

Comentários ao Relatório de Recomendação da CONITEC

“PROTOSCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL 5q TIPOS I E

II”

Consulta Pública nº 57/2022 - Outubro/2022

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 dos médicos especialistas em atrofia muscular espinhal do Comitê Técnico Científico do INAME – Instituto Nacional da Atrofia Muscular Espinhal, que são referências nacionais e internacionais em sua área de atuação.

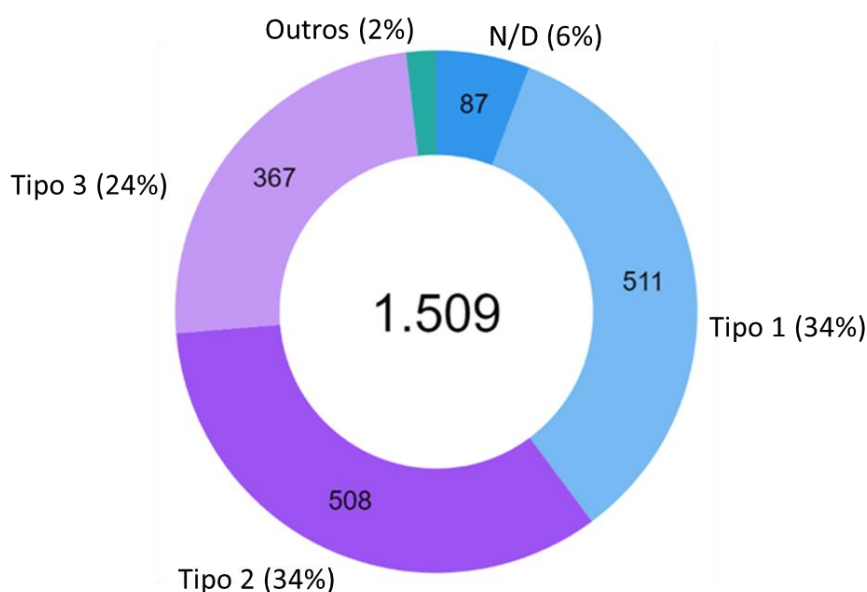
2 – Informações sobre a População com AME no Brasil

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 1.509 pacientes, distribuídos conforme o gráfico abaixo. Do total, 511 (34%) são do tipo 1; 508 (34%) são do tipo 2; 367 (24%) são do tipo 3 e 28 (2%) são de outros tipos. Em 87 pacientes (6% dos casos), não foi possível definir o tipo.



Sabe-se que, atualmente, mais de 900 pacientes estão em tratamento com nusinersena, o que representa cerca de 60% da população total mapeada pelo INAME. Contudo, segundo dados do DataSUS (07/2022), apenas 185 pacientes do Tipo 1 estão ativos no tratamento através do PCDT (o que equivale a 20% do total de pacientes tratados, e 36% do total de pacientes Tipo 1 mapeados pelo INAME), e apenas 20 pacientes do Tipo 2 estão ativos no tratamento através do PCDT (o que equivale a 2% dos pacientes tratados).

No caso de pacientes Tipo2, o fato de o acesso a nusinersena via PCTD ter sido disponibilizado aos pacientes do Tipo 2 somente há alguns meses justifica a quantidade reduzida. No caso do Tipo 1, acredita-se que a quantidade relativamente baixa de pacientes no PCDT tenha as possíveis justificativas:

- os pacientes que tiveram acesso ao tratamento pela via judicial, antes da sua incorporação ao SUS, permanecem por esta via de acesso;
- o fato de o PCDT estabelecer a ventilação invasiva permanente como critério de exclusão levou os pacientes com essa condição (que no caso do Tipo 1 são muitos) a buscarem outras formas de acesso;
- alguns pacientes recebem o tratamento através da saúde suplementar.

Estima-se que 108 pacientes estejam em tratamento com risdiplam atualmente, o que representa cerca de 7% da população total mapeada pelo INAME.

A partir desta base de dados de pacientes mapeados, 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, registrado na Plataforma Brasil e 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 dezembro de 2021, atingindo o total de 750 pacientes respondentes, dos quais 706 foram considerados na população do estudo. Esta população ficou distribuída conforme a Tabela 1 abaixo:

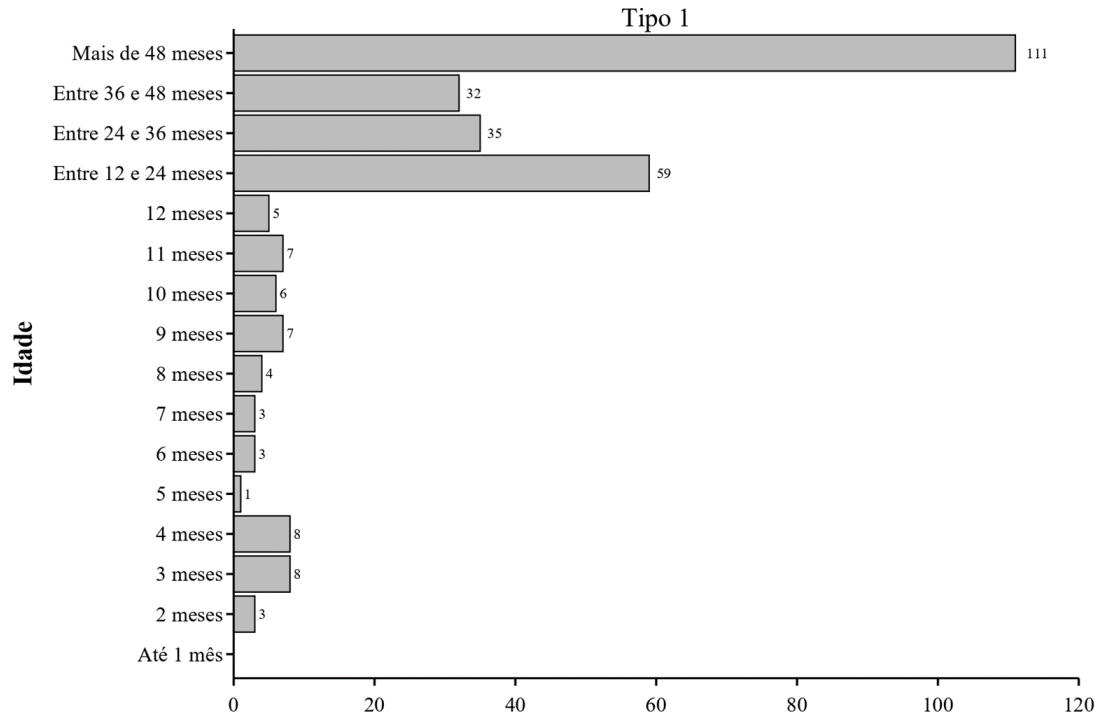
Tabela 1 - Porcentagens dos diferentes tipos de ame, faixa etária geral e sexo

