



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**SAĞLIK HAKKI BAĞLAMINDA NADİR
HASTALIKLAR VE BU HASTALIKLARIN
TEDAVİSİNDE KULLANILAN YETİM İLAÇLARA
ERİŞİMİN ULUSAL VE ULUSLARARASI HUKUKİ
DÜZENLEMELER AÇISINDAN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Deniz Yağmur GÜNEŞ

DISİPLİNLER ARASI ADLİ BİLİMLER ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Gürol CANTÜRK

ANKARA

2021

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**SAĞLIK HAKKI BAĞLAMINDA NADİR
HASTALIKLAR VE BU HASTALIKLARIN
TEDAVİSİNDE KULLANILAN YETİM İLAÇLARA
ERİŞİMİN ULUSAL VE ULUSLARARASI HUKUKİ
DÜZENLEMELER AÇISINDAN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Deniz Yağmur GÜNEŞ

DİSİPLİNLER ARASI ADLİ BİLİMLER ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Gürol CANTÜRK

ANKARA

2021

ETİK BEYAN

Ankara Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne,

Yüksek Lisans tezi olarak hazırlayıp sunduğum sunduğum “Sağlık Hakkı Bağlamında Nadir Hastalıklar ve Bu Hastalıkların Tedavisinde Kullanılan Yetim İlaçlara Erişimin Ulusal ve Uluslararası Hukuki Düzenlemeler Açısından Değerlendirilmesi” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma/araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir. Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Adı Soyadı: Deniz Yağmur GÜNEŞ

Tarih: 03.02.2021

İmza:

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
İçindekiler	iii
Önsöz	v
Simgeler ve Kısaltmalar	vii
1.GİRİŞ	1
1.1.Nadir Hastalıklar ve Yetim İlaçlar	3
1.1.1. Nadir Hastalık Kavramı	3
1.1.1.1. Nadir Hastalıkların Özellikleri ve Türleri	4
1.1.1.2. Nadir Hastalıkların Epidemiyolojisi	8
1.1.1.3.Nadir Hastalıkların Sınıflandırılması ve Kodlama Sistemleri	10
1.1.2.Yetim İlaç Kavramı	13
1.1.3.Yetim İlaça Erişim Kavramı	15
1.2. Yetim İlaçlara Erişime İlişkin Hukuki Çerçeve	22
1.2.1. Sağlık Hakkı Bakımından Nadir Hastalıklar ve Yetim İlaçlar	22
1.2.2. Nadir Hastalık ve Yetim İlaçlara İlişkin Kuruluşlar	25
1.2.3. Nadir Hastalık ve Yetim İlaçlara İlişkin Uygulanan Sağlık Politikaları	29
1.2.3.1.ABD Mevzuat ve Uygulanan Politikalar	30
1.2.3.1.1.21. Yüzyıl Tedavileri ve Trickett Wendler Deneme Hakkı Yasası	35
1.2.3.1.2. Amerika’da İlaç Onay Süreci	36
1.2.3.1.3. Amerika’da Klinik Araştırmalar Dışındaki Araştırma İlaçlarına Erişim	37
1.2.3.2.Avrupa Birliği Mevzuat ve Uygulanan Politikalar	39
1.2.3.3.Türkiye’deki Mevzuat ve Uygulanan Politikalar	43
1.3. Klinik Araştırmaların Nadir Hastalıklar İçin Önemi	45
1.3.1. Klinik Araştırma Kavramı	45
1.3.2. Nadir Hastalıklar ve Yetim İlaçlara Yönelik Klinik Araştırma Süreçleri	46
1.3.3. Nadir Hastalıklara Yönelik Etkili Klinik Araştırma Yönetimi	49
2.GEREÇ VE YÖNTEM	53
3.BULGULAR	54
4.TARTIŞMA	58
5.SONUÇ VE ÖNERİLER	61
	iii

ÖZET	64
SUMMARY	65
KAYNAKLAR	66
ÖZGEÇMİŞ	69



ÖNSÖZ

Geçmişten günümüze görülme sıklığı önemli derecede artan nadir hastalıklar dünya genelinde 400 milyon insanı etkilemektedir. Bu hastalıkların hem tedavi imkanlarının sınırlı olması hem de tanılama aşamasında karşılaşılan zorluklar, bu hastalıkların ülkeler tarafından öncelikli olarak çözüme kavuşturulması gereken bir halk sağlığı sorunu olarak ele almalarını gerektirmiştir. Aynı zamanda dünya genelinde bu hastalıkların görülme sıklığındaki artıştan dolayı ülkelerin tek başlarını hareket etmeleri bu aşamada yeterli gözükmekte, küresel anlamda birlik içinde hareket edilmesi gerekmektedir. Bu anlamda dünya genelinde referans ağlarının oluşturulmasına önem verilmiş olup, nadir hastalıklara özgü kodlama sistemlerinde önemli ölçüde ilerlemeler kat edilmiştir. Gelişen bilim, teknoloji, artan nüfus oranları ve ihtiyaçlar karşısında sağlık hizmeti sektöründe nadir hastalıklar ve bu hastalıkların tedavisinde kullanılan yetim ilaçların hukuki düzenlemeleri de ülke gündemlerinde yerini almıştır. Bu anlamda özel mevzuatı olmayan ülkeler hukuki düzenleme yapım aşamasına girmiş, mevcut mevzuatı olan ülkeler ise düzenlemelerini son güncellemelere uyarlama sürecine başlamışlardır. Son yıllarda her ne kadar isimleri nadir olsa da sayılarında ciddi bir artış gözlemlenen bu hastalıklar ile beraber devlet ve tarafların hak ve sorumlulukları da üstünde durulması gereken önemli bir konu haline gelmiştir.

Bu çalışmada nadir hastalıklar ve bu hastalıkların tedavisinde kullanılan yetim ilaçların ulusal ve uluslararası mevzuat çerçevesinde değerlendirilmesi ele alınmaktadır. Çalışmamızın amacı, sağlık hakkı bağlamında nadir hastalıkların değerlendirilmesi, nadir olarak isimlendirilmelerinin aksine hızla artış göstermelerinden dolayı halk sağlığı sorunu olarak ele alınmaları gerektiği, tedavi aşamasında kullanılan yetim ilaçların karşılaştırılmalı hukukta mevzuat incelemesi yapılarak devletin yetki ve sorumluluklarının ne olması gerektiği belirlenerek Türkiye’de bu konuya ilişkin yasa yapma sürecine katkı sağlamaktır. Yargıya

yansıyan vakalara da yer verilmiş olup, emsal niteliği taşıyan bu yargı kararlarının da önemi vurgulanmak istenmektedir.

Hem Türkiye’de hem de Almanya’da geçirdiğim yüksek lisans eğitimim süresince; yardım ve desteğini esirgemeyen, Sağlık Hukuku alanına hukukçu kimliğimin yanı sıra multidisipliner bakış açısı ile bakabilme yetisi kazandıran, bilgi ve tecrübelerini paylaşarak çalışmalarına önemli katkılar sunan ve tezimin hazırlanma sürecinde hoşgörüsünü eksik etmeyen, çok değerli tez hocam Prof. Dr. Gürol CANTÜRK'e,

Eğitimim boyunca kendilerinden çok şey öğrendiğim başta hocalarım Prof. Dr. Halit Sinan SÜZEN ve Prof. Dr. Nergis CANTÜRK olmak üzere, tüm Ankara Üniversitesi Adli Tıp Anabilim Dalı Hocalarım ve çalışanlarına,

Tez çalışmalarım süresince gerek ilgili TBMM Komisyon toplantılarını yakinen takip etmem gerekse yetim ilaçlar ile ilgili teknik bilgilere ulaşmam konusunda katkı ve desteklerini esirgemeyen Ecz. Gamze TAŞCIER’e,

Avukatlık mesleğini etik ilkeler doğrultusunda canı gönülden icra etmeme katkı sunan ve aynı zamanda Almanya’daki akademik eğitim hayatım boyunca birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım sevgili meslektaşım Av. Aydan GÜNEŞ’e,

Tüm hayatım boyunca karşılıksız sevgi ve desteğini esirgemeyen, her an yanımda olduğunu hissettiğim başta canım Annem olmak üzere tüm aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

SİMGELER VE KISALTMALAR

AB	Avrupa Birliği
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ARA	Avrupa Referans Ağları
Ar-Ge	Araştırma Geliştirme
CDER	Center for Drug Evaluation and Research (İlaç Değerlendirme ve Geliştirme Merkezi)
CEA	Maliyet-Etkilik Analizi (Cost-Effectiveness Analysis)
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products (Yetim Tıbbi Ürünler Komitesi)
DMD	Duchenne Musküler Distrofi
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organisation)
EMA	Avrupa İlaç Ajansı
ERN	European Reference Networks
EUCERD	Avrupa Birliği Nadir Hastalıklar Uzmanlar Komitesi (European Union Committee of Experts on Rare Diseases)
EUROCAT	Avrupa Doğumsal Anomali Sürveyansı (European Surveillance of Congenital Anomalies)
EURORDIS	Avrupa nadir Hastalıklar Topluluğu (European Organisation for Rare Diseases)
FDA	Amerika Gıda ve İlaç Kurumu (Food and Drug Administration)
FMF	Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalığı (Familial Mediterranean Fever)

HTA	Health Technology Assessment
ICD	Classification of Diseases (Uluslararası Hastalık Sınıflaması)
IND	Investigational New Drug (Araştırma Amaçlı Yeni İlaç)
IFPMA	International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations
IRDIRC	Uluslararası Nadir Hastalık Araştırma Konsorsiyumu
KF	Kistik Fibrozis
MDA	Muscular Dystrophy Association
NIH	Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık Enstitüsü (National Institutes of Health)
NORD	Amerikan Nadir Hastalıklar Örgütü (National Organization for Rare Disorders)
OOPD	Office of Orphan Products Development (Yetim Ürün Geliştirme Ofisi)
ORPHANET	Yetim ilaçları ve nadir görülen hastalıklar hakkında bilgi veren web sitesi
PDUFA	Prescription Drug User Fee Act (Reçeteli İlaç Kullanıcı Ücreti Yasası)
SGK	Sosyal Güvenlik Kurumu
SMA	Spinal Musküler Atrofi
TEB	Türk Eczacılar Birliği
TİTCK	Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu
TUİK	Türkiye İstatistik Kurumu
TÜBA	Türkiye Bilimler Akademisi

1. GİRİŞ

Dünya’da son yıllarda artış gösteren nadir hastalıklar insan nüfusunun büyük bir çoğunluğunu etkilemektedir. Bu hastalıkların nadir görülmesi ve tedavisi için yapılan araştırma ve geliştirmelerin maliyetli olması ilaç firmalarının politikalarına ters düşmekte ve dolayısıyla yeterli düzeyde ilaç üretimi yapılamamaktadır. Bu noktada devletin vergi muafiyeti uygulaması ve klinik ilaç araştırmalarını desteklemesi gibi teşvik edici ve kolaylaştırıcı çözüm önerileri bu hastalıkların tedavisinde büyük bir rol oynamaktadır.

Yaşamı tehdit eden nadir hastalıkların teşhis ve tedavisinde kullanılan beşerî ve tıbbi ürünlere yetim ilaç denilmektedir. Yetim ilaçlara erişim türlerinin başlıcaları, ruhsatlı ilaç, endikasyon dışı ilaç ve insani amaçla ilaca erken erişimdir. Yapılan bir araştırmada; yetim ilaçlara yapılan harcamanın, toplam ilaç harcamasının %4–5’i olduğu tahmininde bulunulmuştur. Kâr marjının düşük olması sebebiyle ilaç şirketlerinin yetim ilaç üretimi çalışmalarından uzak durması, ABD’de 1983’te yürürlüğe giren “Yetim İlaç Kanunu (Orphan Drug Act)” ile son bulmuştur. Bu kanunun yetim ilaç üreticisine birtakım finansal faydalar sağlaması ile birlikte şirketler yetim ilaçların üretilmesi konusunda Ar-Ge çalışmalarına başlamışlardır. Bu gelişme ile birlikte, birçok ülkede yetim ilaç mevzuat çalışmaları gerçekleştirilmiş ve hukuki düzenlemeler yapılmıştır. Ancak bir ilacın piyasaya sürülmesi ve devamında hastaların tedavi gereksinimlerini karşılayabilmesi, uzun bir uğraş sonucunda olabilmektedir. Başka bir deyişle yeni bir ilacın piyasaya sunulması ve hasta bireylerin tedavisinde kullanılması klinik araştırma aşamalarının başarıyla tamamlanmasıyla mümkün olmaktadır.

Dünya genelinde nadir hastalıklar ve yetim ilaçlarla ilgili toplumsal farkındalığın artması ülke çapında çıkarılan sağlık politikalarında da önemli bir rol oynamaktadır. Bununla birlikte nüfus artış hızına paralel olarak nadir hastalık prevalansının yükselmesi, yürürlükteki mevzuatlarla birlikte yetim ilaç üreticilerinin desteklenmesi gibi birçok faktör sonucunda yetim ilaç pazarı hızla büyümektedir.

Geldiğimiz noktada hala nadir hastalıklar, mevcut teknoloji ve tıbbi olanakların kısıtlı olması nedeniyle zor tanılanmaktadır. Tanılamada yaşanan sorunlar hastaların tedavi süreçlerinde birtakım sıkıntıları da beraberinde getirmektedir. Bu anlamda ülkeler sağlık politikalarını oluştururken nadir hastalıkları ve yetim ilaçları öncelikli olarak irdelemelidir. Buna paralel olarak halk sağlığı bakımından nadir hastalık teşhisi konulmuş bireylerin yaşadıkları sorunların kanun yapıcılar tarafından yine öncelikli olarak ele alınması gerekmektedir. Sağlık Bakanlığı'ndan ve Sosyal Güvenlik Kurumu'ndan alınan verilerden yararlanılarak nadir hastalıklar risk haritası ortaya çıkarılmalı ve bununla ilgili çözüm önerileri üretilmelidir. Türkiye'de nadir hastalıklar konusunda yasal düzenlemelerin yetersiz olması, klinik ilaç araştırmacılarını ve ilaç endüstrisini son derece olumsuz etkilemektedir. Nadir hastalıklar ve yetim ilaçlar konusunda klinik etkinliğin ve ilaç endüstrisi yatırımlarının arttırılması için mevzuat çalışmalarına öncelik verilmelidir.

Bu çalışmada, sağlık hakkı bağlamında nadir hastalıklar ve bu hastalıkların tedavisinde kullanılan yetim ilaçların tanımı, temin türleri, Türkiye'de ve Dünya'daki genel durumu, ulusal ve uluslararası mevzuat incelemesi, uygulanan sağlık politikaları, yetim ilaca erişimde yasal düzenleme ve politikalar bakımından ülke karşılaştırmaları ile bu ilaçların ruhsatlandırılması sürecinde son derece önemli bir yere sahip olan klinik ilaç araştırmaların hukuki boyutu konularına yer verilmiştir.

Çalışmamızın amacı, nadir olarak isimlendirilmelerinin aksine görülme sıklıkları hızla artış gösteren nadir hastalıkları, sağlık hakkı bakımından ulusal ve uluslararası mevzuat açısından karşılaştırmalı olarak değerlendirerek bu alana multidisipliner bir bakış açısı kazandırmaktır. Ayrıca bu hastalıkların halk sağlığı sorunu olarak ele alınmaları gerektiği, tedavi aşamasında kullanılan yetim ilaçlar üzerinde devletin yetki ve sorumluluklarının ne olması gerektiği belirlenerek Türkiye’de bu konuya ilişkin yasa yapma sürecine katkı sağlamaktır.

1.1. Nadir Hastalıklar ve Yetim İlaçlar

1.1.1. Nadir Hastalık Kavramı

Toplumda belli bir sıklığın altında görülen ve genel nüfusa oranla daha az sayıda kişiyi etkileyen hastalıklara nadir hastalık denilmektedir. Bir hastalığın nadir hastalık olarak tanımlanmasındaki görülme sıklığı ölçütüne ilişkin birçok görüş bulunmakla birlikte Orphanet tarafından yapılan tanımlamada bu sıklık oranı 1/2000 olarak ifade edilmiştir. (Çolak,2019, s:9) Bu hastalıklar aynı zamanda ciddi, ilerleyici ve yaşamı tehdit eden kronik hastalıklar olarak da tanımlanmaktadır. (ORPHANET,2012; IFPMA,2017) İstatistiksel olarak incelendiğinde, nadir bir hastalığa sahip kişilerin %30’u 5 yaşından önce yaşamlarını kaybetmektedir. (IFPMA,2017; Yücel,2019, s:4) Çoğu genetik temelli olan 5.000 ila 8.000 arasında nadir hastalık bulunmakta olup, Dünya genelinde 15 kişiden birinin, bir başka deyişle 400 milyona yakın kişinin nadir bir hastalıktan etkilenebileceği tahmin edilmektedir. (IFPMA,2020) Bu bakımdan hasta ve hasta yakınları düşünüldüğünde, devletlerin uyguladığı sağlık politikalarında bu hastalıkları, ciddi bir halk sağlığı sorunu olarak ivedilikle ele almaları gerekmektedir.

Nadir hastalıkların evrensel bir tanımı bulunmamaktadır. Bunun nedeni, nadir hastalıkların karmaşık doğası ile açıklanabilir. Şöyle ki, her devletin kaynakları,

kültürel yapıları veya uyguladığı sağlık politikaları farklılık göstermektedir. Bu nedenle tanımlamayı sayısal anlamda tek bir kritere bağlamak, devletler için yanıltıcı olabilmektedir. Dolayısıyla, ülkelere göre nadir hastalıklar tanımı da değişmektedir. Bununla birlikte görülme sıklığı dışında farklı etkenlerin de ülke tanımlamalarında etkili olduğu görülmektedir. Örneğin Japonya'da nadir hastalıklar kronik olarak gelişen ve hasta bireyler için önemli derecede bakım gerektiren hastalıklar olarak tanımlanmaktadır. (IFPMA,2017; Çolak,2019, s:9) Nadir hastalıklara ilişkin olarak ülkelerin hemfikir olduğu özellikleri özetle ifade etmek gerekirse, tanımlanamayan bir nedenden kaynaklanan; açıkça belirlenmiş bir tedavisi bulunmayan, oldukça yüksek düzeyde sakatlık riski olan ve hastanın bakımı için hem maddi hem de zihinsel olarak hastanın diğer aile üyeleri üzerinde ciddi bir bakım yüküne neden olmasına yol açan kronik hastalıklar olarak tanımlanmaktadır. (Hernberg-Ståhl ve Reljanovic,2013, s:55)

1.1.1.1. Nadir Hastalıkların Özellikleri ve Türleri

Birçoğunun etiyolojisi ve tedavisi henüz bilinmeyen 6 ila 8 bin arasında nadir hastalık çeşidi olduğu varsayılmaktadır. Bu hastalıkların %80'i gen ve kromozom değişikliklerine bağlı herediter özellik göstermektedir. Diğer %20'si ise, kalıtsal faktörler dışında, viral veya bakteriyel enfeksiyonlar, alerjiler, otoimmün hastalıklardan ileri gelmektedir.

Genetik geçişli nadir hastalıkların ortaya çıkmasındaki en büyük etkenin akraba evlilikleri olduğu düşünülmektedir. Türkiye açısından bu durumun ciddi bir halk sağlığı sorunu teşkil etmesi sebebiyle Türkiye İstatistik Kurumu tarafından yapılan bir araştırmayı paylaşmakta fayda bulunmaktadır. 2016 yılında gerçekleştirilen Aile Yapısı Araştırması'na göre, eşlerin %23,2'sinin birbirleri ile akraba olduğu tespit edilmiştir. Bu yüzdenin ülkenin doğu kesimlerine doğru gidildikçe arttığı gözlemlenmiştir. (TÜİK,2016) Genel yüzde dahi akraba evliliğinin,

genetik geçiş özelliği yüksek olan nadir hastalıkların artmasında önemli bir etken olduğunu ortaya koymuştur.

Nadir hastalıklar şiddetli, kronik olma eğiliminde, çoğu zaman ilerleyici, zayıflatıcı ve hayatı tehdit edici niteliktedir. Bunun yanı sıra hem yetişkinlik hem de çocukluk döneminde ortaya çıkabilmektedir. (Pak, 2017, s:185) Bunun yanı sıra nadir hastalıkların doğal seyri genel itibariyle net bir şekilde ortaya koyulamadığından, bu hastalıklara ilişkin tıbbi ürünlerin geliştirilmesinde ve klinik çalışmalarında birçok zorluk bulunmaktadır. Bir kısmı iyi ve planlı bir şekilde inceleme alanına konu olup, daha ileri araştırmalarla patogenezerinin ve olası ilaç hedeflerinin daha iyi anlaşılmasına yol açarken, diğer kısmın altında yatan hastalık mekanizmaları neredeyse bilinmemektedir. Ayrıca diğer hastalıklara kıyasla daha küçük popölasyonlarda bulunduğundan, nicelik itibariyle klinik çalışma tasarımlarında kısıtlayıcı nitelik gösterirler. Araştırmanın karmaşıklığına katkıda bulunan fenotipik çeşitlilik ve genetik alt kümeler bu hastalıklarda sıklıkla mevcuttur. Bunun yanı sıra tanımlanmış ve doğrulanmış sonuç ölçütleri genellikle eksiktir ve çocukları belirli klinik araştırmalara kaydettirmek için etik hususlar gündeme gelmektedir. (Bauer, 2017, s:178-179) Bu konuda ortaya çıkan etik sorunlara çalışmanın ilerleyen aşamalarında değinilecektir.

Geçmişten günümüze bilim dünyasındaki gelişmelerle birlikte tanımlanan nadir hastalık sayısında da artış meydana gelmiştir. Konumuzun esas itibariyle bu hastalıkların tedavisinde kullanılan yetim ilaçların mevzuat bakımından incelenmesi olduğundan diğer nadir hastalıklara kıyasla daha yaygın görölen birkaç nadir hastalığın tanımını yapmak yeterli olacaktır.

Spinal Musköler Atrofi (SMA), kas hareketlerinin kontrolünü etkileyen, omurilikte ve beynin spinal korda (beyin sapı) bağlı kısmında, motor nöron olarak adlandırılan özel sinir hücrelerinin kaybından kaynaklanan genetik bir hastalıktır.

