



**FONDO NACIONAL
DE RECURSOS**

Medicina Altamente Especializada

**Evaluación del tratamiento de la Atrofia
Muscular Espinal con Nusinersen y
Risdiplam bajo cobertura financiera del
FNR.**

Fondo Nacional de Recursos

Unidad de Evaluación

Autores:

Dra. Silvana Albisu, Dra. Mariana Guirado, Dr. Abayuba Perna.

Año 2024

Contenido

ABREVIATURAS	3
INTRODUCCIÓN	4
OBJETIVO	7
METODOLOGÍA	7
RESULTADOS	8

ABREVIATURAS

6MW: Test de Marcha 6 Minutos

AME: Atrofia Muscular Espinal

ASSE: Administración de Servicios de Salud del Estado

BPS: Banco de Previsión Social

CHOP-INTEND: The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders

DS: desvío estándar

EK2: Escala de calidad de vida

FDA: Food and Drug Administration

FNR: Fondo Nacional de Recursos

HFMSE: Escala Motora Funcional de Hammersmith

HINE: Hammersmith Infant Neurological Examination Section

IAMC: Instituciones de Asistencia Médica Colectiva

MSP: Ministerio de Salud Pública

OMS: Organización Mundial de Salud

RULM: Revised Upper Limb Module

SMN: Supervivencia de la motoneurona

SNG: Sonda nasogástrica

VA: Ventilación asistida

INTRODUCCIÓN

La Atrofia Muscular Espinal (AME) es una enfermedad hereditaria que se transmite en forma autosómica recesiva y se caracteriza por la degeneración de las motoneuronas alfa de la medula espinal llevando a atrofia muscular, debilidad y parálisis progresivas. ⁽¹⁾

En esta enfermedad existen mutaciones que afectan el gen SMN1, que produce la proteína de supervivencia de la motoneurona (SMN). El 95-98 % de los pacientes AME 5q presentan mutaciones en homocigosis del gen SMN1, detectable por estudio molecular (MLPA o secuenciación del gen SMN1) y que confirma genéticamente el diagnóstico de AME. En el ser humano hay una copia casi idéntica del gen SMN1 que es el gen SMN2, el cual difiere por cambios de algunos nucleótidos en el exón 7 y por esta pequeña diferencia este gen no logra producir una proteína SMN completa en cantidad significativa en individuos sanos. Existe por lo menos una copia de SMN2.

Habitualmente el número de copias del gen SMN2 se asocia con la severidad del cuadro clínico, a mayor número de copias la enfermedad suele ser menos grave. ⁽²⁾

Aunque la AME es una enfermedad rara, representa una de las causas genéticas más frecuentes de mortalidad infantil. Afecta a ambos sexos por igual, con una incidencia aproximada de a 4-10/100.000 nacidos vivos y una frecuencia en portadores de 1/50.

La AME se clasifica en varios subtipos de acuerdo con la edad de aparición de la sintomatología, los hitos de desarrollo motor alcanzados y la expectativa de vida en 5 subtipos que van del 0 al 5. ⁽³⁾

El tipo 0 es de inicio prenatal, no se alcanzan usualmente hitos de desarrollo motor y la expectativa de vida es aproximadamente de un mes.

El tipo I, de inicio infantil, es la forma más frecuente. Típicamente se presenta luego del nacimiento y antes de los 6 meses de vida. La mayoría de los síntomas tiene rápida progresión y la mayor parte de los niños muere antes de los dos años.

El tipo II tiene un curso menos severo y habitualmente se presenta entre los 3 y los 15 meses de edad. Frecuentemente logran sentarse sin ayuda, pero no pararse ni caminar. Es frecuente la escoliosis que puede asociar patología pulmonar restrictiva. La expectativa de vida es variable con una importante proporción de pacientes que alcanzan los 25 años de vida.

El tipo III es responsable de alrededor del 30 % de los casos y el inicio de los síntomas en general es luego de los 18 meses de vida. Habitualmente pueden deambular en forma independiente, habilidad que con frecuencia se pierde en la evolución de la enfermedad. La expectativa de vida no se ve afectada.

El tipo IV de inicio tardío es poco frecuente y la edad de inicio es en la edad adulta. La expectativa de vida no se ve afectada y se adquieren todos los hitos del desarrollo motor.

En la Tabla 1 se esquematizan los diferentes subtipos de AME.

El nivel cognitivo de quienes presentan AME es habitualmente normal o alto.

La terapia de soporte se ha basado fundamentalmente en considerar aspectos nutricionales y de asistencia respiratoria; así como terapia física.

En el año 2016 la FDA aprueba el primer tratamiento modificador de la enfermedad con nusinersen. Este fármaco es un oligonucleótido antisentido que se une al ARN premensajero del gen SMN2 aumentando la proporción del exón 7 promoviendo la expresión de la proteína completa funcional SMN. Se administra vía intratecal dado que no atraviesa la barrera hematoencefálica, requiere la administración de una

dosis carga y luego dosis de mantenimiento cada 4 meses. Se ha evidenciado mejora en las escalas motoras y en la expectativa de vida sin soporte ventilatorio. Los mejores resultados se han vinculado al inicio precoz del tratamiento.

