com AME 5q tipo 2 apresentam **geralmente** três cópias do gene; e esse é um importante fator de classificação da AME 5q, porém, isoladamente, não define o fenótipo <sup>29-31</sup>. (...)”*

### 3 – Critérios de Inclusão

Em relação ao Tipo 1, recomenda-se aproveitar esta atualização do PCDT para corrigir erro técnico nos critérios de inclusão para o Tipo 1 e excluir desses critérios a quantidade máxima de cópias do gene SMN2, pois como já demonstrado, a classificação por sub-tipos é clínica e, embora seja raro, a literatura científica já evidenciou que existem pacientes do Tipo 1 com 4 cópias do gene SMN2.

Verifica-se que, nos critérios de inclusão do Tipo 2, o relatório de recomendação acertadamente não fez qualquer menção ou exigência em relação ao número de cópias do SMN2. Recomenda-se adotar a mesma linha de raciocínio para o Tipo 1, pelo menos em relação à quantidade máxima de cópias, até porque não existe qualquer evidência científica que demonstre que o indivíduo com mais cópias do gene SMN2 terá pior resposta ao tratamento. Pelo contrário, como a medicação atua no gene SMN2, uma maior quantidade de cópias do gene

SMN2, além de significar uma manifestação mais branda da doença, pode indicar maior potencial de resposta ao tratamento.

Em relação ao Tipo 2, inicialmente, destaca-se o avanço promovido pela Conitec em alterar o critério de inclusão de “diagnóstico até 18 meses” para “início dos sintomas até 18 meses”, e parabeniza-se o órgão por esta decisão acertada e alinhada com a literatura científica.

Contudo, a Conitec acrescentou mais um critério de inclusão: “**ter até 12 anos de idade no início do tratamento**”. Sobre este critério, é importante tecer alguns comentários.

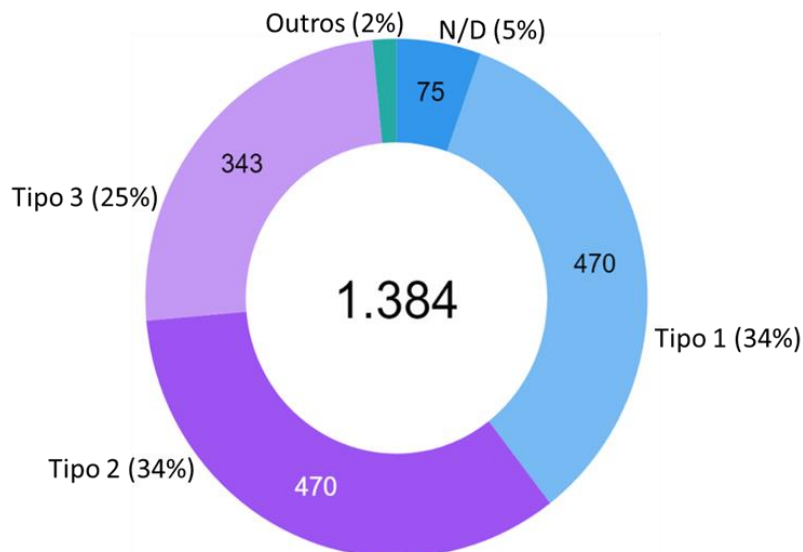
a) População AME Tipo 2 no Brasil:

Desde 2019, o INAME vem realizando um intenso trabalho de levantamento de informações sobre a população atual de pacientes com AME no Brasil, através de uma busca ativa por pacientes em todas as regiões do Brasil, realizada por uma equipe capilarizada.

O objetivo deste projeto é construir informações consistentes e relevantes sobre e para a Comunidade AME que possam ser úteis na elaboração de políticas públicas adequadas para os pacientes.