(Lunn ve Wang, 2008; Güneş, 2018 s:4) Görülme sıklığı “1/10.000” olan SMA’nın temel belirtisi ilerleyici kas güçsüzlüğüdür ve bu hastalığın nedeni omurilik hücrelerinin ilerleyici kaybı olarak bilinmektedir. (Çolak, 2019, s;12-13)

Kistik Fibrozis, otozomal resesif, genetik ve metabolik bir hastalık olup doğuştan itibaren organları etkilemektedir. Bu hastalık, çoklu organ sistemlerini içeren ekzokrin bez fonksiyonunun bozukluğuna bağlı olarak gelişen kronik solunum yolu enfeksiyonları, pankreatik enzim yetersizliği ve tedavi edilmeyen hastalarda ilişkili komplikasyonlar ile seyreden bir hastalıktır. (Güneş,2019 s:73-76) Kistik fibroziste birçok organ etkilenmekle birlikte en önemli nedenlerinden biri akciğer tutulumudur.

Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF), tekrarlayan ateş nöbetleri ve ağrılar ile ortaya çıkar ve bu nedenle de periyodik ateş sendromu olarak adlandırılır. Bu hastalığın adının „Ailevi” Akdeniz Ateşi olması, sebepsiz değildir; mutasyonlu genler çocuklara geçebilir. Bu duruma otozomal-resesif miras denilmektedir. Bu da demektir ki; Ailevi Akdeniz Ateşi’nin ortaya çıkması için – bir kişinin iki mutasyona uğramış genler taşıması gereklidir sadece bir gen yetmemektedir.

Duchenne muskular distrofi (DMD), ilerleyen kas dejenerasyonu ve kas hücrelerini sağlam tutmaya yardımcı olan distrofin adı verilen bir proteinin değişmesi nedeniyle oluşan zayıflık ile karakterize genetik bir hastalıktır. DMD semptom başlangıcı erken çocuklukta, genellikle 2 ve 3 yaş arasındadır. Avrupa ve Kuzey Amerika’da DMD prevalansı 100.000 kişi başına yaklaşık 6’dır. (MDA, Erişim tarihi: 18.11.2020)

Rett sendromu ilk olarak 1966’da Avusturyalı çocuk doktoru Andreas Rett tarafından tanımlanmıştır. Neredeyse sadece kadınlarda görülen ilerleyici bir beyin

hastalığı olan Rett sendromu, zihinsel bozukluklara, otizme, yürüme bozukluğuna ve ellerin kontrolünü kaybetmesine neden olabilmektedir. (Hernberg-Ståhl,2013, s:69)

Friedreich ataksisi, kalıtsal (otozomal resesif) progresif bir spinoserebellar ataksidir. Hastalığın başlangıcı tipik olarak 20 yaşından önce koordine olmayan hareketler, yürüme bozukluğu, konuşma bozukluğu, kas güçsüzlüğü veya esas olarak bacaklarda parezi ile başlar. (Hernberg-Ståhl, 2013, s:72)

Yukarıda sayılan başlıca nadir hastalıkların yanında binlerce nadir hastalık çeşidi bulunmaktadır. Hekimler teşhis ve tedavi aşamasında doğal olarak öncelikle sık görülen hastalıkları göz önünde bulundurup tedavinin cevapsız kalması durumunda başka nedenlere yöneldiğinden nadir hastalıkların tanı ve tedavisinde de gecikmeler yaşanabilmektedir. Bu durum ise hasta ve yakınları açısından ciddi vakit kayıplarına sebebiyet vermektedir. Bu yüzden, nadir hastalığa sahip bireyler için doğru teşhis arayışı uzun ve önemli bir zorluk anlamına gelmektedir. Nadir bir hastalığa sahip bireyler, doğru teşhisi elde etmek için birçok uzmana danışmak zorunda kalmakta, çok sayıda tıbbi muayeneden geçmekte ve süreç boyunca yanlış teşhisler alabilmektedirler. Aynı zamanda hastalar doğru teşhis ve tedaviye ulaşmak için, çoğu durumda sağlık sistemlerinden çok az yardım alarak veya hiç alamayarak uzun ve zahmetli mesafeler kat etmekte, bu durum ise hasta ve aileleri için hayati sonuçlar doğurabilmektedir. (Faurisson ve Kole, 2010, s:247)

Hekimlerin nadir hastalıklara ilişkin bilgi ve deneyim eksikliği bu alanda karşılaşılan en temel güçlüklerden birisidir. Bu sorun temelde hastaların doğru zamanda doğru tanıyı alarak uygun tedaviye erişmesini engelleyebilmektedir. Günümüzde bu hastalıklara ilişkin kamu bilinci oluşturulmasında önemli aşamalar kaydedilse de, toplumda yüksek düzeyde bir farkındalık oluşturulması için daha çok çabaya ihtiyaç vardır. (Gülhan, 2017, s:249-250) Tanı ve tedavi sürecine ilişkin yaşanan sorunlar ile ilgili Avrupa Birliği ülkelerinde geniş katılımlı gerçekleştirilen

bir araştırma sonucuna göre, hastaların % 25'i erken semptomlardan hastalıklarının doğrulayıcı teşhisine kadar 5 ila 30 yıl beklemek zorunda kalmış; % 40'ı ilk önce hatalı tanı almış; diğerleri ise hiç tanı alamamıştır. (Molner, 2010, s:458) Bu durum, yanlış tanıya dayanan tıbbi müdahalelere (cerrahi ve psikiyatrik tedaviler dahil) yol açmıştır. Hastaların % 25'i doğrulayıcı tanı almak için farklı bir bölgeye, % 2'lik kısmı ise başka bir ülkeye gitmek durumunda kalmıştır. Hastalıkların genetik doğası, vakaların % 25'inde hastaya veya aileye iletilmemiştir. Nadir hastalıkların genetik kökeni göz önüne alındığında, bu durum son derece çelişkilidir. Son olarak, vakaların sadece % 50'sinde genetik danışmanlık verilmiştir.

Bu araştırma, bu alanın uzman hekimler tarafından çok daha iyi bilinmesi gerektiğini ve bu doğrultuda vakaların detaylı incelenerek, bir vakanın başka bir vakayı aydınlatma ihtimalinde emsal nitelik teşkil edebilmesi için sağlık profesyonellerinin kolaylıkla erişebileceği geniş çaplı iletişim ağlarına ihtiyaç olduğunu ortaya koymuştur. Dolayısıyla araştırmacıların ve uzmanların ortak hareket etmesi, klinik araştırmaların uluslararası düzeyde gerçekleştirilmesi ve hastaların sınır ötesi kaynaklara erişebilmelerinin sağlanması gerekmektedir. (Yücel, 2019, s:5) Bu hususa hizmet etmekte olan ulusal ve uluslararası organizasyonlara ilerleyen bölümlerde yer verilecektir.

1.1.1.2. Nadir Hastalıkların Epidemiyolojisi

Epidemiyoloji, sağlıkla ilgili durumların nüfusa dağılımı, belirleyicileri ve kontrolünün incelenmesi bilimi olarak tanımlanabilmektedir. Epidemiyolojik araştırmanın asıl amacı, çıkarımsal yöntem kullanılarak hedef popülasyonun sağlık durumu ve yaşam kalitesinin yükseltilmesidir. Hedef popülasyon olarak ifade edilmesinin sebebi, ilk bölümde açıklandığı üzere nadir hastalık tanımının ülkeden ülkeye değişkenlik göstermesidir.

Nadir hastalık epidemiyolojisi ise henüz büyük oranda keşfedilmemiş yeni bir alan olarak varlığını sürdürmektedir. Nadir hastalıklar ile ilgili yapılan epidemiyolojik çalışmalardaki temel sıkıntı, genlerin etiyojisi ve prognosise dahil olabilmesidir. Nadir hastalıklar hakkında bilgi ve farkındalığın artırılması, amacına uygun sağlık politikalarının hazırlanıp uygulanması, tanı ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi için bu hastalıkların epidemiyolojik açıdan değerlendirilmesinde büyük fayda bulunmaktadır.

Modern tıp, her hastanın kendi kişisel genetik ve metabolik geçmişine dayanarak uygun bireysel tedavi alabileceği kişiselleştirilmiş tıp kavramına odaklanmaktadır. Kişinin bir hastalığa yatkınlığının o kişinin genetik hikayesi ile açıklanabildiğine dair görüş artık yaygın olarak kabul edilmekte ve böylece nadir hastalıklar modern tıp paradigmasının odağı haline gelmektedir. Nitekim hastalığın monojenik; polijenik; veya epigenetik olarak aktarılmış olup olmaması hastalığın tedavisine yaklaşımı da büyük oranda etkileyecektir. (Abaipaztua-Borda ve ark., 2010, s:17-19) Bu paradigmayla birlikte, bilimsel verilerdeki büyük artış, geleneksel fenotiplerin farklı risk faktör ve tahminleri veya farklı kalıtsal mekanizmaları olabilme ihtimalinden dolayı farklı hastalı türlerine bölünme sonucunu doğurmaktadır. (OMIM,2020 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>)

Bu noktada kişiselleştirilmiş tıp için önemli bir rol üstlenen epidemiyoloji, tanımlayıcı bilgi eksikliğine çözümler bulması, prognosotik risk ve faktörler ile ilaç verimliliğini analiz etmesi gibi faktörler açısından kritik bir öneme sahiptir. Bu hususta 8 Haziran 2009 tarihli Avrupa Birliği Konsey Tavsiyesi' nin ilgili bölümü *“Düşük prevalansları, özgünlükleri ve etkilenen toplam insan sayısı nedeniyle, nadir hastalıklar, önemli morbidite veya önlenemez erken ölümleri önlemek ve etkilenen insanların yaşam kalitesini ve sosyoekonomik potansiyelini artırmak için özel ve kombine çabalara dayanan küresel bir yaklaşım gerektirir.”* şeklinde olup, nadir hastalıkların epidemiyolojisinin ülkelerin bir araya gelerek küresel bir çalışma sonucu başarıya ulaşmasının mümkün olduğu belirtilmektedir.

Ne var ki, nadir hastalık toplulukları ulusal ve uluslararası düzeyde nadir hastalıkların prevalans ve insidansı hakkında güvenilir epidemiyolojik verilerin yeterli düzeyde olmadığını ifade etmektedirler. Burada bahsedilen nadir hastalık toplulukları, nadir hastalıkların teşhisi, önlenmesi veya tedavisi için tıbbi ürünlerin araştırılması, geliştirilmesi ve yaygınlaştırılmasına katkı koyan tüm paydaşları içermektedir. Bu tanımın konu bütünlüğü içerisinde açıklanmasında fayda bulunmakta olup, ilerleyen bölümlerde bu toplulukların amaç ve faaliyetleri detaylı bir şekilde sunulacaktır.

Nadir hastalıkların ciddi bir halk sağlığı sorunu oluşturması sebebiyle, kontrol altına alınmasının ve önlenmesinin küresel bir çaba ile mümkün olacağını belirtmiştik. Posada de la Paz ve Groft bu küresel çabanın gerekliliklerini genel anlamda ikiye ayırmıştır. Birincisi, nadir görülen hastalıklar için Hasta Haklarını Savunan Grupları'nın dünya çapında ortaklıkları ve iş birliklerinin belirlenmesi ve genişletilmesidir. Diğer bir gereklilik, ortak protokollere ve çok disiplinli araştırma ekiplerine sahip çok uluslu araştırma sahalarında klinik araştırmalara erişim sağlamanın yollarını arayarak araştırma çabalarını teşvik etmek ve koordine etmek için nitelikli araştırmacıların küresel bir araştırma altyapısını geliştirmektir. (Posada De La Paz ve Groft, 2010, s:3) Özetle bu iki hususta epidemiyolojik verilere erişimin kolaylaştırılmasına bağlı olarak hasta ve hasta yakınlarının yaşam kalitelerini iyileştirmek hedeflenmektedir. Bu çalışmalardan elde edilen kanıtların nadir hastalıkların anlaşılmasında büyük bir görev üstlendiği açık olup, daha sonraki klinik çalışmalara dayanak oluşturacağı da kaçınılmazdır.

1.1.1.3. Nadir Hastalıkların Sınıflandırılması ve Kodlama Sistemleri

Nadir hastalıklara yönelik epidemiyolojik çalışmaların yetersizliği, bilimsel veri toplanmasına engel oluşturmakta olup, bu hastalıkların teşhis ve tedavisinde büyük zorluklara sebebiyet vermektedir. Bu durumun doğal bir sonucu olan uygun sağlık politikalarının üretilmemesi de sistemin tamamen kilitlemesine yol

açmaktadır. Bu anlamda özellikle tanı koyma aşamasında önemli bir rol üstlenen hastalıkların tanımlanması ve detaylandırılması, o hastalığın nadir hastalık olup olmaması hususunda da aydınlatıcı olmaktadır. Bu nedenle hastalıkların bilim dünyasına kabul görmüş, yapılandırılmış ve standart bir sınıflama sistemine dahil edilmeleri ortak dilin oluşturulması için şarttır. (Soyer, 2019, s:85-87)

Nadir hastalıklarda karşılaşılan temel sorunlardan birisi, yanlış sınıflandırma ve uygun kodlama eksikliğinden dolayı, bu hastalıkların çoğunun yükünün sağlık sistemi için görünmez kalmasıdır. Hastalıkların ve durumların sınıflandırılması için uluslararası referans, Dünya Sağlık Örgütü tarafından koordine edilen bir sistem olan Uluslararası Hastalık Sınıflandırmasıdır (*International Classification of Diseases-ICD*). (Abaitua-Borda ve ark., 2010, s:19-20)

Uygun bir ICD Sınıflandırması ve kodlamasının, nadir görülen hastalıkların görülme sıklığının belirlenmesinde doğrudan bir etkisi bulunmaktadır. Şöyle ki, doğru tanı koyma bir hastalığın doğru bir şekilde tedavi edilmesinde ilk önemli adımdır. Kaldı ki, nadir görülen hastalıklarda karşılaşılan sorunların neredeyse %50'si yanlış teşhisin sebep olduğu vakit kayıplarından ileri gelmektedir. Bu anlamda uygun kodlama ile bu hastalığın en problemlü aşamasını çözümlenmek mümkün olacaktır. Burada önemle belirtmek gerekir ki, güvenilir istatistiki veriler kullanarak nadir görülen hastalıklar için uygun bir kodun atanması bu çözümlenmenin en temel noktasıdır. Bunların yanı sıra, tüm nadir hastalıkların kodlarını kapsayan uygun bir sınıflandırma ve kodlama sistemi, devletin geri ödeme sistemleri tarafından bu tür hastalık ve durumların doğru bir şekilde tanınmasını da kolaylaştıracaktır.

Dünya Sağlık Örgütü ICD'yi kanıta dayalı karar vermede sağlık bilgilerinin kolay depolanması, alınması ve analizi; hastaneler ve ülkeler arasında sağlık

bilgilerinin paylaşılması ve karşılaştırılması ve farklı zaman dilimlerinde aynı yerde veri karşılaştırmalarını kapsayan tanısal sınıflandırma standardı olarak tanımlamıştır.

ICD'nin yanı sıra, diğer nadir hastalık sınıflandırmalarının da farklı tıbbi bilgi sistemleri tarafından kullanıldığı görülmektedir. Sistematize Tıp Nomenklatürü (SNOMED), İnsanlarda Çevrimiçi Mendel Kalıtım (OMIM), Tıbbi Konu Başlıkları (MESH) bunlardan birkaçıdır. Fransız Ulusal Sağlık ve Tıbbi Araştırma Enstitüsü (INSERM) ve Fransız Sağlık Bakanlığı ile diğer Avrupa Birliği üye ülkelerin oluşturduğu Orphanet, 2007'de Orphanet sistemi ile nadir hastalıkları kodlamaya başlamıştır. Dünya Sağlık Örgütü, Orphanet sınıflandırılmasında yer alan ve kodlanan bazı hastalıkların ICD-10'da bulunmaması nedeniyle ICD-11 ile bu eksikliklerin giderilmesi hedeflenmiştir. (Soyer, 2019 s:85-87)

Bu iki sürüm arasında tanısal bir nicelik farklılığından bahsetmemiz gerekirse, ICD-10 monohiyerarşik olmasından dolayı her hastalık, sınıflandırmanın yalnız bir bölümünde yer almaktadır. Bu durum tarihsel mantık açısından, ICD'nin istatistiksel bir araç olarak kullanılmasından dolayı çift sayım yapılmasından kaçınma olarak yorumlanmaktadır. ICD-11 ise, çoklu hiyerarşik yapıda olup, her hastalık veya durum için özgün tanımlayıcı bir kod atanmakta ve bu hastalıklar ilgili tüm bölümlerde yer alabilmektedir. (Ayme ve ark., 2015, s:35)

Sonuç itibariyle, nadir hastalıkların fenotipik farklılıklar nedeniyle tek bir sınıflandırılmaya ait olması ve hastalığa tek bir kod atanması pek mümkün olmamaktadır. Bu anlamda bilim çevrelerinde kabul edilen ve kullanmaya elverişli sınıflama sisteminin oluşturulması çok önemlidir. Yeni tanımlanan her hastalık, sınıflandırma ve kodlama sistemlerinin de güncellenmesini gerekmektedir. Dünya genelindeki çabaların yadsınamaz olduğunun kabulü ile diğer hastalıklara göre “*nadir*” olma özelliğini gösteren bu hastalıkların kodlama sistemlerinin güncellenmesi açısından “*çok sık*” takip edilmesi gerekmektedir.

1.1.2. Yetim İlaç Kavramı

ABD Gıda ve İlaç Kurumu'na göre (FDA), 200.000'den az kişiyi etkileyen nadir bir hastalık veya durumun tedavisi, önlenmesi veya teşhisi için tasarlanmış tıbbi ürünlere yetim ilaç denilmektedir. "*Orphan*" (*yetim*) tanımı, bir ilacın 200.000'den az kişiyi etkileyen bir durumu ele almasını ve ilacın nadir görülen hastalık veya durum için kullanımı için tıbbi olarak makul bir temel oluşturmak için bilimsel bir gerekçe olmasını gerektirmektedir. Aynı zamanda *orphan* tanımı, nadir hastalık ürünleri geliştiren ilaç şirketlerine finansal teşvikler sağlamaktadır. (Bauer, 2017, s: 178) Yetim sıfatının ilacın geliştirilmesi üzerindeki önemi konusuna sağlık politikaları kısmında detaylı bir şekilde değinilecektir.

Avrupa İlaç Ajansı (EMA) ise, 10.000'den az insanı etkileyen, hayatı tehdit eden veya kronik ve ciddi şekilde zayıflatıcı bir durumun teşhisi, önlenmesi veya tedavisi için kullanılan ilacı "yetim" olarak tanımlamıştır. İki öncü kurumun yaptığı tanımlamalarından da açıkça belli olduğu üzere, yetim ilaçlar diğer ilaç türlerinden son derece farklıdır, çünkü yaygın hastalıkları tedavi etmek için kullanılan ilaçlar genellikle büyük pazarlara ve büyük kar marjına sahip iken, yetim ilaçlar için bu saha bir hayli küçük ve kısıtlı imkanlara sahiptir. Bunun yanı sıra bu ilaçların savunmasız ve korunmasız kişilerde kullanıldığı düşünüldüğünde, etkililik ve güvenlik olarak mümkün olan en düşük maliyet gerekliliklerine kesinlikle uyması gerektiği açıktır. (Barrera ve Galindo, 2010, s:493)

Bir ilacın yetim sıfatını alabilmesi için, nadir bir hastalığın tedavisinde kullanılabilmesinin yanı sıra, epidemiyolojik ve ekonomik kriterleri de yerine getiriyor olması gerekmektedir. Epidemiyolojik kriter, ürünün nadir bir hastalığı tedavi etmek için geliştirilmesi gerekliliğini ifade etmektedir. Ekonomik kriter ise, Ar-Ge ve üretim maliyetlerinin satış gelirleriyle tam olarak geri kazanılması yönünde bir beklenti olmamasını ifade etmektedir. (Güneş, 2018, s:11) Yapılan araştırmalar

sonucu, ultra-yetim ilaçların maliyet etkililiğine ilişkin geleneksel kriterleri karşılaması beklenemeyeceğinden, birçok Avrupa Birliği üye ülkesi sağlık politikalarında, maliyet sisteminin yetim ilaç değerlendirmesinde birincil önemi haiz olmaması gerektiği tespit edilmiştir. Çünkü tanım bölümünde de ifade edildiği üzere, bu hastalıkların nadir olması, yaşamı tehdit edici olması, alternatif tedavi yöntemlerinin kullanılabilir olması ve geri ödeme kapsamında birtakım sorunlarla karşılaşılması gibi farklılıkları bulunduğundan, sağlık politikaları bakımından değerlendirme dinamikleri de diğer hastalıklardan farklılık göstermektedir. Pek çok ülkede yetim ilaçların sağlık teknolojisi değerlendirmesi (Health Technology Assessment, HTA), diğer faktörlerin yanı sıra ekonomik değerlendirmelerin kanıtlarını da içerdiğinden (Gammie ve ark, 2015, s:17), nadir hastalıkların sağlık ve ekonomi bağlamında anlamlı veriler ortaya koymaktadır. (Landfeldt ve ark., 2017, s:253 Tarım, 2019, s:300)

Nadir hastalıklara sahip hastaların tedavi ihtiyacı ve hasta sayısının artmasına bağlı olarak oluşan disiplinlerarası farkındalık, bu hastalıkların tedavisinde kullanılan yetim ilaçların sayısında da önemli bir artış meydana getirmiştir. EvaluatePharma tarafından düzenlenen 2017 Yetim İlaç Raporu'na göre, Avrupa'da yeni yetim tanımlama sayısı 2006'da 82 iken, 2016 yılında 208'e ulaşmıştır. Bu hastalıkların tedavisi, belirli gen mutasyonlarını hedefleyerek hastaya özel hale getirilip kişiselleştirildikçe, yetim ilaçlara teşvik de artacaktır. (Zelevi ve ark., 2016, Tarım,2019, s:300)

Dünya çapında nadir hastalıkların teşhis ve tedavi sürecinde önemli gelişmeler kaydetmek için geniş çaplı araştırmalar gerçekleştirilerek yeni ilaçlar piyasaya sürülmektedir. 2013 yılında nadir hastalıklar için yaklaşık 400 ilaç ABD'de, yaklaşık 70 ilaç ise Avrupa'da onay almıştır. (Franco, 2013, s:169) Bu veriler gerçek anlamda umut verici nitelikte olsa da bu hastalıkların ortaya çıkmasındaki temel neden ve epidemiyolojisi hakkındaki veriler kısıtlılığını korumakta ve bilgi eksikliği devam etmektedir. (Gülhan,2017, s:1290)

1.1.3. Yetim İlaça Erişim Kavramı

Nadir hastalıkların morbidite ve mortalitesini azaltmak için yetim ilaçların mevcudiyeti ve bunlara erişilmesi son derece önemlidir. Bu durumun bir hayli önemli olmasına karşın mevcut tedavi yöntemleri yetersiz kalmakta, nadir hastalığa sahip bireylerin çok az bir kısmı hastalıklarına özgü tedavi almaktadır. Çalışmamızın başında değindiğimiz üzere, bu hastalıkların diğer hastalıklara göre daha küçük bir popülasyonda görülmesi ve yetim ilaçların düşük kar potansiyeli bu alanın gelişmemesindeki iki önemli sorundur. İnsan hakları bağlamında değerlendirildiğinde, nadir hastalıklara sahip bireyler, daha yaygın hastalığı olan diğer bireylerle eşit haklara sahiptir. Yalnızca hastalıklarının nadir görülmesi nedeniyle tıbbi gelişmelerden fayda görememeleri en başta evrensel bir hak olan yaşam hakkıyla çelişmektedir. Bu bağlamda, pek çok hükümet ve yetkili, yetim ilaçların araştırılmasını ve geliştirilmesini teşvik etmek ve bu ilaçların ruhsatlandırma düzenlemeleri ile fiyatlandırılması ve geri ödenmesi konularını ele almak için yasalar, düzenlemeler ve politikalar çıkarmışlardır. Bu tür ekonomik ve düzenleyici teşvikler önemli halk sağlığı kararlarıdır. Nadir hastalıkların tedavisi için araştırma ve politika geliştirme çalışmalarında ülkelerdeki yetim ilaçlara yönelik düzenleyici ve politika girişimlerini ve bunların farklılıklarını anlamak da önemlidir. Örneğin Avrupa Birliği ülkeleri genelinde yetim ilaç tanımı, pazarlama izni ve 10 yıllık pazarlama münhasırlığı ortaktır ancak yalnızca 18 ülke nadir hastalıklar ve yetim ilaçlar için ulusal bir plan oluşturmuştur. Bunun nedeni, ulusal yetim ilaç mevzuatı oluşturmuş bir ülkenin ulusal bir plana ihtiyaç duymaması olabilir. Ulusal planların daha az yaygın olması da mümkündür, çünkü bunlar tek tek ülkenin takdirine bağlıdır, oysa Avrupa Birliği üye ülkelerindeki yetim tıbbi ürünler, 141/2000 numaralı Avrupa Birliği Yönetmeliği tarafından yönetilmektedir. 16 Aralık 1999 tarihinde Avrupa Parlamentosu ve Avrupa Konseyi “Yetim Tıbbi Ürünler Yönetmeliği (EC) (N° 141/2000)” çıkarmışlardır. Bunun yanı sıra, 27 Nisan 2000’de Komisyon, “benzer tıbbi ürünler” ve “klinik üstünlük” kavramlarını tanımlayıcı ve yetim ilaçlar hususunda uygulamaya yönelik belirleyici hükümler koyarak 847/2000 numaralı yönetmeliği uygulamaya geçirmiştir. Bu tanım, veteriner ilaçlarını, besin

desteklerini ve diyet ürünlerini kapsamamaktadır çünkü yönetmeliğe göre sadece beşeri ilaçlar “yetim ilaç” olarak isimlendirilebilmektedir.

