



KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

NÖROLOJİ BİLİM DALI OLGU SUNUMU

10 HAZİRAN 2022 CUMA

UZM. DR. DEFNE ALİKILIÇ



- 5 günlük,erkek hasta.
- Hareket azlığı, gevşek bebek.

Hikaye

- Dış merkez çocuk hekimi tarafından postnatal poliklinik kontrol muayenesinde ağlamasının zayıf ve kas tonusunun az olduğu fark edilmiş ve 5 günlükken tarafımıza yönlendirilmiş.

Özgeçmiş

- Antenatal: Takipli gebelik.
- Natal: G1P1A0 anneden 41+3 GH'lık 3340 gr ağırlığında C/S ile mekonyum boyalı olarak doğmuş (ilerlemeyen eylem nedeniyle) ve doğar doğmaz ağlamış.
- Postnatal: YDYBÜ yatış öyküsü yok.

Soygeçmiş

- Anne:28 yaş, sağ, sağlıklı.
- Baba:30 yaş, sağ, sağlıklı.
- Akrabalık yok .

Fizik Muayene

- Tartı: 3090 gr (16p), Boy: 49 cm (23p) , B.Ç.: 33.5 cm (8.8p) Ö.F.: 3x2 cm normal bombelikte.
- IR+/, göz hareketleri doğal, yüz asimetrisi yok, dilde fasikülasyonu yok.
- Ağlaması zayıf, emme aktif, palmar yakalama hafif, **moro refleksi alınamadı.**
- **Traksiyonda baş geride kalıyor, hipotonik, kurbağa postürü.**
- **DTR (üst/alt ekstremiteler) alınamadı, klonusu yok.**
- Cilt: doğal, organomegalisi yok, diğer sistem muayeneleri doğal.
- Haricen: erkek.
- Annenin kas gücü muayenesi doğal, miyotoni bulgusu yok, temporal atrofisi yok, tüm ekstremitelerde DTR leri normoaktif, göz yorma testi negatif.
- Baba kas gücü muayenesi doğal, DTR leri normoaktif.

Patolojik Bulgular

- Hipotonisite, kurbağa postürü.
- Derin tendon reflekslerinin alınmaması.

Laboratuvar

Hemogram
WBC: 8480 (ANC: 2240)
HGB: 19.9 g/L
HCT: % 57.3
MCV: 90 fL
PLT: 232.000

Biyokimya	
Glukoz: 70 mg/dL	LDH: 437 U/L
Üre: 29.3 mg/dL	CPK: 196 U/L
Kre: 0.16 mg/dL	T.protein: 52.7 gr/L
Na/K: 134/4.4 mmol/L	Albumin: 41.5 gr/L
Cl:102 mmol/L	AST/ALT: 43.3 /21.1 U/L
Ca/P: 9.8/5.2 mg/dL	Ü.asit: 3.7 mg/dL
Mg:2.02 mg/dL	

Ön Tanılar

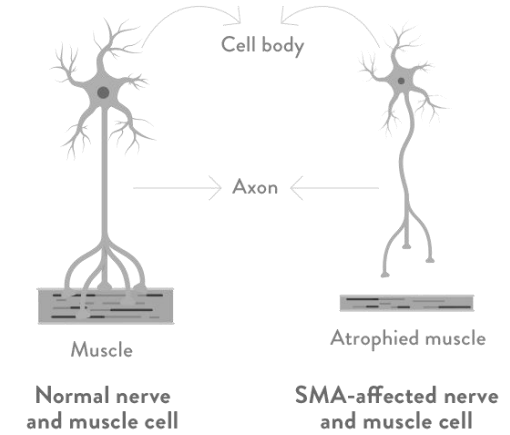
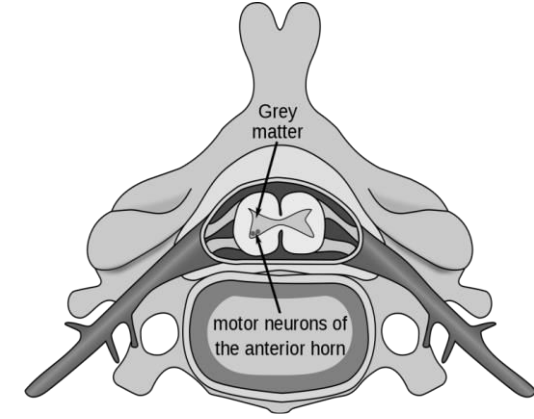
- Spinal Musküler Atrofi
- Periferik nöropati
- Nöromusküler bileşke hastalıkları
- Musküler distrofi
- Miyopatiler

ISCN	rsa 5q13.2(SMN1)x0, rsa 5q13.2 (SMN2)x2
MLPA Analizi Sonucu	Patojenik bir değişiklik tespit edilmiştir. <i>SMN^{tel}</i> (<i>SMN1</i>) geni tüm gen homozigot delesyonu tespit edilmiştir. <i>SMN^{cen}</i> (<i>SMN2</i>) geni kopya sayısı 2 olarak tespit edilmiştir.
Yorum	Bu çalışma sonucu "Spinal Müsküler Atrofi" tanısını yüksek olasılıkla desteklemektedir. Hastanın anne ve babasından aynı yöntem ile çalışma yapılarak taşıyıcı (heterozigot delesyon) olduklarının gösterilmesi önerilir. Ailedeki taşıyıcılık riski olan bireylerden, özellikle akraba evliliği yapanlarda aynı çalışmanın yapılması önerilir. Aileye genetik danışmanlık verilmesi gereklidir.
Not	AİLEYE GENETİK DANIŞMA VERİLMESİ GEREKLİDİR. AİLENİN HER GEBELİĞİNDE MLPA YÖNTEMİ İLE PRENATAL TANI YAPILMASI GEREKLİDİR.
Kalite çalışmaları: EMQN (European Molecular Genetics Quality Network)/GenQA (Genomics Quality Assessment)	

Prof. Dr. Serdar CEYLANER
Tıbbi Genetik Uzmanı
Dip. No: 10437

Tanım

- Spinal musküler atrofi (SMA) spinal kordun ön boynuzundaki alfa motor nöronlarda dejenerasyona yol açarak; ilerleyici ve ciddi hipotoni ile kas güçsüzlüğüne neden olan kalıtsal bir nöromusküler bozukluktur.



Etiyoloji/Epidemiyoloji

- Her 40-50 kişiden 1'inin taşıyıcı olduğu ve yaklaşık 10000 doğumda 1 görülen SMA, bu özelliğiyle kistik fibrozisten sonra en sık görülen otozomal resesif hastalıktır.
- SMN sitoplazma ve çekirdekte bulunan, spliceosomal küçük nükleer ribonükleer protein (snRNP) sentezinde ve pre-mRNA eklemesinde önemli bir rol oynayan çok proteinli bir kompleksin parçasıdır. SMN proteini tüm hücrelerde ve motor nöronlarda RNA işlem fonksiyonlarını etkiler, bu nedenle SMN'nin yetersiz anlatımından kaynaklanan değişmiş RNA oluşumu motor nöronun gelişimine ve hayatta kalmasına engel olur.
- İlk olarak 1995 yılında SMA vakalarının %95'inin, kromozom 5q13 bölgesinde bulunan SMN1 geninde ekzon 7 bölgesinde gerçekleşen homozigot bir delesyondan kaynaklandığı keşfedilmiştir.
- Bu delesyon kolayca tespit edilebilmekte ve tanıda kullanılmaktadır.