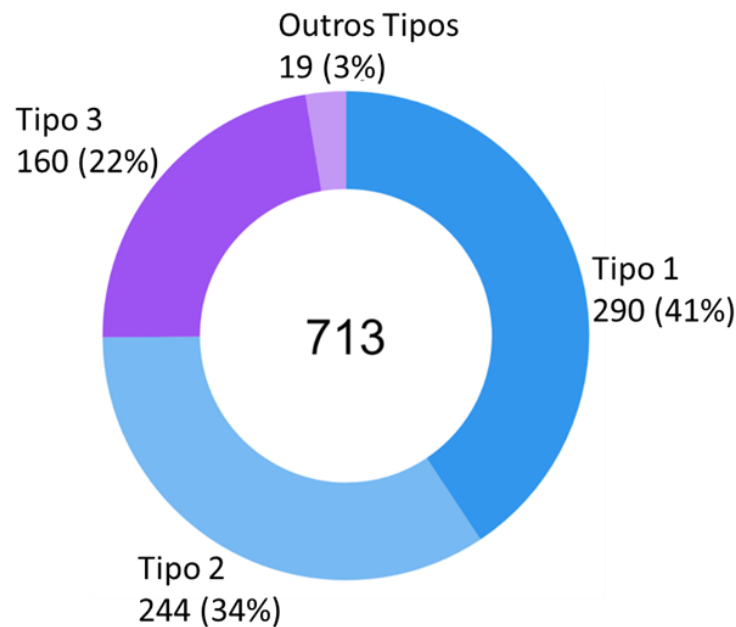
Especialmente considerando a ausência de dados epidemiológicos oficiais a respeito da prevalência e incidência da AME no Brasil, acredita-se que se trata do levantamento mais extenso e mais atual já realizado sobre a população com AME no país.

Atualmente, este trabalho tem mapeada uma população de 1.384 pacientes, distribuídos conforme o gráfico abaixo. Do total, 470 (34%) são do tipo 1, 470 (34%) são do tipo 2, 343 (25%) são do tipo 3 e 27 (2%) são de outros tipos. Em 75 pacientes (5% dos casos), não foi possível definir o tipo.



A partir desta base de dados, buscando agregar rigor científico e alcançar um entendimento cada vez maior desta população e de suas necessidades, o INAME idealizou o primeiro estudo epidemiológico brasileiro sobre AME, através de um registro auto reportado de pacientes com atrofia muscular espinhal. Este estudo, aprovado por

comitê de ética (Número Protocolo CEP: 5100. Número do Parecer: 4.424.808), tem como investigadores o Dr. Edmar Zanoteli e o Dr. Rodrigo de Holanda Mendonça (FM-USP). Consiste em um questionário completo, que é respondido pelo paciente ou seu responsável, que aborda questões relacionadas a diagnóstico, marcos motores, observações clínicas, intervenções farmacológicas e terapêuticas. A captação de respostas aconteceu entre Janeiro e setembro de 2021, atingindo o total de 713 pacientes participantes, distribuídos conforme abaixo:



Dos 713 pacientes participantes do estudo, 244 são do Tipo 2 (34% do total). Destes, 126 pacientes, ou 51% do total de pacientes Tipo 2, possuem até 12 anos de idade – o que significa que 49% dos pacientes com AME Tipo 2 têm mais de 12 anos e, portanto, ficariam de fora dos critérios de inclusão do PCDT propostos pela CONITEC no relatório de recomendação.

Entende-se que para as gerações futuras de pacientes com AME Tipo 2, os critérios de inclusão estão adequados. Contudo, para a geração atual de pacientes, o critério de inclusão por idade está muito restrito, e exclui quase 50% dos pacientes.

**b) Critério de inclusão até 12 anos foi adotado no estudo pivotal (Cherish)**

Supõe-se que a Conitec escolheu o critério de inclusão de idade até 12 anos porque este foi o critério adotado no estudo pivotal que levou à aprovação do tratamento.

De fato, ao se desenhar um estudo clínico, é necessário limitar a população alvo que participará deste estudo. Isso não significa, porém, que pacientes fora destes critérios não se beneficiarão do tratamento. Atualmente, após quase cinco anos de uso comercial de Nusinersena, já existem diversos estudos publicados que confirmam esse fato, como será mencionado no item a seguir.

Destaca-se que, em 2019, em relatório de recomendação preliminar, a Conitec havia proposto como critério de inclusão a idade de até sete meses para pacientes Tipo 1 – justamente o critério de inclusão utilizado nos estudos pivotais. Contudo, felizmente esse critério caiu, após a Conitec receber as contribuições na consulta pública, quando o INAME teve a oportunidade de demonstrar, com base em seu levantamento, que apenas 0,5% da população com AME estaria dentro daquela regra.