Ayrıca ülkeden ülkeye farklılık gösteren tahmini toplam hastalık maliyeti büyük ölçüde değişmektedir; Almanya'da kistik fibrozun yaşam boyu maliyeti 2007'de hasta başına 858.604 € olarak tahmin edilirken, ABD bu maliyetin 2006'da yaklaşık 1.907.384 € olarak belirlemiştir. (Gammie ve ark., 2015 sy 2)

Yetim ilaç mevzuatı olmayan ülkeler Çin, Hindistan, Kanada, İsrail, Makedonya, Sırbistan, İsviçre ve Türkiye'dir. Özellikle, Çin ve Hindistan'ın bir milyardan fazla nüfusa sahip en büyük iki ülke olduğu düşünüldüğünde yetim ilaç mevzuatı veya ulusal bir nadir hastalık planına sahip olmaması düşündürücüdür. AB, ABD, Japonya, Tayvan ve Avustralya, yetim ilaçların pazarlama izni için bağımsız yollara sahiptir. Bu ülkelerde yetim ilaçlar, karşılanmamış ihtiyaç veya hastalığın ciddiyeti kriterlerini karşıladıklarından hızlandırılmış prosedür için uygundur. Hızlandırılmış prosedürler, pazarlama izni sürecini neredeyse yarı yarıya kısaltabilir, ancak ülkeler hızlandırılmış pazarlama izni prosedürlerinin uygulanmasında farklılık göstermektedir.

Yetim ilaçların geri ödenmesi, maliyetlerinin yüksek olması nedeniyle hastaların yetim ilaçlara erişimini belirleyen en önemli faktörlerdendir. Sağlık teknoloji değerlendirmesi, özellikle maliyet-etkililik analizi, yetim ilaçlar dahil tüm ilaçlar için geri ödeme kararları üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Birçok ülke yetim ilaçları değerlendirirken maliyet etkinliğini göz önünde bulundurmaktadır (örneğin Birleşik Krallık), ancak bir kısmı da bunun yanı sıra karşılanmamış ihtiyaç, insan değeri ve dayanışma (örneğin İsveç) gibi diğer faktörleri de dikkate almaktadır. Bu faktörlerden açıkça görülmektedir ki, ülkeler tarafından yetim ilaçlar için kanıt dayalı sınırlı veriler de kabul edilebilir niteliktedir. Maliyet etkililik analizi (CEA), alternatif müdahalelerin maliyetlerini ve sağlık kazanımlarını tahmin etmekte

birlikte, sosyal açıdan yenilikleri teşvik eden fiyatlandırma politikaları için temel oluşturur. (Tarım, 2019) Hizmet alıcılarının memnuniyeti sonucunda refah devletinin sağlık bileşeninin mali sürdürülebilirliğini sağlar. (Campillo-Artero ve Ortun, 2016, s:370-373)

Maliyet etkililik analiz sonuçları genellikle maliyet etkililik oranı (IMEO) ve ilave maliyet etkililik oranı (ICER) olmak üzere iki oranla ifade edilmektedir. Bir nadir hastalığın tedavisinin maliyet etkinliğinin hesaplanabilmesi mümkün olsa da ilave maliyet-etkililik oranı (ICER) genellikle “kabul edilen” seviyeleri aşmakta ve tedavi geleneksel maliyet etkililik kriterlerine göre geri ödenememektedir. (Gammie ve ark,2015, s: 19-20)

Ülkeler arasında yetim ilaçlarla ilgili uygulanan düzenleme ve politikaların kapsamı ve türleri açısından önemli farklılıklar bulunmaktadır. Örneğin ABD ve Kanada gibi bazı ülkelerdeki hasta katkı payları, ilaca erişimde önemli engellerin yanı sıra yetim ilaçların alım maliyetlerinin yüksek olmasını da beraberinde getirmektedir. Bunun sonucunda ilaç çoğu zaman cepten yapılan maliyetlerle karşılanmakta olup, erişiminde de büyük problemler meydana getirmektedir. Yetim ilaçlar için devletler tarafından bazı geri ödemeler sağlanmaktadır. Bunlar genellikle yetim ilaçların ülkede onaylanıp onaylanmamasına veya ulusal geri ödeme listesine dahil edilmesine bağlıdır. Yetim ilaç mevzuatı bulunmayan Çin ve Hindistan'da, yetim ilaçların maliyetleri büyük ölçüde hastalar tarafından karşılanmaktadır. Nüfuslarının fazla olması nedeniyle, yetim ilaçlara erişimi destekleyecek gelişmelerin olmayışı, nadir hastalıkları olan hasta popülasyonları üzerinde önemli olumsuz etkilere sahiptir. Kanada, Almanya, İsveç, ABD, İsviçre, Danimarka ve Yunanistan aşırı maliyetli yetim ilaçlara karşı koruma sağlamak için yıllık katkı payı aşıldığında mali destek sağlayan özel katkı payı koruma programlarına sahiptirler. Avustralya, İtalya ve Hollanda'nın yetim ilaçları geri ödeyen özel programları bulunmaktadır ve bunlar yetim olmayan ilaçlar için ulusal ilaç kapsam programlarından ayrı tutulmuştur. Avustralya Hükümeti, nadir görülen ve yaşamı

tehdit eden hastalıkları olan uygun hastalara Hayat Kurtaran İlaçlar Programı aracılığıyla temel ilaçlara tam sübvansiyonlu erişim sağlamaktadır. İtalya'nın henüz pazarlanmayan yetim ilaçların geri ödenmesine yönelik %5 Agenzia italiana del Farmaco (AIFA) fonu bulunmaktadır. Hollanda'nın ise, hastaneleri yetim ilaçları reçetelemeleri için finansal olarak destekleyen bir düzenlemesi bulunmaktadır.

ABD, Japonya, Avustralya ve Avrupa Birliği ülkeleri gibi birçok gelişmiş ülke yetim ilaçlar için mevzuat, düzenleme ve politikalar oluşturmaktadır. Bunların yanı sıra, Japonya, Singapur ve Tayvan gibi birkaç Asya ülkesi de bu alanda gelişmeler kaydetmiştir. Özellikle, Tayvan Sağlık Bakanlığı / Ulusal Sağlık Sigortası Bürosu'nun Nadir Hastalıkları Önleme ve İlaç Yasası kapsamında düşük gelirli aileler için yetim ilaçların maliyetinin % 70 ila % 100'ünü geri ödemektedir. (Gammie ve ark., 2015, s: 20-21)

Genel olarak birçok ülke, yetim ilaçlar ile ilgili önemli düzenlemeler yapmaktadır ve bunlar yetim ilaçların bulunabilirliğini ve erişimini önemli derecede kolaylaştırmaktadır. Pazarlama münhasırlığının varlığı, yetim ilaçların araştırılması ve geliştirilmesinin teşvik edilmesi için çok önemli bir yere sahiptir; ancak tekelleşme ve bunun doğurduğu fiyat yükselmesi gibi riskler düşünüldüğünde, hastaların bu ilaçlara erişiminin kısıtlanması düşüncesi de mevcuttur.

Türkiye'de, ruhsatlandırılmamış bir ilacın eczane aracılığıyla hastaya sunulması hukuken mümkün bulunmamaktadır. Bu nedenle ruhsatlandırılmamış ilaçların, gereksinim durumunda hasta tarafından temin edilmesi incelenmesi gereken bir durumdur. Nadir hastalığa sahip bireylerin, hastalığın ciddi ve hızlı ilerlediği düşünüldüğünde bu ilaçların ruhsatlandırılmasının beklenmesi mümkün gözükmemektedir. Bu bakımdan yetim ilaca erişimin sağlanması ve bunun için gerekli düzenlemeler Sağlık Bakanlığı tarafından yapılmaktadır. (Özbek,2013) Bu düzenlemelere Türkiye'de yetim ilaçlara erişim 3 başlık altında toplanmaktadır.

Bunlardan ilki kural olarak ruhsatlı ilaca erişimdir. Türkiye’de ilaçların ruhsatlandırılması, Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği uyarınca yapılmaktadır. Ruhsatlı ilaçların fiyatları ise, Sağlık Bakanlığı tarafından çıkarılan Beşeri İlaçların Fiyatlandırılması Hakkında Tebliğ kapsamında belirlenmektedir. Bu aşamada belirtmek gerekir ki, Sağlık Bakanlığı’nın ruhsatsız ilaç fiyatlandırmasına herhangi bir müdahalesi bulunmamaktadır. Böylece ilaç şirketleri ilaç ruhsatlandırma sürecinin uzun sürmesi ve maliyetli olması nedenlerinden dolayı daha karlı olan ruhsatsız yurt dışından temin etme yolunu tercih etmektedirler. Bu bakımdan yetim ilaçların ruhsatlandırılması için kolaylaştırıcı ve özendirici teşviklerin getirilmesi, nadir hastalığa sahip bireylerin ilaca erişmesinde, daha da önemlisi zamanında ve ücret rekabetinden uzak bir şekilde erişmesinde kilit bir rol oynamaktadır. Bu teşviklerin özünü ise, klinik araştırmalar oluşturmaktadır. Bu konuya çalışmamızın son bölümünde yer verilecektir.

Yetim ilaçlara erişimin bir diğer türü, endikasyon dışı ilaç kullanımudur. Literatürde Off Label Use olarak kullanılan bu temin türü, Türkiye’de *“onaylanmış endikasyonların dışındaki ve/veya standart dozların üzerindeki ilaç kullanımı ile henüz ruhsatlandırılmamış ilaçların şahsi tedavi amacıyla yurt dışından getirtilerek kullanılması”* şeklinde tanımlanmaktadır. (Özbek, 2013) Bu temin türü Endikasyon Dışı İlaç Kullanımı Kılavuzu ile hüküm altına alınmıştır. Yetim ilaçlarla ilgili endikasyon dışı ilaç kullanımı için başvuru, hastanın tedavisini üstlenen hekimin imzası ile tahdidi olarak sayılmış belgelerin elektronik sistem üzerinden gerçekleşmektedir. Bu belgelerden “Bilgilendirilmiş Hasta Olur Formu” tıp hukuku ve etiği açısından ayrı bir önemi haizdir. Bu kullanım genellikle onaylanmış tedavi imkanlarının tükendiği durumlarda ortaya çıktığından süreç hasta bakımından zor olduğu kadar hekim tarafından da güçlükler barındırmaktadır. Ancak yine de bu endikasyon dışı tedavi kapsamında da ilacın etkinliği, fayda zarar oranı, ilaca ilişkin yapılan klinik çalışmaların yeterliliği ve güvenilirliğine ilişkin bilgiler yönünden tedaviyi alan hasta bilgilendirilmeli ve bu bilgilendirme sonucunda rıza alınmalıdır. (Doğan,2015) Hekimin aydınlatma yükümlülüğü kapsamında, ilacın yurt dışından temin edilme prosedürü, ilacın çeşitli sebeplerden kullanılamaması durumunda ilacın

ve yapılan ödemenin akıbeti hakkında bilgilendirme de son derece önem arz etmektedir. (Gülhan, 2019, s:252-253) İzah edilen süreç doğrultusunda belirtmek gerekir ki, yurt dışından temin edilen ilaca ilişkin aydınlatma yükümlülüğü hastanın tedavisini üstlenen hekimdedir. (Çavuşoğlu, 2016) “Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu” tarafından ilacın yurt dışından getirilmesine izin verilmesi bakımından incelenen başvurular, uygun görüldüğü takdirde “*yurt dışından ithali uygundur*” ibaresi ile birlikte onaylanmış olacaktır. Yurt dışından getirilmesine izin verilen, Türkiye’de ruhsatlandırılmamış ve/veya ruhsatlandırıldığı halde çeşitli sebeplerle piyasaya sürülmeyen tıbbi ürünlerin, yurt dışından temin edilmesi ve bilimsel veriler ışığında bu ürünlerin tıbbi, etik ve hukuki olarak usulüne uygun kullanılması amacıyla “Yurt Dışından İlaç Temini ve Kullanımı Kılavuzu” çıkarılmıştır. (Gülhan,2019, s:253) Bu kılavuza göre yurt dışından gelen ilaçlar Türkiye Eczacılar Birliği (TEB) Yurt dışından İlaç Temin Birimi tarafından getirilmektedir. “Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu” resmi sitesinde yayınlanan ve yeni ilaçların eklenmesiyle düzenli olarak yenilenen “Yurt dışı İlaç Listesi”nde yer alan ilaçlar için TİTCK’ya izin için başvurmaya gerek olmadan doğrudan TEB’e başvurulabilmektedir. (“Yurt dışından İlaç Temini ve Kullanımı Kılavuzu” 2017, “TİTCK Yurt dışı İlaç Kullanım Genelgesi” 2017) Çavuşoğlu’na göre, TEB, temin edilecek ilacın yurt dışından ülke içindeki teslim adresine kadarki tüm aşamalarda gerekli özeni göstermekle yükümlü bulunmaktadır.

Endikasyon dışı kullanılan ilaç bedelinin tahsiline ilişkin “Yargıtay 10.Hukuk Dairesi’nin 15.11.2012 tarihli, 2012/ 15285 E. ve 2012 / 21976 K. sayılı” kararında, dava konusu ilacın hekim tarafından uygun görüldüğü, hastanın bu ilaçtan olumlu sonuç aldığı, ancak ilacın endikasyon dışı kullanımı için Bakanlıkça izin verilmediği bir dönemde kullanıldığı hususu yer almaktadır. Yargıtay bu kararında sağlık hakkı bağlamında hastanın söz konusu ilaçtan olumlu sonuç almasını göz önünde bulundurarak, ilaç bedellerinin SGK tarafından ödenmesi yönündeki ilk derece mahkemesi kararını onamıştır. Burada öncelikli olarak hasta yararı düşünüldüğünden, ilacın SGK tarafından izin verilen dönem içinde olup olmadığından ziyade ilaçtan alınan fayda ön planda tutulmuştur. Ayrıca hekimin

tedavi seçme özgürlüğü ilkesi gereğince, ilaçları ruhsatlarında belirtilen endikasyonları çerçevesinde yazma mecburiyetleri bulunmamaktadır. Ancak bu tip endikasyon dışı ilaç reçete edilmesi ve kullanılması sonucu oluşabilecek zararlardan hekimin sorumluluğu doğacaktır. Bununla birlikte tıp alanındaki gelişmeleri takip etmekle yükümlü olan hekimin, endikasyon dışı kullanımı tıp bilimi tarafından kabul edilmiş ilacı hastasına önermesi ve gerekli aydınlatma yükümlülüğünü yerine getirmesiyle sorumluluğu ortadan kalkmaktadır. (Gülhan, 2019 s.254) Genel itibariyle, Sağlık Bakanlığı'na çıkarılan "Endikasyon Dışı İlaç Kullanımı Kılavuzu" na uygun davranan hekimin hukuken sorumluluğu da doğmayacaktır. (Büyüktanır ve Karaosmanoğlu, 2017 s.163) Ayrıca tıp camiasınca "endikasyon dışı kullanımı" kabul görmüş ilacı, hastasına önermekten imtina edip hastanın zararına uğramasına sebebiyet veren hekimin özen yükümlülüğünü ihlal etmesi sebebiyle sorumluluğu ortaya çıkabilmektedir. (Petek,2009 s:300-303)

Yetim ilaçların temin edilme yollarından diğeri ise insani amaçlı ilaca erken erişimdir. (Compassionate Use) Bu erişimde, "Sağlık Bakanlığı tarafından ruhsatlandırılmış ve ulaşılabilir mevcut tıbbi ürünlerle tedavisi başarısız olmuş ciddi veya acil, hayatı tehdit edici bir hastalığı olan ve bu konuda düzenlenmiş klinik araştırmalar kapsamına alınamayan hastalara; Türkiye'de ruhsatlı olmayıp, diğer ülkelerde ruhsatlı olan veya olmayan ilacın, ilacı geliştiren/temin eden firma tarafından insani gerekçelerle ücretsiz temin edilmesi" söz konusudur. Bu amaçların usul ve esasları "İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı Kılavuzu" ile hüküm altına alınmıştır. Kullanılacak ilacın ve hastanın özelliklerinin bulunduğu bir dosyanın hekim tarafından TİTCK'ya sunulması ve kullanılacak ilacın üretici firma tarafından ücretsiz sağlanması, söz konusu programın belirleyici özelliklerindedir. (Akova,2008 s:19-20) İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Kılavuzuna göre, "bilimsel olarak izah edilebilir, çok nadir istisnai durumlar dışında, Dünyada en az Faz-II çalışmaları tamamlanmış ve Faz-III çalışmaları başlamış olan ilaçlar bu programa alınmaktadır". Ayrıca bu programın klinik ilaç araştırması ile karıştırılmaması gerekmektedir. Endikasyon dışı ilaç kullanımında olduğu gibi bu programda da hastanın bilgilendirilmiş rızasını almak esastır. Kılavuz eklerindeki "İnsani Amaçlı

İlacı Erken Erişim Programı Hasta Olur Formu Örneği”nde (EK-7) belirtildiği üzere “söz konusu ilacın olası zararlarından en yaygından başlamak üzere en seyrek görülen zararına kadar açıkça belirtilmeli, söz konusu maddeye ya da diğer bileşenlerinden herhangi birine duyarlılığı olan hastalarda kullanılmaması ve varsa hayvan çalışmalarının sonuçlarının da belirtilmesi gerekmektedir. Ayrıca hasta için uygun olabilecek tüm alternatif işlemler ya da tedavi kürleri, bunların önemli olası yararları ve riskleri hastaya sorumlu hekim tarafından açıklanmalıdır. Program süresince yapılan tedaviye yönelik hastayı ilgilendirecek herhangi bir gelişme olduğunda hastanın bilgilendirileceği belirtilmelidir.” Bu bilgilendirmeler yapıldıktan sonra hastanın rızası alınmalıdır. Gerekli aydınlatma yapılmadan hastadan alınan rızanın hukuken kabulü mümkün olmayacaktır.