- Hastalarda SMN2 geni sağlam olarak bulunmaktadır. SMN2 nin kodladığı kesilmiş protein işlevsel değildir ve hızlı bir şekilde bozulmaktadır. SMN2 geninden %10 kadar ekzon 7 ihtiva eden, normal uzunlukta mRNA üretilir ve fonksiyonel protein kodlar.
- SMA'lı tüm hastalar, işleyen bir SMN1 geninden yoksundur ve bu nedenle hayatta kalmak için gerekli SMN proteinini üretmek için yetersiz olmasına rağmen SMN2 genine bağımlıdırlar.
- Hastalığın şiddeti, SMA hastalarında bulunan SMN2 gen kopya sayısının miktarı ile ilişkilidir.
- Genotip/ fenotip analizleri, SMN2 kopya sayısındaki artış ile daha hafif fenotip arasında pozitif bir korelasyon olduğunu doğrulamıştır.

Tablo 1. SMA Tiplerinin Klinik Özellikleri

SPINAL MUSKÜLER ATROFİ TİPİ	DİĞER İSİMLER	BAŞLAMA YAŞI	HASTALIĞIN DOĞAL SEYRİ İLE BİRLİKTE HAYAT BEKLENTİSİ	EN FAZLA KAZANILAN MOTOR KAPASİTE	DİĞER BULGULAR	SMN2 KOPYA SAYISI
Tip 0 (<%1)	Çok ağır	Prenatal bulgular ile birlikte yenidoğan dönemi	Hayatın ilk bir ayı ötesinde yaşam beklentisi yok	Hiç oturamaz	• İntrauterin hareketlerde azalma • Artrogripozis • Respiratuar distres • Beslenme problemleri • Kranial sinir tutulumu • Fasiyal dipleji • Otonomik disfonksiyon • Kardiyak bozukluklar, ince kostalar, kırıklar	1 kopya
Tip IA* (%50-60)	Prenatal, konjenital SMA, Werdnig-Hoffmann hastalığı	Prenatal	<6 ay	Sıklıkla motor gelişim basamağı kazanamaz	• Doğumda ağır kuvvetsizlik • Belirgin hipotoni • Arefleksi • Erken solunum yetmezliği • Eklem kontraktürleri	Hastaların %80'inde 1-2 kopya
Tip IB* Tip IC (%50-60)	Werdnig-Hoffmann hastalığı, ağır SMA (oturamayanlar)	Tip IB (0-3 ay) Tip IC (3-6 ay)	Solunum desteği olmaksızın <2 yaş	Desteksiz asla oturamaz	• Kuvvetsizlik • Kurbağa-bacağı postürü, hipotoni • Dilde fasikülasyonlar • Hiporefleksi, arefleksi • Emme ve yutma zorlukları • Solunum yetmezliği	Hastaların %80'inde 1-2 kopya
Tip II (%30)	Ara SMA (oturabilenler)	6-18 ay	>2 yaş ~%70'i 25 yaş itibarıyla hayatta	Bağımsız oturabilir, asla ayakta duramaz veya yürüyemez	• Proksimal kuvvetsizlik, hipotoni • Postürel el tremoru • Hiporefleksi • Adölesan döneminde ortalama veya ortalamanın üstünde zihinsel yetenekler • Skolyoz	Hastaların %80'inde 3 kopya
Tip III (%10)	Kugelberg-Welander hastalığı, hafif SMA (yürüyebilenler)	>18 ay Tip IIIA (3 yaş öncesi) Tip IIIB (3 yaş sonrası)	Neredeyse normal	Ayakta durur ve yürür	• El tremoru olabilir • Musküler distrofiye benzer	Hastaların %96'sında 3-4 kopya
Tip IV (Erişkin SMA) (%1)	Erişkin SMA	>21 yaş	Normal	Normal		≥4 kopya

*SMA tip I, IA, IB ve IC tüm SMA'ların %60'ını oluşturur. Darras BT: Spinal muscular atrophies, Pediatr Clin North Am 62:743-766, 2015; Mercuri E, Bertini E, Iannaccone ST: Spinal muscular atrophy: controversies and challenges, Lancet Neurol 11:443-452, 2012'den modifiye edilmiştir.

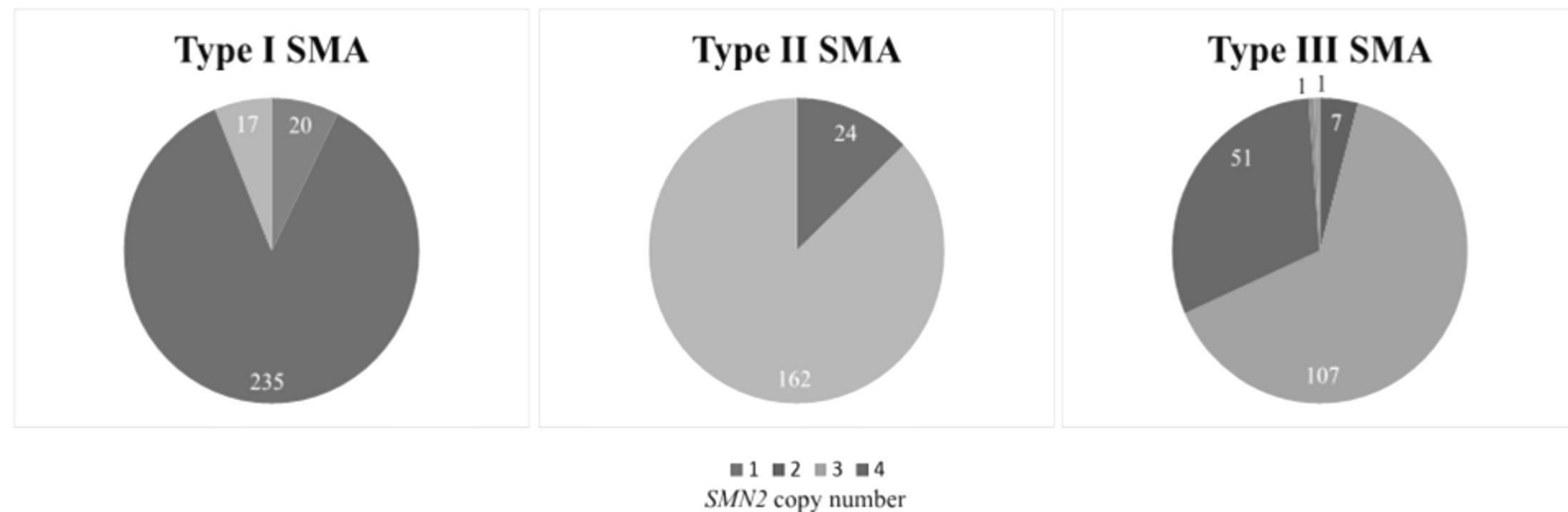


Fig. 1. Distribution of *SMN2* copy numbers according to SMA type. Number of Spanish SMA patients studied from our cohort of 625 index cases.