Risdiplam es una molécula pequeña de administración oral diaria que logra ingresar al sistema nervioso central. Modifica el empalme del exón 7 al gen SMN2. Fue aprobado por la FDA en 2020 para pacientes con AME tipo 1, 2 y 3 que no deambulan y a partir de los 2 meses de vida. El mayor beneficio se vincula a pacientes de menor edad. La dosis se ajusta al peso del paciente. (4)

El Fondo Nacional de Recursos (FNR) brinda cobertura financiera del tratamiento modificador de la AME con los fármacos nusinersen y risdiplam desde agosto de 2022 para pacientes con AME (Tipos IB a III) que se encuentren sintomáticos o presintomáticos con 2-3 copias del gen SMN2. (5)

Tabla 1 - Tipos y subtipos de AME.

Tipos y subtipos	Inicio
0	Prenatal
IA	<15 días de vida
IB	<3 meses
IC	3 – 6 meses
II	6 – 18 meses
IIIA	<3 años
IIIB	> 3 años
IV	Adultos (2 ^{da} o 3 ^{era} década)

OBJETIVO

Analizar los principales resultados de los pacientes con AME que recibieron tratamiento farmacológico modificador de la enfermedad con nusinersen o risdiplam desde el inicio de la cobertura o desde el inicio del tratamiento por sentencia judicial (recurso de amparo).

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio observacional, descriptivo de la cohorte histórica de pacientes con AME que recibieron tratamiento farmacológico modificador de la enfermedad con nusinersen o risdiplam bajo financiación estatal. Se incluyeron los pacientes que recibieron tratamiento tras sentencia judicial (primera sentencia en agosto de 2018) y aquellos que iniciaron tratamiento a través de solicitud ante el FNR a partir del inicio de la cobertura en agosto de 2022 hasta el 15 de noviembre de 2023. El seguimiento finalizó en noviembre de 2023.

Los datos se obtuvieron de los formularios de identificación, solicitud y dosis posteriores del FNR, escalas motoras Teletón y datos del Ministerio de Salud Pública (MSP). La información de los recursos de amparo fue provista por el sector jurídica del FNR.

En cuanto a la valoración de escalas (motoras y calidad de vida) las mismas fueron realizadas por personal calificado a nivel de Teletón Uruguay. Las escalas utilizadas en el seguimiento incluyen:

- Hitos motores de Organización Mundial de Salud (OMS) ⁽⁶⁾
- HINE (Hammersmith Infant Neurological Examination Section) ⁽⁷⁾
- CHOP-INTEND (The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders) ⁽⁸⁾
- HFMSE (Escala Motora Funcional de Hammersmith versión extendida) ⁽⁹⁾

- RULM (Revised Upper Limb Module) ⁽¹⁰⁾
- 6MW (Test de Marcha 6 Minutos) ⁽¹¹⁾
- Escala de calidad de vida (EK2) ⁽¹²⁾

Los datos de mortalidad se obtuvieron del MSP y del Banco de Previsión Social (BPS).

RESULTADOS

Hasta el 15 de noviembre de 2023 un total de 30 pacientes iniciaron tratamiento para la AME en Uruguay.

- 21 pacientes comenzaron a recibir el tratamiento mediante recurso de amparo entre noviembre 2018 y agosto 2022; de estos hay 7 pacientes que posteriormente continuaron tratamiento bajo normativa del FNR.
- 5 pacientes comenzaron tratamiento bajo normativa del FNR (entre febrero y noviembre de 2023).
- 4 pacientes estaban bajo régimen de uso compasivo sin financiación estatal, estos pacientes no son incluidos en la presente evaluación.

Adicionalmente 3 pacientes con diagnóstico de AME tipo III solicitaron financiación del tratamiento por el FNR no siendo autorizados por estar fuera de normativa (pacientes con edades de 28, 41 y 44 años al momento de la solicitud). Estos 3 pacientes tampoco tienen financiación del tratamiento por recurso de amparo y también son excluidos del presente informe.

Se presentan a continuación los datos de los 26 pacientes que recibieron tratamiento para la AME con financiación estatal (mecanismo de amparo judicial y/o cobertura por normativa del FNR) hasta el 15 de noviembre de 2023.

La mediana de seguimiento fue de 2,4 años.

En lo que respecta a la edad al inicio de los síntomas contamos con el dato en 22 pacientes de los cuales:

- 15 pacientes iniciaron los síntomas antes del año de vida
- 6 pacientes entre el año y los dos años de vida
- 1 paciente inició síntomas a los 14 años.

En lo que respecta al sexo: 11 pacientes correspondieron al sexo masculino y 15 al sexo femenino.

En total 15 pacientes procedían del interior del país (57,7 %) y 11 de Montevideo.