1.2. Yetim İlaçlara Erişime İlişkin Hukuki Çerçeve

1.2.1. Sağlık Hakkı Bakımından Nadir Hastalıklar ve Yetim İlaçlar

Sağlık hakkı, ırk, yaş, etnik köken veya başka herhangi bir statü nedeniyle ayırım gözetilmeksizin kullanılması gereken bir haktır. Ayrıca bu hak, bireyin devlet otoritesinden sağlığının korunması, geliştirilmesi, hastalık durumunda tedavi edilmesi ve iyileştirilmesidir. Bu bakımdan sağlık hakkı devlet tarafından yerine getirilmesi zorunlu bir edim olup, vatandaş tarafından ise pozitif statü hakkıdır. (Büken ve ark. 2018, s:92) Başka bir deyişle sağlık hakkı, devletin vatandaşların sağlıklı bir yaşam için ihtiyaçlarını karşılama yükümlülüğünden kaynaklanmaktadır. (Büken ve Örs, 1998, s:1998; Tacir, 2013: s:36) Ayrımcılık yapmama ve eşitlik ise, devletlerin herhangi bir ayrımcı yasa veya politikanın çıkarılmaması için adımlar atmasını gerektirmektedir. (WHO Human Rights and Health, 2017) Bu doğrultuda bütün hastaların, sahip oldukları hastalıkların görülme sıklıklarına veya nadir olup olmadıklarına bakılmaksızın, tedavi hakkına sahip olması gerekmektedir. Bu durum 1948'de kabul edilen “İnsan Hakları Evrensel Bildirgesi” nin 25. maddesinde açık bir şekilde “*Herkes, kendisi ve ailesinin sağlığı ve refahı için yeterli bir yaşam standardına sahip olma hakkına sahiptir.*” şeklinde ifade edilmektedir. Hasta Hakları

Yönetmeliği'nde hasta hakları, “temel insan haklarının sağlık hizmetleri sahasında yansması” olarak izah edilmektedir. Konuya ilişkin etik değerlendirme, ilerleyen bölümlerde detaylı bir şekilde irdelenecek olup, burada konu bütünlüğü açısından kısa bir çıkarım yapmakla yetineceğiz. Devletlerin, küçük hasta popülasyonlarına, ki bu gruplar hassas ve korunmasız olmasından dolayı politika uygulamalarında öncelikli sırayı haizdir, hayat kurtaran tedavilerin sağlanmasını sağlamak için ilaç pazarına müdahale etme sorumluluğu bulunmaktadır. (Hernberg-Stähl, 2013, s:186)

Anayasa'nın 17. Maddesi “*Herkes yaşama, maddi ve manevi varlığını koruma ve geliştirme hakkına sahiptir. Tıbbi zorunluluklar ve kanunda yazılı haller dışında kişinin vücut bütünlüğüne dokunulamaz; rızası olmada bilimsel ve tıbbi deneylere tabi tutulamaz*” hükmüne amir olup, yaşama hakkı bu madde ile güvence altına alınmıştır. En temel insan hakkı olduğu kabul edilen bu hak, insan hayatına yönelik tehlike veya risklere karşı kamu otoriteleri tarafından korunma hakkı olarak değerlendirilmektedir. (Kaboğlu, 2006, s. 272, Tacir, 2013, s:50) Yaşam ve vücut üzerindeki bu temel hakkın içeriğinde sağlık hakkının yer alması da kaçınılmazdır. Başka bir deyişle sağlık hakkı, yaşama hakkının bir uzantısıdır. (Tacir, 2013, s:49-50) Yine, Anayasa'nın 56. Maddesi “*Herkes sağlıklı ve dengeli bir çevrede yaşama hakkına sahiptir. Çevreyi geliştirmek, çevre sağlığını korumak ve çevre kirlenmesini önlemek Devletin ve vatandaşların ödevidir. Devlet herkesin hayatını beden ve ruh sağlığı içinde sürdürmesini sağlama; insan ve madde gücünde tasarruf ve verimi artırarak, işbirliğini gerçekleştirmek amacıyla sağlık kuruluşlarını tek elden planlayıp hizmet vermesini düzenler.*” Hükmüne amir olup, vatandaşların beden ve ruh sağlığının sürdürülmesi için düzenlemeler yapma sorumluluğu devlete yüklenmiştir. Belirtilen hakların kullanılmasının devletin mali kaynaklarıyla sınırlı olması, yeterli bir sağlık sistemi oluşturulmasındaki en önemli sorun olarak ortaya çıkmaktadır. Bu sorun 1990 yılında Anayasa Mahkemesi'ne taşınmıştır. Mahkeme'nin 1990/27 E. ve 17.01.1991 tarihli kararında, “devlet ekonomik ve sosyal alandaki görevlerini yerine getirirken uygulayacağı sınırlamalarda yaşama hakkını ortadan kaldıran düzenlemeler yapılmayacağı” karara bağlanmıştır. Bu gerekçe doğrultusunda, “sosyal sigortalılara yapılacak sağlık yardımını 18 ayla

sınırlayan hüküm, sağlık yardımı sonucunda henüz iyileşmemiş ve tedavisi sürmekte olan kişi açısından gerek yaşam hakkının gerekse maddi ve manevi varlığını koruma hakkının özünü zedelediği belirtilmiş” ve bu düzenleme Anayasa’nın 17. Maddesine aykırı bulunmuştur. Bu kararın pratik açıdan taşıdığı önem, bazı sağlık yardımlarının Anayasa’nın 65. Maddesindeki mali kaynakların yeterliliği sınırlanmasına tabi olmamasıdır. Başka bir deyişle devlet, bu görevi yerine getirmemesinin gerekçesi olarak mali kaynakların yetersizliğini ileri süremeyecektir. (Tacir, 2013, s:39)

Dünya Sağlık Örgütü Anayasası “... *her insanın temel hakkı olarak ulaşılabilir en yüksek sağlık standardını*” öngörmektedir. Sağlığa hak temelli yaklaşım nadir hastalıklar açısından da son derece önem arz etmektedir, şöyle ki 2030 Sürdürülebilir Kalkınma ve Evrensel Sağlık Kapsamı Gündeminde en geride kalanların ihtiyaçlarının eşit duruma getirilmesi için önceliklendirilmesi gerekliliği ifade edilmektedir. Dünya genelinde mevzuat incelemesi yapıldığında, ilaç ve biyoteknoloji endüstrisi için karlı değerlendirilmediğinden bir önceliği de bulunmayan nadir hastalıkların devletlerin çıkardığı teşvik içerikli yasa ve düzenlemeler sonucunda bu alanda şirketlerin Ar-Ge çalışmalarını yoğunlaştırdığı görülmektedir. (WHO, 2020) Sağlık hizmeti söz konusu olduğunda kurumlar ya da sağlık alanında çalışan kişilerin eşitliği sağlayıcı roller üstlenmeleri gerekmektedir. Çünkü bireylerin sağlık hakkından eşit bir şekilde faydalanma hakları bulunmaktadır. Bu açıdan bakıldığında nadir hastalıklara sahip bireylerin sağlık hakkı kapsamında alacakları sağlık hizmetleri, tanı ve tedavi alacakları merkezlere erişimi ile ilaçlara ulaşma hakkı vardır. Ayrıca nadir hastalıklar sonucu ortaya çıkan sosyal ihtiyaçların karşılanması ve sosyal destek hizmetlerinin sağlanmasını sağlık ve hasta hakkı olarak değerlendirilmesi mümkündür. Bu hakların nadir hastalıklara sahip bireyler tarafından ulaşılabilir olması, tarafların üzerine düşen etik ve hukuki yükümlülüklerin yerine getirilmesinde ileri gelmektedir. (Büken ve ark. 2018, s.92)

1.2.2. Nadir Hastalık ve Yetim İlaçlara İlişkin Kuruluşlar

Nadir hastalıklar, daha sık görülen hastalıklardan birçok yönden farklılık göstermektedir. Bu husus, ulusal ve uluslararası kuruluşların ve ağların rolü için de geçerliliğini korumaktadır. Bu organizasyonlar, hasta ve hasta yakınları için önemli bir bilgi kaynağı ve iletişim noktası, sağlık politikası düzenleyicilerine danışman, ilaç endüstrisi için ise fon sağlayıcısı niteliğindedirler. Bir başka deyişle hasta kuruluşlarının öncelikli amaçları, toplumun farkındalığını arttırmak, nadir görülen hastalıklar hakkında bilgi toplamak, etkilenen hasta ailelerine destek ve bilgi sağlamak, temel araştırmaları teşvik etmek ve fonlar vermektir. Buradaki “*toplumsal farkındalık*” nadir hastalıkların doğru teşhis edilmesi ve uygun tedaviye erişilmesine doğrudan bir katkı sağlamaktadır. Çünkü hastalığın hasta yakınları tarafından tamamen tespit edilmese de bulgularının fark edilmesi, hekime başvuru süresini kısaltacak ve dolayısıyla erken teşhis için büyük bir avantaj sağlayacaktır. Charlie Gard vakası da toplumsal farkındalık anlamında dünya çapında yankı uyandıran trajik bir örnek olmuştur. Kısaca değinmek gerekirse, İngiltere’de genetik nedenli nadir hastalıkla doğan Charlie Gard’ın kendi ülkesinde tedavisi bulunmadığından yaşam destek ünitesinin kapatılmasına kararı verilmiştir. ABD’de ise belli bir yaşa kadar uygulanmakta olan deneysel tedaviye ulaşmak isteyen ailenin başlattığı hukuk mücadelesi sürerken tedavi süresi kaçırılmıştır ve Charlie Gard yaşamını yitirmiştir. Bu üzücü süreci sadece İngiltere değil, tüm dünya yakından takip etmiş ve toplumsal bir farkındalık oluşturulmuştur. (Gülhan,2017, s:1291) Bu örnekten de anlaşıldığı üzere nadir hastalıklarda tanı ve tedavi süreçlerine mümkün olan en kısa sürede başlanmalıdır çünkü çoğu zaman onaylı tedaviler bile belirli bir yaşa kadar mümkün olabilmektedir.

Avrupa Nadir Hastalıklar Örgütü (EURORDIS), 72 ülkede 929 nadir hastalık hasta örgütünü temsil eden hasta kuruluşlarının hasta odaklı ittifakıdır. Örgütün misyonu, Avrupa'daki hasta organizasyonları ve nadir hastalıklarla yaşayan kişilerden oluşan güçlü bir Avrupa topluluğu oluşturmak, Avrupa genelinde sesleri

olmak ve nadir hastalıkların hastaların yaşamları üzerindeki etkisine karşı savaşmaktır. Bunların yanında nadir hastalık hakkında halkın bilinçlendirilmesi ve nadir hastalıklar alanında bilimsel ve klinik araştırmaların teşvik edilmesi bu örgütün önemli faaliyetleri arasında yer almaktadır. EURORDIS'in aynı zamanda sağlık politikası oluşturma girişimlerinde de büyük katkısı olmakta, Avrupa Yetim Tıbbi Ürünler Komitesi (COMP), Pediatrik Komite (PDCO) ve Avrupa Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Ağı (EUnetHTA) gibi kuruluşlarda temsilcilikleri bulunmaktadır. Ayrıca 2006 yılında Avrupa Birliği Pediatrik İlaçlar Yönetmeliği ve 2007 yılında Avrupa Birliği İleri Terapi Tıbbi Ürünler Yönetmeliği'nin kabul edilmesine destek olan ve bu doğrultuda çalışmalar yürüten ilk kuruluşlardan birisi olmakla birlikte, Sınır Ötesi Sağlık Direktifi de dahil olmak üzere birçok ek yasal çerçeveye katkıda bulunmuştur.

Çok önemli bir Avrupa girişimi olan Orphanet, Avrupa'da nadir hastalıkları olan hastaların tanı, bakım ve tedavisini iyileştirmek için nadir hastalıklar hakkında bilgi toplayan ve geliştiren eşsiz bir kaynaktır. 1997 yılında "INSERM (Fransız Ulusal Sağlık ve Tıbbi Araştırma Enstitüsü)" tarafından Fransa'da kurulmuştur. 6000'den fazla nadir hastalığın kayıtlı olduğu bu portalın dünya çapında bu hastalıklara ilişkin bilgi yayılmasında çok önemli bir rolü bulunmaktadır. Ayrıca bütün üye ülkelerden toplanan Orphanet verileri, uzmanlık düzeyinde bir geçerliliğe sahiptir. Nadir hastalıklarla ilgili politika oluşturulmasına da önemli katkı koyan Orphanet, her yıl durum tespiti ve tavsiye içeren bir rapor yayınlamaktadır. (Gülhan,2017, s:1294)

Ulusal Nadir Hastalıklar Örgütü (NORD), Amerika Birleşik Devletleri'nde nadir hastalığa sahip bireylere yardım eden gönüllü sağlık kuruluşları federasyonudur. NORD, 1983 yılında Yetim İlaç Yasası'nın çıkarılması için birlikte çalışan hasta ve aileleri tarafından kurulmuştur. NORD'un temel amacı, eğitim, araştırma ve hizmet programları yoluyla nadir hastalıkların tanımlanması, tedavisi ve iyileştirilmesidir. NORD genel itibariyle hasta organizasyonlarına rehberlik ederek

tüm nadir hastalık toplulukları adına politika savunuculuğu yapmakta olup, araştırma hibelerine sponsor olmakta ve hasta yardım programları yürütmektedir. (Hernberg-Stahl ve Reljanovic, 2013, S:108-110)

2009 yılında NORD ile EURORDIS ortaklığı sonucunda, RareConnect projesi ve Nadir Hastalık Günü üzerinde ortak bir karara varılmış ve her iki kıtadaki 60 milyon nadir hastalık hastasını temsil etmek için bir araya gelinmiştir. Nadir Hastalık Toplulukları projesi olan RareConnect, hasta odaklı bir sosyal ağdır. Projedeki hassas sağlık verileri (hastaya ilişkin veriler) ise, EURORDIS ve NORD tarafından güvence altına alınmıştır. 2007 yılında Avrupa Birliği'nin mali desteğiyle "Avrupa'daki nadir kanserlerin izlenerek insidans, prevalans ve sağkalım oranlarının tespit edilmesi" için başlatılan RareCare projesi de bir diğer önemli gelişmedir. Nüfus tabanlı verilerin kullanıldığı bu projede Avrupa'daki hasta bireylerin gerçek sayısına ulaşma imkanı bulunmaktadır. (Gülhan,2017, s:1296)

Nadir hastalıklar ve yetim ilaçlara ilişkin kuruluşların hasta bakımı, yönetimi ve danışmanlığında da önemli etkileri bulunmaktadır. Nadir hastalık hastalarının yönetiminde amaç, ulaşılabilir en yüksek sağlık standardını elde etmek ve yaşamlarındaki yaygın engellerin üstesinden gelmek için gerekli kaynakları sağlamaktır. Bununla birlikte, nadir hastalıkları olan hastaların aldıkları tıbbi hizmetler genellikle yetersizdir. Bu koşullardan etkilenen pek çok aile ihtiyaç duydukları destek, bakım ve yardıma erişmekte zorlanmaktadır (Gatta ve ark. 2010, s:285).

Nadir hastalıklar tüm aileyi etkileyebileceğinden, tanı konulurken genetik danışma çok önemlidir. Özellikle bu hastalıklarda erken teşhis, erken tedavi imkanı doğduğundan geri döndürülemez zararların da önüne geçilebilmektedir. Ayrıca hastaların durumlarıyla ilgili klinik deneyler hakkında bilgilendirilmesi ve bakımı ile ilgilenen multidisipliner ekibin üyeleri arasındaki iletişim kuvvetli olması

gerekmektedir. Bu alanda Uzmanlık Merkezleri ve Avrupa Referans Ağları, nadir hastalığa sahip hastalara yüksek kaliteli bakım ve multidisipliner yönetim sağlamak için Avrupa Birliği'nde anahtar unsurlar olarak kabul edilmektedir. Bunlar aynı zamanda hem ilgili direktiflerde hem de tavsiye kararlarıyla desteklenmektedir.

Şöyle ki, Avrupa Parlamentosu ve Konseyi'nin 9 Mart 2011 tarihli “Sınır Ötesi Sağlık Hizmetlerinde Hasta Haklarının Uygulanmasına İlişkin Direktifi (2011/24/EU)”, Avrupa Referans Ağları'nın geliştirilmesini sağlamakta, Avrupa Komisyonu ise, Üye Devletlerin Uzmanlık Merkezleri kurmasını önermektedir. Üye Devletlerde nadir hastalıklara ilişkin uzmanlık merkezleri için kalite kriterlerine ilişkin Nadir Hastalıklar Avrupa Birliği Uzmanlar Komitesi (EUCERD) Tavsiyelerinin ilk seti 2011 yılında Üye Devletlerdeki Nadir Hastalıklara Yönelik Uzmanlık Merkezleri için Kalite Kriterlerine ilişkin Tavsiyesi oybirliğiyle kabul edilmiştir. Devamında EUCERD, Eylül 2012'de Yetim Tıbbi Ürünlerin Klinik Katma Değerine Dayalı Bilgilendirilmiş Kararların İyileştirilmesine ilişkin, 31 Ocak 2013 tarihinde Nadir Hastalıklar için Avrupa Referans Ağları'na ilişkin, 6 Haziran 2013 tarihinde Nadir Hastalıklar Ulusal Planları / Stratejileri için Temel Göstergelere ilişkin ve 5 Haziran 2013 tarihinde Nadir Hastalıklı Hasta Kaydı ve Veri Toplamaya ilişkin toplam 5 başlıkta tavsiye yayınlamıştır. Genel anlamda bu tavsiyeler, Uzmanlık Merkezlerinin misyonunu ve kapsamını, belirleme kriterlerini ve değerlendirme sürecini kapsamaktadır.

Benzer şekilde yukarıda detaylı olarak bahsedilen ABD'deki NORD ve AB'deki EURORDIS gibi hasta savunuculuk grupları, genel olarak hastalara merkezler hakkında bilgi sağlamaktadır. Ek olarak, NORD, yeni teşhis konmuş hastalara önerilebilecek klinik uzmanları içerir bir veri tabanı tutmaktadır ve düzenli olarak, belirli bir nadir hastalık için bakım ve tedavi bilgilerini merkezileştiren Hekim Kılavuzları yayınlamaktadır. Bu kaynaklar sayesinde, yeni teşhis edilmiş nadir hastalığa sahip bir birey, nadir hastalıklarda birincil tedavinin rolü hakkında

yayınlanmış bilgileri haiz hekimleri ziyaret etme imkânı bulmaktadır. (Knight ve Senior 2006, s.82-83).

Japonya'daki Nadir Hastalık Örgütü (SORD) nadir hastalıklara sahip hastaları desteklemek üzere kurulmuş kâr amacı gütmeyen bir kuruluştur. SORD'un misyonu, Japonya'da tüm nadir hastalığa sahip hastaları görünür kılarak bilgi boşluğunu kapatmak için aynı hastalığa sahip hastalarla bağlantı kurmak ve hastaların araştırmacılar ile karşılıklı iletişim kurabilecekleri bir ortam oluşturmaktır. Diğer ulusal hasta organizasyonları gibi SORD da, hastaların kendi kararlarını bilinçli bir şekilde vermelerinde önemli bir görev üstlenmektedir.

1.2.3. Nadir Hastalık ve Yetim İlaçlara İlişkin Uygulanan Sağlık Politikaları

Yaşamı tehdit eden veya kronik olarak zayıflatıcı nadir bir hastalığa yakalanan kişilerin sayısını azaltmak, bu kişilerin yaşam kalitesini ve sosyo-ekonomik potansiyelini korumak, bu hastalıklardan mustarip yeni doğanların ve küçük çocukların hastalıkları erken teşhis ederek erken tedaviye ulaşmalarını sağlamak gibi amaçlar için devletlerin multidisipliner çalışması ve sürdürülebilir politikalar üretmesi gerekmektedir. Aynı zamanda bu amaçlara ulaşmak için, hali hazırda ülkeler arasında bölünmüş olan sınırlı kaynakların tek bir yerde toplanabilmesini sağlanmasına ihtiyaç vardır, çünkü bu hem hastaların hem de hekimlerin sınırların ötesinde uzmanlık ve bilgi paylaşmalarına yardımcı olabilir.

Bu faaliyeti teşvik etmek ve yardım sağlamak için hem ulusal hem de uluslararası düzeyde bir dizi politika formüle edilmiştir. Genel olarak nadir hastalık ve yetim ilaç politikalarının amaçları şunlardır:

- Nadir hastalıkların tanınması ve görünürlüğünün iyileştirmek;
- Nadir hastalıkların tüm sağlık bilgi sistemlerinde yeterli şekilde kodlanmasını ve izlenebilir olmasını sağlamak;
- Nadir hastalıklara ilişkin hazırlanan ulusal planlar için destek sağlamak;

- İş birliği ve koordinasyonu güçlendirmek;
- Uzmanlık merkezlerini birbirine bağlayan referans ağları oluşturmak ve kendi ülkelerinde mevcut bulunmaması durumunda diğer ülkelerdeki profesyonellerin tespit edilip hastaların nereye gitmesi gerektiğini belirlemek;
- Nadir hastalıkların araştırılması ile ilgili teşvikler yaratmak;
- Mevcut tarama popülasyon uygulamalarını değerlendirmek. (Hernberg-Stahl ve Reljanovic, 2013, s:145-146)

1.2.3.1. ABD Mevzuat ve Uygulanan Politikalar

Amerika İlaç ve Gıda Kurumu, 1983'te Yetim İlaç Yasası'nın (ODA) kabul edilmesiyle nadir hastalıkları teşhis ve tedavi etmek için tasarlanmış ilaçların geliştirilmesinde giderek daha fazla rol oynamaya başlamıştır. Bir ilacın yetim sıfatını alması, Reçeteli İlaç Kullanıcı Ücreti Yasası (PDUFA) ücretlerinden feragat edilmesi ve klinik araştırmaların maliyeti için %50 vergi indirimini de beraberinde getirmektedir. Ayrıca, onaylı bir yetim ilaç için ilaç şirketi bakımından yedi yıllık pazarlama münhasırlığı gündeme gelmektedir. Bu kanunun başarısı onaylanan yetim ilaç sayısı ile de ölçülebilmektedir. Kanun yapımından önce, ABD'de yetim hastalıkları tedavi etmek için yalnızca 38 ilaç onaylanmış, 2015 yılında ise, FDA'da onaylanan yeni ilaçların yaklaşık yüzde 47'si, nadir hastalıkları tedavi etmek için onaylanmıştır. 2015 yılında Yetim Ürün Geliştirme Ofisi (OOPD), 354 ilacı yetim olarak belirlemiş ve 2014'e göre %22 artış göstermiştir. Ayrıca mevzuata dahil edilen teşviklere ek olarak, yetim ürünlerinin geliştirilmesindeki bu artışta hasta savunucuları itici güç olmuştur. (Bauer, 2017, s:185)

Amerika'da yaşayan insanların yaklaşık 1/10 'u nadir bir hastalıktan mustarip olsa da, FDA nadir hastalıkların yalnızca %5'i için onaylı tedavi imkanı sunmaktadır. Günümüze kadar bu hastalıkların teşhis ve tedavileri için her ne kadar anlamlı

çalışmalar yapılmışsa da, istatistiksel rakamlar temel sorunların mevcudiyetini açıklar niteliktedir. (Bannister,2019) Onaylı tedavi imkanlarının iyileştirilmesi ve arttırılması da ancak uygulanan sağlık politikaları ve çıkarılan hukuki düzenlemelerle mümkün olmaktadır. Bu anlamda Amerika Yetim İlaç Kanunu ile bir ilke imza atmıştır.