Características	Total, N = 706 ¹	Tipo 1, N = 296 (42%) ¹	Tipo 2, N = 235 (33%) ¹	Tipo 3, N = 160 (23%) ¹	Outros, N = 15 (2.1%) ¹	Valor p ²
Idade (anos)	8.0 (3.0, 20.0)	3.0 (1.0, 6.0)	11.0 (6.0, 21.5)	26.0 (12.0, 36.2)	33.0 (1.5, 40.5)	<0.001
Sexo						0.071
Feminino	366 (51.8%)	146 (49.3%)	114 (48.5%)	98 (61.3%)	8 (53.3%)	
Masculino	339 (48.0%)	150 (50.7%)	120 (51.1%)	62 (38.8%)	7 (46.7%)	
Não especificado	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	

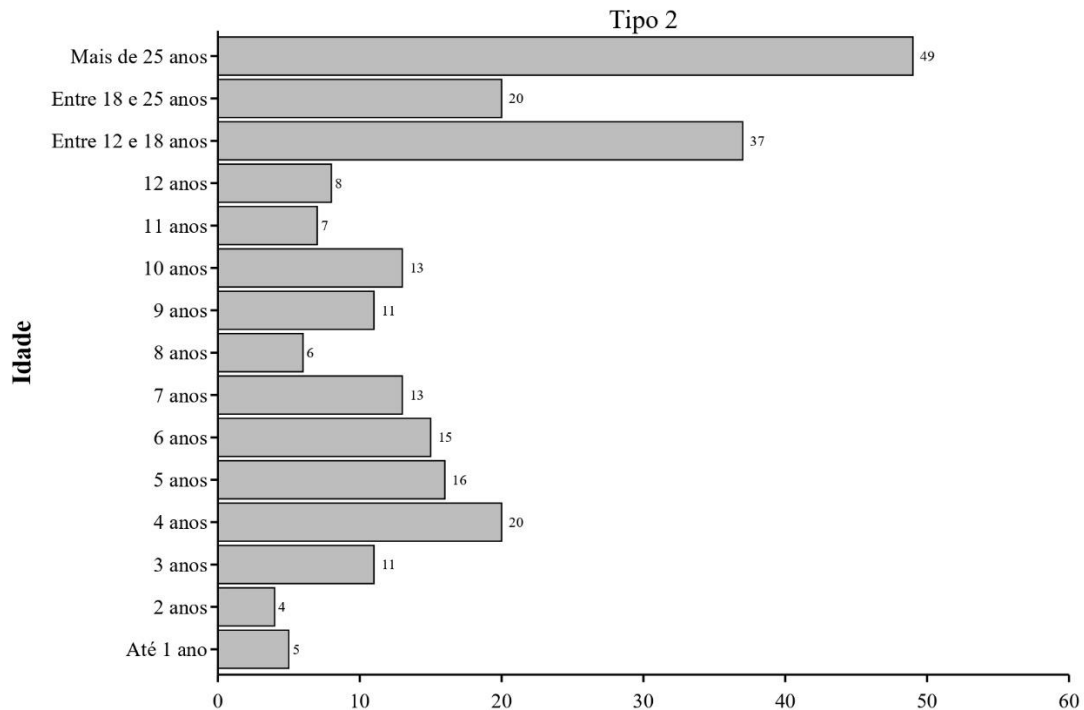
¹Mediana (AIQ); n (%)

²Teste de Kruskal-Wallis; Teste exato de Fisher

Em relação aos pacientes do Tipo 1, a população segundo idades distribui-se conforme o gráfico 1 abaixo:

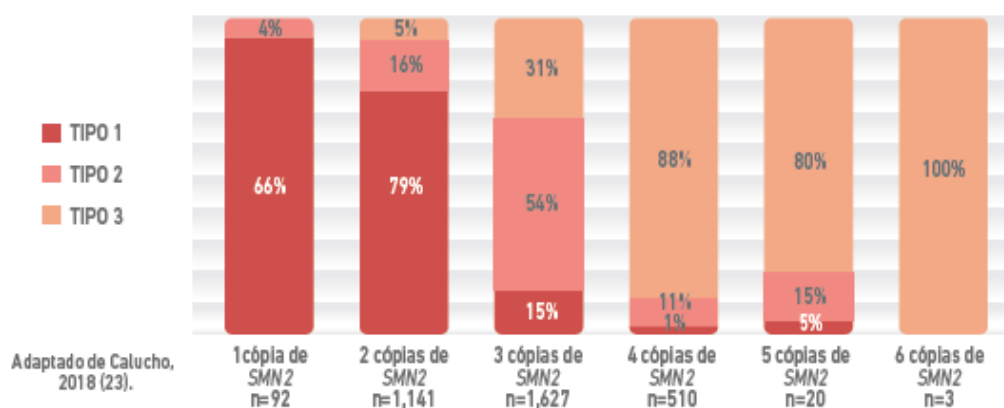


Em relação aos 235 pacientes do Tipo 2, a população segundo idades distribui-se conforme o gráfico 2 abaixo:



3 – Diagnóstico

O Quadro 1 (página 10), apresentado no relatório de recomendação, faz relação direta entre os tipos de AME 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 haja forte correlação, a relação não é determinística e não ocorre assim em todos os casos. A classificação em tipos e subtipos 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. De forma geral, 12% dos pacientes que possuem 4 cópias apresentam manifestações clínicas dos Tipos 1 e 2.

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

4 – Critérios de Inclusão

Em relação aos pacientes sintomáticos, verifica-se que, nos critérios de inclusão de pacientes sintomáticos do Tipo 2, o relatório de recomendação acertadamente não faz qualquer menção ou exigência em relação ao número de cópias do gene 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.

