

Yeni bir ilaç, yeni umutlar: SMA için spinraza ve kritik bir değerlendirme

Prof. Dr. Gürkan Öztürk



1968 yılında Karabük'te doğdu. İlk ve ortaöğrenimini burada tamamladı. 1993 yılında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun oldu. Üniversite yıllarında çeşitli dergilerde popüler bilim yazarlığı yaptı. 1995-1999 yılları arasında King's College'da fizyoloji doktorası yaptı. 1999-2010 yılları arasında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesinde öğretim üyesi olarak çalıştı. Halen İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'nda görevini sürdürmektedir.

Şaresi bulunmayan hastalıklar için tedavi umidi vermek araştırmacı bilim adamları için bir misyon, ilaç firmaları için ise önemli bir stratejidir. Biyoteknolojideki özellikle son on yılda- ivmelenen önemli kabiliyet artışı protein yapısında ilaçların, gen tedavisinin ya da rejeneratif tıp uygulamalarının kamuoyunu meşgul edecek derecede gündeme gelmesine ve pek çok hastalık için ümit dağıtmasına neden olmuştur. Bilhassa laboratuvarların analitik yeteneklerinin artması ve sistemler biyolojisinin genomik, proteomik, lipidomik ve metabolomik gibi alanlarda derinlemesine çalışılabilir hale gelmesi ilaç geliştirmede yeni mecralar açmıştır. Sinir sistemi anlaşılmaya direnen çok etkileyici bir yapıdır. Bu yapının tahayyül zorlayan hücrelerinden biri, iskelet kaslarının hareketinden sorumlu olan motor nöronlardır. Bu nöronlar beyinde ve omurilikte bulunurlar. Bir metreden daha uzun bir aksone sahip olabilen bu nöronlar yüksek elektriksel aktiviteye sahiptir ve doğumdan ölümüne kadar yenilenmeden çalışır. Sadece çapının on bin katı kadar uzun bu aksonu sağlam ve çalışır halde tutmanın bile ne denli ağır bir metabolik yük olduğu göz önüne alındığında motor nöronları hedef alan zararlı etkilerin bu hücrelerdeki dengeyi bozup önemli hasar yapabileceği kolayca tahmin edilebilir. Bir motor nöron hastalığı olan spinal musküler atrofi (SMA) bu yılın başında bir tedavi umidiyle kamuoyunun gündemine girdi. Hastalık

genetik bir bozukluğa bağlı olarak ortaya çıkıyor. Motor nöronların hayatiyeti için gerekli olan SMN1 proteinini kodlayan gen bu hastalarda ya hiç yok ya da mutasyona uğramış halde bulunuyor. Hastalığın dört ayrı tipi var. Tip 1 hastalarda SMN1 hemen hiç yok ve genelde doğumdan sonra ilk birkaç yılda ölüm gerçekleşiyor. SMN2 geni SMN1'e göre daha kısa ve inaktif bir protein üretirken zaman zaman "hataen" sağlam SMN sentezi de yapabiliyor. Özellikle Tip 2, 3 ve 4 hastaları sahip oldukları SMN2 geni sayesinde az miktarda da olsa SMN proteini üretebiliyor, daha ileri yaşlarda hastalığa yakalanıyor ve daha uzun survi gösteriyorlar. Hastalığın insidansı yaklaşık 1/10.000; her 50 kişiden biri ise taşıyıcı.

Aralık 2016'da FDA, Biogen firmasının Spinraza ticari ismini verdiği nusinersen'i SMA için ilk tedavi olarak onayladı. İlaç esas olarak SMN2 gen transkriptine karşı geliştirilmiş bir modifiye antisens oligonükleotid. SMN1 geninin inaktif olduğu hastalarda SMN2 geninin transkripsiyon aşamasında sağlam, tam boy SMN proteinini üretmesini sağladığı iddia ediliyor. Spinraza FDA tarafından ruhsat almazdan önce, yedi aydan küçük 121 semptomatik tip 1 hastada çok merkezli, randomize, çift kör olarak klinik deneyimlerde kullanıldı. Kontrol grubundaki çocuklarda herhangi bir motor gelişme belirtisi görülmezken, ilacı alan hastaların %40'ı motor fonksiyonlarda ilerleme kat etti. Kontrol grubundaki çocukların %43'ü