Table 2

Summary of combined data from our cohort of 625 Spanish patients and of 2834 SMA patients worldwide, as extracted from articles published from 1999 to date.

<i>SMN2</i> copy number	Type I (n = 1256)	Type II (n = 1160)	Type III (n = 1043)
1	88 (7%)	4 (<1%)	0 (0%)
2	919 (73%)	192 (16%)	54 (5%)
3	245 (20%)	902 (78%)	515 (49%)
4	3 (<1%)	59 (5%)	455 (44%)
5	1 (<1%)	3 (<1%)	16 (2%)
6	0 (0%)	0 (0%)	3 (<1%)

SMA SINIFLAMASI

	İsimlendirme	Başlama yaşı	Yaşam süresi	Maks. Motor kapasite
Tip 0	Prenatal SMA	Prenatal	<6 ay	---
Tip 1A	Konjenital SMA, Werdnig-Hoffman Hastalığı	Prenatal/Natal	<6 ay	---
Tip 1B	Werdnig-Hoffman Hastalığı	0-3 ay	<2 yaş	Yardımsız oturamaz
Tip 1C	Werdnig-Hoffman Hastalığı	3-6 ay	<2 yaş	Yardımsız oturamaz.
Tip 2	Dubowitz Hastalığı	6-18 ay	>2 yaş	Bağımsız oturur, yürüyemez
Tip 3	Kugelberg-Welander Hastalığı	Tip 3A→18 ay-3 yaş Tip 3B→3 yaşından sonra	Normale yakın	Bağımsız yürür.
Tip 4	Erişkin SMA	21 yaşından sonra	Normal	Normal

SMA Tipi	Klinik Özellikler
Tip 1A SMA	• Doğumda ağır güçsüzlük • Ağır hipotonik • Fasiyal dipleji • Arefleksi • Erken solunum yetmezliği • Eklem kontraktürleri
Tip 1 B-C SMA	• Güçsüzlük • Kurbağa postürü hipotoni • Dilde fasikülasyonlar • Hiporefleksi, arefleksi • Emme ve yutma güçlüğü • Solunum yetmezliği
Tip 2 SMA	• Proksimal güçsüzlük • Hipotoni • Postüral el tremoru • Hiporefleksi • Mental normal veya ↑ • Skolyoz
Tip 3 SMA	• Ellerde tremor olabilir • Musküler distrofiye benzer • CPK sıklıkla 2-5 kat↑

Cardiac

- structural defects
- autonomic dysfunction

Gastrointestinal Tract

- disturbances in enteric nervous system, gastrointestinal and pancreatic function

Bone

- irregular bone remodelling

**Motor Network Dysfunction**

- sensory-motor circuit dysfunction
- loss of alpha motor neurones

Astrocytes

- defects in synapse formation and synaptic transmission onto motor neurons

Muscle

- small immature myofibres
- denervation

Blood vessels

- vascular defects in spinal cord and muscles resulting in hypoxia

Schwann Cells

- myelination defects

Motor Neurons

- RNA processing abnormalities
- abnormal axonal guidance and transport

Neuromuscular Junction

- abnormal neuromuscular junction structure



Gen yapısı

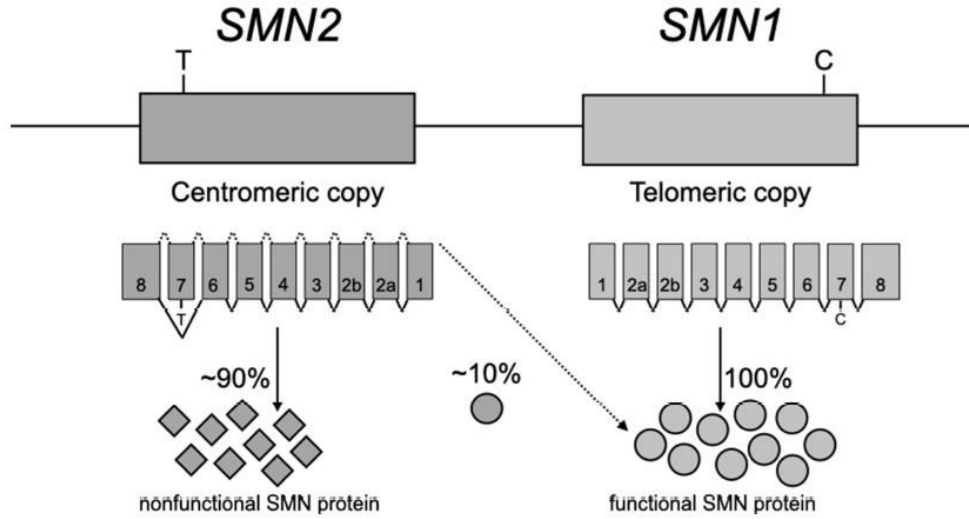


Figure 1 Two genes are responsible for producing the survival motor neuron (SMN) protein, *SMN1* and *SMN2*. *SMN1* provides humans with the proper quantity of SMN protein necessary for a normal phenotype. *SMN2* is an inverted duplicate of *SMN1* lying closer to the centromere. A C>T transition in exon 7 of *SMN2* causes the *SMN2* gene to produce mostly (~90%) nonfunctional protein and a small amount (~10%) of the functional SMN protein.

- SMN proteini 294 aminoasitten oluşan bir protein.
- SMN1 ve SMN2 %99 oranında nükleotid benzerliğine sahiptir.
- SMN2'de ekzon 7'deki kodlama bölgesinde c.840C>T değişiminden dolayı ekzonik splice enhancerde bozulma olur.
- Bu bozulma sonucunda oluşturulan proteinlerden sadece %10'u fonksiyoneldir.

