



## UZM. ECZ. BURCUM UZUNOĞLU

İVEK YETİM İLAÇ VE NADİR HASTALIKLAR ÇALIŞMA GRUBU BAŞKANI



# NADİR HASTALIK SAĞLIK POLİTİKASI OLUŞTURMADA ARAŞTIRMANIN ÖNEMİ

*Nadir hastalıklar genellikle birden fazla sistemi etkileyen, 6000'den fazla hastalığı içeren, genel nüfusa oranla az sayıda insanda görülen, genellikle morbidite ve mortalitesi yüksek ve kişinin ve ailesinin yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen kronik hastalıklar olarak tanımlanmaktadır.<sup>1</sup>*

*Amerika Birleşik Devletleri'nde 200.000, Avusturalya ve Avrupa Birliği Ülkeleri'nde 2.000, Japonya'da ise 50.000'den az sayıda kişiyi etkileyen hastalıklar nadir hastalık olarak tanımlanmaktadır.<sup>2,3,4</sup> Avrupa Birliği Ülkeleri 2000'de 1 kişide görülen hastalıklar nadir hastalık, 50.000 kişiden 1'inde görülen hastalıklar için ise "ultra nadir hastalık" tanımlamasını da kullanmaktadır.<sup>5</sup> Ülkemizde nadir hastalıklarla ilgili resmi olarak kabul edilen bir tanımlama olmamakla birlikte Avrupa Birliği'nin kabul etmiş olduğu nadir hastalık tanımı dikkate alınmaktadır.*

Nadir hastalıkların erken tanısı hastaların tedaviye erken erişimi açısından oldukça önemlidir. Bu sebeple dünyada birçok ülke yenidoğan tarama programlarında nadir hastalıkları taramakta ve taranan hastalıkların sayısı yıllar içinde artmaktadır. Ülkemizde 2021 yılı itibarı ile yenidoğan tarama programı kapsamında konjenital hipotiroidi, konjenital adrenal hiperplazi, kistik fibrozis, fenilketonüri, biyotidinaz eksikliği ve SMA hastalıkları bulunmaktadır ve işitme testi yapılmaktadır. Çoğu Avrupa ülkesi ve

ABD eyaletleri ile kıyasladığımızda ülkemizde taranan hastalık sayısının artırılmasına ihtiyaç vardır. Bütün dünyada nadir hastalıkları tanımlamak ve takibini daha iyi yapmak için araştırmalar yapılmakta ve her geçen gün nadir hastalıkların tedavisi için yeni ilaçlar piyasaya çıkmaktadır. 2013 yılı itibarıyla ABD'de 200'den fazla nadir hastalık için yaklaşık 400 ve Avrupa'da da 45 hastalık için yaklaşık 70 ilaç onay almıştır.<sup>6</sup> Bunların büyük çoğunluğu biyoteknolojik ve inovatif ürünlerdir. 2020 itibarı ile Amerika Birleşik Devletleri'nde 450'den fazla gen tedavisi klinik çalışması bulunmaktadır. Önümüzdeki 5 yıl içerisinde 20 gen tedavisinin ruhsatlandırma onayı alacağı öngörülmektedir.

Nadir hastalıkların yaklaşık %80'i genetik nedenlere bağlı gelişmektedir.<sup>7</sup> Bu durum son yıllarda ebeveyn taraması ve preimplantasyon genetik tanı ile hastalığın daha ortaya çıkmadan önüne geçme politikalarını gündeme getirmiştir. Özellikle tedavisi olmayan, yüksek morbiditeli veya yüksek tedavi maliyeti olan hastalıkların ebeveynlerde taranması ve ebeveynlerin sağlıklı bebekler dünyaya getirmesi için preimplantasyon genetik uygulamaları ülkelerce benimsenmiş, maliyet-etkinliği konusunda olumlu sonuçları olduğu bildirilmiştir.

TÜSEB 2018 yılı "Tarama Programları ve Genişletme Modeli Raporları"nda genişletilmiş yenidoğan tarama sistemi için biyobanka, referans laboratuvar ve biyoinformatik ağ kurulması ve