La cobertura asistencial en 15 pacientes correspondió a prestadores privados (14 a Instituciones de Asistencia Médica Colectiva – IAMC- y 1 a un seguro privado) y en 10 pacientes a prestadores públicos (8 a la Administración de Servicios de Salud del Estado -ASSE-, 1 a Sanidad Policial y 1 a Sanidad Militar).

La mayoría de los pacientes correspondió a AME tipo II (57,7 %).

En cuanto al tratamiento indicado en 22 pacientes fue con nusinersen y en 4 pacientes con risdiplam. En un paciente se solicitó tratamiento con nusinersen el cual no fue posible administrar por dificultades técnicas (no fue posible obtener acceso intratecal) y se rotó a risdiplam.

La Tabla 2 muestra la distribución según tipo de AME y tratamiento recibido.

Tabla 2 - Clasificación según tipo de AME y tratamiento recibido

Clasificación AME	N (%)	Tratamiento
Tipo I sin dato de subtipo	2 (9,1)	NUSINERSEN
IB	4 (15,4)	NUSINERSEN
II	15 (57,7)	10 NUSINERSEN 5 RISDIPLAM
III A	1 (3,8)	RISDIPLAM
IIIB	2 (7,7)	NUSINERSEN
III sin dato de subtipo	1 (3,8)	NUSINERSEN
Sin dato	1 (3,8)	NUSINERSEN
Total	26 (100)	21 NUSINERSEN (85 %) 5 RISDIPLAM (15 %)

En cuanto al número de copias de SMN2: se destaca que 6 pacientes presentaron dos copias, 16 presentaron 3 copias y un paciente presentó 6 copias, en tres pacientes no contamos con el dato.

Se obtuvo el dato sobre la necesidad de ventilación asistida (VA) pre-tratamiento en 25 pacientes, de estos 11 pacientes (42,3 %) estaban bajo VA (4 pacientes necesitaban VA a permanencia). En la evolución 2 pacientes más requirieron VA y en un caso se logró retirar la VA (bajo tratamiento).

Respecto a la alimentación, de los 25 pacientes en los que se obtuvo el dato hubo dos que estaban gastrostomizados pre-tratamiento y otros 2 pacientes se alimentaban mediante sonda nasogástrica (SNG).

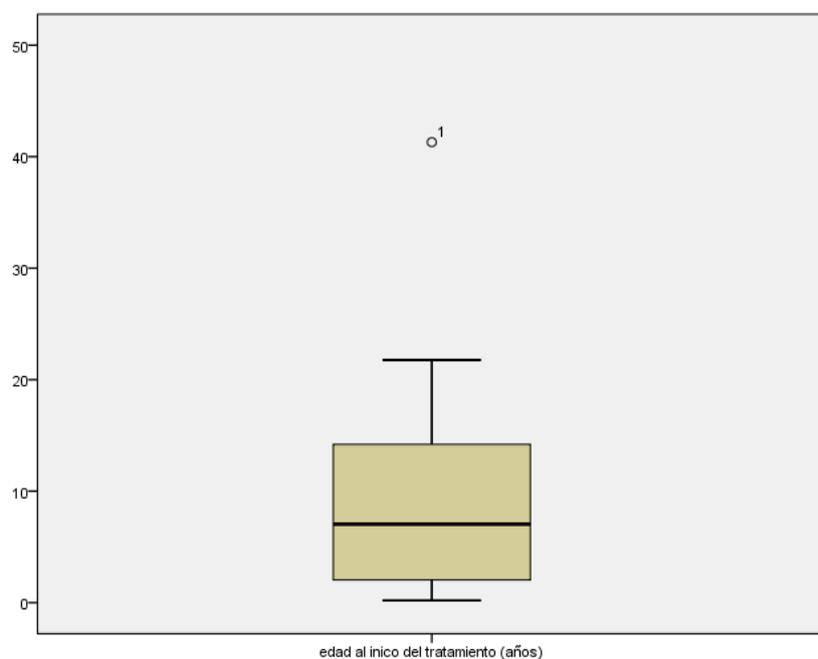
En total 12 de los pacientes requirieron ingreso hospitalario en el año previo al inicio del tratamiento y 8 pacientes estuvieron ingresados en cuidados intensivos al menos una vez pre-tratamiento (año previo).

Un paciente falleció en el seguimiento (2023).

Con respecto a la edad al inicio del tratamiento la media de edad fue 9,2 años (desvío estándar –DS– 9,4 años), la mediana 7 años, el mínimo 2,5 meses y el máximo 41 años.

En el Gráfico 1 se puede observar la distribución de la edad al inicio de tratamiento.