Se o PCDT não faz menção ou exigência em relação à quantidade de cópias do gene SMN2 para os pacientes sintomáticos do Tipo 2, não faz sentido manter esta exigência para os pacientes sintomáticos do Tipo 1.

Em relação aos pacientes do Tipo 2, é importante tecer alguns comentários:

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

Em relação ao critério de inclusão para os pacientes Tipo 2 sintomáticos, o relatório de recomendação assim estabelece: **“ter até 12 anos de idade no início do tratamento, ou mais de 12 anos de idade no início do tratamento e preservada a capacidade de se sentar sem apoio e a função dos membros superiores”**.

Sobre este critério, é importante lembrar como foi definida esta idade de 12 anos no PCDT até então vigente. A Conitec escolheu este critério de inclusão de idade até 12 anos porque este foi o critério adotado no estudo pivotal que levou à aprovação do tratamento nusinersena (Cherish).

Contudo, o estudo pivotal que levou à aprovação do tratamento risdiplam para pacientes Tipo 2 foi o Sunfish, e este estudo adotou, em relação à idade, o limite de 25 anos como critério de inclusão.

Portanto, a mesma lógica que foi usada até aqui indica que se deve ampliar o critério para a idade de 25 anos, considerando as evidências do risdiplam, em vez de generalizar “por baixo” o critério de inclusão de idade para os dois tratamentos, o que representaria prejuízo aos pacientes, especialmente considerando, com base nos dados do estudo epidemiológico que o INAME vem conduzindo, que 45% da população atual de pacientes com AME Tipo 2 no Brasil possui mais de 12 anos.

b) Evidências científicas de resultados em pacientes com AME Tipo 2 acima de 12 anos ou 25 anos.

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

Ainda assim, sabe-se também que pacientes mais velhos também se beneficiam do tratamento. Após mais de 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. No caso de risdiplam, este fato é evidenciado pelo estudo Jewelfish (SCOTO, M, 2022), do qual participaram pacientes com idade até 60 anos.

Na última atualização do PCDT, que tratava da inclusão dos pacientes com AME Tipo 2 no tratamento com nusinersena, após a consulta pública, a Conitec acertadamente acrescentou 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 perderiam estas capacidades, que são tão importantes para conferir autonomia e qualidade de vida a esses indivíduos.

Seguindo a mesma lógica na presente atualização do PCDT, recomenda-se, além da ampliação do critério de inclusão de idade para 25 anos, acrescentar similar critério de inclusão alternativo 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.

É fundamental olhar para a população atual de pacientes e ter a preocupação de não deixar de fora os pacientes acima de 25 anos que se beneficiariam do tratamento. A título ilustrativo, dos 508 pacientes do tipo 2 mapeados pelo INAME, 98 (quase 20%) deles têm mais de 25 anos. Já entre os 235 pacientes do Tipo 2 participantes do estudo epidemiológico, 49 (21%), estão acima dessa faixa etária. A inclusão do critério alternativo para tratar estes pacientes que ainda possuem alguma função de membros superiores é imprescindível.

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 ou risdiplam deverá, ainda, ter diagnóstico confirmado de AME 5q tipo 1b/c ou II, além de cumprir os critérios a seguir, de acordo com a sua situação:

Para pacientes com AME 5q do Tipo 1:

*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.*

Para pacientes com AME 5q do Tipo 2:

*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 5; início dos sintomas entre 6 e 18 meses de vida; e ter **até 25 anos de idade no início do tratamento, OU ter mais de 25 anos de idade no início do tratamento e preservada a capacidade de sentar-se sem apoio e a função de membros superiores.***

Caso a Conitec não acate a sugestão de considerar, para AME Tipo 2, a ampliação do critério de idade para 25 anos para ambos os tratamentos, em nome da isonomia, neste caso, recomenda-se considerar a idade de 25 anos para risdiplam e a idade de 12 anos para nusinersena, além do critério alternativo para pacientes acima destas idades com função de membros superiores. É importante reconhecer, contudo, que configurar o PCDT desta forma, com critérios de inclusão diferentes para cada medicação, irá torná-lo mais confuso e de mais difícil aplicação pelos médicos e pelos estados.

5 – ABORDAGEM TERAPÊUTICA

5.1 Tratamento medicamentoso

Considerações Iniciais

Em relação às opções terapêuticas e aspectos relacionados à escolha ou a troca do tratamento farmacológico, foram abordadas basicamente três questões durante as discussões ocorridas na reunião da Conitec do dia

03/08/2022: eficácia, comodidade e complexidade decorrente da forma de administração de cada medicamento e custos para o sistema de saúde.

Serão feitas considerações sobre cada uma dessas questões.

a) Eficácia

Como afirmado durante a reunião, não existem evidências científicas que apontam que um tratamento seja superior a outro em termos de eficácia.

Assim, o critério da eficácia não pode ser utilizado para a indicação, preferência ou direcionamento, a priori, de um ou outro tratamento, no PCDT, já que ambos são igualmente eficazes. Nesse aspecto, a escolha terapêutica deve ser uma decisão conjunta entre médico e paciente/família.

b) Comodidade e complexidade decorrente da forma de administração

Durante a reunião da Conitec, discutiu-se bastante sobre a questão da comodidade e da complexidade decorrente da forma de administração de cada medicamento.

O relatório de recomendação inicial propõe que *“o tratamento medicamentoso para pacientes maiores que dois meses de idade e que preenchem os critérios de inclusão deste protocolo deve ser iniciado com risdiplam, em função da complexidade e dos riscos inerentes ao procedimento de administração intratecal decorrentes do uso de nusinersena”*.

Como a forma de administração de nusinersena consiste, durante a fase de manutenção do tratamento, em três aplicações intratecais por ano, realizadas em ambiente hospitalar, e a forma de administração de risdiplam consiste em doses diárias e orais, realizadas no domicílio do paciente, pode-se ter uma aparente impressão inicial de que o tratamento oral é mais cômodo, menos complexo ou apresenta menos riscos.

Contudo, quando são analisadas em profundidade os prós e os contras de cada tratamento, conclui-se que esta não é a realidade – ao menos não para todos os pacientes.