Com isso, o que se pretende demonstrar é que utilizar os mesmos critérios de inclusão e exclusão dos estudos pivotais, por vezes não é a melhor escolha, especialmente considerando a quantidade de dados de mundo real que surgiram nos últimos anos, após o início do uso comercial do medicamento.

c) Evidências científicas de resultados em pacientes com AME Tipo 2 acima de 12 anos.

Sabe-se que quanto mais cedo for o início do tratamento farmacológico em pacientes com AME, melhores serão os resultados obtidos.

Contudo, após quase cinco anos do início do uso comercial de Nusinersena ao redor do mundo, já existem dados de mundo real que evidenciam que pacientes mais velhos também se beneficiam do tratamento. Dentre os principais estudos, menciona-se HAGENACKER, T. 2020, MAGGI, L. 2020 e MENDONÇA, R. 2021.

Assim, recomenda-se acrescentar um critério de inclusão alternativo ao critério da idade até 12 anos, para dar oportunidade de tratamento aos pacientes acima desta idade que ainda possuem preservadas funções importantes de membros superiores e capacidade de sentar-se sem apoio. Sem o tratamento, sabe-se que, com o avanço da degeneração, estes pacientes perderão estas capacidades, que são tão importantes para conferir autonomia e qualidade de vida.

Assim sendo, com base em toda a argumentação acima, **propõe-se ajustar os critérios de inclusão do PCDT conforme abaixo:**

*“O paciente elegível para uso de nusinersena deverá, ainda:*

- *Ter diagnóstico confirmado de AME 5q tipo 1B/C, além de cumprir os critérios abaixo, de acordo com sua situação:*

*o Pré-sintomáticos: crianças com histórico familiar de AME, diagnóstico genético confirmado de AME 5q e **presença de pelo menos duas cópias de SMN2.***

*o Sintomáticos: crianças com diagnóstico genético confirmado de AME 5q, **presença de pelo menos duas cópias de SMN2** e início dos sintomas até o sexto mês de vida.*

*ou*

- *Ter diagnóstico confirmado de AME 5q tipo 2, além de cumprir os seguintes critérios:*

*o Apresentar início dos sintomas entre seis e 18 meses de vida;*

*o **Preencher alternativamente um dos seguintes critérios:***

*- **Ter até 12 anos de idade no início do tratamento, OU***

*- **Ter mais de 12 anos de idade no início do tratamento e preservada a capacidade de sentar-se sem apoio e a função de membros superiores.”***

#### 4 – Critérios de Exclusão

Inicialmente, destaca-se a necessidade de separar os critérios de exclusão e diferenciá-los para os Tipo 1 e 2, assim como foi feito no caso dos critérios de inclusão, caso o critério se aplique somente a um dos tipos.

Ao estabelecer critério de exclusão único para os Tipos 1 e 2, o relatório incorre em retrocesso e restringe ainda mais o acesso para o Tipo 1, na medida que adiciona novos critérios de exclusão para pacientes do Tipo 1, critérios estes que eram inexistentes no PCDT atual, notadamente em relação à presença de contraturas e de escoliose. Assim, em relação ao Tipo 1, recomenda-se a manutenção somente dos critérios já existentes no PCDT atual.

Em relação aos critérios de exclusão acrescentados em função da ampliação do PCDT para o Tipo 2, serão abordados principalmente os critérios “***presença de contraturas graves***” e “***escoliose grave (ângulo de Cobb > 40 graus)***”.

Em relação ao critério de exclusão “***presença de contraturas graves***”, destaca-se que em muitos casos estas contraturas podem ser corrigidas com tratamento conservador (través de adoção de protocolo de alongamentos) ou mesmo cirurgicamente. A adoção deste critério de exclusão pode levar a uma busca desenfreada, por parte dos pacientes, pela realização de cirurgias para a correção das contraturas, com o único fim de viabilizar o acesso ao tratamento farmacológico.

Além disso, indivíduos que são cadeirantes (como é o caso dos pacientes com AME Tipo 2) podem apresentar contraturas importantes nos membros inferiores (causadas justamente pela ausência de função deambulante), mas muita função e autonomia em membros superiores, inclusive com melhora de pontuação em outras escalas diferentes da HFMSE após o início do tratamento.