Amerika Birleşik Devletleri'nde yetim ilaçlar ile ilgili yasanın çıkarılmasındaki itici gücün ilaç ve biyoteknoloji endüstrisi olduğu düşünülse de, bu sürece en büyük katkıyı hasta toplulukları koymuştur. (Hernberg-Stähl ve Reljanovic, 2013) Bir başka deyişle, ABD'deki yasal düzenlemelerin kökenini nadir hastalıklardan etkilenen hasta ve hasta yakınlarının girişimleri oluşturmuştur ve bu girişim, nadir hastalıklara yönelik ilaçların geliştirilmesi için teşvikler sunan ilk düzenleme ile başarıyla sonuçlanmıştır. Kamuoyu farkındalık ve bilincin artması ile ABD Senatosu nadir görülen hastalıklara sahip bireylerin, ücreti devlet tarafından karşılanmayan yüksek orandaki tıbbi ihtiyaçlarına kayıtsız kalamayıp 1983 yılında Dünya'nın ilk yetim ilaca özgü kanununu çıkarmıştır. (Orphan Drug Act,1983) Kanundan önce, ilaç şirketleri nadir hastalık ilaçları geliştirme sürecine girmekten çekiniyorlardı; çünkü hastalıkların nadir ve tedavilere yönelik taleplerin sınırlı olması, şirketler için ilaç satışlarının maliyetleri karşılaması konusunda şüphe yaratıyordu. (Bannister,2019 sayfa 1897)

Genel itibariyle bu kanunla birlikte sponsorlara, 7 yıllık pazar münhasırlığı, vergi teşvikleri, özel bir erişim ve ücret feragati gibi teşvikler sunulmuştur. Kanunun geçmesinden bu yana FDA tarafından 600'den fazla yetim ilaç onaylanmıştır ki bu durum kanunla birlikte sunulan teşviklerin etkili olduğunu kanıtlar niteliktedir. (Bannister,2019 s: 1898)

Yetim İlaç Kanunu, ABD'de Gıda ve İlaç Kurumu Yetim Ürün Geliştirme Ofisi tarafından uygulanmaktadır. Bu ofisin amacı sponsorlara nadir hastalıklar için

ürün geliştirmelerine yönelik teşvik sağlamak ve geliştirici programlar düzenlemektir. Bu programlardan birkaçı aşağıda sıralanmıştır.

Yetim İlaç Belirleme Programı, ABD'de 200.000'den az kişiyi etkileyen nadir hastalıkların güvenli ve etkili teşhisi, tedavisi veya önlenmesi için belirlenen ya da 200.000'den fazla kişiyi etkileyen ancak bir tedavi ilacı geliştirme ve pazarlama maliyetlerini geri kazanması beklenmeyen ilaçlara yetim statüsü sağlamaktadır.

Kurum 2012 yılında nadir pediatrik hastalıklar için Öncelikli İnceleme şerh Programını (The Priority Review Voucher Programme) başlatmıştır. Bu program, ilaç üreticilerini, onay inceleme süresini kısaltarak nadir pediatrik hastalıklar için tedaviler geliştirmeye teşvik etmeye hizmet etmektedir. Aralık 2017 itibarıyla, FDA nadir pediatrik hastalık tedavileri için 13 öncelikli inceleme belgesi vermiştir. (Bannister,2019 s: 1898)

Ayrıca FDA, 2012 yılı itibarıyla Hasta Odaklı İlaç Geliştirme (Patient-Focused Drug Development) toplantıları düzenlemeye başlamıştır. Bu halka açık ve hastalığa özgü gerçekteştirilen toplantıların birincil amacı hastanın sesini ilaç geliştirme ve değerlendirme sürecine doğrudan dahil etmektir. (FDA, CDER Patient-Focused Drug Development, 2020) Hasta odaklı ilaç geliştirme (PFDD), hastaların deneyimlerinin ve ihtiyaçlarının tespit edilmesi ile ilaç geliştirme ve değerlendirmeye anlamlı bir şekilde dahil edilmesini sağlamaya yardımcı olan sistematik bir yaklaşımdır. Ayrıca bu hastalıklarla yaşamanın nasıl bir şey olduğu konusunda fazlaca bilgi ve deneyim sahibi olan hastalar, ilaç geliştirme ve değerlendirme için terapötik bağlamın anlaşılmasını sağlamak adına çok önemli bir yere sahiptir. Bununla birlikte, Amerika İlaç Kurumu Sağlık ve Kurucu İlişkiler Dairesi, (FDA's Office of Health and Constituent Affairs) "Hasta Temsilcisi" (Patient Representative) programını yönetmektedir. Bu programla kurumdaki danışma komitelerine doğrudan katılma imkanına sahip hasta temsilcileri tıbbi ürünlerin onaylanmasıyla ilgilenen araştırmacılarla görüşerek, hastaların ilaç geliştirme ve onay süreçlerinde temsil edilmesini sağlamaktadır. (Bannister,2019 s: 1900)

Gıda İlaç ve Kozmetik Yasası uyarınca insani yardım cihazları için uygulama alanı bulan İnsani Yardım Cihazı (HUD) Programı, insani yardım cihazı muafiyetine uygun olarak Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda 8.000'den fazla kişiyi etkileyen veya hastalığın tedavi ve teşhisinde hastalara fayda sağlamayı amaçlayan tıbbi cihazları belirlemektedir. (Office of Orphan Products Development, FDA 2019)

Gıda ve İlaç Kurumu Yetim Ürün Geliştirme Ofisi tarafından ilaç geliştirme için sağlanan ek teşviklerden bir diğeri ise Yetim Ürün Destek Programıdır. Program, nadir hastalık için yeni ilaçların ve cihazların güvenliğini ve etkinliğini araştıran araştırma projelerini desteklemektedir. Program rekabetçi niteliktedir ve projeler dış uzmanlar tarafından değerlendirildikten sonra bilimsel değer ve sürdürülebilirliğe göre seçilmektedir. (Llinares, 2010)

Nadir Hastalıklar Programı (RDP), İlaç Değerlendirme ve Araştırma Merkezi'nin (CDER) bir parçasıdır ve 2010 yılında Yeni İlaçlar Ofisi'nde (OND) kurulmuştur. Nadir Hastalıklar Programının misyonu, nadir görülen bozuklukları olan hastaların tedavisi için ilaç ve biyolojik ürünlerin geliştirilmesini kolaylaştırmak, desteklemek ve hızlandırmaktır. Bu program aynı zamanda Amerika Gıda ve İlaç Kurumu Nadir Hastalık Konseyi'nin bir parçasıdır. Yetim Ürün Geliştirme Ofisi, esas olarak Yetim İlaç Kanunu'nun uygulamasını yönetmek, yetim atamalarını ve ödeneklerini gözden geçirmekle sorumludur.

Amerika İlaç ve Gıda Kurumu, hızlandırılmış programlar ve hasta odaklı ilaç geliştirme yoluyla yetim ilaç gelişimini desteklemektedir. Nadir hastalıkla ilgili ürünlerinin hızlandırılmış klinik gelişim programları öncelikli inceleme, hızlı izleme, hızlandırılmış onay ve çığır açan terapi yöntemlerini içerir. Bu programlar, nadir hastalıklara ilişkin ürünlerin onaylanması açısından son derece faydalıdır. Nadir olmayan hastalık onaylarının sadece %34'ü ile karşılaştırıldığında, tüm nadir hastalık ürünü onaylarının %86'sı bu hızlandırılmış programlardan en az birinden

yararlanmıştır. Esnek klinik geliştirme programları ise, ürün onayını hızlandırmanın başka bir etkili yoludur. Yasa, yeni bir ilacın iki “yeterli ve iyi kontrollü” çalışma yoluyla etkinlik oluşturmasını gerektirmektedir.

Amerika İlaç ve Gıda Kurumu'nun, nadir hastalık ürünlerine odaklanan çeşitli ofisleri bulundurmaktadır. Sağlık ve Kurucu İlişkiler Ofisi (OHCA), kurum ve hasta savunuculuk kuruluşları arasında bir irtibat görevi görmekle birlikte, danışma komitelerinde hizmet vermeleri için hasta temsilcilerini eğitmektedir ve hasta verilerini toplamaktadır. Profesyonel İşler ve Paydaş Katılımı (PASE) grubunun, paydaş ilişkilerini iyileştirmek için stratejiler geliştirmek, araştırma yapmak ve kurum genelinde güvenli ilaç kullanımı projelerini koordine etmek gibi sorumlulukları bulunmaktadır. Klinik Sonuç Değerlendirmeleri Personel programı, etiketlemede klinik faydayı tanımlamak için tıbbi ürün geliştirmede hasta odaklı son nokta önlemlerinin geliştirilmesini ve uygulanmasını destekler. FDA'nın Hasta Odaklı İlaç Geliştirme Programı (PFDDP), hastaları ve hükümet yetkililerini belirli bir durum için klinik olarak anlamlı spesifik semptomlar ve tedavi seçenekleri hakkında hasta girdisi toplamak için bir araya getirir. Bu toplantılar, FDA'nın risk / fayda değerlendirmeleri yapmasına ve ilaç şirketlerine hastaların yeni ürünlerle ilgili bakış açıları hakkında tavsiyelerde bulunmasına yardımcı olur. Son olarak, FDA, özellikle Avrupa'da (Avrupa İlaç Ajansı / EMA) nadir hastalık ilaç geliştirmeye yönelik uluslararası yaklaşımların anlaşılmasını geliştirmek için bir Nadir Hastalık Kümesi geliştirmiştir. Başka bir deyişle, FDA, nadir hastalıklarda klinik araştırmayı teşvik eden ve kolaylaştıran bir dizi program ve düzenleyici değişiklik getirmiştir. Bu prosedürel faydaların bilinmesi, klinik araştırmacılara, biyoteknoloji ve ilaç şirketlerine, nadir görülen hastalık alanında yeni terapötik çözümler bulmayı amaçlayan denemelerin tasarımı ve uygulanmasında yardımcı olmalıdır. (Erickson, 2015, s:193)

1.2.3.1.1. 21. Yüzyıl Tedavileri ve Trickett Wendler Deneme Hakkı Yasası

2016 yılında kabul edilen 21. Yüzyıl Tedavileri Yasası ile 2018’de kabul edilen Trickett Wendler Deneme Hakkı Yasası'nın nadir hastalıkların tedavisinde kullanılan yetim ilaçlara erişim üzerinde önemli bir etkisi bulunmaktadır.

13 Aralık 2016’da kabul edilen 21. Yüzyıl Tedavileri Yasası (Tedaviler Yasası), tıbbi ürün geliştirmeyi hızlandırmak ve ihtiyaç duyan hastalar için daha hızlı ve verimli gelişmeler sunmak için tasarlanmıştır. (FDA) Bu anlamda tedavilerin “keşfini, gelişimini ve uygulanmasını hızlandırmayı” amaç edinen bu kanun nadir hastalık topluluğu tarafından önemli bir gelişme olarak değerlendirilmiştir. Aynı zamanda bu kanun Ulusal Sağlık Enstitüsü girişimleri için 4,8 milyar dolarlık bir fon sağlamaktadır.

Trickett Wendler Deneme Hakkı Yasası, yaşamı tehdit eden hastalıklara sahip olan bireylerin, mevcut tedavileri tüketmesi ve devam eden herhangi bir klinik araştırmaya katılmaması şartıyla, Faz I aşamasını tamamlamış ancak FDA tarafından onaylanmamış deneysel tedavilere erişmesine izin vermek amacıyla oluşturulan federal bir yasadır. Ayrıca hastanın ilacı kullanması doktorun o ilacı uygun bulmasına bağlı olup, ilacın kullanılması için hastadan yazılı aydınlatılmış onam alınması zorunludur.

Her iki mevzuatın uygulanmasında nadir hastalık hastalarının ilaçlara erişmesine yardımcı olma potansiyeli ile hastaların ilaç onayı ve erişim süreçlerine katılmasına izin verme riskleri dengelenmelidir. Başka bir deyişle, nadir hastalık tedavilerine olan ihtiyacı hasta güvenliği ihtiyacı ile dengeleyerek nadir görülen hastalık hastalarının karşılanmamış tedavi ihtiyaçlarını karşılamaya yardımcı olma amacı güdülmelidir. Hasta deneyimi verilerinin sistematik olarak toplanması, nadir hastalıklar hakkında bilgi edinmeye yardımcı olabilmektedir. Bunun sonucunda da

hekimler bu hastalıkları daha kolay teşhis edebilmekte, ilaç üreticileri ise uygun tedaviler geliştirebilmektedir.

1.2.3.1.2. Amerika’da İlaç Onay Süreci

21. Yüzyıl Tedavileri Yasası (The 21st Century Cures Act) ve Trickett Wendler Deneme Hakkı Yasası'nın (The Trickett Wendler Right to Try Act) nadir hastalığa sahip hastaların tedaviye erişebilmeleri üzerindeki etkisini daha iyi anlayabilmek için ilaç geliştirme, onay ve erişimin mevcut yasal çerçeve bakımından incelenmesi gerekmektedir. (Bannister, 2019)

Federal Gıda, İlaç ve Kozmetik Yasası (FD&C Act) gereğince, yeni ilaçlar ve onaylanmış ilaçlar için yeni endikasyonların, ABD’de piyasaya sunulması için FDA onayı alması gerekmektedir. İlacın piyasaya sunulması için gereken onay süreci, sponsorun o ilacın amaçlanan kullanımı için güvenli ve etkili olduğunu ispat etmek için o ilaca ilişkin tüm dokümanları FDA'ya sunduğu çok aşamalı bir süreçtir.

Bu süreci açıklamak gerekirse, ilaç sponsoru klinik teste başlamadan önce FDA'ya araştırma aşamasındaki yeni ilaç (IND-Investigational New Drug) için başvuruda bulunmalıdır. Bu başvuru, ilacın insan testleri için yeterince güvenli olduğunu gösteren klinik öncesi verileri içermelidir. FDA, yeterince güvenli olduğuna karar verirse, ilaç, güvenliği sağlamak için küçük Faz I testleriyle başlayıp etkinliği test etmek ve yan etkileri izlemek için daha uzun ve daha büyük Faz III çalışmaları ile biten bir dizi klinik denemeye tabi tutulmaktadır. En az iki geniş çaplı kontrollü klinik çalışmayı tamamladıktan sonra, ilacın sponsoru, ilacın onaylanması için yeni ilaç başvurusu (NDA-New Drug Application) yapmalıdır. NDA, klinik öncesi ve klinik araştırmalardaki tüm verilerle birlikte önerilen ürün etiketlemesi, kullanım talimatları, güvenlik ve yan etki gibi ayrıntıları içermelidir. Daha sonra,

“İlaç Değerlendirme ve Araştırma Merkezi (Center for Drug Evaluation and Research-CDER)” ilacın ABD’de piyasaya sunulması için onaylanıp onaylanmayacağına karar vermektedir. Bu karar aşamasında fayda-risk analizi yapılarak, ilacın ilaç başvurusu gözden geçirilir.

Bu aşamada görüldüğü üzere sponsor öncelikle araştırma aşamasındaki ilaç için başvuru yapmaktadır, daha sonra klinik çalışmalar tamamlandıktan sonra yeni ilaç başvurusunda bulunmaktadır. İlk başvurunun FDA tarafından onaylanması gerekirken, ikinci başvurunun CDER tarafından uygun bulunması gerekmektedir.

Bu onay süreci prosedür olarak zorlayıcı olmakla birlikte etik anlamda da multidisipliner bir çalışmayı gerektirmektedir. Şöyle ki, Amerika’da DMD hastalığının tedavisi için onaylanan ilk ilaç olan *Eteplirsen*’in onay aşamasında, FDA Danışma Komitesi bu ilacın yeterli ve kontrollü çalışma yoksunluğundan dolayı esaslı bir kanıt sunamadığından onaylanmaması yönünde tavsiyede bulunmuş ve şartlı onaylamıştır. Bu husus birçok tartışmaya sebebiyet vermiş olup, ilacın kullanılması sonucu olumlu sonuç alanları ve ampirik kanıt savunucularını tam olarak ikiye bölmüştür. Bu örnek nadir bir hastalığın tedavisinde kullanılan ilacın etik ve hukuki yönden ne denli zorlu bir süreçten geçtiğini de göstermektedir.

1.2.3.1.3. Amerika’da Klinik Araştırmalar Dışındaki Araştırma İlaçlarına Erişim

Belirli bir hastalık veya durum için onaylanmış tedavileri tüketen ve sonucunda herhangi bir klinik fayda görmeyen hastalar, deneysel tedavilere iki şekilde erişebilmektedir. Bunlardan birincisi, bir klinik araştırmaya hak kazanılabilir veya bu imkansızsa, Amerika İlaç Kurumu Genişletilmiş Erişim Programı (FDA’s Expanded Access Programme) aracılığıyla ilaca erişilebilir. Genişletilmiş erişim,

yaşamı tehdit eden ciddi bir hastalığı olan hastanın, karşılaştırılabilir veya tatmin edici alternatif tedavi seçenekleri bulunmadığında klinik araştırmalar dışında tedavi için araştırma amaçlı bir tıbbi ürüne erişmesini sağlamanın potansiyel bir yoludur. (FDA, Expanded Access) Yaşamı tehdit eden ciddi bir hastalığın bulunması ve karşılaştırılabilir/tatmin edici alternatif tedavi seçeneklerinin kalmaması hususu bu erişimin belirleyici iki unsurudur. Çünkü FDA genişletilmiş erişim talebini esas olarak bu iki unsur bakımından inceleyerek onaylayıp onaylamayacağına karar vermektedir. Ayrıca deneysel ilacın hasta tarafından kullanılmasının güvenilirliği de incelenmektedir.

Genişletilmiş Erişim Programı, yukarıda sayılan iki erişim yolundan ilki olan klinik araştırmalara katılmayan hastalara deneysel ilaçlara erişme ve dolayısıyla hastalıklarını tedavi etme veya tedavi etme girişiminde bulunma konusunda yardımcı olmaktadır. Nadir hastalıklar bağlamında onaylanmış tedavilerin çok sınırlı olduğu göz önünde bulundurulduğunda bu erişim programının üstlendiği rol oldukça önemlidir.

Program süreci doktorun, hastasına ilaca erişim izni verilmesi için FDA'ya dilekçe vermesiyle başlamaktadır. Bu noktada doktorun, FDA'nın ve ilaç sponsoru üçlüsünün koordine çalışması gerekliliği doğmaktadır. Ek olarak, hastanın araştırma ilacını kullanmak için doktora bilgilendirilmiş onay vermesi şart olup, Kurumsal İnceleme Kurulunun da (Institutional Review Board-IRB) hastanın deneysel ilacı kullanmasını onaylaması gerekmektedir.

Burada önemli bir husus vardır ki, o da FDA onayının hastanın araştırma ilacına erişimini garanti etmemesidir. Bir başka deyişle bu süreçte erişim, ilaç sponsorunun talebi onaylamasına ve bazen de hastanın ilacı karşılama gücüne bağlı olarak gerçekleşmektedir. Bannister'e göre, bir yetim ilacın ortalama fiyatının yıllık yaklaşık 112.000 dolar olduğu düşünöldüğünde, Genişletilmiş Erişim programı

aracılığıyla deneysel ilaçlara erişimin sağlanması, ilaç sponsorlarına, hastalara ve sağlık sigortacılarına önemli bir mali yük getirmektedir. (Bannister, 2019, s:1902)

1.2.3.2. Avrupa Birliği Mevzuat ve Uygulanan Politikalar

Avrupa Komisyonu'nca yürütülen Avrupa Birliği çalışmaları içerisinde hiyerarşik bir düzen bulunmaktadır. Nadir hastalıklarla ilgili genel olarak Komisyon faaliyetleri; nadir hastalıkların tanınır hale getirilmesi için çalışmalar yapmak, sağlık sistemlerinde doğru kodlanmasını sağlamak, üye ülkelerin ulusal planlarını desteklemek, Avrupa Birliği içinde iş birliğini artırmak, nadir hastalık merkezlerini birbirine bağlayarak birbirlerinden haberdar olmalarını sağlamak ve kayıt merkezlerini destekleyici bir Avrupa Platformu kurmak olarak sıralanabilir. (Gülhan, 2017 s,1290)

1992 yılında imzalanan “Avrupa Birliği Antlaşması” sonrası, Birlik içinde yüksek düzeyde sağlık koruması sağlamak için Topluluk düzeyinde (Community-level) Üye Devletlerarasında iş birliği ve destek faaliyetlerine başlanmıştır. Amsterdam Antlaşması (1997) ile de halk sağlığı alanında daha açık ve daha geniş bir Topluluk yetkisi oluşturulmuştur. Bu nedenle, nadir hastalıklara odaklanma konusunda, Avrupa Birliği yetkisi ulusal yetkilere göre daha geç inşa edilmiştir. O zamandan beri, Avrupa Komisyonu nadir hastalıklar alanında birçok eylemde bulunmuştur. İlk eylem, nadir hastalıklarla ilgili halk sağlığı eylemleri için projeler finanse ederek farklı Üye Devletlerdeki kurum ve kuruluşlar arasındaki iş birliğini geliştirmek olmuştur. 1999-2009 arasında Üç Kuşak Topluluk Eylem Programı'na öncelik verilmiştir. Bunlar: hastalıklar hakkındaki bilgilere erişimi kolaylaştırmak; bilgiyi iyileştirmek için mümkün olduğunca çok nadir hastalık ağı oluşturmak; Avrupa Birliği düzeyinde bilgi alışverişi ve koordinasyonu sağlamak için strateji ve mekanizmalar geliştirmek olmuştur. (Taruscio ve ark.,2010, s:475-477) Avrupa Birliği Antlaşması'nın 152. Maddesi dayanak kabul edilerek, 1999-2003 dönemi için

ilk kez Nadir Hastalıklar Topluluk Eylem Programı (genetik hastalıklar da dahil) kabul edilmiştir. Bu program, özü itibariyle basit bir hibe programı olmasına karşın, nadir hastalıklar hakkındaki bilgilere erişimin kolaylaştırılmasına özel önem vermesi dolayısıyla bu alandaki ilk Avrupa Birliği girişimi olarak nitelendirilebilir.

Avrupa'daki nadir hastalık çalışmalarının yıllara göre dağılımına bakıldığında ilk adımı 1990 yılında nadir hastalıklar uzmanlık merkezini açan İsveç atmıştır. Daha sonra 1990'da Danimarka'nın bilgi ve 2001 yılında hizmete giren uzmanlık merkezi, 1997'de Fransa'nın öncülüğünde kurulan Orphanet bilgi ağı, 2001 yılında İtalya'daki mevzuat çalışmaları ve İsveç'in başlatmış olduğu çalışmalar gelmektedir. Bu çalışmaların sonunda da ilk ulusal plan ve stratejileri benimsemiştir.