Inicialmente, registra-se que a percepção de risco da administração intratecal não é observada na literatura. A experiência de centros brasileiros confirma, também, o perfil de segurança positivo de nusinersena (MENDONÇA, RH, 2021)

Em que pese tratar-se de doença rara, com um universo de relativamente poucos pacientes, a Comunidade de AME é muito diversa. As manifestações clínicas variam muito de um tipo para outro e, não raro, dentro de um mesmo tipo, são encontradas diferenças substanciais entre os pacientes. Além disso, existem diferenças regionais e econômicas, que decorrem de um país continental com grandes desigualdades.

Nesse contexto, para alguns pacientes, o uso da terapia oral diária pode representar maior comodidade. Para outros, essa mesma terapia oral pode apresentar dificuldades que tornam a terapia intratecal mais vantajosa.

Características que podem favorecer a preferência do paciente ou família pelo uso de nusinersena:

- morar próximo de centro de referência;
- não possuir dificuldades de deslocamento até o centro de referência;
- procedimento de aplicação intratecal ser realizado de forma suave, rápida e indolor;

- rotina familiar que desfavorece o uso de medicação oral diária, sempre no mesmo horário, e o armazenamento em local adequadamente refrigerado;
- três tardes no ano “resolvem” e garantem a eficácia e a continuidade do tratamento, retirando da família a responsabilidade diária de administração de doses orais sempre no mesmo horário e de armazenamento adequando da medicação oral em sua residência;
- gestão logística mais fácil, que não demanda que a família ou paciente precise buscar a medicação a cada 60 dias no centro de referência;
- menor risco de impacto nos resultados por conta de atraso na chegada da medicação (no caso de nusinersena, como a meia vida do fármaco é de seis meses, pequenos atrasos nas entregas não geram perdas ou impactos negativos nos resultados do tratamento; no caso de risdiplam, como a meia vida do fármaco é de apenas 50 horas, eventuais atrasos na entrega da medicação nos centros de referência podem rapidamente trazer impactos negativos significantes para os pacientes)

Características que podem favorecer a preferência do paciente ou família pelo uso de risdiplam:

- morar afastado de centro de referência;
- possuir dificuldades de deslocamento até o centro de referência;
- procedimento de aplicação intratecal ser difícil, trabalhoso ou representar sofrimento para paciente e família;
- opção terapêutica menos invasiva;
- rotina familiar organizada, capaz de absorver a responsabilidade diária de administração de doses orais sempre no mesmo horário;
- condições de armazenamento adequado da medicação oral em sua residência.

Como se nota, a questão é complexa e não se pode generalizar que a melhor solução para todos será a medicação de uso oral, tampouco a medicação de uso intratecal.

Por isso, o INAME opina que o critério da comodidade ou da complexidade de administração não devem ser considerados fatores para direcionar o tratamento, de maneira generalizada, a todos os pacientes. Esta escolha deve ser feita pela família, sob a orientação do médico, que poderá esclarecer os prós e os contras de cada opção terapêutica e ajudar na escolha mais adequada para o caso concreto.

c) Custos

Apesar de o argumento do custo como critério para a indicação ou direcionamento para a opção de início de novos tratamentos com o risdiplam não constar no relatório de recomendação da Conitec, esta questão foi bastante discutida na reunião plenária.

O INAME entende que se trata de questão relevante, especialmente se o direcionamento para uma determinada terapia for capaz de gerar economia significativa para o sistema de saúde (partindo do princípio de que, *a priori*, em termos de eficácia ambas sejam equivalentes). Esta economia poderá favorecer a incorporação de tratamentos para os pacientes do Tipo 3, que ainda continuam sem acesso a qualquer opção terapêutica.

Fazendo uma analogia bem simplificada, em caso de necessidade de saúde que possui opções de medicamentos disponíveis para compra na farmácia pelos indivíduos, se ambas as opções funcionam bem e existe grande diferença de preço entre os medicamentos, é possível que alguns indivíduos, na hora da escolha de qual medicação comprar, utilize o melhor custo como critério de escolha. Não é porque estamos lidando com dinheiro público que esse raciocínio deve ser afastado. Muito pelo contrário – como os recursos públicos

são limitados e escassos, faz todo sentido buscar economia para que seja possível oferecer acesso a tratamento a mais pacientes (no caso, aos pacientes com AME Tipo 3, que ainda não possuem acesso).

Sobre a questão do custo, três considerações são importantes e merecem profunda reflexão.

i. Curvas de evolução dos custos do tratamento com o tempo, conforme tipos de AME e peso dos pacientes

A primeira consideração diz respeito ao tamanho da economia que o direcionamento do tratamento inicial para risdiplam pode trazer para o sistema. Consideremos que, atualmente, o Ministério da Saúde compra o frasco de nusinersena pelo valor de R\$ 160.000,00, e o frasco de risdiplam pelo valor de R\$ 21.370,00.

Em relação a nusinersena, sabe-se que o custo do primeiro ano de tratamento é o dobro do custo dos anos seguintes, pois são necessários 6 frascos no primeiro ano, e 3 frascos por ano a partir do segundo ano. Não existe diferença de posologia variando com peso ou idade do paciente.

Já em relação a risdiplam, existe diferença de posologia conforme o peso do paciente. Até o peso de 20 kg, a dose necessária é menor, e, portanto, o custo do tratamento também. Ou seja, especialmente em bebês, do ponto de vista de custo, risdiplam torna-se muito mais vantajoso do que nusinersena, com os valores que são praticados atualmente nas compras do Ministério da Saúde. Essa economia pode chegar a mais de 70% no primeiro ano de tratamento de bebês.

De outro lado, a partir de 20 kg, e já na fase de manutenção, o custo anual de nusinersena tende a ser menor do que de risdiplam.

Os pacientes com AME Tipo 1 geralmente iniciam o tratamento ainda bebês, com meses de vida, logo após o diagnóstico. Para esses casos, é indiscutível que a opção pelo risdiplam leva a uma economia relevante para o sistema, já que a posologia da medicação para pacientes com menos de 20 kg favorece esta economia. Nestes casos, em um horizonte de até 10 anos, risdiplam mostra-se mais econômico e justifica-se a escolha do ponto de vista de custo. Se o paciente carregar o tratamento por mais de 10 anos, a partir do 11º ano, nusinersena mostra-se mais econômico.