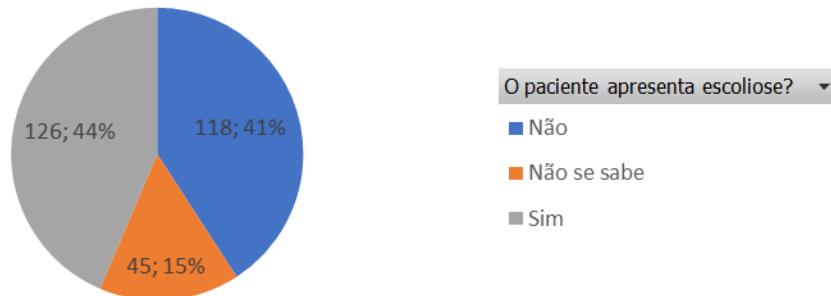
Por todo o exposto, entende-se que este critério de exclusão não é adequado, devendo, portanto, ser excluído da versão final do PCDT.

Em relação ao critério de exclusão “***escoliose grave (ângulo de Cobb > 40 graus)***”, tem-se que a escoliose, assim como a hipotonia, e até por conta dela, é uma característica muito comum em indivíduos com AME, principalmente com AME Tipo 2.

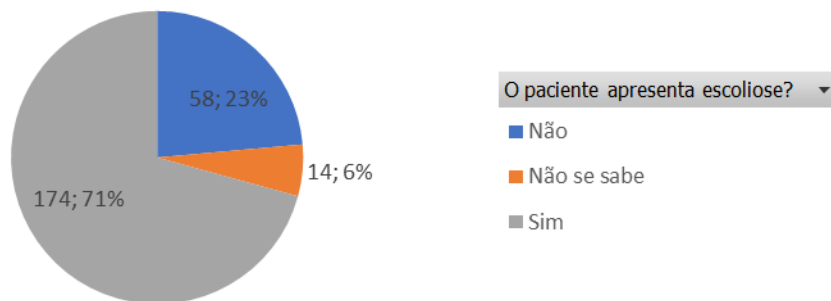
Estudos científicos indicam que até 90% dos pacientes com AME tipo II desenvolvem escoliose progressiva, a partir dos 3 anos de idade, e que pacientes com AME tipo I e tipo II podem desenvolver escoliose acima de 40º ainda na infância.

No estudo que o INAME vem desenvolvendo (registro auto reportado de pacientes com AME), a questão da escoliose vem sendo investigada. Uma das perguntas do questionário era se o paciente apresentava escoliose. Dentre os pacientes Tipo 1, 44% responderam que sim. Dentre os pacientes Tipo 2, 71% responderam que sim.

#### Presença de Escoliose em Pacientes com AME Tipo 1



#### Presença de Escoliose em Pacientes com AME Tipo 2



Em seguida, perguntou-se aos participantes que responderam “sim” na questão anterior, quantos graus o paciente apresentou na última medição (ângulo de Cobb). Dentre os pacientes Tipo 1, 35% deles apresenta escoliose com ângulo de Cobb superior a 40 graus. Já no caso do Tipo 2, 56% dos pacientes apresenta escoliose com ângulo de Cobb superior a 40 graus.

Os números acima evidenciam que este critério de exclusão será extremamente prejudicial e excluirá a grande maioria dos pacientes da oportunidade de receber tratamento.

Além disso, destaca-se que não existe nenhuma evidência científica que indique que a presença de escoliose é um fator que vai impedir o paciente de ter bons resultados globais com o tratamento, nem que tais resultados serão mais tímidos. Essa correlação nunca foi estabelecida. Pelo contrário, dados de vida real mostram que pacientes com escoliose grave se beneficiam do tratamento.

Outro ponto importante é que o ângulo de Cobb sozinho, não é capaz de definir a gravidade do quadro em pacientes com AME. Esta escoliose é rígida? É flexível (o que torna o seu impacto muito mais suave)? O exame de imagem foi realizado utilizando-se tração? Foi feita a radiografia panorâmica (que demanda equipamento específico)?

Enfim, além do exame com equipamentos adequados para avaliar escoliose, um bom exame clínico realizado por médico especialista (ortopedista) é fundamental para que sejam tiradas conclusões adequadas sobre o quadro do paciente. Dentro de um contexto SUS, nem sempre o acesso a determinadas especialidades é disponível ou rápido. Além disso, em muitas realidades regionais a realização de um bom exame de imagem é de difícil acesso. Todas essas questões precisam ser levadas em conta na construção do PCDT.