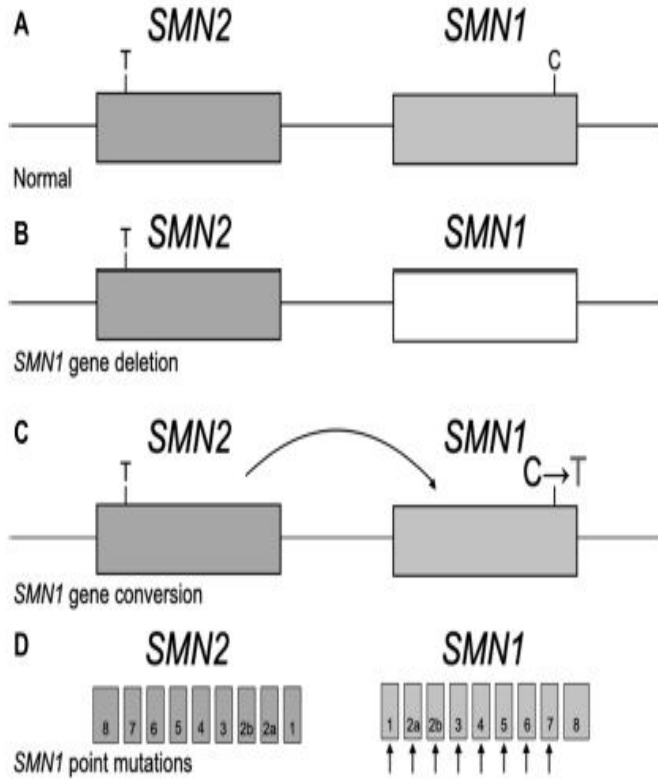


Figure 2 (A) A chromosome carrying a normal copy of SMN1 and SMN2. (B) The blank box indicates a deleted gene. A deletion can remove part or all of the SMN1 gene. (C) The curved arrow represents a conversion. With the C>T transition in SMN1, the SMN1 copy now closely resembles SMN2 and is considered SMN2-like. (D) Point mutations occurring in any of the SMN1 exons prior to the last exon can affect the SMN protein.

- Hastaların %95 inde SMN1 geni ekzon 7'de homozigot delesyon veya SMN1 geninden SMN2 genine dönüşüm mevcuttur.
- Geri kalan %5'lik kısmının ise birçoğunda SMN1 ekzon 7 delesyonu ile SMN1 nokta mutasyonunun olduğu birleşik heterozigot mutasyon görülür.
- Az oranda ekzon 3 ve 6'da da küçük mutasyonlar saptanmıştır.
- Özellikle bazı ekzon 6 missense mutasyonlarında SMN proteininin oligomerizasyon kapasitesinin azaldığı bilinmektedir.
- Clinvar veritabanında SMN1 geninde 49 patolojik, 20 muhtemel patojenik, 62 benign, 7 muhtemel benign ve 40 kadar da klinik önemi bilinmeyen mutasyon tanımlanmıştır.

Tanı testi

- İlk basamak tanı testi hastaların %95'inde bulunan ekzon 7 yokluğu durumunun araştırılmasıdır.
- Bunun için en popüler yöntem hem SMN1 hem de SMN2 kopya sayısını saptamada %95 sensitivite ve %100 spesifitesi olan, yaklaşık 24 saatte sonuç verebilen multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) yöntemidir.
- Prenatal tanı ise koryon villus biyopsisi veya amniyon sıvısında delesyon aranmasıyla konur. Anne ve babanın taşıyıcı olduğu durumlarda ya da USG anormalliği (azalmış fetal hareket, kontraktürler ya da artmış nukal translusensi) saptandığında uygulanmalıdır.
- Her iki SMN1 geni normal olarak saptanırsa alternatif tanılara yönelinmelidir.
- Bu tanılar benzer kliniğe yol açabilecek konjenital miyopati veya musküler distrofiler olabilir.

– Nokta Mutasyonu:

- Ekzon 7'deki homozigot mutasyon saptanmayan hastalarda araştırılabilir.
- Ekzon 7'deki yüksek delesyon oranının sonucu olarak bu hastaların çoğu bir allelde delesyon, diğerinde ise missense (kayıp), nonsense (anlamsız), splice site, insersiyon ve küçük delesyon gibi intrajenik mutasyonlar içerir ve bu durum birleşik heterozigot olarak adlandırılır.
- SMN1 geninin küçük boyutunun da avantajıyla sanger dizileme yapılarak bu mutasyonlar saptanabilir.
- Varyantlar veya mutasyonlar tanımlandığında konfirmasyon için SMN1'e özgü uzun menzilli PCR amplifikasyon ve ardından doğrudan DNA sekanslama yapılmalıdır.
- Hasta birleşik heterozigot ise SMN1'deki delesyon ve nokta mutasyonlar ebeveynlerde de araştırılmalıdır.

Yenidoğan Taraması

- 2016 Aralık ayına kadar SMA'da sadece destekleyici tedaviler verilebiliyordu.
- Nusinersenin ve Mayıs 2019'da gen terapisinin ABD'de FDA onayı almasından sonra SMA'nın tanısının hızlı konması önem kazandı.
- Çünkü özellikle tip 1 SMA hastalarında ön boynuz motor nöronlarındaki kaybın ilk 3 ayda hızlıca başladığı ve 6 ay sonunda nöron hücrelerinin %95'inde kayıp olduğu bilinmektedir ve en uygun tedavi zamanı mümkünse hastanın asemptomatik olduğu yenidoğan dönemidir.
- Almanya'da yapılan pilot çalışmada 165525 çocuktan alınan örnekler PCR ile incelenmiş ve 22 homozigot delesyon saptanmıştır.

Yenidoğan Taraması

- New York'ta 2018 yılında 225093 infanttan alınan örneklerde de 8 hastada homozigot delesyon gösterilmiştir. SMN2 kopya sayısı 2 ya da 3 olan hastalara nusinersen veya gen terapisi uygulanmış ve son kontrollerine kadar hastalar asemptomatik olarak izlenmiştir.
- Yenidoğan taraması aynı zamanda SMN2 kopya sayısı yüksek olan hastaları da saptamaktadır ve bu hastaların yakın izlemine olanak vermektedir.
- Ayrıca hastaların %5'inin birleşik heterozigot olduğu unutulmamalı ve bunların taramada gösterilemeyeceği bilinmelidir.

- Ülkemizde ise tarama paneline 09.05.2022 tarihi itibariyle spinal müsküler atrofi (SMA) eklenmiştir.
- İl genelindeki tüm sağlık birimlerinde yenidoğan tarama programı için alınacak topuk kanları, il sağlık müdürlüğünde toplanarak, Ankara ve İstanbul tarama laboratuvarlarına gönderilmektedir.
- Tarama laboratuvarında her bir hastalık için çalışılan kan sonuçları yenidoğan tarama programı web uygulaması üzerinden illere iletilmekte, tarama sonucu şüpheli çıkan bebekler ilgili kliniklere yönlendirilmektedir.

Taşıyıcı Taraması

- Beklenen mutasyonların en az %95'ini gösterme taahhüdünde bulunan moleküler genetik yöntemler arasından gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (real time PCR/rtPZR) yöntemi kullanılır.
- Kantitatif SMN1 gen analizi, tek SMN1 geni olan taşıyıcıları 2 adet SMN1 geni olan insanlardan ayırmak için kullanılmaktadır.
- Taşıyıcı taraması şu şartlarda önerilmektedir:
 - Hastalık ciddi ise
 - İzlenen popülasyonda taşıyıcı sıklığı fazla ise
 - Yüksek özgüllük ve hassasiyete sahip güvenilir bir test var ise
 - Prenatal tanı imkanı varsa
 - Genetik danışmanlık imkanı varsa
- SMA bu kriterleri karşılamakta ve American College of Medical Genetics tarafından taşıyıcı taraması önerilmektedir.