Ressalta-se que o período de 10 anos pode ser considerado um horizonte bastante longo, no qual novos cenários e novas terapias podem surgir e modificar o cenário atual de terapias disponíveis e seus respectivos custos.

Passemos à análise dos pacientes do Tipo 2. Nesse caso, serão analisados dois tipos de pacientes: aquele que inicia o tratamento logo após o diagnóstico, e aquele paciente com mais de 5-6 anos (que pesa mais de 20 kg), que irá iniciar o tratamento a partir de sua disponibilização no SUS (vale lembrar que boa parte dos pacientes do tipo 2, até poucos meses atrás, não tinham acesso a qualquer medicação via SUS).

O estudo epidemiológico conduzido pelo INAME indica que a mediana de idade de diagnóstico dos pacientes com AME Tipo 2 no Brasil é em torno de 3 anos (36 meses) de idade. Nesse cenário, estima-se que após o quarto ano de tratamento com risdiplam, esta deixa de ser a opção terapêutica mais econômica para o Ministério da Saúde.

Há também o cenário de pacientes Tipo 2 mais velhos (6 anos ou mais, que representam 76% dos pacientes com AME Tipo 2 atualmente no Brasil, segundo dados do estudo epidemiológico em curso conduzido pelo INAME), que pesam mais de 20 kg e que iniciarão o tratamento nos próximos meses. Considerando que,

segundo dados do DataSUS de 07/2022, existem somente 20 pacientes do Tipo 2 sendo tratados com nusinersena via PCDT atualmente no Brasil, tendo em vista que a disponibilização deste tratamento no SUS aconteceu muito recentemente (há poucos meses), acredita-se que haverá muitos casos de pacientes Tipo 2 com mais de 20 kg que iniciarão o tratamento nos próximos meses. Para estes casos, direcionar o tratamento para risdiplam (exclusivamente por motivos de custos) pode não fazer sentido, uma vez que já no terceiro ano de tratamento (ou seja, um período relativamente curto) o tratamento com risdiplam custará mais ao sistema de saúde do que se este paciente estivesse em uso de nusinersena.

Portanto, entende-se que o direcionamento para risdiplam, no caso de AME Tipo 2, não faz tanto sentido como no caso de AME Tipo 1, e em muitos casos poderá representar prejuízo aos cofres públicos após dois anos de uso da medicação. Nesse caso, por óbvio, não faz sentido direcionar o tratamento inicial para risdiplam com base exclusivamente no critério do custo. E também não se justifica o direcionamento com base em qualquer outro critério (eficácia ou comodidade), como já argumentado.

Assim, o INAME opina que faz sentido o direcionamento para risdiplam somente no caso de pacientes do Tipo 1 que vão iniciar o tratamento farmacológico, com o objetivo de economia de custos para o sistema, a fim de viabilizar o acesso a tratamento farmacológico aos pacientes do Tipo 3, desde que observadas as considerações *ii* e *iii* abaixo.

ii. Questões comerciais e negociações futuras

A segunda consideração importante é que a concorrência pode levar a novas negociações comerciais, que podem tornar determinado tratamento mais competitivo de uma hora para outra – podem, inclusive, torná-lo a opção mais econômica para o Ministério da Saúde.

O INAME acredita no poder do mercado e espera que a concorrência possa resultar em negociações comerciais que resultem na redução dos custos dos tratamentos para AME, o que beneficiaria o sistema de saúde e todos os pacientes. Neste momento, espera-se que o fabricante de nusinersena possa apresentar soluções comerciais que reduzam ou eliminem o custo do primeiro ano de tratamento, e também o custo geral dos frascos.

Por isso, é preciso dispor de mecanismos adequados de revisão deste direcionamento do tratamento inicial para risdiplam, que pode deixar de fazer sentido frente a possíveis novas negociações de preço do nusinersena pelo seu fabricante. Vale lembrar que a atualização de um PCDT leva, pelo menos, 180 dias, tempo que pode ser muito longo para que os ajustes das estratégias em função de custos sejam efetivados.

iii. Flexibilidade para mudança entre tratamentos

A terceira consideração é que o direcionamento dos tratamentos iniciais só faz sentido se, **em qualquer caso**, sempre justificado pelo médico assistente, possa ocorrer a migração posterior para outro tratamento de forma suave, sem grandes desgastes para o paciente e sua família.

Se o direcionamento para escolha inicial dos fármacos forem “engessadas” e não possibilitarem migrações futuras, entende-se que esta configuração do PCDT poderá ser desfavorável e prejudicar tanto os pacientes, como o próprio sistema de saúde.

Por exemplo: a Conitec estabelece que os pacientes com até 2 meses de idade devem iniciar o tratamento com nusinersena, porque a atual bula de risdiplam aprovada pela Anvisa indica este fármaco somente para pacientes a partir desta idade. Se não houver flexibilização para que possa ocorrer a migração do tratamento

deste bebê após ele completar 2 meses de idade (por qualquer motivo, justificado pelo médico assistente), o próprio Ministério da Saúde deixará de ter uma economia considerável com esta migração.

Em muitos casos, poderá acontecer de os pacientes perceberem, somente algum tempo após o início do tratamento, as dificuldades no seguimento do tratamento com as opções terapêuticas iniciadas. Isso é comum, e até esperado.

Por isso, é de extrema importância manter a flexibilidade para a migração de tratamentos, ainda que seja estabelecido um direcionamento inicial para determinado fármaco em alguns casos. Durante a reunião plenária da Conitec, foi discutido e destacado, por todos que se manifestaram, a importância de os pacientes poderem migrar de um tratamento para outro, a critério médico ou da posologia.

Embora tenha sido falado, em diversos momentos da reunião plenária ocorrida no dia 03/08/2022, que a ideia não seria proibir, mas sim recomendar uma **preferência** para início de tratamento com risdiplam, não foi isso que o relatório de recomendação inicial trouxe, mas sim um direcionamento engessado, sem possibilidades de migração entre as terapias após o início do tratamento.

Entende-se que as hipóteses de migração entre tratamentos propostas no relatório de recomendação inicial são extremamente restritas e, portanto, insuficientes, e podem representar grande prejuízo aos pacientes.