ölürken, Spinraza grubunda bu oran %23 olarak gerçekleşti. İlaç ayrıca açık etiketli araştırmalarda da kullanıldı; bunlarla birlikte denemelere dahil edilen toplam hasta sayısı 173 oldu. Spinraza 14, 14 ve 30 gün arayla üç yükleme ve hayat boyu her dört ayda bir idame dozu şeklinde ve intratekal olarak uygulanıyor. Her bir dozu 125 bin ABD doları olan ilacın ilk yıl maliyeti 750 bin, daha sonraki yıllarda ise 375 bin dolar. ABD'de sigorta şirketleri en az iki SMN2 gen kopyası olan tip 1, 2 ve 3 hastalarının tedavilerini karşılayacağını açıkladı. Ülkemizde Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı ise ilacın mevcut 164 tip 1 SMA hastasına erken erişim sistemi kapsamında teminin söz konusu olabileceğini, bunlardan 34'ü için onay verildiği, diğer vakaların ise incelendiğini duyurdu. SGK bu hastaların tüm tedavi giderlerini katılım payı almadan karşılayacağını açıkladı. Her ne kadar SMA hasta yakınlarının bu yeni tedaviye erişimiyle ilgili talepleri tamamen haklı ve anlaşılırken benzerlerini bundan sonra sıkça yaşayabileceğimiz bu gelişmenin düşündürdüğü önemli noktalar var.

Tedavi ile İlgili Belirsizlikler Var

Spinraza SMA için yegâne tedavi olarak ilk testleri geçmesiyle birlikte hızlı bir şekilde FDA onayı aldı. Oldukça az sayılabilecek 200'den az hasta denemesi zayıf bir nokta olarak dururken, ilacın uzun vadeli etkisi hakkında hemen hiç bir şey bilinmiyor. Tedavi sırasında ortaya çıkan beklenmeyen etkiler arasında has-

taların %43'ünde gözlenen alt, %39'unda gözlenen üst solunum yolu enfeksiyonları ve %30'unda gözlenen kabızlık göz ardı edilemeyecek problemler. İlaç enjeksiyonlarının intratekal (omurilik kanalına) olması yıllarca sürmesi öngörülen bu tedavinin bu invaziv uygulamayla ilgili komplikasyonları da beraberinde getirebileceğini düşündürmektedir.

Aşırı Ümit mi Veriliyor?

Yeni bir ilaç, özellikle böylesine pahalı olduğunda etrafında kendiliğinden oluşan ve kasıtlı oluşturulan iyimserlik dalgasının sonuçta yıkıcı hale gelmesi önemli bir risktir. İlaç firmalarının pazarlama taktiklerinden biri olan klinik denemelere olumluyucu kısaltma isimler verilmesi durumu Spinraza için de uygulanmıştır. Öyle ki ilacın klinik deneme kısaltmaları ENDEAR, CHERISH, NURTURE, EMBRACE ve SHINE gibi son derece pozitif kelimeler olarak seçilmiştir. İlaç geliştiren Biogen firması CureSMA adlı bir STK'dan finans desteği almıştır. Klinik deneme sonuçlarının bu derece pozitif yorumlanmasında bu ilişkinin iki taraf üzerinde oluşturduğu baskının ne derece etkin olduğu tartışmaya açıktır. Bu konuda medyanın rolüne de değinmeden geçmemek gerekir. Bilimsel dergiler de dahil medya mutlu hikayeleri başarısızlıklara tercih eder. İlaç etrafındaki bu iyimser pusu arasında gerçekçi olabilmek meslek erbabına ve resmi makamlara düşen en önemli görevlerden biridir.

Tedavinin Maliyeti Astronomik

Spinraza oldukça pahalı bir ilaç. Fiyatın bu seviyelere çıkmasında iki temel faktör düşünülebilir. Birincisi şimdiye kadar yapılan ve sürmekte olan Ar-Ge'nin amortismanı, ikincisi ise nadir bir hastalık olarak nispeten az sayıda hastaya hitap eden bu ilacın üretiminde sürdürülebilirliğin sağlanması. İlacın menşe ülkesi olan ABD'deki abartılı tedavi faturaları düşünüldüğünde bu ilacın da sisteme girmesinde çok önemli bir sorun olmayacağı düşünülebilir. Asıl sorun diğer ülkelerde ve özellikle üçüncü dünya ülkelerinde bu maliyetin ilacı erişilmez kılmaması durumudur. Üstelik biyoteknolojinin ivmelenecek bu tür ürün sayısının önümüzdeki on yıl içinde hızla artacağı tahminleri göz önüne alındığında sosyal güvenlik sistemlerinin baş edemeyeceği bir tablonun bizleri beklediğini görebiliriz. SGK en az 34, en fazla 164 hastaya ilk yıl için toplam 25 milyon 500 bin-123 milyon ABD doları, sonraki yıllar ise bunun yarısı kadar ödeme yapmayı göze almış durumda. Elbette buna her yıl yeni hastalar eklenecek ve dahası kapsam dışı bırakılan hastalarla ilgili hak arayışları da devam edecektir. Yüzerce nadir hastalıktan sadece birinin tedavisi-



