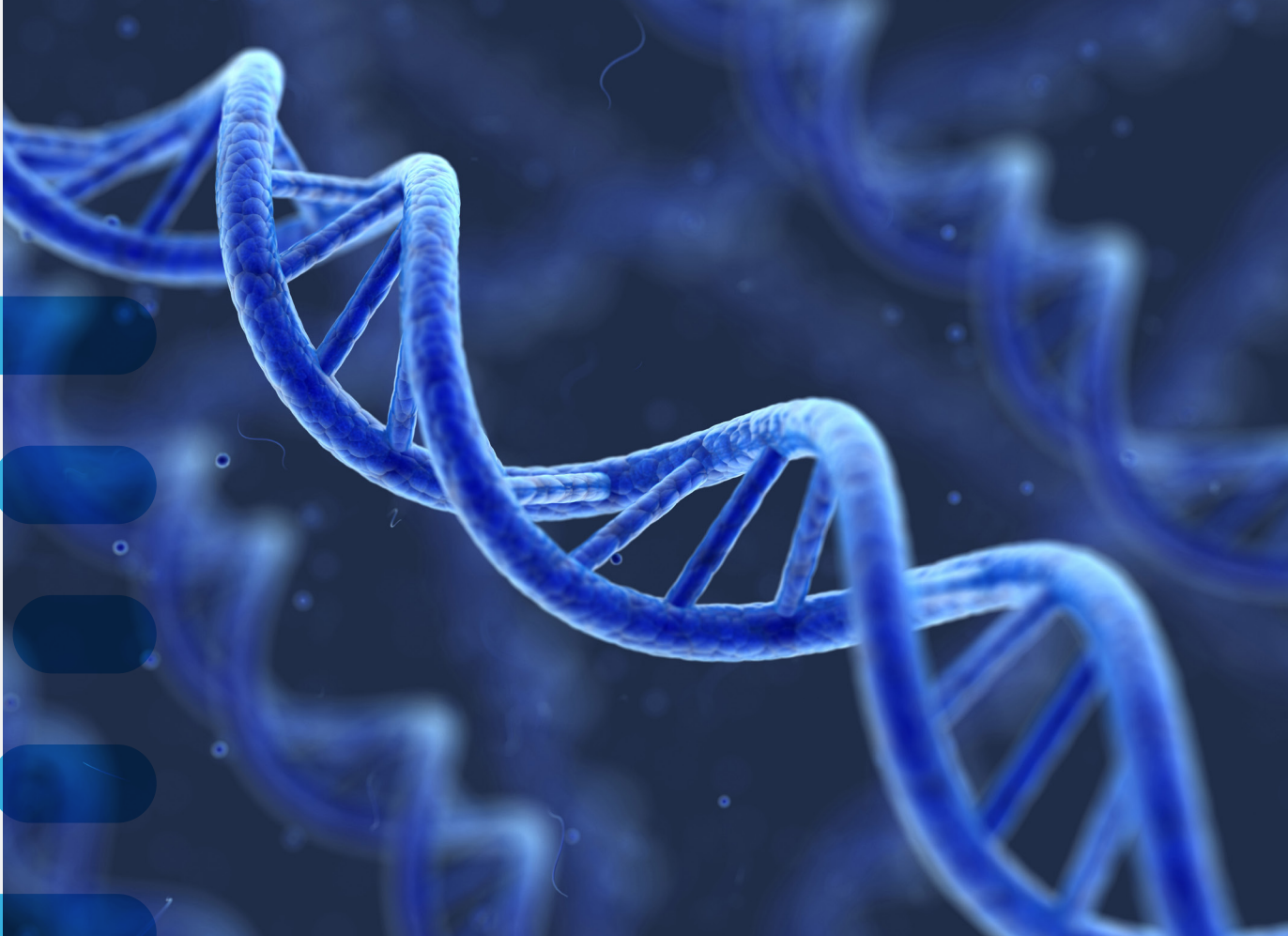


TÜRKİYE'DE NADİR HASTALIKLAR

ÖZGÜR ERTOK, Kıdemli Direktör, Danışmanlık
ŞULE AKBİL, Direktör Yardımcısı, Danışmanlık
ZÜLEYHA CEBECİ, Danışman, Danışmanlık



Bu rapor Araştırmacı İlaç Firmaları Derneği'nin (AIFD) talebi üzerine ve AIFD ile aşağıda adı geçen AIFD Üyelerinin desteği ile yazılmıştır. Raporda yer alan araştırma, analiz ve ıkarımlar IQVIA tarafından, bağımsız olarak ortaya konmuştur.