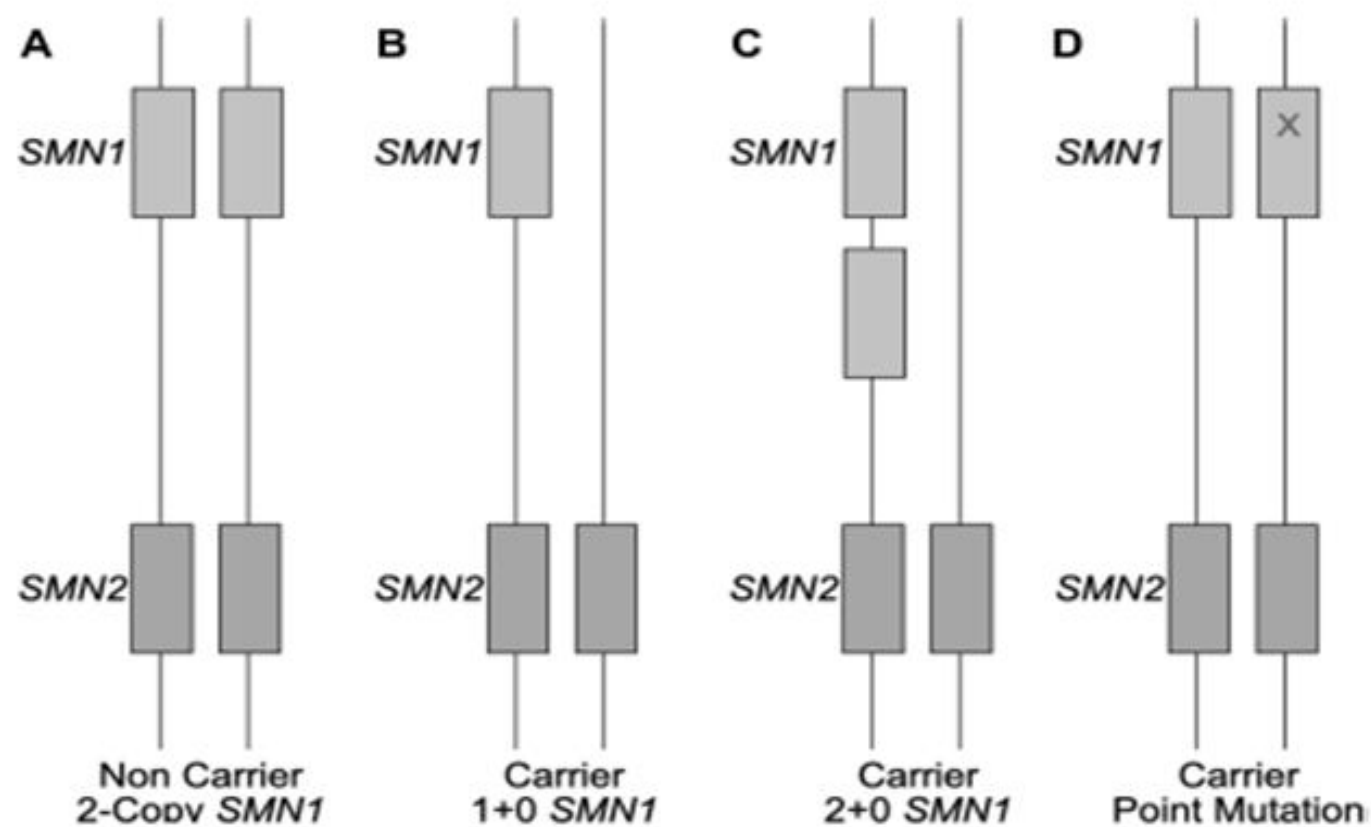
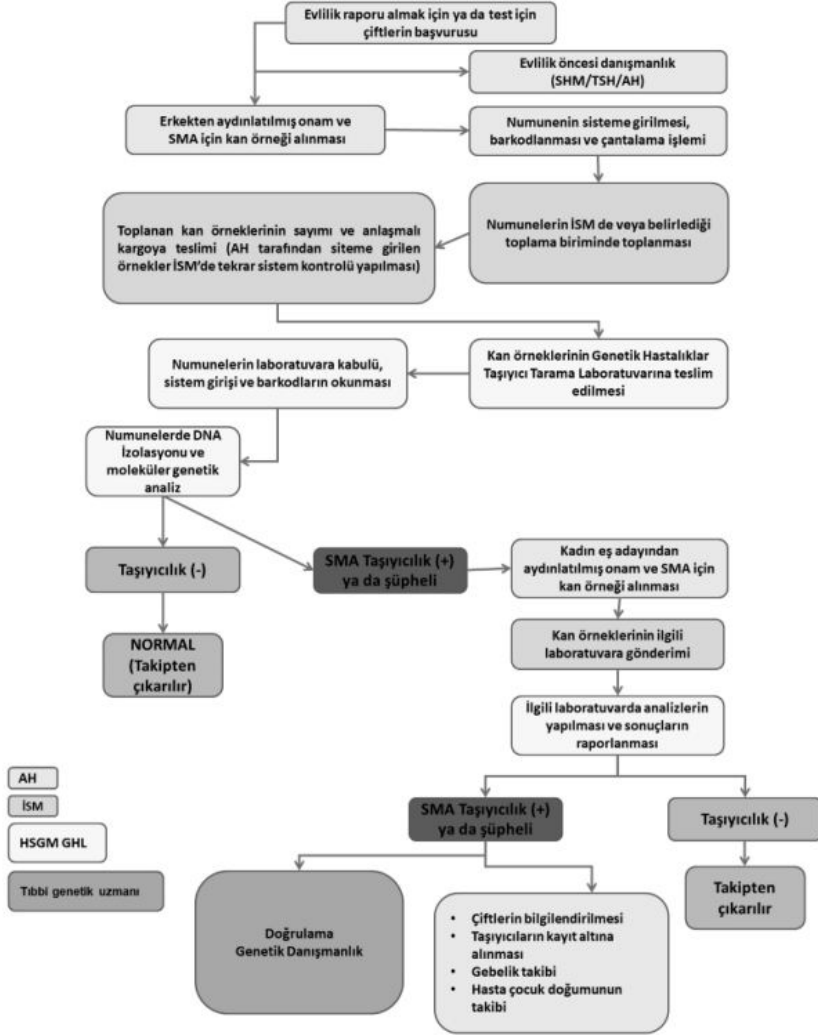


Figure 3 (A) A wild type with 2 copies of *SMN1* and *SMN2* on each chromosome. (B) SMA carrier with only one copy of *SMN1* on one chromosome and loss of *SMN1* on the other. (C) A silent SMA carrier with a duplication of *SMN1* on one chromosome and no *SMN1* on the other chromosome. (D) SMA carrier with one normal copy of *SMN1* on one chromosome and one copy that contains a point mutation on the other chromosome.