Genişletilmiş Evlilik Öncesi Tarama Paneli ile Talasemi ve SMA eradikasyonu hedeflenmiştir. 8 TÜSEB'in Stratejik Ar-Ge ve İş birliği Projeleri kapsamında 2022'ye kadar açtığı çağrılar; kronik hastalıklar, kanser ve nadir hastalıklar ile ilgili olup, 3 yıllık (2020-2023) bütçesi için 600 Milyon TL onaylanmıştır. Bireysel ve Dönüşümsel Tıp Alanı Uygulamalı Projesi için 8 Temmuz 2019'da TÜSEB tarafından çağrı açılmıştır ve ilgili çağrıya 20.000 hasta başvuru yapmıştır.<sup>9</sup> Başvurulara esasen farklı 104 hastalık kategorize edilerek, kronik hastalıklar, nadir hastalıklar, kanser olmak üzere hastalıklar üç gruba ayrılmıştır. Türkiye'de rastlanan 55 nadir hastalık ile nadir görülen doğumsal metabolik hastalıklar, endokrin hastalıklar ve yine nadir görülen çocukluk çağı tümörleri bu çağrı kapsamına dahil edilmiştir. İlk nadir hastalık metabolizmasının taranmasına Duchenne Musküler Distrofi (DMD) hastalığı ile başlanmıştır.

Ülkemizde, 2017 yılında SMA hastalığı için gerçek anlamda ilk ilaç olan Nusinersen Sodyum etken maddeli Spinraza TİTCK ve SGK tarafından onay almıştır. Eş zamanlı Türkiye kendi kriterlerini oluşturmak ve etkinliğini araştırmak için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Klinik Araştırmalar Dairesi Başkanlığının desteği ile TR-SMA-01 araştırma kodlu "Nusinersen Sodyum ile Türkiye'de Spinal Musküler Atrofi Tip I (SMA Tip I) hasta popülasyonunda tedaviye yanıt oranı ve güvenliliğin gözlemlendiği çok merkezli, müdahalesiz, prospektif, izlem çalışması" Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi koordinatörlüğünde başlatılmıştır. Çalışma kapsamında yaklaşık 660 SMA Tip 1 hastası ilaç tedavisi almıştır. İzlem çalışması sonuçlandırılmış olup Sağlık Bakanlığı onayı alındıktan sonra verileri yayımlanacaktır. Ayrıca Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Nadir Hastalıklar Daire Başkanlığının çalışmalarına temel oluşturmuştur. Maliye Bakanlığı tarafından ilacın geri ödeme kapsamında devam etmesine karar verilmiştir.

2014-2018 yıllarını kapsayan 10. Kalkınma Planı'nın Öncelikli Dönüşüm Programları arasında yer alan Sağlık Endüstrilerinde Yapısal Dönüşüm Programı altında "Ülkemizde yetim ilaçlar

alanında kapasite oluşturulacaktır" eylemi yer almaktadır.<sup>10,11</sup> Bilim, Sanayi ve Teknoloji Bakanlığı Türkiye İlaç Sektörü Strateji Belgesi ve Eylem Planı'nda ülkemizde nadir hastalıklar konusunda detaylı bir ihtiyaç analizi yapılması ve bu doğrultuda ulusal yetim ilaç politikası oluşturulması hedefi belirlenmiştir. Sanayi ve Teknoloji Bakanlığı tarafından 2015 ve 2016 yıllarında hazırlanan, İlaç Sektörü Raporlarında ise; sektörün 2023 yılına kadar olan projeksiyonunda nadir hastalıklar ve yetim ilaç konusunun ülkemiz açısından önemi vurgulanmıştır.<sup>12</sup> Bu çerçevede nadir hastalıklar alanında çalışacak teşhis merkezlerinin oluşturulması ve envanter kayıt sistemi tutulması ve nadir hastalıklar alanında çalışan uluslararası network sistemleri iletişimi sağlanması hedeflenmiştir. Ülkemizde nadir hastalıklarda kullanılacak ilaçların geliştirilmesi ve üretilmesi için özel politikalar geliştirilecektir.

Ülkemizde nadir rastlanan hastalıkların tedavisinde kullanılacak ilaçların araştırılması, geliştirilmesi ve ruhsatlandırılmasının teşvik edilmesi ile bu hastalıklara yönelik yetim ilaçların tanımlama kriterlerinin belirlenmesi ve yetim olanların tanımlanmasına ilişkin usul ve esasların düzenlendiği "Yetim İlaçlar Kılavuz Taslağı" TİTCK tarafından 2016 yılında hazırlanmıştır. Nadir rastlanan hastalıkların tedavisinde kullanılacak ilaçların ruhsatlandırılması, fiyatlandırılması ve geri ödemesi konularında ise aynı bir prosedür henüz bulunmamaktadır. Yetim ilaç veya tedaviye hızlı erişim için iyi üretim uygulamaları (GMP) denetimlerinde ve ruhsatlandırma süreçleri "yüksek öncelikli" olarak değerlendirilmeli ve ulusal nadir hastalıklar politikasına uygun bir ruhsatlandırma mevzuatı yayımlanmalıdır.