Avrupa Birliği'nin nadir hastalıklar alanındaki temel amacı, etkili bir strateji için gerekli öğeleri bir araya getirmek ve böylece 11 Kasım 2008 tarihli Komisyon Tutanak Raporundaki (COM(2008) 679 final) ilkelerin üye devletlerde yasalaşmasını sağlamak olmuştur. Daha sonra 8 Haziran 2009 tarihli Konsey Tavsiye Kararı'nda Üye Devletlere bu alanda ne yapmaları gerektiği konusunda tavsiyelerde bulunulmuştur. Bu iki politika belgesi, Avrupa Birliği'nde nadir görülen hastalara tanı, tedavi ve bakım gibi konularda Üye Devletlerini desteklemek için kapsamlı ve entegre bir strateji oluşturulmasında iki önemli kilometre taşı olmuştur. Ayrıca Konsey Tavsiye Kararı Üye Devletleri, nadir hastalıklar için ulusal bir plan veya strateji benimsemeye teşvik etmiştir. (Two milestones in EU Rare Disease Policy, EURORDIS)

2008 yılında Avrupa Komisyonu, Ulusal Sağlık Enstitüsü Ulusal Nadir Hastalıklar Merkezi tarafından koordine edilen Avrupa Nadir Hastalıklar Ulusal Plan Geliştirme Projesi (EUROPLAN) adlı projeyi finanse etmiştir. EUROPLAN'ın genel amacı, nadir görülen hastalıklar için plan ve stratejiler geliştirmeye yönelik verilerin yaygınlaştırılması aracılığıyla nadir hastalığın önlenmesi, teşhisi, tedavisi ve

bakımına erişilmesine katkıda bulunmaktadır. (Taruscio ve ark.,2010, s:475-477) Bu proje Avrupa Birliği Üye Devletler için kapsayıcı niteliktedir, çünkü üye devletlerin tek başlarına strateji belirleyebilmeleri için gereken veriler yetersiz kalmıştır.

Nadir hastalıklar ile ilgili merkezi bir yaklaşım benimseyen Avrupa Birliği, üye devletleri güçlendirerek tek merkezde toplayıp bilgi ve deneyim birikimini sağlayan bir politika geliştirmiştir. Bu benimsenen anlayış doğrultusunda Avrupa Referans Ağları'nı kurmuş olup, nadir hastalıklar alanında önemli bir yeniliğe imza atmış ve 24 ülke bu referans ağını kullanmaya başlamıştır. (Gülhan,2017, s.1293) Kısacası, Avrupa Birliği'nin nadir hastalık politikaları 1990'lı yıllardan bu yana politika önceliğine sahip olmuştur.

Üye devletlerin kendi başlarına hareket etmelerinden ziyade toplu bir çabada bulunma isteğinde olan Avrupa Birliği'nin hedefleri 3 başlık altında özetlenebilir. Bunlar; birçoğu tanınmayan nadir hastalıkların doğru bir şekilde tanımlanması ve kodlanmasıyla nadir görülen hastalıkların daha görünür hale getirilmesi; Üye Devletlerin, tanı, tedavi ve rehabilitasyona eşit bir erişilebilirlik sağlamak amacıyla sağlık politikalarında ulusal nadir hastalıklar planları geliştirmeye teşvik edilmesi; ortak politika kılavuzlarının Avrupa'nın her yerinde geliştirilmesini ve paylaşılmasını sağlamak üzere destek ve iş birliğinin sağlanmasıdır. (Moliner,2010, s:457)

Nadir hastalıkların yanı sıra, Avrupa Birliği'nde yetim ilaç sorununu ele alan ilk adım, 20 Aralık 1995 tarihli Avrupa Konseyi Kararı (95/C 350/03) olmuştur. Bu karar, yetim ilaç tanımı, görülme sıklığı açısından 'nadir' bir hastalığın tanımı, yetim ilaç statüsü belirleme kriterleri, yetim ilaçların araştırma, geliştirme, pazarlama yetkisi ve dağıtımını teşvik etmek için düzenleyici hükümleri içermesi bakımından önemli gelişmelerin habercisi olarak nitelendirilmiştir. (Hernberg-Ståhl Ve Reljanovic, 2013 s.209)

Avrupa Birliği'nde yetim ilaç tanımları üç unsura dayanmaktadır. Bunlar; görölme sıklığı/ekonomik kriter, ciddiyyet derecesi ve tatminkâr ilaçların mevcudiyetidir. Avrupa'da görölme sıklığı kriteri bir hastalığın nadir olarak tanınması için 10.000 kişide en fazla 5 kişide görölmesi durumunu ifade etmektedir. Bu kriterin alternatifi olarak belirlenen ekonomik kriter ise, teşvik olmadan tıbbi ürünün Avrupa Birliği pazarında yeterli gelir sağlama ihtimalinin düşük olması gerekliliğini ortaya koymaktadır. İkinci olarak, ciddiyyet derecesi, nadir hastalık kavramı bölümünde yer verildiği üzere bir ilacın yetim olarak tayin edilmesinde, söz konusu hastalığın yaşamı tehdit edici veya kronik olarak zayıflatıcı olduğunun tespiti gerekmektedir. Son olarak ise, yetim sıfatının kazanılmasından önce, mevcut durumun veya hastalığın teşhis, önleme veya tedavisinin tatmin edici yöntemleri olup olmadığı belirlenmelidir. Bu tür yöntemler varsa, tıbbi ürünün sunabileceği klinik katkının ya da hasta bakımına yönelik faydasının gerekçelendirilmesi gerekmektedir. (Llinares,2010, s:193-194)

Avrupa Birliği'ndeki yetim ilaç mevzuatı, uzun süredir araştırmacılar ve ilaç endüstrisinden yeterince ilgi görmeyen bir hasta topluluğu için yeni ilaçların bulunmasında büyük bir rol oynamakla kalmayıp, aynı zamanda toplumun geneline de katkıda bulunmuştur. Örneğin, mevzuat, sadece mevcut şirketlerin nadir görölün hastalıklar alanında kaynak yaratmasına değil, aynı zamanda yeni şirketlerin kurulmasına da yardımcı olmuştur. Bunun yanı sıra, nadir hastalık alanında çalışan şirketlerin tüm departmanlarında istihdam, 2000 ve 2008 yılları arasında % 158 artmıştır. Ayrıca Avrupa Birliği'ndeki yetim ilaç ürünleri ile ilgili araştırma ve geliştirme harcamaları yine bu dönemde % 209 artmıştır. Avrupa Birliği tarafından mevzuat ile sunulan ana teşvikler ise, 10 yıllık piyasa münhasırlığı, protokol yardımı adı altında ürün geliştirilmesine ilişkin bilimsel tavsiyeler ve hukuki düzenleme ile yapılan ücret indirimleridir.

Amerika ve Avrupa Birliği'ne ek olarak, Japonya, Avustralya, Tayvan, Güney Kore, Hong Kong ve Singapur gibi ölkeler, “ABD Gıda ve İlaç Kurumu

(FDA)” veya “Avrupa İlaç Ajansı (EMA)” düzenlemelerini ya da yetim ilaçlar ile ilgili kendi düzenlemelerini geliştirmektedirler. Hindistan ve Yeni Zelanda, 2013 yılı itibariyle benzer düzenleyici süreçler oluşturma sürecine girmişlerdir, ancak bazı ülkelerde, örneğin Brezilya, Şili, Meksika ve Kolombiya'da, belirli bir yetim ilaç mevzuatı bulunmamaktadır; çünkü bu bölgelerde hastaların nadir hastalıkların tedavisinde kullanılan temel ilaçlara Acil İlaç Salım Programı (The Emergency Drug Release Programme) gibi mevcut sistemlerle erişebildiği düşünülmektedir.

1.2.3.3. Türkiye’deki Mevzuat ve Uygulanan Politikalar

Türkiye’de nadir hastalıklar ve yetim ilaçlara özgü bir mevzuat bulunmamaktadır. Ancak 2007 yılında çıkarılan Beşeri İlaçların Fiyatlandırılması Hakkında Tebliğ’de ve 2008 yılında çıkarılan Klinik Araştırmalara Hakkında Yönetmelik’te yetim ilaç tanımı yapılmıştır. 2011’de “Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu” tarafından hazırlanan ve 2014’te “İlaç Bilincini Geliştirme ve Akılcı İlaç Derneği” tarafından düzenlenen “Yetim İlaç Yönetmelik Çalıştay” çatısı altında inceleme konusu yapılan Yetim İlaçlar Kılavuz Taslağı’nda nadir hastalık ve yetim ilaç tanımları yapılmıştır. Bu taslakta amaç, “İnsanlarda nadir rastlanan hastalıklara yönelik ilaçlar arasında yetim olanların belirlenmesi, bu hastalıkların tedavisinde kullanılacak ilaçların araştırılması, geliştirilmesi ve piyasaya arzının teşvik edilmesi ile yetim ilaç tanımlama kriterlerinin ve ruhsatlandırma kurallarının belirlenmesi” olarak ifade edilmektedir. Henüz yürürlüğe girmeyen kılavuzda kavram tanımları ile birlikte ruhsatlandırma başvuru şartları belirtilmekte ve ayrıca yetim ilaçlar ile ilgili uygulanacak teşviklere yer verilmektedir. (Nadir Hastalıklar ve Yetim İlaç Sempozyumu 2014; Gülhan 2019 sy 251) Sanayi Bakanlığı’nın “Türkiye İlaç Sektörü Strateji Belgesi 2015-2018 Eylem Planı” kapsamında nadir hastalıklar konusunda öncelikli bir envanter kayıt sisteminin tutulması ve bu hastalıkların teşhislerinin konabileceği merkezlerin oluşturulması kararlaştırılmıştır. Ayrıca bu hastalıklar konusunda mevcut network sistemleri ile kurulan ulusal referans sistemin arasında iletişimin sağlanması hususu

görülmüştür. Yine bu eylem planında “bu hastalıklar için kullanılacak ilaçların Türkiye’de geliştirilmesi ve üretilmesi için özel politikalar geliştirileceğinden” bahsedilmiştir.

Türk mevzuatında doğrudan nadir hastalıklara ilişkin olmamakla birlikte bazı kalıtsal kan nadir hastalıkları kapsayan 3960 sayılı “Kalıtsal Hastalıklarla Mücadele Kanunu” bulunmaktadır. Bu kanuna dayandırılarak çıkarılan “Kalıtsal Kan Hastalıklarından Hemoglobinoziti Kontrol Programı ile Tanı ve Tedavi Merkezleri Yönetmeliği” Türkiye’de sık görülen kalıtsal kan hastalıklarından Talasemi ve Orak Hücre Anemisi başta olmak üzere anormal hemoglobinlerin “koruyucu sağlık hizmetleri kapsamında önlenmesi ve bu hastalıkların tanı ve tedavilerine yönelik faaliyetlerin usul ve esaslarını düzenlemek amacıyla” çıkartılmıştır. Bu yönetmeliğin, kalıtsal kan hastalığı olan nadir hastalıkların tespit edilmesinde ve kontrol altına alınabilmesinde büyük bir önemi bulunmaktadır. (Gülhan, 2019 s.256) Ayrıca bu hukuki düzenleme doğrultusunda 33 ilde başlatılan “Ulusal Hemoglobinoziti Önleme Programı”, nadir hastalıklar konusunda atılan önemli adımlardan biridir. Bu programa doğrultusunda 2003 ile 2008 yılları arasında evlilik öncesi tarama, %30’dan %81’e çıkmıştır. Böylece tahmin edilen Talasemili doğum sayısı yıllık %87 oranında azalma göstermiştir. (Canatan, 2010 s.1-4)

Kalıtsal metabolik hastalıkların sıklığındaki artış, akraba evliliğinin sık görüldüğü ülkeler ile paralellik göstermekte olup, ciddi toplumsal sağlık problemlerini de beraberinde getirmektedir. (İçke ve Genç,2017 s.186-190) Yenidoğan tarama testlerinin önemi de bu noktada başlamaktadır. Yeni Doğan Tarama Programı kapsamında, belirli hastalıkların teşhisi amacıyla bir defa veya hastalık şüphesi durumunda yinelenmek üzere sınırlı sayıda uygulama yapılması öngörülmüştür. İlgili Genelge’de “hangi amaçlarla kan alınacağı, kan alma zamanı, bölgesi, işlemi öncesindeki hazırlık süreci, sonraki süreç, sonuçların değerlendirilmesi ve sonuçları hastalık yönünden şüpheli çıkan bebeklerin ilgili kliniklere sevki ile bu bebeklerin takibi” hususunda ayrıntılı düzenlemelere yer

verilmiştir. Bu testlerin doğumsal metabolik hastalıkların görülme ihtimali yüksek olanlara yapılması ve böylece hastalığın erken dönemde tanınması ve müdahale edilmesi, bu tarama programlarının öncelikli amaçlarındandır. (İçke ve Genç, 2017 s. 186-190, Gülhan,2019 s.256) Türkiye genelinde 2006’da Yeni doğan Tarama Programı ile yenidoğanların Fenilketonuri ve Konjenitel Hipotiroidi, 2008’de Biyotinidaz eksikliği, 2015’ten itibaren de Kistik Fibrozis taraması zorunlu hale gelmiştir. 2017 yılında ise Konjenital Adrenal Hiperplazinin tarama programına eklenmesi amacıyla Konjenital Adrenal Hiperplazi Taraması Genelgesi çıkarılmıştır. 2014 ve 2015 yılında düzenlenen Yeni doğan Sağlık Taraması Genelgesi ile bu tarama programlarının usul ve esasları düzenlenmiştir.

1.3. Klinik Araştırmaların Nadir Hastalıklar İçin Önemi

1.3.1. Klinik Araştırma Kavramı

“Klinik araştırma, bir veya birden fazla araştırma ürününün klinik, farmakolojik veya diğer farmakodinamik etkilerini ortaya çıkarmak ya da doğrulamak; beklenmeyen olay veya reaksiyonlarını tanımlamak; emilim, dağılım, metabolizma ve atılımını tespit etmek; güvenilirliğini ve etkinliğini araştırmak amacıyla insanlar üzerinde yürütülen çalışmalar olarak ifade edilmektedir.” Klinik araştırmalar, yeni testler ve tedavileri inceleyen ve bunların insan sağlığı üzerindeki etkilerini değerlendiren bir araştırma türüdür. İnsanlar, ilaçların, hücre ve diğer biyolojik ürünlerin, cerrahi ve radyolojik prosedür ve cihazların, davranışsal tedavi ve önleyici bakım gibi tıbbi müdahalelerin test edilmesi amacıyla klinik çalışmalara katılmaya gönüllü olmaktadır. Çocuklar da dahil olmak üzere her yaşta insan klinik çalışmalara katılabilmektedir. Dikkatle hazırlanmış bir plan ile “tıbbi veya biyolojik birikimin artması ve hastalıklara karşı yeni tedavi yöntemleri geliştirilmesi” açısından en güvenilir ve hızlı yöntemlerden biri olduğu belirtilmektedir.

1.3.2. Nadir Hastalıklar ve Yetim İlaçlara Yönelik Klinik Araştırma Süreçleri

Klinik araştırmalar Faz I, Faz II, Faz III ve Faz IV olmak üzere 4 aşamada gerçekleştirilmektedir. Faz I aşaması, yan etki, dozaj aralığı ve tedavi güvenilirliğini değerlendirmek için genellikle küçük bir grup insanda yeni ilaçların ilk kez test edilmesini ifade etmektedir. Bu aşama, TÜBA alıştay Raporu'nda; "araştırma ürününün farmakokinetik özelliklerinin, toksisitesinin ve vücut fonksiyonlarına etkisinin tespit edilebilmesi için araştırmanın niteliğine göre seçilmiş yeterli sayıda sağlıklı gönüllüye veya sağlıklı gönüllülerde çalışılmasına imkân olmayan durumlarda hasta gönüllülere uygulanmak suretiyle denendiği klinik araştırma dönemi" olarak tanımlanmıştır.

Faz II aşaması, faz I'de az sayıda insan üzerinde güvenli olduğu tespit edilen araştırma konusunun, bu kez daha büyük bir kitle üzerinde denendiği test aşamasıdır. Bu aşama; "araştırma ürününün, araştırmanın niteliğine göre seçilmiş yeterli sayıda gönüllü hastaya, güvenli terapötik doz sınırlarının ve etkinliğinin tespiti" amacıyla uygulanmasıdır. İlacın etkili doz sınırları, çeşitli kriterlere göre değişkenlik göstermekle birlikte en fazla 200 homojen gönüllüden oluşan hasta grubunda araştırılır. Faz II çalışmalarının diğer amaçları terapötik endikasyondaki etkinliğin saptanması, etkili optimal doz, yan etki profili ve güvenilirlik hususlarına ilişkin olup, bu aşama ortalama 2 yıl sürmektedir.

Faz III aşaması daha büyük popülasyonlarda, farklı bölge ve ülkelerde yapılır ve genellikle yeni bir tedavinin onaylanmasından hemen önceki adımdır. Bu aşama; Faz I ve Faz II dönemlerini başarıyla tamamlamış araştırma ürününün; "yeni bir endikasyon, yeni bir hasta popülasyonu ve yeni farmasötik şekiller yönünden denendiği" klinik araştırma dönemidir. Bu kapsamda Faz III aşaması yeni tedavi protokollerinin ortaya çıkmasında önemli bir rol oynamaktadır. Aynı zamanda klinik olarak etkili tedavi yaklaşımlarının bulunmasını sağladığı için kritik bir önemi

haizdir. Bu aşamada tespit edilen unsurlar, “ilaç-hastalık etkileşimi, ilaç-ilaç etkileşimi, doz aralıkları, risk-yarar bilgisi, alt gruplarda etkililik ve güvenliliktir”.

Ayrıca “İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik” in 5/1-1. maddesine göre, gönüllülerin klinik araştırmadan doğabilecek zararlara karşı güvence altına alınması amacıyla, “Faz I, Faz II ve Faz III aşamalarında klinik araştırmalara katılacak gönüllüler için ilgili mevzuat gereğince sigorta yaptırılması zorunludur.”

Faz IV aşaması ülke onayından sonra yapılır ve daha geniş bir popülasyonda daha uzun bir zaman dilimi içinde daha fazla test yapılması anlamına gelmektedir. Faz IV aşaması ruhsat alındıktan sonra gerçekleştirilmekte olduğu için deneyler sırasında gözlemlenememiş bulguların daha geniş bir kitle üzerinde tespit edilmesi amacını taşımaktadır.

Özetlemek gerekirse, “Faz I, Faz II ve Faz III” aşamasındaki çalışmalar, ilacın etkinliği, güvenilirliği ve insan üzerinde kullanılabilir en uygun dozun belirlenmesi amacıyla yapılırken, Faz IV çalışmaları ise, ilaçlarla etkileşim ve bu etkileşimin istenmeyen etkilerinin izlenmesi amacıyla ilacın pazarda takip edilme sürecini kapsar.

Daha önceki bölümlerde ifade edildiği üzere yaygın görülen hastalıklara kıyasla nadir hastalıkların görülme sıklığı çok daha azdır ve bu durum herhangi bir ilacın onaylanması için gerekli klinik araştırmalar için yeterli sayıda katılımcı toplanmasını önemli ölçüde zorlaştırmaktadır. Bu sebeple bazı ilaç firmaları gelişmemiş ülkelerde klinik araştırma yürütmeyi tercih etmektedir; çünkü bu ülkeler daha büyük nüfusa sahiptir ve dolayısıyla bireyler gelişmiş ülkelere oranla daha fazla etkilenmektedir. Aynı zamanda buradaki denemelerin maliyeti daha düşük olup,

araştırma izinlerini almak da daha kolay olabilmektedir; nitekim çoğu zaman düzenlemeler gelişmiş ülkelerdeki kadar katı değildir.

Klinik araştırma süreçlerinde araştırma protokolünün onaylanma prosedürü de incelenmesi gereken önemli bir konudur. Bu prosedürün klinik araştırma sürecinde çok ince bir çizgi üzerinde olduğu, plasebo kontrollü çalışmalar örneği üzerinden gösterilebilir. Plasebo kontrollü çalışmaları kısaca tanımlamak gerekirse, incelenecek tedaviyi alan gruba ek olarak, ayrı bir kontrol grubunun oluşturularak, gerçek bir etkisi olmayacak şekilde tasarlanmış plasebo tedavisinin uygulandığı tıbbi tedaviyi test etme yoludur. Bu tür çalışmalarda plasebo alan grubun etkili bir tedavi almadıkları ve bu yüzden klinik durumlarının kötüleşme riskinin daha yüksek olduğu bir gerçektir. Bu sebeple tıp etiğine göre plasebo kontrol grubu yalnızca etkili bir tedavi yönteminin bulunmadığı hastalıklar için uygulanmalı ve muhtemel riskler her zaman muhtemel yararlardan oranla daha az ve bilimsel dünyada kabul edilebilir olmalıdır. Plasebo kontrol denemeleri ilaç endüstrisi için de çok önemlidir, çünkü bu denemeler ilaçların kurumlar tarafından onaylanması için etkinlik ve güvenlik önkoşulları hakkında ek bilgi sağlarlar ve bu tür araştırmalar için yasal teşvikler bulunmaktadır. (Barrera ve Galindo,2010, s:504)

İnsan üzerinde gerçekleştirilen klinik araştırmaların yaşam hakkı bağlamında tıp etiğinde ayrı bir önemi bulunduğundan etik kurulların uygun risk/ fayda oranının net bir şekilde gözlemlendiğinden emin olmak için her protokolü detaylı bir şekilde incelemesi gerekmektedir. Ayrıca süreç içerisinde, ilaç şirketleri, araştırmacılar, araştırmanın yapıldığı kurumlar ve hasta savunuculuk grupları arasında çıkar çatışmaları çıkabilmektedir. Bu nedenle etik kurulların klinik araştırma önerileri üzerinde çalışırken iki hususa dikkat etmesi gerekmektedir. Öncelikle, tüm hastaların çıkar çatışmalarının farkında olduğundan emin olunmalı ve bu husus aydınlatılmış onamda yer almalıdır. İkinci olarak, araştırmayı yürüten araştırmacı ve kurumların mali çıkarları ve bütün fon kaynakları etik kurul tarafından incelenmelidir. (Barrera ve Galindo,2010, s:505)

1.3.3. Nadir Hastalıklara Yönelik Etkili Klinik Araştırma Yönetimi

Yetim ilaçların diğer tıbbi ürünler ile kıyaslandığında ruhsatlandırma prosedürü temelde benzer olsa da, nadir hastalığı olan hastalar tarafından karşılaşılan zorluklar ve ilaç geliştirme sürecinde gerekli olan esneklik ve etkililik gibi hususlar bakımından birçok farklılıklar barındırmaktadır. Çoğu zaman hastalığın doğal seyri bilinmediğinden, tipik olarak belirlenmiş sonuç ölçütleri de yoktur ve daha önce detaylı bir şekilde açıklanan plasebo kullanımı sonucunda etik sorunların oluşması kaçınılmazdır. Bu tür hastalıkların yaşamı tehdit edici nitelikte olması ve yine çoğunun mevcut tedaviden yoksun olması, tedavilerinde kullanılan ilacın da sınırlı verilere dayalı olarak şartlı pazarlama onayına tabi olmalarını gerektirebilmektedir. Birincil amaç pazara yalnızca yeterli sayıda nitelikli ilacın girmesini sağlayarak tüketiciyi korumak olmalıdır. Başka bir deyişle, yeni tedavilerin risk ve yararları hakkında yeterli kanıtı sahip olmak ile hayat kurtaran ilaçları tedavi bekleyen ağır hastalıklardan gereksiz yere alıkoymamak arasında bir denge kurulmalıdır. Amerika Gıda ve İlaç Kurumu, klinik araştırmalarda belirli bir hastalığı olan düşük hasta sayısının neden olduğu yetim ilaçlarla ilgili pratik zorlukların farkında olduğundan, yetim ilaçların gözden geçirilmesi süreci, mevcut düzenleyici hükümler dahilinde esnek ve vaka bazında yapılmaktadır. Yetim ilaç çalışmalarının tasarımındaki zorluklar; hasta sayısının az olması, plasebo kullanımı, zihinsel engelliler ve çocuklar dahil olmak üzere savunmasız gruplarda araştırma yapılırken karşılaşılan etik sorunlar, hastalığın doğal geçmişi hakkında sınırlı bilgi, kabul edilmiş klinik etkililik sonuç ölçütlerinin olmaması ve hastalıklar için hayvan modellerinin olmamasıdır.