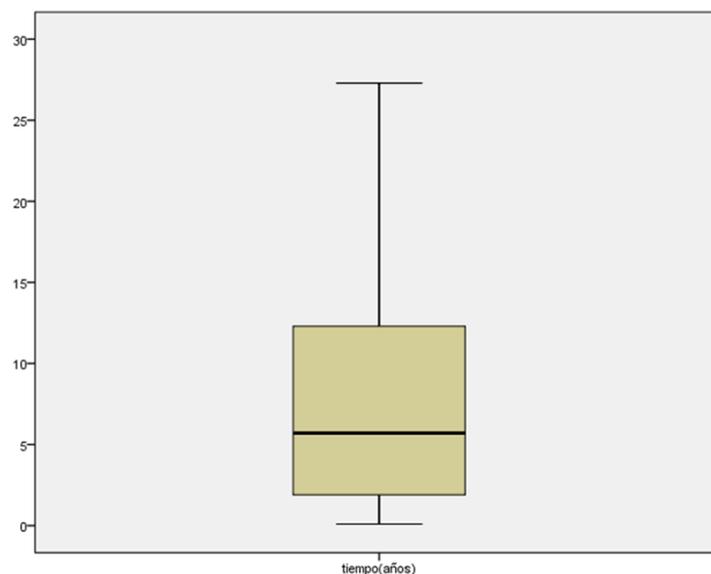
Gráfico 1 - Gráfico de cajas y líneas para la variable edad al inicio del tratamiento.



La media en años del tiempo entre el inicio de los síntomas y el inicio del tratamiento fue de 7,9 años (DS 7,6). La mediana de 7,7 años. El tiempo mínimo un mes y el máximo 27,3 años.

El Gráfico 2 muestra la distribución de este intervalo de tiempo.

Gráfico 2 - Gráfico de cajas y líneas para la variable tiempo entre inicio de síntomas – inicio de tratamiento en años.



En referencia a la escala de calidad de vida (EK2) en los 3 pacientes que contamos con la información pretratamiento se destaca que: en un caso el valor fue 13 (AME Tipo II, edad de inicio de tratamiento 21 años), en otro caso fue 15 (AME IIIB, edad de inicio de tratamiento 18 años) y en otros 16 puntos (AME tipo II, edad de inicio de tratamiento 11 años).

En cuanto a la evaluación de la evolución mediante escalas motoras cabe destacar que contamos con medidas pre y postratamiento, con la misma escala, en 13 pacientes (50 %), de los cuales en 5 contamos con una única escala pre y postratamiento, en 7 contamos con dos escalas diferentes pre y postratamiento y en 1 paciente con tres escalas diferentes que se valoraron pre y postratamiento.

Con respecto a la escala HINE se obtuvo el dato en un paciente con AME tipo IB donde la escala pre - tratamiento fue 0 (inicio de tratamiento a los 2 meses de vida) y 7 meses después puntuó 2 puntos.

En los Gráficos 3, 4 y 5 se muestra la puntuación de las escalas HFSME, CHOP y RULM pre-tratamiento y post- tratamiento.

Gráfico 3 – HFSME.

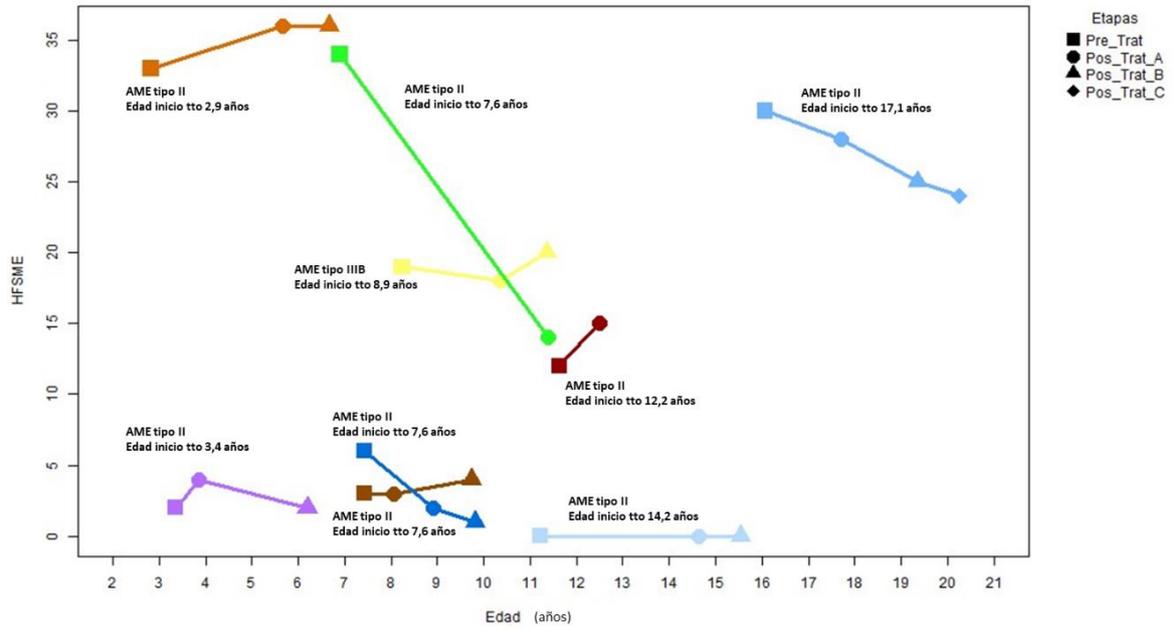


Gráfico 4 – CHOP.