SPİNAL MUSKÜLER ATROFİ TAŞIYICI TARAMA PROGRAMI

- Ülkemizde Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü (HSGM) tarafından, SMA taşıyıcı tarama programı 81 ilde uygulanmaya başlamıştır.
- Taramanın amacı evlilik öncesi dönemde SMA açısından her ikisi de taşıyıcı çiftleri belirleyerek, ailelere genetik danışma vermek, SMA hastalığının uzun dönem morbidite ve mortalitesini azaltmaktır.
- Evlilik için başvuran kişilere öncelikle gerekli danışmanlık (tarama programının amacı, olası riskler ve hastalıklar hakkında gerekli bilgi) verilmelidir. Bilgilendirilmesine rağmen kişi halen evlilik öncesi SMA taşıyıcı tarama programına katılmak istemiyorsa onam vermediğine dair belge düzenlenir.

EVLİLİK ÖNCESİ SMA TAŞIYICI TARAMASI AKIŞ ŞEMASI



Sağlıklı Çocuklar İçin



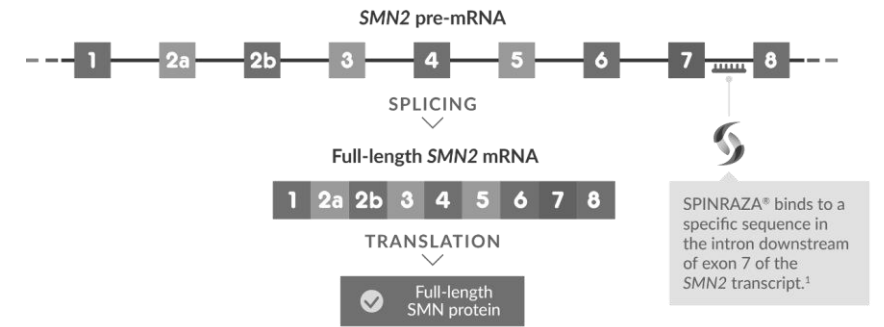
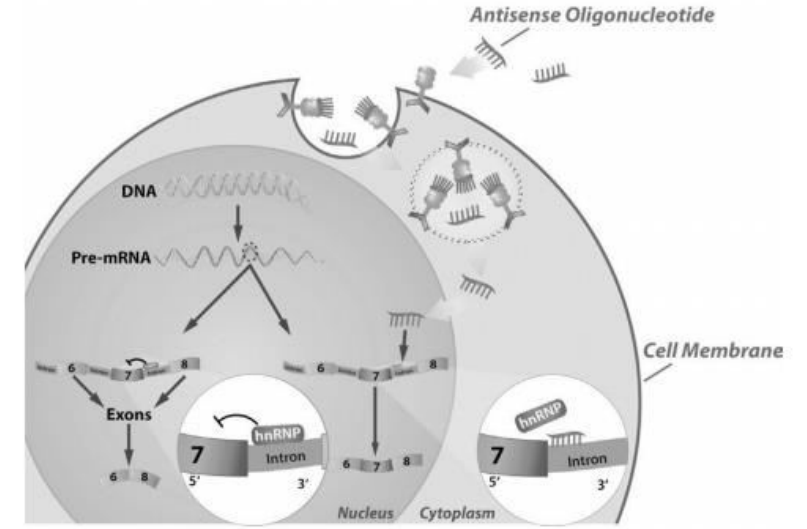
Evliyet Öncesi Tarama

- Limitasyonlar:

- Mutasyonların %2'si kalıtsal geçiş yerine de novo oluşabilmektedir.
- Toplumun %4'ü 3 SMN1 kopyası taşımaktadır ve sonuç olarak bazı insanlarda bir kromozomda 2 kopya, diğerinde ise 0 kopya olabilmekte ve bu durum «2+0» genotip olarak adlandırılmaktadır. Bu kişiler taşıyıcı olmayan her iki kromozomunda 1 adet SMN1 kopyası içeren insanlardan ayırt edilemez.
- Tüm bu verilere bakıldığında taramanın hastaların %90'ında isabetli olduğu söylenebilir.

Antisense Oligonükleotid Tedavisi

- SMN2 geni üzerinden etkili
- ASO; intron 7 üzerindeki hnRNP ile yer değiştirir ve intronik splicing süpresör elementi bloke eder.
- Böylece tam uzunlukta SMN proteini üretilmesi sağlanır.



SMN2=survival motor neuron 2; mRNA=messenger ribonucleic acid.

Nusinersen (spinraza)

SMN2 genine eklenerek SMN2 protein üretimini artıran bir antisense oligonükleotit

İlk 4 doz yükleme (0.,14.,28.,63.Gün), sonra 4 ayda bir idame (intratekal tedavi)

Direkt BOS'a yayılır ve kan beyin bariyerini geçmez

- 23 Aralık 2016 FDA onayı (tüm tipler için)
- EMA (Avrupa İlaç Ajansı) onayı Haziran 2017
- Ülkemizde geri ödeme kapsamına alınması

- 5 Temmuz 2017, SMA Tip1

- 1 Şubat 2019, SMA Tip2-3

NURTURE çalışması (2017-halen)

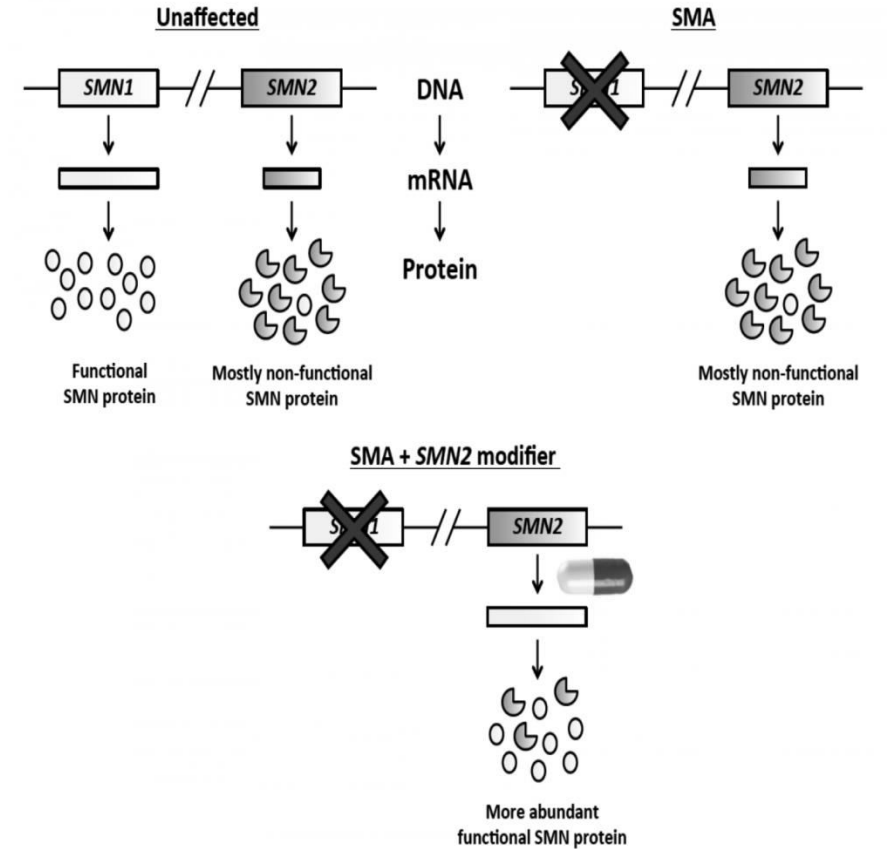
<6 ay , presemptomatik 25 hasta

Ortalama takip süresi 2.9 yıl

Ortalama 34.8 ayda tüm hastalar yaşıyor, solunum desteği almıyor

Takipte hastaların hepsi desteksiz oturabilmiş, %92'si destekle yürümeye başlamış, %88' i bağımsız yürümüş