Se não for possível deixar muito clara esta flexibilidade durante os tratamentos no PCTD, **o INAME opina contrariamente a qualquer direcionamento inicial para determinado tratamento**, pois prejuízos ou dificuldades futuras aos pacientes tornar-se-ão intransponíveis.

Diante de todo o exposto, **propõe-se alterar o item 7.2 do PCDT conforme abaixo:**

(...)

O nusinersena e o risdiplam são as alternativas medicamentosas disponíveis no Sistema Único de Saúde e a utilização simultânea desses medicamentos não é indicada, devido à falta de evidências que demonstrem benefícios clínicos e segurança para os pacientes com essa associação.

Pacientes com até 2 meses de idade

- Os pacientes menores de 2 meses de idade devem iniciar o tratamento com nusinersena. Nusinersena também está indicado no início do tratamento de pacientes que tenham hipersensibilidade conhecida aos componentes da formulação do risdiplam (risdiplam e seus ingredientes inativos: ácido ascórbico, edetato dissódico dihidratado, isomalte, manitol, polietilenoglicol 6000, sódio benzoato, aroma de morango, sucralose e ácido tartárico).

Pacientes com AME Tipo 1 maiores que 2 meses de idade

- O tratamento medicamentoso para pacientes **com AME Tipo 1** maiores que dois meses de idade e que preenchem os critérios de inclusão deste Protocolo (Item 5) deve ser iniciado com risdiplam.

Mudança do tratamento com nusinersena para risdiplam

- Nos casos de pacientes que tenham iniciado o tratamento com nusinersena, o médico assistente poderá prescrever risdiplam, após preenchimento de relatório médico descrevendo os motivos para

suspensão e troca de tratamento. São exemplos de situações que justificam a troca de tratamento (rol não exaustivo):

- *ocorrência de reações adversas graves ao nusinersena que demandem a suspensão do tratamento;*
- *evolução para contraturas graves ou de escoliose grave que, de acordo com o médico assistente, possam interferir na administração do medicamento, trazendo riscos para o paciente, evidenciados por radiografia ou outros exames de imagem;*
- *surgimento de doença cerebral ou da medula espinhal que impeça a administração intratecal de medicamento ou a circulação do líquido cefalorraquidiano; o necessidade de uso de derivação implantada para drenagem do líquido cefalorraquidiano ou de cateter de sistema nervoso central implantado;*
- *Inefetividade do tratamento caracterizada pela regressão nos indicadores de mobilidade (escalas CHOP-INTEND ou HFMSE) após 12 meses de tratamento;*
- *Outro motivo, sempre justificado em relatório médico;*

Mudança do tratamento com risdiplam para nusinersena

• Nos casos de pacientes que tenham iniciado o tratamento com risdiplam, o médico assistente poderá prescrever nusinersena, após apresentar relatório médico descrevendo os motivos para a suspensão e troca de medicamento. São exemplos de situações que justificam a troca de tratamento (rol não exaustivo):

- *Ocorrência de reações adversas graves que demandem a suspensão do tratamento;*
- *Ocorrência de gravidez ou lactação, pois o medicamento demonstrou ser embriofetotóxico, teratogênico, sendo excretado no leite em estudos com modelos animais.*
- *Inefetividade do tratamento caracterizada pela regressão nos indicadores de mobilidade (escalas CHOP-INTEND ou HFMSE) após 12 meses de tratamento;*
- *Outro motivo, sempre justificado em relatório médico;*

Em todas as situações para a substituição do tratamento medicamentoso, além do relatório médico, deve ser anexado e preenchido o questionário previsto no Apêndice 1 (QUESTIONÁRIO - AVALIAÇÃO CLÍNICA DE PACIENTES COM AME 5Q TIPOS I E II).

5.2 Tempo de tratamento e critérios de interrupção

Tanto para nusinersena como para risdiplam, o relatório de recomendação propõe, como critério de interrupção, a regressão nos indicadores de mobilidade (escalas Chop Intend e HFMSE) após 12 meses.

O INAME recomenda que este critério seja cuidadosamente revisto e mais bem redigido, sob pena de resultar em possíveis interrupções de tratamentos em pacientes que, de forma global, vêm tendo estabilidade ou ganhos em qualidade de vida ao longo do tratamento. Essa questão é muito séria.

Regressões de até 3 pontos nas escalas não devem ser suficientes para concluir que houve falha terapêutica ou piora motora. Para suportar este ponto, basta lembrar que os principais estudos pivotais (Cherish, Endear, Firefish, Sunfish) consideram que ocorre melhora clínica quando o paciente apresenta aumento de 3 ou mais

pontos nas escalas. Ora, se aumento de 1 ou 2 pontos não significam melhora na condição motora, reduções de 1 ou 2 pontos também não podem ser consideradas piora nesta mesma condição motora.

Ademais, para fins de comparação, deve-se considerar a pontuação base do paciente na escala motora no início (ou imediatamente antes do início) do tratamento. Perdas de pontuação devem ser avaliadas sempre em relação a esta pontuação base (*baseline*), e não em relação a pontuações intermediárias em avaliações ocorridas após o início do tratamento. Se a pontuação atual, em qualquer momento do tratamento, é superior à pontuação inicial, segue evidenciada a melhora motora em termos absolutos.

Por outro lado, há pacientes que não apresentam ganhos tão expressivos nas condições motoras com o tratamento, mas que passam a apresentar considerável estabilização ou melhora nas condições respiratórias.

O que se pretende demonstrar é que, para determinar a interrupção de um tratamento, é preciso analisar o estado e a evolução global do paciente. Somente um olhar médico sistêmico pode dizer que o paciente não está tendo mais benefícios com determinado tratamento.