Genel olarak klinik geliştirme programı, pediatrik veya kanser ilaçlarının geliştirilmesi için kullanılan yaklaşımlara benzemektedir. Diğer ilaç geliştirmelerinde olduğu gibi, yetim ilaçların geliştirilmesi de aşamalı olarak ilerlemektedir. Sınırlı sayıda hasta veya sağlıklı denek üzerinde yapılan insan farmakolojisi çalışmalarında (Faz I), güvenlik ve tolere edilebilirlik test edilir ve farmakokinetik ve farmakodinamik parametre verileri oluşturulur. Bunu, terapötik doz aralığını

tanımlamayı ve hedef popülasyonda ilacın güvenlik profilini daha da karakterize etmeyi amaçlayan terapötik keşif çalışmaları (Faz II) izler. Bundan sonra, belirli dahil etme ve hariç tutma kriterlerini karşılayan hastalarla seçilen dozda ilacın etkinliğini ve güvenliğini göstermek için büyük ölçekli denemeler (Faz III) yapılacaktır. Bu, araştırma ilacına, plaseboya ve/veya araştırılan durum için belirlenmiş etkinliği olan aktif bir karşılaştırma ilacına rastgele atanan hastalarla karşılaştırmalı bir paralel grup denemesinde yapılabilir. Bu tür randomize kontrollü çalışmalar (RCT) altın standart olarak kabul edilir.

Tipik olarak, pivotal çalışmaların birincil uç noktaları, iddia edilen endikasyonu desteklemek için kullanılır ve ikincil uç noktalar, rakip ürünlerden farklılaşmaya yardımcı olur. Genel olarak, iki temel çalışmadan destekleyici kanıt ihtiyacı vardır, ancak bazı istisnai durumlarda (örneğin, büyük birçok merkezli çalışmadan elde edilen kanıt ve/veya istatistiksel olarak çok ikna edici bulgular) tek bir yeterli kanıt veren iyi kontrollü çalışma, onay için yeterli bilimsel ve yasal dayanak olabilir (“FDA 1998; CPMP/EWP/2330/99 The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products for Human Use”)

Nadir bir hastalık için onaylanmış bir ilacın yeniden kullanılması, hasta hedef popülasyonundaki sonuçlarla tamamlanması gereken farmakoloji ve güvenlik verileri için bir ön temel oluşturabilir ve ek bir yeni ilaç başvurusu yapılabilir. Yetim ilaçlar için, geliştirme aşamaları arasındaki sınırlar net olmayabilir ve bazen tipik bir klinik araştırma programı olmadan onay verilebilir. Uluslararası yönetmeliklere (“ICH E1A- The Extent Of Population Exposure To Assess Clinical Safety: For Drugs Intended For Longterm Treatment Of Non-Life-Threatening Conditions”) göre geleneksel ilaçlar için talep edilen minimum maruziyetin yetim ilaçlar için geçerli olmadığı belirtilmekle birlikte, talep edilen maruziyet de tanımlanmamıştır. Bu, bilimsel yargıya dayalı benzersiz ilaç uygulamalarının bireysel özellikleri için esneklik sağlar, ancak diğer tarafta ilaç üreticileri için onay paketi ile ne sağlanacağı konusunda belirsizliğe neden olur.

ABD'de yetim ilaçların onaylanması için belirli düzenleyici gerekliliklere ilişkin bağlayıcı politikaların olmaması, hem endüstri hem de savunuculuk grupları tarafından risk olarak algılanmaktadır. Bazen Amerika Gıda ve İlaç Kurumu tarafından Özel Protokol Değerlendirmesi (SPA) elde edilebilmesine rağmen, süreç öngörülemez ve genellikle uzundur. Klinik aşamada yetim ilaç geliştirme temel olarak bir yetim ilaç tayini (ODD – Orphan Drug Designation) ile başlar. Çoğu durumda, Avrupa İlaç Ajansı veya diğer kurumlarla protokol yardımı ile ilgili bilimsel tavsiye toplantıları yapılmaktadır. Tedavide önemli ilerlemeler sunan ilaçlar için ayrıca Amerika Gıda ve İlaç Kurumu tarafından “Öncelikli İnceleme” yöntemi uygulanabilmekte ve bu, standart inceleme süresine kıyasla yaklaşık 6 ay daha tasarruf sağlamaktadır. Benzer hükümler, Avrupa Birliği'nde ciddi, yaşamı tehdit eden veya ağır şekilde sakat bırakan hastalıklar için belirtilen ürünlerin hızlandırılmış değerlendirilmesi için de geçerlidir. (CPMP / 495/96 rev1 - Accelerated Evaluation of Products Indicated for Serious Diseases)

İlaçlar Avrupa Birliği'nde normal onay, istisnai durumlarda onay ve şartlı onay olarak üç farklı şekilde onay alabilir. İstisnai durumlarda onay, örneğin hastalığın nadir olması veya etik engellerden dolayı kapsamlı verilerin sağlanamadığı durumlarda verilebilir. Yine, Avrupa İlaç Ajansı sunulan veri seti eksik olduğunda yenilenebilir bir yıllık şartlı onay verebilir. ABD'nin aksine, küçük popülasyonlarda klinik araştırmalar için özel bir Avrupa Birliği Kılavuzu (“CHMP / EWP / 83561/2005 Guideline On Clinical Trials In Small Populations”) bulunmaktadır. Yetim ürünlerin geliştirilmesine özgü diğer ayrıntıları belirleyen başka kılavuzlar da bulunmaktadır. Bunlar; Küçük popülasyonlarda Klinik Araştırmalar Hakkında Kılavuz (CHMP / EWP / 83561/2005), Yetim tıbbi ürünler olarak atanma başvurularının formatı, içeriği ve tanımlamaların bir spondordan diğerine aktarılmasına ilişkin Kılavuz (“ENTR / 6283/00 Rev 3 Guideline on the Format and Content of Applications for Designation as Orphan Medicinal Products and on the Transfer of Designations from one sponsor to another”), Tıbbi inandırıcılığı

desteklemek için gerekli unsurlara ilişkin tavsiye ve bir yetim tayini için önemli fayda varsayımı (“EMA / COMP / 15893/2009- Recommendation on Elements required to support the medical plausibility and the assumption of significant benefit for an orphan designation”), Yetim tayini için bir koşulun yaygınlığının hesaplanması ve raporlanmasında dikkate alınacak noktalar (“EMA / COMP / 436/01 Points to consider on the estimation and reporting on the prevalence of a condition for the purpose of orphan designation”), Pediatrik kullanıma yönelik tıbbi ürünlerle ilgili Avrupa Parlamentosu ve Konsey Yönetmeliği’dir. (“EC 1901/2006 on Medicinal products for pediatric use and amending Regulation”). (Hernberg-Ståhl ve Reljanovic, 2013 s: 211)

Genel olarak tez çalışmamızda, sağlık hakkı bağlamında nadir hastalıklar ve bu hastalıkların tedavisinde kullanılan yetim ilaçların dünya genelindeki tanımları ile bu alanda yapılan epidemiyolojik çalışmalar aktarılmaya çalışılmıştır. Söz konusu yetim ilaçların temin türleri ve bu türlerin Türkiye’de ve Dünya’daki genel durumunun hukuki ve etik bakımdan karmaşık doğası gereği ulusal ve uluslararası mevzuat, uygulanan sağlık politikaları, yetim ilaca erişimde yasal düzenleme ve politikalar da inceleme konusu yapılmıştır. Bu bakımdan ülke karşılaştırmaları ile bu ilaçların ruhsatlandırılması sürecinde son derece önemli bir yere sahip olan klinik ilaç araştırmaların hukuki boyutu konularına da yer verilmiştir. Bütün bu hususlar kapsamında çalışmamızın amacı, nadir olarak adlandırılmalarının aksine görülme sıklıkları hızla artış gösteren nadir hastalıkları, insan hakkı ve özellikle sağlık hakkı bakımından ulusal ve uluslararası mevzuatları karşılaştırmalı olarak değerlendirerek bu alana disiplinler arası bir bakış açısı kazandırmaktır. Bunun yanı sıra, bu hastalıkların halk sağlığı sorunu olarak öncelikli olarak ele alınmaları gerekliliğinden dolayı, tedavi aşamasında kullanılan yetim ilaçlar üzerinde devletin yetki ve sorumluluklarının ne olması gerektiği belirlenerek Türkiye’de bu konuya ilişkin hukuki düzenleme yapma sürecine katkı sunmak birincil amaçlardandır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Tez çalışmamızda; “Avrupa İnsan Hakları Mahkemesi”, “Anayasa Mahkemesi”, “Yargıtay” ve Danıştay’ın vermiş olduğu kararlardan "endikasyon dışı ilaç kullanımı", "ilaç geri ödeme sistemi", "yetim ilaç temini", "aydınlatılmış onam" ve "aydınlatma yükümlülüğü" gibi anahtar kelimelerin aratılması sonucu edilen kararlara yer verilmiştir. Söz konusu kararların taratılmasında Sinerji Hukuk İçtihat Programı kullanılmış olup, yüksek mahkemelerin kendi sitelerinden edinilen kararlar da çalışmamız içinde sunulmuştur. Çalışma içerisinde yer verilen ulusal kararların azlığı, Türkiye’de henüz nadir hastalıklar ve yetim ilaçlara ilişkin mevzuat çalışmalarının istenilen noktaya ulaşmamasından ileri gelmektedir. Uluslararası veri tabanı araştırmasında ise, daha çok vakanın bulunduğu dolayısıyla daha çok yargıya intikal eden ihtilafın bulunduğu açıktır. Bu hususta belirtmek gerekir ki, özellikle ABD özelinde mevzuat çalışmaları 1980li yılların başında başladığından, bu ülke diğer ülkeler içinde emsal yaratacak kararları haizdir. Mevzuat ve içtihat programlarından Sinerji Hukuk İçtihat Programı, yüksek mahkemelerin internet sitelerinin verileri ve Almanya Göttingen Georg-August Üniversitesi kütüphanesindeki veri tabanları kullanılmış olup, tez başlığımız da dikkate alınarak, yetim ilaçlar ve nadir hastalıklar ile ilgili kararlar değerlendirme kapsamına alındığından çalışmamız sınırlıdır.

3. BULGULAR

Tez çalışmamızın bu bölümünde ulusal ve uluslararası mahkemelere intikal eden çeşitli kararlar değerlendirilecektir. Nadir hastalıklar ve yetim ilaçlar konusuna ilişkin hukuki ihtilaflar daha çok devletlerin bu tedavilere yönelik endikasyon dışı ilaç kullanımı ve geri ödeme sistemlerindeki sorunlardan ileri gelmektedir.

Yargıtay 10.Hukuk Dairesi 2012/ 15285 Esas, 2012 / 21976 Karar sayılı ve 15.11.2012 tarihli kararı, “*Davacı1992 yılında meme kanseri teşhisi ile tedavi görmeye başladığını, kısmen sağlığına kavuştuğuna, 2007 yılında lenf modu metastası ile karşılaştığını, tedavi gördüğünü, 2009 yılında akciğer metastası ile karşılaştığının, bu nedenle kemoterapi aldığını ancak kullandığı ilaçların tedaviye cevap vermediğini, bunun üzerine doktorunun adlı dünyada yeni kullanılan bu ilacı önerdiğini, söz konusu ilacın kalın bağırsak ve rektum kanseri dışında bedellerinin Sağlık Bakanlığınca karşılanmadığını, bunun üzerine ilacı kendi imkanlarıyla aldığını, doktor tavsiyesiyle söz konusu ilacı 24/08/2009 tarihinden itibaren kullanmaya başladığını, 12 seans kullandığını ve hastalığın vücudundan tamamen kaybolduğunu, bu ilaç için toplam 27.800,00 TL. ödeme yaptığını, ilaç eczacılık genel müdürlüğü standart ilaç prosedürü uygulanmadığı, gerekçesiyle söz konusu ilacın kullanılmasına yönelik talebini red ettiğini, Sağlık Bakanlığına yaptığı başvuru neticesinde ilgili genel müdürlüğün inceleme neticesinde hastalığın şifa ile sonuçlanması üzerine 12/05/2010 tarihli yazı ile bu ilacın tarafınca kullanılmasına izin verdiğini, o günden sonra kullandığı” “ilaçlarının bedelinin SGK tarafından karşılandığını, dava konusu meblağın bu izin öncesi kullandığı 12 kutu ilacın bedeline yönelik olduğunu, ilaç bedeli olan 28.205,00 TL.nin tahsilini talep etmiştir.”*

“Davalı kurum vekili cevap dilekçesinde, dava konusu ilaç bedellerinin davacının hastalığı için hekimin uygun gördüğü, ancak Sağlık Bakanlığı tarafından ilacın endikasyon dışı kullanımı için izin verilmediği döneme ait olduğundan Sağlık Bakanlığında görüş istendiğini, alınan 15/10/2010 tarih ve 70106 sayılı yazı ile ilacın kullanımının uygun görüldüğünün hastanın doktoruna bildirildiğini, 25/03/2010 tarih ve 27532 sayılı resmi gazetede yayımlanan 2010 yılı SGK sağlık uygulama tebliği ile kurumca finansmanı sağlanan sağlık hizmetlerinin usul ve esaslarının belirlendiğini, buna göre bir ilacın Sağlık Bakanlığı tarafından izin verilmedikçe endikasyon dışı olarak tedavide kullanılması halinde bedelinin kurumca ödenmesinin mümkün olmadığını belirterek davanın reddine talep etmiştir.”

“Yapılan ilk derece mahkemesi yargılaması sonucunda davacıya meme kanseri teşhisi konulduğu, hastalığın tedavisinde adlı ilacın kullanıldığı, söz konusu tedaviden olumlu sonuç aldığı, davacının doktorunun Şubat 2010 tarihinde ilaç ve eczacılık genel müdürlüğüne ilacın kullanımı için talepte bulunduğu ancak genel müdürlüğün standart tedavi seçenekleri tüketilmediğinden söz konusu ilacın kullanımını uygun görülmediği ancak Mayıs 2010 tarihinde söz konusu ilacın kullanımına onay verdiği, söz konusu ilacın kullanımından olumlu sonuç alması hususunda gözönüne alınarak, dosyamızda mevcut 10/01/2012 tarihli onkoloji uzmanı raporu ile 11/10/2011 tarihli hesap raporu mahkememizce uygun görülerek davacının davasının kabulü cihetine gidilmiştir.” şeklinde olup, davanın kabul edilmesine karar veren ilk derece mahkemesi kararının onanmasına karar vermiştir.

Aynı Dairenin 2018/103 Esas, 2019/98 Karar sayılı ve 15.01.2019 tarihli kararı ise, *“Velayet altında bulunan davacıya “Duchenne Muskuler Distrofi” (Kas Erimesi) teşhisi konulduğu, uzman hekim tarafından “Ataluren” etken maddeli adlı ilacın reçete edilmiş ise de bu ilacın etkinlik ve güvenlik açısından yapılmış olan klinik çalışmaları henüz yeterli düzeye ulaşmamış olduğu, Sağlık Bakanlığınca kullanımı uygun bulunmadığından Kurumca karşılanmamıştır. Davacı tarafından İdare Mahkemesinde “Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu” aleyhine açılan davada,*

davacının tedavisinde kullanılması planlanan etken maddeli ilacın endikasyon dışı kullanımına onay verilmemesine ilişkin Kurum işleminde hukuka uygunluk bulunmadığına karar verilmiş, bu karar Danıştay 15. Dairenin 4.5.2016 tarih, 2016/2671-3165 sayılı ilamı ile onanmıştır. Bu karar sonucunda, “Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu” tarafından ilaç kullanım izni ve onayı verilmiştir. Ataluren etken maddesi içeren “Translanra” isimli ilacın Yurt Dışı İlaç Fiyat Listesine (Ek-4/C) eklendiği anlaşılmaktadır.... Öncelikle söz konusu ilacın kullanım usul ve esaslarının nasıl belirlendiğinin tespiti gerekmektedir. Akabinde, davacıya reçete edilen ilacın idare tarafından listeye alındığı anlaşılmakta ise de, hastanın bir üniversite araştırma hastanesi ilgili Ana Bilim Dalı Başkanlığına sevki ile hastanın mevcut durumu, bu ilaçtan ne derece faydalanabileceğine dair heyet raporu alınmadan karar verilmiş olması, usul ve yasaya aykırı olup, bozma nedenidir.” şeklinde olup, Yargıtay reçete edilen ilacın Yurt Dışı İlaç Fiyat Listesine dahil edilmiş olmasına karşın, hastanın söz konusu ilaçtan ne derece faydalanabileceğine dair heyet raporu olmaksızın karar verilmiş olmasının usul ve yasaya aykırı olduğunu belirterek bozulmasına karar vermiştir.

Yenidoğan Tarama Programı çerçevesinde topuk kanı alınması gereken yenidoğanların ebeveynlerinin bu işleme rıza göstermemelerine ilişkin Anayasa Mahkemesi kararı da tez çalışmamız ile doğrudan ilgili olması dolayısıyla incelenmeye değerdir. Anayasa Mahkemesi 2014/4077 Başvuru numaralı ve 29.06.2016 Karar tarihli kararında başvuru, “*velayet altında bulunan başvurucuya çocukluk dönemi aşularının uygulanması ve topuk kanı alınması ebeveyn tarafından kabul edilmediği hâlde bu hususta mahkemece sağlık tedbiri uygulanmasına karar verilmesi nedeniyle maddi ve manevi varlığın korunması ve geliştirilmesi hakkının ihlal edildiği iddiasına ilişkindir.*” Mahkeme bu başvuru sonucunda “*Zorunlu topuk kanı uygulaması açısından Anayasa'nın 17. maddesinde güvence altına alınan maddi ve manevi varlığın korunması ve geliştirilmesi hakkının ihlal edilmediğine*” karar vermiştir.

“Ankara Bölge İdare Mahkemesi 12. İdari Dava Dairesi 2018/1511 Esas, 2018/1430 Karar sayılı ve 08.11.2018 tarihli kararı”, “İdare mahkemesince, davaya konu ilacın hastaya 17.02.2016, 29.04.2016, 23.05.2016, 16.06.2016 tarihlerinde reçete edilmesi üzerine kendisi tarafından ücreti karşılanmak suretiyle kullandırıldığı, söz konusu reçete ve fatura tarihlerinin Sağlık Uygulama Genel Tebliği'nin Hastanelerce Temini Zorunlu Kemoterapi İlaçları Listesinde Tanımlı İlaçlar hanesine eklenmesinden önceki tarihlere ait olduğu, bedelinin ödenmesi yönündeki başvurusunun reddedilmesi işleminde hukuka aykırılık bulunmadığı gerekçesi ile davanın reddi yolunda karar verilmiştir.”

“Davacının tedavisini takip eden doktor tarafından söz konusu hastalığın tedavisinde isimli ilacın kullanılmasının gerektiğinin belirtildiği, kanser hastalığının hızla yayıldığı, tedavide normal prosedürün takip edilmesi halinde şu an talep edilen tedavi sürecine ulaşamayacağı tedavi sürecinde yol haritasının tedaviyi takip eden doktorun takdirinde olduğu dolayısıyla görüşünün hasta için önem arz ettiği normal tedavi sürecinde geçen zaman kaybının hasta yönünden hayatını kaybetme gibi telafisi imkansız sonuçlar doğurabileceği, 29.08.2016 tarihinde yapılan değişiklik ile 30.08.2016 tarihinden itibaren "Hastanelerce Temini Zorunlu Kemoterapi İlaçları Listesinde Tanımlı İlaçlar" hanesine eklenmiş olması nedeniyle aynı tedavi sürecindeki hastaların bir kısmına ödeme yapılıp bir kısmına yapılmamasının eşitlik ilkesini de zedeleyeceği hususları dikkate alındığında uygulanmasında yasal bir engel bulunmayan ilacın kullanımı sonrasında bedelinin ödenmesi yönündeki başvurusunun reddedilmesi işleminde hukuka uyarlılık bulunmadığı sonuç ve kanaatine varılmıştır.” şeklinde olup, istinaf isteminin kabulü ile ilk derece mahkemesince verilen kararın kaldırılmasına karar verilmiştir.