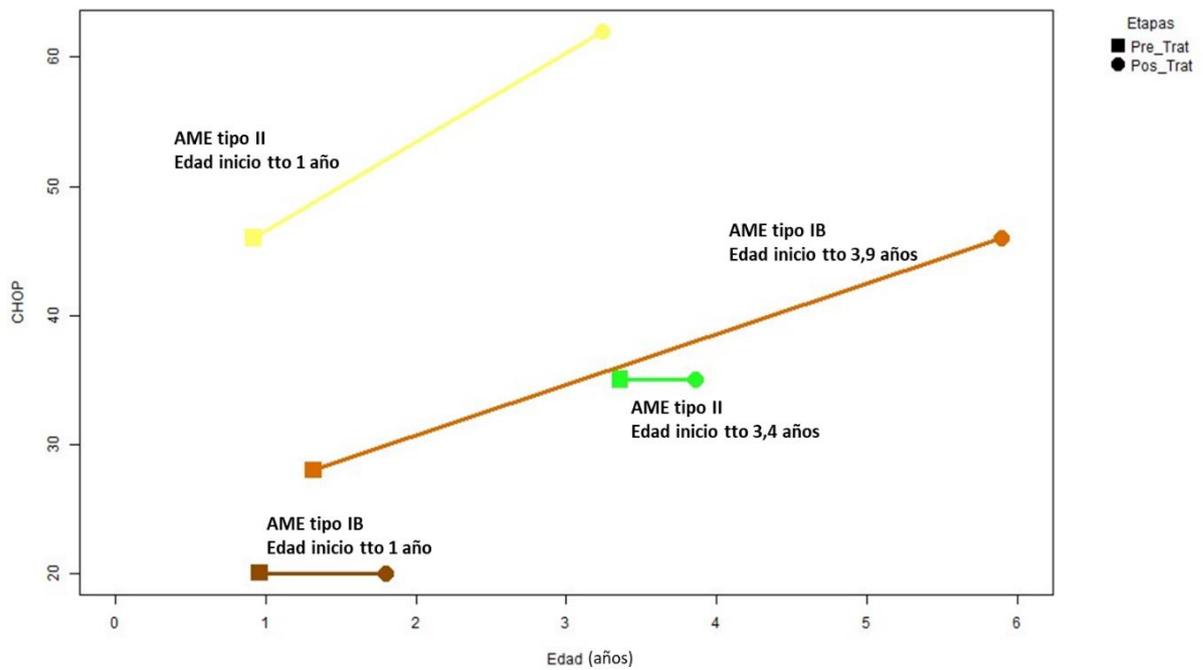
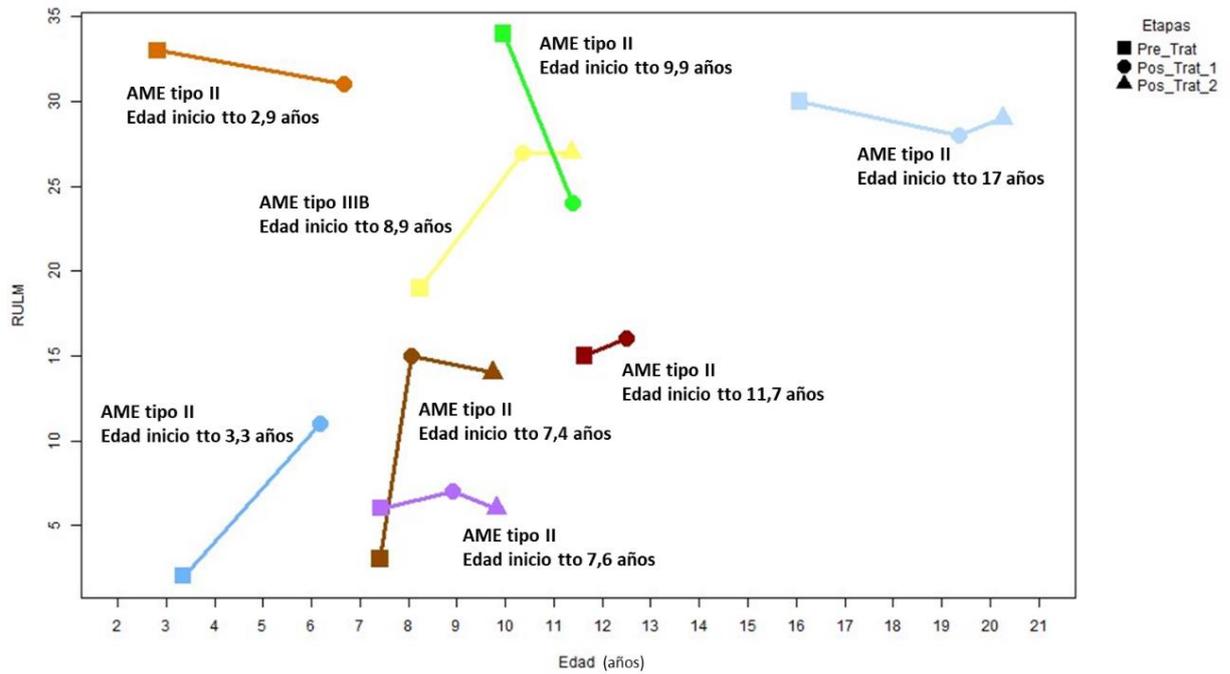
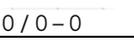
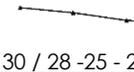
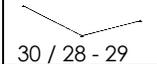
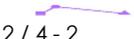
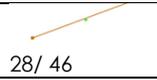