Por fim, em relação à escoliose, destaca-se que a sua presença, com ângulo de Cobb  $> 40^\circ$ , não necessariamente representa dificuldades para a aplicação intratecal.

Assim sendo, com base em toda a argumentação acima, **propõe-se ajustar os critérios de inclusão do PCDT conforme abaixo:**

“Serão excluídos deste Protocolo pacientes que apresentarem:

- **Tipo 1:**
  - Necessidade de ventilação mecânica invasiva permanente, entendida como 24 horas de ventilação/dia, continuamente, por  $\geq 21$  dias;
  - sinais ou sintomas de AME 5q compatíveis com o subtipo 1A ou 0; ou seja, manifestações clínicas presentes ao nascimento ou na primeira semana após o nascimento; E
  - para o uso de nusinersena, história de doença cerebral ou da medula espinhal que impeça a administração intratecal de medicamento ou a circulação do líquido cefalorraquidiano, presença de derivação implantada para drenagem do líquido cefalorraquidiano ou de cateter de sistema nervoso central implantado OU Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes.
  
- **Tipo 2:**
  - Necessidade de ventilação mecânica invasiva permanente, entendida como 24 horas de ventilação/dia, continuamente, por  $\geq 21$  dias 10;
  - **Presença de escoliose grave que impeça ou dificulte sobremaneira a aplicação intratecal, conforme relatório médico e evidenciada por radiografia;**
  - **Sinais ou sintomas de AME 5q compatíveis com os subtipos 3 ou 4; ou seja, surgimento de manifestações clínicas após os 18 meses de idade; E**
  - Para o uso de nusinersena, história de doença cerebral ou da medula espinhal que impeça a administração intratecal de medicamento ou a circulação do líquido cefalorraquidiano, presença de derivação implantada para drenagem do líquido cefalorraquidiano ou de cateter de sistema nervoso central implantado OU Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes.”



## 7 – Outras Considerações

Tanto para avaliação inicial como para monitoramento, esta proposta de PCDT inclui quatro escalas de avaliação motora: Chop Intend, HINE-2, HFMSE e RULM (conforme quadro 3 à página 22 do relatório de recomendação e questionário à página 29).

Apesar da menção, em nota de rodapé, que as escalas HFMSE e RULM destinam-se a pacientes que são capazes de sentar e andar, da forma como está redigido e proposto, certamente em muitos estados será exigida a aplicação e o preenchimento da pontuação de todas as quatro escalas para pacientes do Tipo 2, o que não faz sentido (a escala Chop Intend, por exemplo, não deve ser utilizada em pacientes que sentam-se sem apoio e que têm melhor função motora, como é o caso da maioria dos pacientes Tipo 2).

Além disso, destaca-se que a aplicação destas escalas não é simples, sendo que muitas delas exigem materiais específicos para a sua aplicação. Sabe-se que, na grande maioria dos estados, estes materiais não estão disponíveis, e não existem profissionais treinados ou capacitados para a correta aplicação das escalas. Na verdade, em muitos casos estes profissionais sequer conhecem as escalas.

A HFMSE, por exemplo, é uma escala composta por 33 itens, cuja pontuação máxima é de 66 pontos. Serve para avaliar pessoas com AME que ficam sentadas sem apoio ou com o apoio de uma das mãos e/ou que andam. Já a RULM é uma escala composta por 20 itens que avalia a função motora dos membros superiores (ombro, cotovelo, punho e mão). A pontuação máxima é de 37 pontos. Em alguns itens, exige o uso de materiais específicos.

Para mitigar este problema, propõe-se que o PCDT exija somente a aplicação de uma destas escalas, deixando mais clara a finalidade e aplicabilidade de cada uma, e disponibilizando como Anexo ao PCDT um tutorial com passo a passo completo de como aplicar as escalas. Registramos, contudo, que somente isso não será suficiente para capacitar os profissionais de saúde que irão realizar esta avaliação – seria apenas uma forma de tentar mitigar o problema.

O INAME coloca-se à disposição para, em parceria com o Ministério da Saúde, desenvolver e disponibilizar aos profissionais de saúde da rede pública algum tipo de treinamento, vídeo ou tutorial para tentar suprir essa importante lacuna.