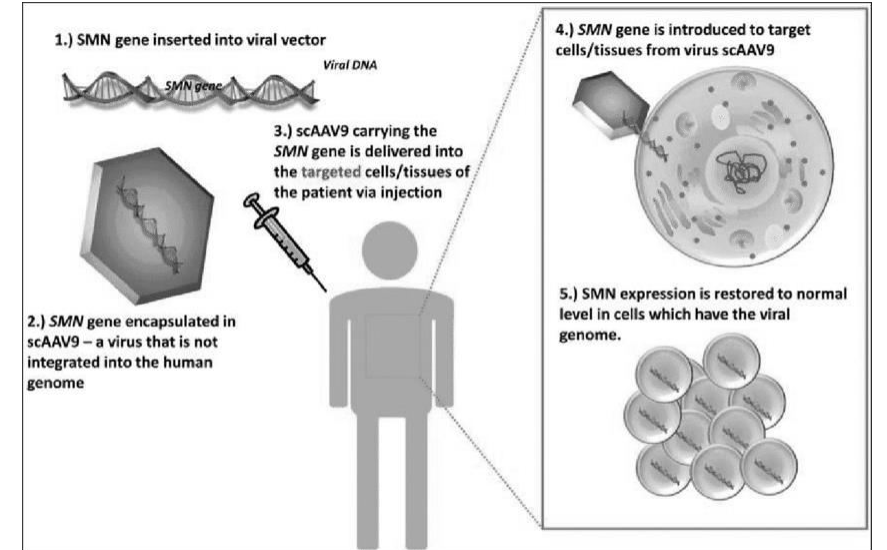
BU YÜZDEN ERKEN TANI VE YENİDOĞAN TARAMASI ÇOK ÖNEMLİ!



- Nusinersen ile ilgili sorunlar
 - Koagülasyon bozukluğu, trombositopeni, proteinüri...
 - Ülkeden ülkeye değişen idari sorunlar...
 - Hafif formları ve kontraktörü olan hastalar ile ilgili veriler yetersiz.
 - Tam küratif bir tedavi yöntemi değil.
 - Ekonomik nedenlerle eğer hastada iyileşme yoksa tedavi sonlandırılabilir.

Onasemnogene (Zolgensma)

- Gen transfer tedavisi (SMN1 geni), FDA tarafından Mayıs 2019 da onaylandı.
- Sadece tek doz intravenöz uygulanabilir.
- 2.6-8.5 kg bebekler, semptomatik ya da presemptomatik olanlarda, <2 yaş,
- Japonya'da <2 yaş hastalarda Mart 2020 de onay aldı.
- AB de ise aynı tarihte 20 kg ağırlığına kadar ve SMN2 kopya sayısı 3 olan tip1 SMA hastalarında onay aldı.
- Spinraza tedavisinden en az 3 ay sonra uygulanabilir.
- Tedavi öncesi anti-AAV (adenoassociatedvirus) antikor bakılmalı .



- Şimdiye kadar gen tedavisi alan hastaların hepsinde en az bir yan etki gelişmiş.

Karaciğer enzimlerinde artış,
Trombositopeni,
Taşikardi,LAP,ateş...

Yaklaşık 3 aylık bir gözlem gerektirmektedir.

Tedavi sonrası 4-12 hafta kadar steroid tedavisi yapılıyor.

- SONUÇLAR:

335 bebeğin katıldığı en uzun izlem süresinin 5.5 yıl olduğu bir çalışmada,

- SMN2 3 kopya: 3/15 yürüyor.
- SMN2 2 kopya :7/14 oturuyor.
- Erken tedavi <3 ay yürüme şansı yüksek.

Tedavi için en iyi grup asemptomatikler sonra <3 ay, sonra <6 ay.

ARTICLE

 OPEN ACCESS Check for updates

An updated cost-utility model for onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®) in spinal muscular atrophy type 1 patients and comparison with evaluation by the Institute for Clinical and Effectiveness Review (ICER)

Rebecca Dean^a, Ivar Jensen^a, Phil Cyr^a, Beckley Miller^a, Benit Maru^b, Douglas M. Sproule^c, Douglas E. Feltner^c, Thomas Wiesner^d, Daniel C. Malone^e, Matthias Bischof^c, Walter Toro^c and Omar Dabbous^c

^aHEOR, Precision Xtract, Boston, MA, USA; ^bMedical Consulting, SSI Strategy, London, UK; ^cGlobal HEOR & RWE, Novartis Gene Therapies, Bannockburn, IL, USA; ^dBusiness Consulting, SSI Strategy, Parsippany, NJ, USA; ^eDepartment of Pharmacotherapy, College of Pharmacy, University of Utah, Salt Lake City, UT, USA

ABSTRACT

Background: Recent cost-utility analysis (CUA) models for onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®, formerly AVXS-101) in spinal muscular atrophy type 1 (SMA1) differ on key assumptions and results.

Objective: To compare the manufacturer's proprietary CUA model to the model published by the Institute for Clinical and Economic Review (ICER), and to update the manufacturer's model with long-term follow-up data and some key ICER assumptions.

Study design: We updated a recent CUA evaluating value for money in cost per incremental Quality-adjusted Life Year (QALY) of onasemnogene abeparvovec versus nusinersen (Spinraza®) or best supportive care (BSC) in symptomatic SMA1 patients, and compared it to the ICER model.

Setting/Perspective: USA/Commercial payer

Participants: Children aged <2 years with SMA1.

Interventions: Onasemnogene abeparvovec, a single-dose gene replacement therapy, versus nusinersen, an antisense oligonucleotide, versus BSC.

Main outcome measure: Incremental-cost effectiveness ratio and value-based price using traditional thresholds for general medicines in the US.

Results: Updated survival (undiscounted) predicted by the model was 37.60 years for onasemnogene abeparvovec compared to 12.10 years for nusinersen and 7.27 years for BSC. Updated quality-adjusted survival using ICER's utility scores and discounted at 3% were 13.33, 2.85, and 1.15 discounted QALYs for onasemnogene abeparvovec, nusinersen, and BSC, respectively. Using estimated net prices, the discounted lifetime cost/patient was \$3.93 M for onasemnogene abeparvovec, \$4.60 M for nusinersen, and \$1.96 M for BSC. The incremental cost per QALY gained for onasemnogene abeparvovec was dominant against nusinersen and \$161,648 against BSC. These results broadly align with the results of the ICER model, which predicted a cost per QALY gained of \$139,000 compared with nusinersen, and \$243,000 compared with BSC (assuming a placeholder price of \$2 M for onasemnogene abeparvovec), differences in methodology notwithstanding. Exploratory analyses in presymptomatic patients were similar.