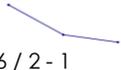
Gráfico 5 – RULM.



En la Tabla 3 se presentan las principales características y resultados de los pacientes que recibieron tratamiento modificador para AME a través de financiación estatal desde 2018 a noviembre de 2023.

Tabla 3 - Principales características y resultados de los pacientes que recibieron tratamiento para AME a través de financiación estatal.

N	AME	Copias SMN2	Edad (años) inicio síntomas	TME	Tiempo (años) diagnóstico - TME	Asistencia ventilatoria preTME	SNG/ gastrostomía preTME	HINE preTME / postTME	CHOP preTME / postTME	HFSME preTME / postTME	RULM preTME / postTME	Fallece	
1	IIIB	3		Nusinersen	27,3	no	no					No	
2	II	3	6,6	Nusinersen	5,1	no	no					No	
3	IIIB	3	8,9	Nusinersen	7,4	no	no					No	
4	II	3	7,5	Nusinersen	6,3	VNI nocturna irregular	no					No	
5	II	3	5,6	Nusinersen	4,4	no	no					No	
6	II	3	2,9	Nusinersen	2,1	no	no					No	
7	II	3	7,4	Risdiplam	6,7	VNI 3 horas	no					No	
8	II	3		Risdiplam	11,1	no	no					No	
9	IIIA	3		Risdiplam	18,1	no	no					No	
10	II	2	14,2	Risdiplam	13,5	VNI 9 horas	no					No	
11	II	3		Risdiplam	21,1	No	no					No	
12	II	3	17,1	Nusinersen	16,6	No	no					No	
13	II	3	1	Nusinersen	0,5	No	no					No	
14	II	3	3,4	Nusinersen	2,9	VNI 12 horas	no						No
15	II	6	2,0	Nusinersen	1,7	No	no					No	
16	IB	2	3,9	Nusinersen	3,6	TQT/VA nocturna	no					No	
17	IB	2	1,0	Nusinersen	0,8	TQT/VA 24 horas	Gastrostomía					No	
18	IB	2	1,1	Nusinersen	0,9	TQT/VA 13 horas	SNG					No	

19	II	3	7,6	Nusinersen	7,5	no	no					No
20	IB	2		Nusinersen	0,1	VA 24 horas	SNG					No
21	I	sd		Nusinersen	sd	TQT/VA 24 horas	Gastrostomía					Si
22	II	3	18,2	Nusinersen	sd	no	no					No
23	II	3		Nusinersen	sd	no	no					No
24	II	2		Nusinersen	sd	VNI	no					No
25	sd	sd		Nusinersen	sd	sd	sd					No
26	I	sd		Nusinersen	sd	TQT/VA 24 horas	SNG					No

sd: sin dato. TME: tratamiento modificador de la enfermedad. TQT: traqueostomía. VNI: Ventilación no invasiva. SNG: sonda nasogástrica. HINE: Hammersmith Infant Neurological Examination Section. CHOP-INTEND: The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders. HFMSSE: Escala Motora Funcional de Hammersmith versión extendida. RULM: Revised Upper Limb Module.

DISCUSIÓN ⁽¹³⁻²²⁾

Hasta hace unos pocos años no se disponían de terapéuticas modificadoras de la enfermedad para la AME, pero el advenimiento de nuevos tratamientos significó un cambio importante para el manejo y pronóstico de estos pacientes.

Actualmente existen 3 tratamientos aprobados para la Atrofia Muscular Espinal, 2 de ellos con cobertura actual por el FNR en Uruguay. Todos están dirigidos a la AME 5q, la forma más común de esta enfermedad, que padecen entre el 90 y el 95 % de las personas con AME. Estas tres terapias son modificadoras de la enfermedad; y se destaca que, aunque consigan frenarla, no representan la cura.

La evidencia disponible remarca la importancia de iniciar el tratamiento lo antes posible, ya que ninguna de estas tres terapias permite recuperar las motoneuronas perdidas y revertir así los daños causados por la enfermedad, a esto se suma una respuesta individual que no es homogénea en el universo de pacientes.