Por todo o exposto, **propõe-se alterar o item 7.2.5 do PCDT conforme abaixo:**

Risdiplam

Os critérios de interrupção devem ser apresentados, de forma clara, aos pacientes, pais ou responsáveis legais. As seguintes situações indicam a interrupção do uso de risdiplam:

- a) *Ausência de benefício clínico associado ao tratamento, evidenciada por evolução para necessidade de ventilação mecânica invasiva permanente por 24 horas de ventilação por dia, continuamente, por período \geq 90 dias, **OU** regressão, **em relação à pontuação inicial**, de mais de 3 pontos nos indicadores de mobilidade (escalas CHOP-INTEND ou HFMSE) após 12 meses de tratamento;*
- b) *Hipersensibilidade ou reação adversa grave ao risdiplam;*
- c) *Gravidez ou lactação, pois o medicamento demonstrou ser embriofetotóxico, teratogênico, sendo excretado no leite em estudos com modelos animais.*
- d) ***Decisão do responsável legal pelo paciente, após ser devidamente informado sobre os riscos e benefícios de sua decisão de não mais se submeter a criança ao tratamento medicamentoso (este critério não exclui eventual decisão futura de retomar o tratamento);***

Nusinersena

Os critérios de interrupção devem ser apresentados, de forma clara, aos pacientes, pais ou responsáveis legais. As seguintes situações indicam a interrupção do uso de nusinersena:

- a) *Ausência de benefício clínico associado ao tratamento, evidenciada por evolução para necessidade de ventilação mecânica invasiva permanente por 24 horas de ventilação por dia, continuamente, por período \geq 90 dias; **OU** regressão, **em relação à pontuação inicial**, de mais de 3 pontos nos indicadores de mobilidade (escalas CHOP-INTEND ou HFMSE) após 12 meses de tratamento;*
- b) *Desenvolvimento de doença cerebral ou da medula espinhal que impeça a administração intratecal do medicamento ou a circulação do líquido cefalorraquidiano;*
- c) *Presença de implante de derivação para drenagem do líquido cefalorraquidiano ou de cateter de SNC;*
- d) *Hipersensibilidade ou reação adversa grave ao nusinersena;*

e) *Decisão do responsável legal pelo paciente, após ser devidamente informado sobre os riscos e benefícios de sua decisão de não mais se submeter a criança ao tratamento medicamentoso (este critério não exclui eventual decisão futura de retomar o tratamento);*

A insuficiência respiratória que demande suporte ventilatório contínuo por outras causas não é considerada critério de suspensão do medicamento da AME 5q tipos I e II.

6 – Outras Considerações

Constituição e meia vida de risdiplam

O relatório de recomendação estabelece que “o risdiplam pó para solução oral deve ser constituído para uma solução oral por um profissional de saúde antes de ser dispensado” e menciona os requisitos da farmácia encarregada de realizar esta constituição.

Embora o relatório de recomendação não mencione a necessidade de que essa constituição aconteça nos centros de referência dos estados, este ponto foi trazido como sugestão na reunião plenária ocorrida no dia 03.08.2022, sob o argumento de que alguns municípios não possuem estrutura para realização de manipulação em suas farmácias.

O INAME avalia como MUITO RUIM se o PCDT estabelecer que a constituição do risdiplam deve acontecer somente nos centros de referência, e entende que esta questão deve ficar a cargo de cada estado definir a sua melhor forma de operacionalização.

Acredita-se que muitos pacientes que moram distante dos centros de referência podem, inclusive, vir a desistir do tratamento com risdiplam, caso esta barreira logística seja imposta pelo PCDT.

Especialmente considerando que a medicação tem validade de apenas 60 dias após a reconstituição, exigir que os pacientes ou famílias se desloquem até os centros de referência para retirar os frascos constituídos, ou mesmo transferir aos estados a responsabilidade de transportar a medicação refrigerada dos centros de referência até os municípios dos pacientes, por meio de logística interna dos estados (podendo acontecer de a medicação chegar às mãos do paciente após já decorrido boa parte do seu prazo de validade, que já é bem curto), parecer representar um entrave logístico importante.

A constituição de risdiplam é relativamente simples e assemelha-se a outros medicamentos já disponibilizados pelo SUS – ou seja, boa parte dos estados e municípios não terão dificuldades para realizar este procedimento. Centralizar esse processo nos centros de referência, no PCDT, definitivamente pode não ser a melhor solução para muitos estados. Não se deve nivelar o problema “por baixo”, criando dificuldades ou entraves logísticos para estados que não teriam esse problema. Nos casos de estados ou municípios que possam vir a ter necessidade de ajustes estruturais ou de capacitação, deve-se solucionar estes casos pontualmente, mas não generalizar para toda a rede nacional eventuais questões que não são nacionais. Por isso, entende-se que deixar a cargo de cada estado a definição da melhor logística frente às suas características e peculiaridades de constituição é a melhor solução – sempre seguindo as regras da Anvisa e a lei federal.

Outro ponto muito sensível é que a meia vida de risdiplam é de, apenas, 40 a 69 horas (Br J Clin Pharmacol, 2019). Considerando que o frasco da medicação constituída tem validade de apenas 60 dias, caso eventualmente ocorram atrasos na dispensação dos medicamentos por parte do Ministério da Saúde (experiência que os pacientes com AME infelizmente já tiveram, no caso de nusinersena), o prejuízo aos pacientes e o impacto negativo nos resultados do tratamento pode ocorrer muito rápido. É preciso muito cuidado, por parte do Ministério da Saúde, nesse sentido.

Por isso, é importante pensar e já deixar estabelecida neste PCDT alguma solução logística que possibilite que o paciente tenha um frasco “reserva” à sua disposição, nas farmácias dos estados, para que casos de eventuais atrasos ou desabastecimento não resultem em prejuízos ao tratamento.

Escalas Motoras

Tanto para avaliação inicial como para monitoramento, esta proposta de PCDT inclui duas escalas de avaliação motora: Chop Intend, HINE-2 e HFMSE (conforme quadro 4 à página 27 do relatório de recomendação e questionário do Apêndice 1 à página 36).

Apesar da menção, no quadro 4, que o médico assistente deve escolher uma das escalas, da forma como está redigido e proposto no Apêndice 1, possivelmente em alguns estados poderá exigida a aplicação e o preenchimento da pontuação de todas as duas escalas, 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, ou até de pacientes Tipo 1 que alcançam o marco motor de sentar-se). Portanto, recomenda-se que no questionário do Apêndice 1, no campo “função motora”, fique mais claro que deve ser aplicada somente uma das escalas.

Além disso, destaca-se que a aplicação destas escalas não é simples. Sabe-se que, na grande maioria dos estados, não existem profissionais adequadamente treinados ou capacitados para a correta aplicação das escalas. Na verdade, em alguns casos estes profissionais sequer conhecem as escalas.