Destek veren AIFD üyeleri:

- Boehringer Ingelheim
- Johnson & Johnson
- Pfizer
- Roche
- Sanofi
- Takeda

Telif Hakkı © 2023 IQVIA. Tüm Hakları Saklıdır.

Bu belgede yer alan, IQVIA'ya ait tüm ticari markalar, ticari unvanlar, ürün adları, grafikler ve logolar, IQVIA Holdings, Inc. veya geçerli olduğu üzere Amerika Birleşik Devletleri ve/veya diğer ülkelerdeki bağlı şirketinin ticari markaları ya da tescilli ticari markalarıdır. Burada yer alan diğer tüm ticari markalar, ticari unvanlar, ürün adları, grafikler ve logolar ilgili sahiplerine aittir. Diğer taraflara ait ticari markalar, ticari unvanlar, ürün adları, grafikler veya logoların kullanımı ya da gösterimi, IQVIA Holdings, Inc. veya bağlı şirketleriyle bir ilişki ya da IQVIA Holdings, Inc. veya bağlı şirketlerinin söz konusu diğer tarafça onaylanması veya desteklenmesi anlamına gelmez ve bu şekilde yorumlanmamalıdır.

İÇİNDEKİLER

ŞEKİLLER	3
TABLolar	3
KISALTMALAR	4
YÖNETİCİ ÖZETİ	5
1. NADİR HASTALIKLARA GENEL BAKIŞ	13
1.1 "Nadir Hastalıklar" Tanımı	13
1.2 Nadir Hastalıkların Kapsamı	13
1.3 Epidemiyoloji ve Nadir Hastalıklardan Etkilenen Nüfus	14
1.4 Nadir Hastalıkların Yarattığı Mali Yük	15
2. DÜNYADA VE TÜRKİYE'DE NADİR HASTALIKLAR POLİTİKALARI	17
2.1 Dünya'da Nadir Hastalıklar Politikaları	17
2.2 Türkiye'de Yürütülen Politika Çalışmaları	21
3. NADİR HASTALIKLARIN YÖNETİMİ	24
3.1 Koruyucu Sağlık Hizmetleri, Tarama ve Erken Tanı	24
Yenidoğan Tarama Programı	24
Evlilik Öncesi Tarama Programı	25
Preimplantasyon Genetik Tanı (PGT) ve IVF Tedavisi	25
Laboratuvar ve Genetik Tanı Merkezleri	25
3.2 Nadir Hastalıkların Tanısı	27
3.3 Tedaviye Erişim	29
Türkiye'de Nadir Hastalıkların Tedavisi için Kullanılan İlaçlara Erişim	29
Türkiye'de Yenilikçi İlaçlara Erişim Kanalları	30
Yetim İlaç Mevzuatı	31
Pazara Erişim	32
3.4 Tanı ve Tedavi Koordinasyonu	34
Nadir Hastalıklarda Uzman İnsan Kaynağı	34
Nadir Hastalıklar Tanı ve Tedavi Merkezleri	37
Hasta Kayıt Çalışmaları	41
3.5 Nadir Hastalıklar Alanındaki Ar-ge Faaliyetleri	42
Araştırmalara Sağlanan Destekler ve Projeler	43
Klinik Araştırmalar	44
3.6 Hastaların ve Hasta Yakınlarının Yaşadıkları Zorluklar	45
4. NADİR HASTALIK ÖRNEKLERİ	47
4.1 İdiyopatik Pulmoner Fibrozis (IPF)	47
Hastalığın Tanımı ve Epidemiyoloji	47
Hastalığın Yönetimi: Tanı ve Tedavi	48