Nadir hastalıkların haritasının çıkarılması Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü'nün uhdesindedir. Konuyla ilgili 2017 yılında "Nadir Hastalıklar Ulusal Strateji Belgesi (2018/2023)" için çalışmalar başlatılmıştır. Bu kapsamda Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü tarafından Nadir Hastalıklar Bilimsel Danışma Komisyonu oluşturulmuş ve üyeler tespit edilerek Komisyonun çalışma usulleri belirlenmiştir.



Son olarak Sağlık Bakanlığı'nın nadir hastalıklar çalışmalar kapsamında "Türkiye Cumhuriyeti Nadir Hastalıklar Sağlık Strateji Belgesi" taslağı hazırlanarak 2022 yılı Haziran ayında ilgili paydaşların görüşlerine sunulmuştur.

Kalkınma Planı Sağlık Endüstrilerinde Yapısal Dönüşüm Programı Eylem Planı'nda ilaç ve tıbbi cihaz alanında sağlık, sosyal güvenlik, sanayi politika ve uygulamalarında eşgüdüm ve yönetimin geliştirilmesi amacıyla yönlendirme kurulu oluşturulması politikasına yer verilmiştir. Söz konusu politika altında yer alan "Sağlık Endüstrileri Yönlendirme Komitesi oluşturulacaktır" eylemi doğrultusunda, 2015/19 Sayılı Başbakanlık Genelgesi ile Sağlık Endüstrileri Yönlendirme Komitesi (SEYK) kurulmuştur.<sup>13</sup> Böylece ülkemizde ilaç ve tıbbi cihaz sektörünün güçlendirilmesi adına ilgili kamu kurum ve kuruluşlarının üst düzey bürokratlarının yer aldığı üst bir yapı oluşturulmuştur. Sekreteryası Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) tarafından yürütülen komite, ülkemizde yatırım, üretim, ihracatın artırılması ve teknolojinin geliştirilmesi için fiyatlandırma, geri ödeme, ruhsatlandırma, kamu alımları, kamu destekleri, sağlık teknolojisi politikaları, veri yönetimi, yerleşme gibi hususları bütüncül bir şekilde değerlendirmektedir. Nadir hastalıkların tedavisine yönelik olan yetim ilaçların ülkemizde üretilmesi için gerekli sektörel alt yapının mevcut olduğu değerlendirilmektedir. Bu kapsamda SMA hastalığı SEYK gündemine taşınmıştır. Tedavi sürecinde ülkemize ciddi mali yük getireceği bilinen ve kamu sağlığı açısından da önem arz eden SMA'nın koruyucu tedavi yöntemleri ile elimine edilebilmesine yönelik görüşmeler yapılmıştır. Tarama ve kontrol programlarının önemini vurguladığı görüşmelerde SMA hastalığı tanı kitinin ülkemizde üretilmesinin halk sağlığı ve sağlık giderlerinin azaltılması açısından yararlı olacağı konusunda mutabık kalınmıştır. Bu kapsamda, SMA kiti üretim potansiyeli veya teklifi olan firmalar SEYK toplantılarında sunumlar gerçekleştirmiştir. Akabinde SMA kitinin ülkemizde üretimi projesine yönelik tavsiye kararı hazırlanmıştır.

Yeniden yapılanma sürecinde, 2015/19 sayılı Başbakanlık Genelgesi yürürlükten kalkmış olup 2018/15 Cumhurbaşkanlığı Genelgesi ile SEYK yeniden ihdas edilmiştir.<sup>13</sup> Komitenin yapısında meydana gelen güncellemeler doğrultusunda SMA tanı kitinin üretimi projesinin hayata geçirilebilmesi için çalışmalar devam etmektedir. SMA ile benzer süreçlerin diğer nadir görülen doğumsal metabolizma hastalıklarında ve otozomal resesif geçişli nadir tek gen hastalıklarında da hızlıca gündeme alınması ve ulusal politika stratejilerinin geliştirilmesi önem arz etmektedir.