Para mitigar este problema, propõe-se que seja 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.

Pensando na dificuldade de capacitação de profissionais para o manejo de pacientes com AME, e neste caso específico para a correta aplicação de escalas motoras, de forma capilarizada em todo o Brasil, o INAME desenvolveu o Projeto EAD INAME, uma plataforma de ensino EAD que oferece quatro cursos específicos, destinados a profissionais das áreas de fisioterapia, fonoterapia e terapia ocupacional, para o manejo de pacientes com AME. Estes cursos são ministrados por profissionais que são referência em suas áreas de atuação e possuem ampla formação e experiência profissional no manejo de pacientes com ame. O curso Fisioterapia Motora na AME possui 6 horas de capacitação voltadas exclusivamente para escalas motoras. Esta pode ser uma ferramenta poderosa para capacitar os profissionais de saúde em todos os estados do Brasil no manejo e avaliação destes pacientes. Todo o programa e detalhes do projeto estão disponíveis no site cursos.iname.org.br.

Ainda sobre a questão das escalas motoras, é consenso científico que não é necessário realizar reavaliações e aplicação destas escalas a cada 3 meses, como proposto no Quadro 4 à página 27 do Relatório de Recomendação. O Consenso de 2018 fala em avaliação a cada 6 meses, que inclui a aplicação de escalas (MERCURI et al, 2018). Por isso, sugere-se alterar esta frequência para 4 a 6 meses. O intervalo de 4 meses

pode coincidir com as datas das aplicações de nusinersena, facilitando sobremaneira a avaliação do paciente quando de sua ida ao centro de referência para realiza a aplicação intratecal. Já o intervalo de 6 meses coincide com o prazo de duração da LME (laudo de medicamento especializado da farmácia de alto custo), o que também facilita a logística de reavaliações. É importante ampliar e flexibilizar este intervalo para gerar comodidade logística a pacientes cujos deslocamentos, em alguns casos, envolve alta complexidade.

7 – Conclusão

O INAME avalia que a proposta de PCDT apresentada é de ruim a regular – mas pode ser facilmente ajustada pela Conitec para tornar-se boa ou muito boa, conforme as sugestões apresentadas nesta contribuição.

Dentro da experiência que a associação adquiriu ao longo dos últimos cinco anos em consultas públicas, registra-se que a Conitec vem, ao longo dos últimos anos, considerando com atenção, ouvindo e acatando as sugestões recebidas da sociedade nestas consultas públicas. O INAME parabeniza o órgão pelo amadurecimento ao longo dos anos, e acredita que com esta consulta pública não será diferente.

Como representantes legítimos da Comunidade de pacientes com AME, o INAME esforça-se para trazer argumentos que possam ajudar a corrigir ou ajustar aspectos importantes, a fim de construir a melhor política pública não só para a Comunidade de AME, mas para a sociedade como um todo.

A AME é uma doença neurodegenerativa, grave e progressiva. O impacto na qualidade de vida é gigante – para o paciente e para sua família, assim como os custos associados à progressão da doença. Critérios de inclusão, de exclusão e de interrupção devem ser cuidadosamente avaliados para que seja construída uma política pública justa e com equidade. Não se pode deixar de fora do tratamento grupos que poderiam dele se beneficiar. Não se pode interromper o tratamento de pacientes que têm, hoje, melhor qualidade de vida do que tinham antes de iniciar o tratamento.

São questões muito graves e que exigem bastante cuidado dos tomadores de decisão. Impedir que uma pessoa não possa usufruir ou dar seguimento a 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.

O INAME é a favorável à indicação ou direcionamento para iniciar o tratamento com medicações que resultem em economia clara e consistente em um horizonte razoável de tempo, desde que fique claro que o único critério para tal é econômico, e não de eficácia ou de comodidade, e desde que haja possibilidade de migração entre tratamentos sem maiores dificuldades, por quaisquer motivos, quando justificada pelo médico assistente. A economia gerada deve ser aplicada para viabilizar a incorporação de tratamentos para pacientes com AME Tipo 3, que ainda continuam sem qualquer acesso a medicações para AME no SUS.

Entende-se que o direcionamento dos tratamentos iniciais para risdiplam pode fazer sentido para o Tipo 1, mas não acontece claramente para o Tipo 2 – nesse caso, não deve haver qualquer tipo de direcionamento.

Por fim, o INAME espera e encoraja que as indústrias fabricantes dos medicamentos para AME possam apresentar ao Ministério da Saúde novas propostas que resultam em negociações vantajosas para o sistema de saúde. Negociações comerciais podem, da noite para o dia, tornar competitivas medicações que até então não o eram. Caso isso aconteça, é preciso prever mecanismos para retirar imediatamente a indicação de direcionamento para risdiplam em casos de novos tratamentos, já que este é o único critério que atualmente justifica este direcionamento.

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*. 2021. 101-108.

Mendonça RH, et al. Clinical Outcomes in Patients with Spinal Muscular Atrophy Type 1 Treated with Nusinersen. *Journal of Neuromuscular Diseases* 8 (2021) 217–224.

Mendonça RH, et al. Managing intrathecal administration of nusinersen in adolescents and adults with 5q-spinal muscular atrophy and previous spinal surgery. *Arq Neuropsiquiatr.* 2021 Feb;79(2):127-132.

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.

Mercuri E, et al. SUNFISH Study Group. Safety and efficacy of once-daily risdiplam in type 2 and non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy (SUNFISH part 2): a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2022 Jan;21(1):42-52. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00367-7. Erratum in: *Lancet Neurol.* 2022 Feb;21(2):e2. Erratum in: *Lancet Neurol.* 2022 Mar;21(3):e3. Erratum in: *Lancet Neurol.* 2022 May;21(5):e5. PMID: 34942136.

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 29t h Jul 2nd, 2019; Oslo, Norway.

Scoto M et al. on behalf of the JEWELFISH Study Group. JEWELFISH: Safety, pharmacodynamic and exploratory efficacy data in non-naïve patients with spinal muscular atrophy (SMA) receiving treatment with risdiplam. 14th Congress of the European Paediatric Neurology (2022).

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).