Estos resultados representan la primera evaluación del tratamiento para la AME en Uruguay realizada por el FNR. Incluye un período donde los primeros tratamientos se obtuvieron mediante un mecanismo de judicialización, luego del advenimiento de los primeros tratamientos efectivos para AME. Esto implicó la inclusión de pacientes con varios años de evolución de la enfermedad y una discapacidad importante ya desde el inicio de la administración del fármaco. Este trabajo intenta reflejar esa realidad lo más fielmente posible, en función de la limitada y heterogénea disponibilidad de la información y el escaso tiempo de seguimiento de los pacientes.

La evaluación de la efectividad de los tratamientos para la AME es compleja e intervienen varios factores, algunos de ellos ya mencionados como el tipo de AME, la edad de inicio del tratamiento, el tipo de

tratamiento, el tiempo transcurrido entre inicio de síntomas e inicio del tratamiento y el número de copias de SMN2.

Es difícil obtener conclusiones extrapolables con los resultados de las escalas motoras en la evaluación actual, dado que el número de pacientes en los que contamos con datos pre y postratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad es limitado, con escalas en ocasiones diferentes, con evaluaciones a intervalos diferentes, en pacientes con variados tipos de AME y con edades y tiempos de evolución de la enfermedad disímiles. Por otra parte, en los casos en que contamos con más de una escala evaluada pre y postratamiento no siempre los datos son concordantes a lo que se suma que para la correcta interpretación de las escalas motoras es imprescindible tomar en cuenta además la evolución natural de la enfermedad sin tratamiento. Son conocidas las limitaciones de estas escalas motoras, lo que resalta la importancia de registrar otros aspectos de la evolución como es la VA, internaciones, necesidad de gastrostomía, etc.

Jerarquizamos el impacto que tiene el tiempo entre el inicio de síntomas y el tratamiento que resulta clave para el pronóstico, así la reducción máxima posible de este intervalo es el objetivo futuro y que esperamos poder analizar en sucesivas evaluaciones.

Se destaca que todos los pacientes tienen acceso a un tratamiento de soporte con manejo interdisciplinario, el que resulta de alta importancia pronóstica además del tratamiento farmacológico.

Las futuras evaluaciones tendrán seguramente una mayor homogeneidad, tanto en las poblaciones incluidas como en la calidad y cantidad de información de cada paciente, que permitirá extraer información más rica y tener una noción más clara sobre el impacto real de la aplicación de este tipo de tratamientos en la vida de los pacientes uruguayos con AME.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Arnold ES, Fischbeck KH: Spinal muscular atrophy. *Handb Clin Neurol.* 2018;148:591-601.
- 2) Calucho M, Bernal S, Alías L, March F, Venceslá A, Rodríguez-Álvarez FJ, 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. *Neuromuscul Disord.* 2018;28:208-15, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2018.01.003>.
- 3) Bodamer OA. Spinal muscular atrophy. UpToDate. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/spinal-muscular-atrophy?search=atrofia%20muscular%20espinal&source=search_result&selectedTitle=1~72&usage_type=default&display_rank=1
Consultado el 28 de enero de 2024.
- 4) Torriceli RA. Actualización en 20 muscular tratamientos de la atrofia muscular espinal. *Medicina (Buenos Aires).* 2022;82(Suppl III):76-81.
- 5) Tratamiento modificador de la enfermedad para pacientes con Atrofia Muscular Espinal (AME) 5q con nusinersen/risdiplam. Normativa de cobertura Fondo Nacional de Recursos. Agosto de 2022. Disponible en: https://www.fnr.gub.uy/wp-content/uploads/2014/05/n_trat_ame.pdf Consultado el 28 de enero de 2024.
- 6) WHO Motor Development Study: Windows of achievement for six gross motor development milestones. WHO Multicenter Growth Reference Study Group. *Acta Paediatr.* 2006;Suppl 450:86-95. doi: 10.1111/j.1651-2227.2006.tb02379.x.
- 7) Bishop KM, Montes J, Finkel RS. Motor milestone assessment of infants with spinal muscular atrophy using the hammersmith infant neurological Exam—Part 2: Experience from a nusinersen clinical study. *Muscle Nerve.* 2018;57:142-146, 10.1002/mus.25705.
- 8) Glanzman AM, Mazzone E, Main M, Pelliccioni M, Wood J, Swoboda KJ, et al. The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of

- Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND): Test development and reliability. *Neuromuscul Disord.* 2010;20:155— 61. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2009.11.014.44>
- 9) Glanzman AM, O'Hagen JM, McDermott MP, Martens WB, Flickinger J, Riley S, et al. Validation of the Expanded Hammersmith Functional Motor Scale in spinal muscular atrophy type ii and iii. *Child Neurol.* 2011;26:1499—507.
- 10) Mazzone ES, Mayhew A, Montes J, Ramsey D, Fanelli L, Young SD, et al. Revised upper limb module for spinal muscular atrophy: Development of a new module. *Muscle Nerve.* 2017; 55: 869- 74. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/mus.25430>.
- 11) Dunaway Young S, Montes J, Kramer SS, Marra J, Salazar R, Cruz R, et al. Six-minute walk test is reliable and valid in spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve.* 2016; 54: 836 -42. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/mus.25120>
- 12) Fagoaga J, Girabent-Farrés M, Bagur-Calafat C, Febrer A, Steffensen BF. Functional assessment for people unable to walk due to spinal muscular atrophy and Duchenne muscular dystrophy. Translation and validation of the Egen Classification 2 scale for the Spanish population. *Rev Neurol.* 2015;60:439-46. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.33588/rn.6010.2015007.21>
- 13) Gowda V, Atherton M, Murugan A, Servais L, Sheehan J, Standing E, Manzur A, Scoto M, Baranello G, Munot P, McCullagh G, Willis T, Tirupathi S, Horrocks I, Dhawan A, Eyre M, Vanegas M, Fernandez-Garcia MA, Wolfe A, Pinches L, Illingworth M, Main M, Abbott L, Smith H, Milton E, D'Urso S, Vijayakumar K, Marco SS, Warner S, Reading E, Douglas I, Muntoni F, Ong M, Majumdar A, Hughes I, Jungbluth H, Wraige E. Efficacy and safety of onasemnogene abeparvovec in children with spinal muscular atrophy type 1: real-world evidence from 6 infusion centers in the United Kingdom. *Lancet Reg Health Eur.* 2023;37:100817. doi: 10.1016/j.lanepe.2023.100817.

- 14) Day JW, Howell K, Place A, Long K, Rossello J, Kertesz N, Nomikos G. Advances and limitations for the treatment of spinal muscular atrophy. *BMC Pediatr.* 2022;22(1):632. doi: 10.1186/s12887-022-03671-x.
- 15) Hjartarson HT, Nathorst-Böös K, Sejersen T. Disease Modifying Therapies for the Management of Children with Spinal Muscular Atrophy (5q SMA): An Update on the Emerging Evidence. *Drug Des Devel Ther.* 2022;16:1865-1883. doi: 10.2147/DDDT.S214174. PMID: 35734367
- 16) Erdos J, Wild C. Mid- and long-term (at least 12 months) follow-up of patients with spinal muscular atrophy (SMA) treated with nusinersen, onasemnogene abeparvovec, risdiplam or combination therapies: A systematic review of real-world study data. *Eur J Paediatr Neurol.* 2022;39:1-10. doi: 10.1016/j.ejpn.2022.04.006.
- 17) Gavriilaki M, Moschou M, Papaliagkas V, Notas K, Chatzikyriakou E, Papagiannopoulos S, Arnaoutoglou M, Kimiskidis VK. Nusinersen in Adults with 5q Spinal Muscular Atrophy: a Systematic Review and Meta-analysis. *Neurotherapeutics.* 2022;19(2):464-475. doi: 10.1007/s13311-022-01200-3.
- 18) Ferrantini G, Coratti G, Onesimo R, Lucibello S, Bompard S, Turrini I, Cicala G, Caprarello M, Pera MC, Bravetti C, Berti B, Giorgio V, Bruno C, Brolatti N, Panicucci C, D'Amico A, Longo A, Leoni C, Sansone VA, Albamonte E, Messina S, Sframeli M, Bertini E, Pane M, Mercuri E; Italian ISMAC study group. Body mass index in type 2 spinal muscular atrophy: a longitudinal study. *Eur J Pediatr.* 2022;181(5):1923-1932. doi: 10.1007/s00431-021-04325-3.
- 19) Ribero VA, Daigl M, Martí Y, Gorni K, Evans R, Scott DA, Mahajan A, Abrams KR, Hawkins N. How does risdiplam compare with other treatments for Types 1-3 spinal muscular atrophy: a systematic literature review and indirect treatment comparison. *J Comp Eff Res.* 2022;11(5):347-370. doi: 10.2217/ceer-2021-0216.

- 20) Coratti G, Cutrona C, Pera MC, Bovis F, Ponzano M, Chieppa F, Antonaci L, Sansone V, Finkel R, Pane M, Mercuri E. Motor function in type 2 and 3 SMA patients treated with Nusinersen: a critical review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):430. doi: 10.1186/s13023-021-02065-z.
- 21) Pierzchlewicz K, Kępa I, Podogrodzki J, Kotulska K. Spinal Muscular Atrophy: The Use of Functional Motor Scales in the Era of Disease-Modifying Treatment. *Child Neurol Open.* 2021;8:2329048X211008725. doi: 10.1177/2329048X211008725
- 22) Albrechtsen SS, Born AP, Boesen MS. Nusinersen treatment of spinal muscular atrophy - a systematic review. *Dan Med J.* 2020;67(9):A02200100.