## 8 – Conclusão

A AME é uma doença neurodegenerativa, grave e progressiva. A cada dia que os pacientes ficam sem acesso ao tratamento, novas perdas em funções vitais são impactadas. O impacto na qualidade de vida é gigante – para o paciente e para sua família, assim como os custos associados à progressão da doença.

No caso dos pacientes Tipo 1, é inadmissível a adição de novos critérios de exclusão ao PCDT. Os pacientes do Tipo 1 não podem perder o acesso que já foi conquistado. Tal medida, além de extremamente injusta, representa retrocesso.

O tratamento de pacientes com AME tipo 2 que se beneficiarão com a medicação é urgente. Por isso, é importante pensar em formas mais amplas de acesso, bem como na operacionalização, via SUS, dos critérios e orientações estabelecidos pelo PCDT.



A atualização do PCDT, da forma como está proposta no relatório de recomendação da Conitec, **ainda limita o acesso a um número importante de pacientes**. Pacientes mais velhos que hoje vivem com a doença, e que sem o tratamento modificador, continuarão a perder suas funções mais básicas, dia após dia, precisam ser contemplados.

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

Impedir que uma pessoa não possa usufruir de um tratamento, que tem benefício cientificamente comprovado, pela sua idade ou por uma característica da própria doença, não é o que queremos para a nossa comunidade. Sabe-se que o nusinersena é uma droga de alto custo, então é fundamental que Ministério da Saúde e a farmacêutica Biogen cheguem juntos a um consenso para dar resposta a quem realmente importa.

O INAME é favorável, ainda, a uma possível negociação com a indústria proprietária do medicamento para redução do valor de venda dos frascos ao Ministério da Saúde em proporções superiores aos descontos propostos no dossiê apresentado pelo demandante, considerando o novo momento do mercado, após a aprovação pela Anvisa de mais duas terapias para tratar a AME no Brasil.

## 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>.

Bach JR, Goncalves MR, Hon A, et al. Changing trends in the management of end-stage neuromuscular respiratory muscle failure: recommendations of an international consensus. *Am J Phys Med Rehabil*. 2013;92(3):267-277.

Calucho, M. et al. Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: An analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. *Neuromuscular Disorders*, Volume 28 (2018), Issue 3, 208 - 215.

Chatwin M, Bush A, Simonds AK. Outcome of goal-directed non-invasive ventilation and mechanical insufflation/exsufflation in spinal muscular atrophy type I. *Arch Dis Child*. 2010.

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.

Finkel, Richard S. et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscular Disorders*, Volume 28 (2018), Issue 3, 197 – 207.

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);

Giannini A, Pinto AM, Rossetti G, et al. Respiratory failure in infants due to spinal muscular atrophy with respiratory distress type 1. *Intensive Care Med*. 2006;32(11):1851-1855.

Glanzman, A.M. et al. The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND): Test development and reliability. *Neuromuscul Disord*. 2010 March ; 20(3): 155–161. doi:10.1016/j.nmd.2009.11.014.

Hagenacker, T. et al. Nusinersen in adults with 5q spinal muscular atrophy: a non-interventional, multicentre, observational cohort study. *The Lancet Neurology*, 2020.

Maggi, L. et al. Nusinersen safety and effects on motor function in adult spinal muscular atrophy type 2 and 3. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2020.



Mendonça RH, Polido GJ, Matsui C, Silva AMS, Solla DJF, Reed UC, Zanoteli E. Real-World Data from Nusinersen Treatment for Patients with Later-Onset Spinal Muscular Atrophy: A Single Center Experience. *J Neuromuscul Dis.* 2020 Oct 13.

Mercuri E., Muntoni F, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscular Disorders*, Volume 28 (2018), Issue 2, 103 – 115.

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>.

Rouault F, Christie-Brown V, Broekgaarden R, et al. Disease impact on general well-being and therapeutic expectations of European Type II and Type III spinal muscular atrophy patients. *Neuromuscul Disord.* 2017 May;27(5):428-438.

Sansone, VA, De Vivo DC, Bertini E. Nusinersen in Infants Who Initiate Treatment in a Presymptomatic Stage of Spinal Muscular Atrophy (SMA): Interim Efficacy and Safety Results From the Phase 2 NURTURE Study. Presented at: 5th Congress of the European Academy of Neurology (EAN). Jun 29<sup>th</sup> h Jul 2<sup>nd</sup>, 2019; Oslo, Norway.

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).