Conclusion: This updated CUA model is similar to ICER analyses comparing onasemnogene abeparvovec with nusinersen in the symptomatic and presymptomatic SMA populations. At a list price of \$2.125 M, onasemnogene abeparvovec is cost-effective compared to nusinersen for SMA1 patients treated before age 2 years. When compared to BSC, cost per QALY of onasemnogene abeparvovec is higher than commonly used thresholds for therapies in the USA (\$150,000 per QALY).

ARTICLE HISTORY

Received 11 September 2020

Revised 3 February 2021

Accepted 9 February 2021

KEYWORDS

Cost-effectiveness analysis;
gene therapy; spinal
muscular atrophy;
onasemnogene
abeparvovec; cost-utility
analysis; nusinersen

Table 4. Results of key scenario analyses in the updated model – Onasemnogene abeparvovec vs Nusinersen.

Variable		Base case	Presymptomatic Analysis	Pessimistic scenario: waning of effect of onasemnogene abeparvovec after 25 years	Pessimistic scenario: waning of effect of onasemnogene abeparvovec after 15 years	Pessimistic scenario: waning of effect of onasemnogene abeparvovec after 10 years	Conservative milestone scenario (2 walkers removed from onasemnogene abeparvovec arm)	Scenario with 95% overall survival for onasemnogene abeparvovec arm	Optimistic survival scenario: improved survival for gene therapy patients who sit	Modified societal perspective
Life years (discounted)	Onasemnogene abeparvovec	20.09	22.83	16.16	12.46	9.86	18.15	18.96	27.77	20.09
	Nusinersen	9.06	21.57	9.06	9.06	9.06	9.06	8.82	9.06	9.06
QALYs (discounted)	Onasemnogene abeparvovec	13.33	16.47	10.25	7.54	5.66	10.85	12.74	18.32	10.02
	Nusinersen	2.85	14.87	2.85	2.85	2.85	2.85	2.81	2.85	-0.13
Costs (discounted)	Onasemnogene abeparvovec	\$3,930,879	\$3,803,120	\$3,788,187	\$3,589,189	\$3,442,147	\$4,038,734	\$3,742,991	\$4,516,175	\$4,328,330
	Nusinersen	\$4,602,692	\$10,589,128	\$4,602,692	\$4,602,692	\$4,602,692	\$4,602,692	\$4,336,457	\$4,602,692	\$4,874,280
Cost/QALY gained	Nusinersen	-\$64,121	-\$4,244,823	-\$110,102	-\$216,181	-\$413,140	-\$70,515	-\$59,757	-\$5,592	-\$53,815
		onasemnogene abeparvovec dominant	onasemnogene abeparvovec dominant	onasemnogene abeparvovec dominant			onasemnogene abeparvovec dominant	onasemnogene abeparvovec dominant	onasemnogene abeparvovec dominant	onasemnogene abeparvovec dominant

- Onasemnogene abeparvovec liste fiyatı 2.125.000 USD.
- <2 yaş semptomatik tip1 SMA hastalarında nusinersene kıyasla maliyet açısından daha uygun.
- Senaryo analizlerine göre presemptomatik hastalarda tek doz onasemnogene abeparvovec tedavisi nusinersen kadar etkili ve önemli ölçüde daha az maliyetli.

RISDIPLAM



- Risdiplam (Evrysdi [™]) oral olarak uygulanan, SMN2 ile ilişkili bir RNA splicing modifier. Roche, PTC Therapeutics Inc ve SMA Foundation tarafından spinal kaslar atrofinin tedavisi için geliştirilmiştir.
- İlaç SMN2 geninin etkinliğini artırarak tam bir fonksiyonel SMN proteini üretimini sağlar.
- ABD'de 2 ay ve üstündeki SMA tanılı bebeklerin tedavisinde FDA onayını Ağustos 2020'de almıştır.
- Avrupa'da aynı endikasyonla EMA (European Medicines Agency) onayını 30 Mart 2021'de almıştır.

- Brezilya, Şili, Çin, Endonezya, Rusya, Güney Kore ve Tayvan gibi ülkelerde onam süreci devam etmektedir.
 - Dünyada şu anda 3500 kadar hastada aktif kullanılıyor.
 - Türkiye'de 2 hasta çalışma kapsamında, 2 hasta ise kendi maddi imkanlarıyla tedaviyi almakta.
 - Uygun dozda kullanıldığında maliyeti nusinersenin yarısı kadar.
 - Uygulanma yolu ve dozu:
 - Oral 2 ay-2 yaş : 0,2 mg/kg/gün
 - >2 yaş ve <20 kg : 0,25 mg/kg/gün; >20 kg : 5 mg/gün
- En sık yan etkiler: Döküntü, ishal, bulantı...
- Ciddi yan etkiler: Pnömoni, üst solunum yolu enfeksiyonları...

Table 2 SMA Treatments

Type of Treatment	Mechanism of Action	Drug	Route of Administration	Clinical Trials	Current Status
SMN dependent pathway					
SMN1 gene delivery	SMN1 gene transfer via adenovirus vector	Onasemnogene ABEPRVVEC	Single intravenous injection	START (Phase I) STRONG (Phase I) SPRINT (Phase III)	FDA approved in May 2019
Act on SMN2 to increase SMN protein production	Antisense oligonucleotide that binds SMN2 mRNA to modify splicing	Nusinersen	Intrathecal injection every 4 months	NCT01494701 and NCT01780246 (Phase I) NCT01839656 (Phase II) ENDEAR (Phase III) CHERISH (Phase III) NURTURE (Phase II) SHINE (Phase III)	FDA approved in December 2016
	Small molecule that alters splicing of SMN2	Risdiplam	Oral daily medication	FIREFISH (Phase II, III) SUNFISH (Phase II, III) JEWELFISH (Phase II) RAINBOWFISH (Phase II)	FDA approved in August 2020
SMN independent pathways					
Restores mitochondrial homeostasis	Cholesterol like molecule that enhances mitochondrial functioning and inhibits release of apoptotic factors	Olesoxime	Oral daily medication	2 Phase II trials	Development stopped
Enhance muscle function	Skeletal muscle troponin activator that acts to increase the skeletal muscle force response to nerve stimulation.	Reldesemtiv	Oral twice daily medication	Phase II trial	Phase III trial is planned
Promote muscle cell growth and division	Monoclonal antibody inhibits latent myostatin	SK-015	IV injection every 4 weeks	TOPAZ (Phase II)	Ongoing clinical trials
Improve muscle strength and fatigue	Acetylcholine esterase inhibitor	Pyridostigmine	Oral medication, can be taken multiple times per day	Currently trialed in types 2–4 SMA	Currently in clinical trials