4. TARTIŞMA

Bu bölümde, tez çalışmamızda yer verilen mahkeme kararları gerek ulusal gerekse de uluslararası mevzuat bakımından değerlendirilecektir. Nadir hastalıklar özelinde önleyici tedbirlerin yeri büyüktür, çünkü ülke içinde belirli tanı ve tedavi yöntemleri olmadığı gibi, olan ülkelerdeki tedavi erişimleri de sınırlı yaş gruplarını kapsamaktadır. Bu nedenle belirli hastalıkları doğmadan önce veya yeni doğanlarda birtakım uygulamalarla tespit etmek, tedavi için de süre kazandıracaktır. Bu nedenle Anayasa Mahkemesi'ne taşınan 2014/4077 Başvuru numaralı dosya incelenmeye değerdir. Topuk kanı testi uygulamasına rıza göstermeyen hasta yakınlarının anayasa mahkemesi başvurusunda, iki ayrı tıbbi müdahale için mahkemece iki ayrı sonuç hükmedilmiştir. Bu bölümde ihtilaf konularından topuk kanı testi değerlendirilecek, aşuya ise tez konusu kapsamı dışında olmasından dolayı tartışma bölümünde yer verilmeyecektir. Tıbbi müdahalenin hukuken geçerli olabilmesinde, Anayasa'nın ve Avrupa İnsan Hakları Sözleşmesi'nin ilgili maddeleri uygulama alanı bulmaktadır. Anayasa'nın "*Kişinin dokunulmazlığı, maddi ve manevi varlığı*" başlıklı 17. Maddesi, "*Tıbbi zorunluluklar ve kanunda yazılı haller dışında, kişinin vücut bütünlüğüne dokunulamaz; rızası olmadan bilimsel ve tıbbi deneylere tabi tutulamaz.*" Hükmüne amir iken, Avrupa İnsan Hakları Sözleşmesi'nin, "*Özel ve aile hayatına saygı hakkı*" başlıklı 8. Maddesi "*Herkes özel ve aile hayatına, konutuna ve yazışmasına saygı gösterilmesi hakkına sahiptir.*" şeklindedir. Her iki mevzuat ile kişinin maddi ve manevi bütünlüğü güvence altına alınmaktadır. Ancak Anayasa'nın ilgili maddesinde bu güvenceye istisnai haller öngörülmüştür. Bir başka deyişle, "*kişinin rızası aranmaksızın vücut bütünlüğüne müdahalede bulunabileceği haller*" kanunla düzenlenebilir. Ancak bu haller Anayasa'nın *Temel hak ve hürriyetlerin sınırlanması* başlıklı 13. Maddesine aykırı olamaz. Bu madde, "*Temel hak ve hürriyetler, özlerine dokunulmaksızın yalnızca Anayasanın ilgili maddelerinde belirtilen sebeplere bağlı olarak ve ancak kanunla sınırlanabilir. Bu sınırlamalar, Anayasanın sözüne ve ruhuna, demokratik toplum düzeninin ve lâik Cumhuriyetin gereklerine ve ölçülülük ilkesine aykırı olamaz.*" şeklinde olup, sınırlandırmaların da sınırları belirlenmiştir. Dolayısıyla Sağlık Hukuku alanında

önemli bir yere sahip olan tıbbi müdahale kavramının rıza ile bağıntısının genel hukuki çerçevesi bu maddeler ile ifade edilmiştir.

Anayasa Mahkemesi somut olayda topuk kanı uygulamasına ilişkin esas ve usulleri düzenleyen genelgeler ile birlikte iki ayrı kanunu hukuki dayanak olarak belirlemiştir. Bunlar “1593 sayılı Umumi Hıfzıssıha Kanunu”ndaki idarenin genel yetkisi ile “3359 sayılı Sağlık Hizmetleri Temel Kanunu”ndaki “*Engelli çocuk doğumlarının önlenmesi için, gebelik öncesi ve gebelik döneminde tıbbi ve eğitsel çalışmalar yapılır. Yeni doğan bebeklerin metabolizma hastalıkları için gerekli olan testlerden geçirilerek risk taşıyanların belirlenmesine ilişkin tedbirler alınır.*” Hükmünü içerir maddesidir. Her ne kadar ihtilaf konusu mahkemece meşru temellere dayandırılrsa da, bireysel yarar ile kamu yararı arasında adil bir dengenin kurulup kurulmadığı da incelenmiştir. Yapılan incelemede, Yenidoğan Tarama Programı uyarınca “topuk kanı alınması işleminde kamunun sağlığına ilişkin mevcut yarar karşısında, söz konusu işlemin başvurusunun sağlığı açısından olumsuz bir etki getirmediğine” kanaat getirilmiştir. Bu sebeplerle mahkeme, zorunlu topuk kanı uygulaması bağlamında başvurusunun Anayasa’nın 17. maddesinde güvence altına alınan “maddi ve manevi varlığın korunması ve geliştirilmesi hakkının ihlal edilmediğine” karar vermiştir.

Nadir hastalıkların tedavisinde kullanılan endikasyon dışı ilaç kullanımında ilaç bedellerinin geri ödenmesine ilişkin Yargıtay 10. Dairesi’nin iki farklı kararı bulunmaktadır. Bu kararlardan birinde mevcut tedavi yöntemlerinin kullanılmadan endikasyon dışı ilaç kullanımına başvurulduğu ancak tedaviden olumlu sonuç alındığı gerekçesiyle geri ödemeye hükmedilmiştir. Diğer kararda ise söz konusu endikasyon dışı ilacın yetkili kurum tarafından Yurt Dışı İlaç Fiyat Listesine dahil edilmiş olmasına karşın, hastanın söz konusu ilaçtan ne derece faydalanabileceğine dair heyet raporu olmaksızın karar verilmiş olmasının usul ve yasaya aykırı olduğunu belirterek bozulmasına karar vermiştir. Bu hususta belirtmek gerekir ki, hekimin tedavi seçme özgürlüğü kapsamında ilaçları ruhsatlarında belirtilen endikasyonları

çerçevesinde yazma mecburiyetleri bulunmamaktadır. Bu ilacın yazılıp kullanılması sonucu zarar oluşması durumunda hekim sorumluluğuna gidilebilmekle birlikte, tıp bilimindeki ilerlemeleri takip etmekle yükümlü olan hekimin, endikasyon dışı kullanımı tıp bilimi tarafından kabul edilmiş bir ilacı hastasına önermesiyle ve gerekli aydınlatma yükümlülüğünü yerine getirmesiyle sorumluluğu ortadan kalkmaktadır. Kaldı ki, tıp camiasında endikasyon dışı kullanımı ve etkisi kabul görmüş ilacı hastasına önermekten kaçınan ve zarara uğramasına neden olan hekimin özen yükümlülüğünün ihlali kapsamında sorumluluğu doğabilmektedir. (Gülhan, 2019, s. 254)

Uluslararası platformda da nadir hastalıkların tedavisinde kullanılan yetim ilaçlara erişimde büyük sıkıntılar yaşandığını gözlemlemekteyiz. Çalışmamızın nadir hastalıklara ilişkin toplumsal farkındalık oluşturulması kısmında yer verdiğimiz genetik nedenli nadir hastalıkla doğan bir bebeğin, İngiltere’de hastalığına ilişkin tedavinin bulunmaması nedeniyle yaşam destek ünitesinin kapatılmasına karar verilmesi süreci irdelenmeye değerdir. Ailesi, ABD’de belli bir yaşa kadar uygulanan deneysel tedavi yönteminden faydalanmak üzere önce İngiltere mahkemesine, red kararından sonra ise Avrupa İnsan Hakları Mahkemesi’ne başvurmuşlardır. Ancak bu çabaları da olumsuz sonuçlanmıştır. Bu trajik örnekte de görüldüğü üzere, bir ülkede gelişmiş bir merkez bulunmaktayken, başka bir ülke aynı konuda hasta eksikliğine veya başka teknik hususlara bağlı yetersiz kalabilmektedir. Bazı durumlarda ise tanı koyup tedavi edecek hekim, hastanın kendi ülkesinde değil başka bir ülkede bulunmaktadır. Bunun sonucunda hasta bakımından mağduriyet çoğalmakla birlikte tedaviye yönelik bilgi ve tecrübeler de başka ülkelere aktarılamamaktadır. Gülhan’a göre bu noktada “hastaların başka bir ülkede de olsa mevcut en iyi tedaviye ulaşabilme hakkı ile bütün merkezleri aynı ya da benzer standartlara ulaştırma gerekliliği hususları” son derece önemlidir. (Gülhan,2017,s. 1302) Çünkü bu iki nokta nadir hastalıkların tedavisi konusunda kilit faktörlerdir ve devlet politikalarında bu iki hususun önceliklendirilmesi gerekmektedir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda, öncelikle nadir hastalıklara ilişkin kavramsal bilgilere yer verilmiş olup sonrasında bu hastalıkların tedavisinde kullanılan yetim ilaçlara ilişkin devlet politikaları ve mevzuat incelemesi yapılmıştır. Tez kapsamında bu konuya ilişkin önemli gelişmelere öncelik verildiğinden tüm ülkeler değil, kanun çıkarmada ilk adımı atan Amerika Birleşik Devletleri, Avrupa Referans Ağları'nı kurarak bu konuya katkı koyan Avrupa Birliği ve geçmişten günümüze sağlık politikaları kapsamında Türkiye incelemeye alınmıştır. Son bölümde ise, klinik araştırmalara yönelik olarak hem temel teknik bilgiler hem de araştırmaların usulüne dair hukuki çerçeve aktarılmaya çalışılmıştır.

Nadir hastalıkların %80'inin genetik bir bileşenin olduğu ortaya koyulmuştur. Bu bakımdan bu hastalıkların ortaya çıkmasındaki akraba evliliklerinin etkisi çok büyüktür. Bu hususla ilgili Türkiye genelinde devlet kurumları tarafından istatistiksel birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların sonucunda Türkiye'nin neredeyse %25 oranındaki nüfusunun akraba evliliği yaptığı tespit edilmiştir. Bu bakımdan Türkiye'nin nüfusunda kalıtsal hastalık sıklığı genel popülasyon için belirlenen değerlerden daha yüksektir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, Türkiye'de akraba evliliklerinin fazla olması nadir hastalıklarının prevalansını da yükseltmektedir. Bu doğrultuda tespit çalışmaları ile birlikte önleyici tedbirlerin alınması zorunluluğu doğmaktadır.

Nadir bir hastalık hakkında bilgi edinmenin en önemli adımı, hastalığın yaygınlığının ve prevalans değerinin bilinmesinden geçmektedir. Bu bakımından, nadir hastalıkların tanınırlığını arttırmak, sağlık sistemleri içerisinde doğru kod ile takip edilebilir duruma getirmek bu hastalıklarla mücadelede anahtar bir rol oynamaktadır. Orphanet nadir hastalık için tahmini Avrupa prevalans değerlerini

içerir bir rapor yayınlamıştır. Bu liste, Ulusal Sağlık Enstitüsü tarafından yayınlanan nadir hastalıklar listesi ile benzer demografik ve yaşam koşulları yönünden paralellik göstermektedir.

Bu hastalıklar ile ilgili farkındalık düzeyinin yükselmesiyle birlikte faydalı çalışmalar yürütmek üzere ulusal ve uluslararası örgütler kurulmuştur. Bu örgütler, çalışmamızın ilgili kısmında bahsedildiği üzere ülkeden ülkeye değişiklik göstermekle birlikte genellikle araştırmacılar, hastalar, kamu kurumları ve bazı ilaç şirketlerinin önderliğinde kurulmuşlardır. NORD (“The National Organisation of Rare Disorders”) ve EURODIS (“The European Organization for Rare Diseases”) bu kuruluşların başında gelmektedir.

Geçmişten günümüze gelişmekte olan teknoloji ile birlikte bu hastalıkların erken teşhis ve tedavi olanakları çoğalmaktadır. Bunun sonucunda ise bu hastalık grubuna bağlı bebek veya çocuk ölüm/sakatlık oranları azalmaktadır. Tarama programlarının yaygınlaştırılması, teşhis yöntemlerinin geliştirilmesi, sınıflandırılma sisteminin uluslararası düzeyde kullanılabilir hale getirilmesi, sağlık çalışanlarının farkındalığının artırılması ve tedavi yöntemlerinin ulaşılabilir hale getirilmesi, bu hastalıklarla mücadelede oldukça önemlidir. Nadir hastalıkların sınıflanması ve kodlanması, tanı ve tedavide çok büyük zorluklar yaşanan bu hastalık ile ilgili ortak bir dilin oluşturulması ve sağlık politikalarının bakımından gerçekçi verilere ulaşılmasına imkan tanımaktadır.

Sonuç olarak, çalışmamızda multidisipliner bir bakış açısıyla bu hastalıkların teşhis ve tedavisinde devletlerin uyguladığı politikalar ve hukuki düzenlemeler karşılaştırılmalı bir şekilde irdelenmiştir. Bu adımların yürütülmesi ve uygulamada ne şekilde geçerlilik kazanacağını zaman belirleyecektir. Bu hastalıkların tanı ve tedavi aşamalarında devletlerin ortak bir şekilde yararlanabileceği bilgi ve tecrübe

havuzunun oluşturulması son derece önemlidir, çünkü erken teşhis erken tedavi demektir, erken tedavi ise bu hastalıktan müzdarip bireyler için umut ışığı demektir. Sağlık hakkı bağlamında ise, bireylerin tedaviye erişim hakkı devletlerin öncelikli politikalarında yerini almalıdır. Son zamanlarda basına yansıyan haberlerden de görüldüğü üzere, bu tedavilerin son derece masraflı olması ve deneysel olan bu tedavilerin belli bir yaşa kadar mümkün olması, belirtilen hakkın uygulamada ivedilikle geçerlilik kazanması için yeterli sebeplere sahiptir. Günümüzde önleyici tedbirlerin yetersizliğinden hastalıkların tanımı “nadir” olmaktan çıkmıştır, ancak ilaçlar hala yetimdir. Bu konunun özel bir mevzuata kavuşturularak uygulamaya konulması bir zorunluluk halini almıştır. Devletlerin beden ve ruh sağlığı içinde bireylerin hayatını sürdürmelerini sağlama yükümlülüğü kapsamında, tıp biliminin gerektirdiği evrensellik ilkesi içerisinde gerekirse diğer devletlerle koordine bir şekilde çalışarak nadir hastalıklara ilişkin tedavilere erişim hakkını bireylere sunmalıdır.

ÖZET

Sağlık Hakkı Bağlamında Nadir Hastalıklar ve Bu Hastalıkların Tedavisinde Kullanılan Yetim İlaçlara Erişimin Ulusal ve Uluslararası Hukuki Düzenlemeler Açısından Değerlendirilmesi

Toplumda görülme sıklığı 1/2000'den az olan hastalıklar "Nadir Hastalıklar" olarak tanımlanmaktadır. Nadir hastalıkların tedavisi kapsamında geliştirilen, maliyetinin oldukça yüksek olduğu ve satış rakamlarıyla karşılanamayacak olan tıbbi ürünlere de "Yetim İlaç" denilmektedir. Nadir hastalıkların büyük bir çoğunluğu genetik nedenlere bağlı olup, akraba evlilikleri genetik kökenli olan bu hastalıkların ortaya çıkmasında büyük bir rol oynamaktadır.

Nadir hastalıklara sahip olan bireylerin sağlık hakkı kapsamında yararlanacakları sağlık hizmetleri, tanı ve tedavi merkezlerine erişim ile ilaçlara ulaşma haklarını kapsamaktadır. Bu nedenle nadir hastalığa sahip olan bireylerin tedaviden ve bilimsel gelişmelerden uzak bırakılmaları düşünülemez. Ancak tedavilerin çok pahalı olması, bilgi birikimi ve ilgili uzman hekim sayısının az olması gibi sorunlar hastalıkların teşhis edilmesini zorlaştırdığından tedavilere geç başlanmakta, ilaç bulunamamakta ve sağlık hizmetlerinin finansmanında sıkıntılar yaşanmaktadır. Türkiye'de nadir hastalıklar ve yetim ilaçlar ile doğrudan bağlantılı ve tanımların geçtiği bir hukuki düzenleme mevcut olmadığından hasta bireyin ve yakınlarının sağlık hakkına erişiminde çok büyük problemler ortaya çıkmaktadır.

Bu çalışmada, Türkiye'de ve Dünya'da nadir hastalıklar ve yetim ilaçlar hakkında uygulanan politikalar, çıkarılan hukuki düzenlemeler ile yetim ilaçların temin türleri ve piyasaya sürülmesinde birincil önemi haiz klinik ilaç araştırmalarının hukuki boyutu incelenecektir. Çıkarılacak hukuki düzenlemeler sayesinde hem yetim ilaç süreçlerindeki sıkıntılar hem de nadir hastalıkların tedavisinde karşılaşılan sorunlar ortadan kaldırılabilecektir.

Anahtar Kelimeler: klinik ilaç araştırmaları, nadir hastalık, ulusal ve uluslararası hukuki düzenlemeler, yetim ilaç.

SUMMARY

Evaluating Rare Diseases and Access to Orphan Drugs in Terms of National and International Legal Regulations in the Context of Right to Health

Diseases with a prevalence of less than 1/2000 in the community are defined as “Rare Diseases”. A drug which is used for the treatment of rare disease, price of which is quite high and cannot be met by sales figures is called “Orphan Drug”. A large number of rare diseases are due to genetic causes, therefore consanguineous marriage plays a major role in the emergence of these diseases.

The individuals with rare diseases are entitled to so-called health right which includes the right to a diagnosis and the right to access to treatment centers and drugs. Hence, it is vital for these patients to be able to access treatment. However, the treatment is very expensive, due to the lack of knowledge and the number of specialist physicians. It is also difficult to diagnose these diseases. In Turkey there is no identifications and legal arrangements in connection with rare diseases and orphan drug, and this cause a very big problem within the health right of individual patients and their relatives.

In this study, Turkey's and the world's general policy on rare diseases and orphan drugs, legal regulations, supply types, the role of clinical drug trials on the placing on the market's legal dimension are examined. Enacting necessary legislation and creating the inclusive legal framework would eliminate those problems which occurs in process and rare disease treatments.

Keywords: clinical drug trial, national and international legal regulations, orphan drug, rare disease.

KAYNAKLAR

- ABAITUA-BORDA I, ALONSO V, JANOS S, POLLAN M, POSADA DE LA PAZ M, VİLLAVERDE-HUESO A, ZURRIAGA O (2010). Rare Diseases Epidemiology Research, *Rare Diseases Epidemiology*, 17-41.
- AKOVA M (2008). İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim (Compassionate Use), *IKU* sayı 20, 19-24.
- ALTUNKAŞ A, TACİR H (2013). I. Ulusal Sağlık Hukuku “Klinik Araştırmalar ve İlaç Hukuku” Sempozyumu 1. Baskı, 10-243.
- AYME S, RODWELL C (2015). *Rare Disease Policies to improve Care for Patients in Europe*, **1852**(10): 2329-2335.
- BARRERA L, GALINDO G (2010). Ethical Aspects on Rare Diseases, *Rare Diseases Epidemiology*, **23**(4): 493-515.
- BAUER, L (2017). *Accomplishments and Challenges in Rare Disease Drug Development*, *Translational Science of Rare Diseases* 2 175-194.
- BÜKEN N, HAYIRLIDAĞ M, KÖKEN A (2018). Sağlık Hakkı Bağlamında Nadir Hastalıklar ve Yetim İlaçlar, *Türkiye Klinikleri J Med Ethics Law Hist-Special Topics*, **4**(1):91-8.
- BÜYÜKTANIR B, KARAOSMANOĞLU D (2017). *Endikasyon Dışı (Off-Label) İlaç Kullanımından Doğan Zararlardan İlaç Üreticisinin ve Hekimin Hukuki Sorumluluğu*, *İnönü Üniversitesi Hukuk Fakültesi Dergisi* **8**(1): 153-198.
- CAMPILLO-ARTERO, O (2016). Sustainability of the Health System: Beyond Cost-Effectiveness Analyses **69**(9):878-881.
- CANATAN, D (2010). Talasemi ve Hemoglobinopatilerin Dünya’da ve Türkiye’de Durumu. *Türkiye Klinikleri J Hem Onc-Special Topics* **3**(1):1-4.
- ÇOLAK M (2019). Nadir Hastalıklar Epidemiyolojisi, Tüm Yönleriyle Nadir Hastalıklar, 9-33.
- DUMANCI G (2020). İnsan Konulu Klinik Araştırmalar ve Hukuki Boyutu, 9-130.
- DUPONT A, PHİLİPPE B.(2010) *British Journal of Clinical Pharmacology Access to orphan drugs despite poor quality of clinical evidence* **71**(4):488-496.
- FAURISSON F, KOLE A (2010). Rare Diseases Social Epidemiology: Analysis of Inequalities, *Rare Diseases Epidemiology*, 223-251.

- GAMMIE T, LU C, ZAHEER UD-DİN BABAR (2015) Access to Orphan Drugs: A Comprehensive Review of Legislations, Regulations and Policies in 35 Countries 1-24.
- GROFT S, POSADA DE LA PAZ M (2010). Rare Diseases - Avoiding Misperceptions and Establishing Realities: The Need For Reliable Epidemiological Data, *Rare Diseases Epidemiology*, 3-17.
- GÜLHAN Y (2019). Nadir Hastalıkların Hukuki Boyutu, *Tüm Yönleriyle Nadir Hastalıklar*, 249-259.
- GÜLHAN, İ (2017). Nadir Hastalıklar ve Avrupa Birliği Sağlık Politikasında Derinleşme: Avrupa Referans Ağları, 1287-1306.
- GÜNEŞ C (2019). Çocuklarda En Sık Görülen Nadir Hastalıklar, *Tüm Yönleriyle Nadir Hastalıklar*, 73-82.
- HERNBERG-STÄHL E, RELJANOVIĆ m (2013). Orphan Drugs Understanding The Rare Disease Market and Its Dynamics, 1-280.
- İÇKE S, GENÇ E (2017) Topuk Kanı Örneği ile Yapılan Ulusal Yenidoğan Tarama Testleri ve Önemi, *The Journal of Pediatric Research*, **4**:186-190.
- İNCE Ö (2019). Türkiye'deki Sağlık Politikalarında Nadir Hastalıklar, *Tüm Yönleriyle Nadir Hastalıklar*, 151-166.
- LLINARES J (2010). A Regulatory Overview About Rare Diseases, *Rare Diseases Epidemiology*, 193-211.
- MOLINER A (2010). Creating a European Union Framework for Actions in the Field of Rare Diseases, *Rare Diseases Epidemiology*, 457-475.
- OMIM,2020 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>
- ÖRS Y, BÜKEN N (1998) Tıbbi Etik Sorun Kümeleri, 3. Tıbbi Etik Sempozyumu Bildirileri, *Biyoetik Derneği Yayınları* 3, 3-8.
- ÖZBEK H (2013). Endikasyon Dışı İlaç Kullanımı ve İnsani Amaçlı İlaça Erişim Programı, *Sağlık Düşüncesi ve Tıp Kültürü Dergisi*, 26, 60-61.
- PAK M (2019). Nadir Bir Hastalıkla Yaşamak: Güçlükler ve Başa Çıkma Becerileri, *Tüm Yönleriyle Nadir Hastalıklar*, 185-194.
- PETEK, H (2009). İlaç Üreticisinin Hukuki Sorumluluğu, 1. Baskı, Yetkin Yayınevi, Ankara.
- SOYER T (2019). Nadir Hastalıklarda Sınıflama ve Kodlama Sistemleri, *Tüm Yönleriyle Nadir Hastalıklar*, 85-90.

TARIM M (2019). Nadir Hastalıklarda Maliyet Etkililik, Tüm Yönleriyle Nadir Hastalıklar, 297-309.

YÜCEL O (2019). Nadir Hastalıkların Kavramsal Çerçevesi, Tüm Yönleriyle Nadir Hastalıklar, 1-9.