nin dudak uçuran bu maliyet sayılarının artması mukadder bu tür ilaçların sosyal güvenlik sisteminin takatini tüketebileceğinin habercisidir. Bu bağlamda en az yerli otomobil ve yerli uçak kadar önceliğe sahip olması gereken bir Ar-Ge ve yatırım alanının "biyoteknolojik ilaç geliştirilmesi" olduğunun farkına varmalıyız. Spinraza ile birlikte düşünülmesi gereken bir başka husus SMA'nın rutin yeni doğan taramalarına dahil edilip edilmemesidir. Preemptomatik dönemde tip 1 hastalarda ve diğer geç ortaya çıkan vakalarda ilacın kullanımı ne derece endikedir? Önleyici etkisi olduğu varsayılabilir mi? Sigorta kuruluşları bu konuda nasıl bir politika belirleyecektir?

Kür değil, Palliyatif Bir Tedavi ve İkilemler

Maalesef pek çok yeni biyoteknolojik tedavi hastalığı tümden silmekten uzak ve ancak semptomları baskılayıp beklenen yaşam süresini uzatıyor. Spinraza'nın kaybedilmiş fonksiyonları geri getirmek gibi bir iddiası olmadığı gibi, hastalığın ilerlemesini tümden engellemek gibi bir gücü de yok. Diğer taraftan, bu çocukların daha uzun yaşayacağı makul bir beklenti ancak bu yaşam muhtemelen yine trakeostomili ve belki entübasyonlu geçecek ve hastalık kendini hiç unutturmayacak. Özellikle tedaviye ulaşabilen ailelerin büyük umutlarının yıllar içinde bezginliğe dönüşmesi kuvvetli bir ihtimal. Bu tecrübelerin ileride ailelerin tedaviye başlayıp başlamama ve devam etme konusunda ikileme düşürmesi söz konusu olacaktır. Yaşanacak bir başka ikilem; ileride SMA için çıkacak yeni bir tedavi olduğunda -ki halen gen tedavisi için araştırmalar sürüyor- Spinraza yerine bu tedavinin tek başına denenip denenemeyeceğidir. Kür gücü olmasa bile Spinraza tedavisinden bir hastayı mahrum etmek ve yeni bir tedaviyi denemek etik olarak mümkün olmayacak, muhtemelen bunlar birlikte

verilecektir. Bu takdirde yeni tedavinin etkinliğini diğerinden ayırt etmek son derece zor olacaktır.

Sonuç

Spinraza gibi yeni ilaçların piyasa çıkması son derece sevindirici gelişmeler. Ancak beklentilerin gerçekçi olması ve tedaviyle birlikte göğüslenmesi gereken başka türlü zorlukların farkındalığının oluşturulması hasta yakınlarına karşı önemli bir görev. Kendi biyoteknolojik ilaçlarımızı geliştirmemiz ise milli bir mesele.

Kaynaklar

Biogen Press Release. U.S. FDA Approves Biogen's Spinraza (nusinersen), The First Treatment for Spinal Muscular Atrophy. Dec. 23, 2016, media.biogen.com/press-release/neurodegenerative-diseases/us-fda-approves-biogens-spinraza-nusinersen-first-treatment. (Erişim Tarihi: 10.07.2017)

FDA News Release. FDA Approves First Drug for Spinal Muscular Atrophy. Dec. 23, 2016, fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm534611.htm. (Erişim Tarihi: 10.07.2017)

Gavrilov DK, ShiX, Das K, Gilliam TC, Wang CH. Differential SMN2 Expression Associate with SMA Severity. *Nat Genet* 1998;20:230-231.

Hache M, Swoboda KJ, Sethna N, Farrow-Gillespie A, Khandji A, Xia S, Bishop KM. Intrathecal Injections in Children with Spinal Muscular Atrophy: Nusinersen Clinical Trial Experience. *J Child Neurol* 2016;3:899-906.

King NMP, Bishop CE. New Treatments for Serious Conditions: Ethical Implications. *Gene Therapy, Accepted Article Preview* 3 May 2017; doi: 10.1038/gt.2017.32.

McCoy MS, Carniol M, Chockley K, Urwin JW, Emanuel EJ, Schmidt H. Conflicts of Interest for Patient-advocacy Organizations. *New Eng J Med* 2017;376:880-885.

Russman BS. Spinal Muscular Atrophy: Clinical Classification and Disease Heterogeneity. *J Child Neurol* 2007;22:946-51.

Spinraza reçete bilgisi accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/209531bl.pdf (Erişim Tarihi: 10.07.2017)