İleri düzey genetik ve metabolik tarama yöntemlerinin tıp alanında kullanıma girmesi, nüfus artışı, sağlık bakımlarının gelişmesi ve yaşam süresinin artması, tanı konulan nadir hastalıklı birey sayısı ve nadir hastalık sayısının artmasına yol açmıştır. Bu durum hem klinik hem de ekonomik analiz çalışmalarını ile ulusal nadir hastalık haritasının oluşturulması, hastalık yükünün, maliyetinin, yetim ilaç ihtiyacı ve potansiyelinin belirlenmesi, ulusal yetim ilaç politikalarının oluşturulması, erken tanı, tedaviye yanıtın değerlendirilebilmesi ve yeni ilaç geliştirmeye yönelik yapılacak araştırmalar ile sağlık otoritelerine katkı sağlanması ihtiyaçlarını gündeme taşımıştır. Tüm bu sebepler, ülkemizde multidisipliner yaklaşım sergileyen, gerekli klinik, laboratuvar ve teknik alt yapının sağlandığı yetkin ve etkin bir nadir hastalıklar merkezini gerekli kılmıştır. Son dönemde özellikle SMA hastaları üzerinden gündeme gelen nadir hastalıklar konusunda çözüme odaklı çalışmalar yürütmek üzere harekete geçen Ankara Üniversitesi bünyesinde 2021 yılında "Nadir Hastalıklar Uygulama ve Araştırma Merkezi" kurulmuştur.<sup>14</sup>

### Kaynaklar:

- 1- Orphanet; Rare Diseases in Europe; 2018; <https://www.orphanet.org/OrphaCom/cahiers/docs/GB/Registries.pdf>
- 2- CADTH Drugs for Rare Diseases: Evolving Trends in Regulatory and Health Technology Assessment Perspectives, Published October 2013, Updated February 2016, Available from: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/ES0300\\_Rare\\_Disease\\_Drugs\\_e.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/ES0300_Rare_Disease_Drugs_e.pdf)
- 3- Orphanet: The portal for rare diseases; 2019; [https://www.orphanet.org/consortium/CGI-bin/Education/AboutOrphanDrugs.php?ng=EN&stapage=ST\\_EDUCATION\\_EDUCATION\\_ABOUTORPHANDRUGS\\_JAP](https://www.orphanet.org/consortium/CGI-bin/Education/AboutOrphanDrugs.php?ng=EN&stapage=ST_EDUCATION_EDUCATION_ABOUTORPHANDRUGS_JAP)
- 4- de Vruet R, Baekelandt ERF, de Haan JMH. Priority Medicines for Europe and the World "A Public Health Approach to Innovation". 2013. [http://www.who.int/medicines/areas/priority\\_medicines/BP6\\_19Rare.pdf](http://www.who.int/medicines/areas/priority_medicines/BP6_19Rare.pdf)
- 5- Onakpoya J Igbo, Spencer A Elizabeth, Thompson J Matthew, Heneghan J Carl; Effectiveness, safety and costs of orphan drugs: an evidence-based review; BMJ Open 2015 Jun 24; 5(6): e007199.
- 6- Franco P. Orphan drugs: the regulatory environment. Drug Discov Today. 2013 Feb;18(3-4):163-72.
- 7- Melnikova I. Rare diseases and orphan drugs. Nature reviews Drug discovery 2012;11(4):267-
- 8- TACESE 2018 [https://www.tuseb.gov.tr/tacese/uploads/genel/files/yayinlar/raporlar/evlilik\\_onesi\\_ve\\_yenidogan\\_tarama\\_alari\\_mevcut\\_durum\\_ve\\_genisletme\\_modeleri.pdf](https://www.tuseb.gov.tr/tacese/uploads/genel/files/yayinlar/raporlar/evlilik_onesi_ve_yenidogan_tarama_alari_mevcut_durum_ve_genisletme_modeleri.pdf)
- 9- Bireysel ve Dönüşümsel Tıp Alanı Uygulamalı Proje İşbirliği Çağrısı [https://www.tuseb.gov.tr/uploads/tbys/cagri\\_metni\\_formati.pdf](https://www.tuseb.gov.tr/uploads/tbys/cagri_metni_formati.pdf)
- 10- Onuncu Kalkınma Planı (2014-2018) Öncelikli Dönüşüm Programları <https://www.sbb.gov.tr/wp-content/uploads/2018/11/Onuncu-Kalkinma-Plan%C4%B1nma-Plan%C4%B1-2014-2018.pdf>
- 11- Türkiye İlaç Sektörü Strateji Belgesi ve Eylem Planı 2015-2018 <https://www.titck.gov.tr/Dosyalar/ilac/SaglikEndustrileriKordinasyon/EK-1%20T%C3%BCrkiye%20C4%B0la%C3%A7%20Sekt%C3%B6r%C3%BCn%C3%BC.pdf>
- 12- <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2015/12/20151223-9.pdf>
- 13- <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2015/12/20151223-9.pdf>
- 14- <https://www.ankara.edu.tr/universitemiz-bunyesinde-nadir-hastalıklar-uygulama-ve-arastirma-merkezi-kuruluyor/>