İÇİNDEKİLER

4.2 Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon (PAH)	49
Hastalığın Tanımı ve Epidemiyoloji	49
Hastalığın Yönetimi: Tanı ve Tedavi	49
4.3 Orak Hücreli Anemi	50
Hastalığın Tanımı ve Epidemiyoloji	50
Hastalığın Yönetimi: Tanı ve Tedavi	51
4.4 Duchenne Musküler Distrofi (DMD)	52
Hastalığın Tanımı ve Epidemiyoloji	52
Hastalığın Yönetimi: Tanı ve Tedavi	52
4.5 Kistik Fibrozis (KF)	54
Hastalığın Tanımı ve Epidemiyoloji	54
Hastalığın Yönetimi: Tanı ve Tedavi	54
4.6 Mukopolisakkaridoz (MPS)	55
Hastalığın Tanımı ve Epidemiyoloji	55
Hastalığın Yönetimi: Tanı ve Tedavi	55
4.7 Niemann-Pick (NPD)	56
Hastalığın Tanımı ve Epidemiyoloji	56
Hastalığın Yönetimi: Tanı ve Tedavi	56
5. ÖNERİLER	58
5.1 Ulusal politikalar	58
Ulusal plan, strateji ve mevzuat	58
Tanı ve tedaviye erişim	59
Ulusal ve uluslararası işbirlikleri	60
Toplumda nadir hastalık bilinci	61
5.2 Altyapı	61
Uzman insan kaynağı	61
Koruyucu ve önleyici sağlık altyapısı	64
Multidisipliner yaklaşım	65
Veri ağı	65
5.3 Ar-Ge	66
Ar-Ge olanakları	66
Klinik araştırmalar	66
5.4 Önerilerin hayata geçirilmesi	68
KAYNAKÇA	69
TEŞEKKÜR	76
YAZARLAR HAKKINDA	77

ŞEKİLLER

Şekil 1: Nadir Hastalıkların Vücuda Etki Alanlarına Göre Kategorileri	14
Şekil 2: Ülkelerin Nadir Hastalıklar Ulusal Plan ve Stratejileri	18
Şekil 3: T.C. Sağlık Bakanlığı Bünyesinde Nadir Hastalıklarla İlgili Faaliyet Yürüten Birimler	23
Şekil 4: 2017-2020 Yılları Arasında EMA Onayı Alan Yetim İlaçlara Erişim	30
Şekil 5: Ülkelere Göre Uzman Hekim Yoğunluğu, 2020 (100.000 kişi başına)	35
Şekil 6: 100.000 Kişiye Düşen Uzman Hekim Sayısı, 2020	36
Şekil 7: Ülkelere Göre Mesleki Olarak Aktif Hemşire Yoğunluğu, 2020 (100.000 kişi başına)	36
Şekil 8: 100.000 Kişiye Düşen Hemşire ve Ebe Sayısı, 2020	37
Şekil 9: İllere Göre 3. Basamak Sağlık Kuruluşlarındaki Pediatrik Hematoloji ve Onkoloji Uzman Sayısı	51
Şekil 10: İllere Göre 3. Basamak Sağlık Kuruluşlarındaki Pediatrik Metabolizma Uzmanı Sayısı	55
Şekil 11: Gelişim Alanları	58
Şekil 12: Öneri Önceliklendirmesi	68

TABLolar

Tablo 1: Gelişim Alanına Göre İyileştirme Önerileri	12
Tablo 2: Ruhsatlı Genetik Tanı Merkezi Olan ve 5 ve Üzeri Çocuk Yan Dal Uzmanı Bulunan Hastaneler (12.04.2019)	26
Tablo 3: Yetim ilaç mevzuatı olan başlıca ülkeler	31
Tablo 4: Nöromusküler Hastalıklar Alanında Özelleşmiş Hizmet Veren Merkez ve Poliklinikler	38
Tablo 5: Türkiye’de Nadir Hastalıklar Merkezleri	39
Tablo 6: Örnek Hastalıklar Özet Tablosu	47
Tablo 7: 3. Basamak Sağlık Kuruluşlarındaki Göğüs Hastalıkları Uzmanı, Radyolog, Romatolog ve Patolog Dağılımı	48
Tablo 8: Türkiye’de Akciğer Transplantasyonu Yapılan Merkezler	50

KISALTMALAR

AB	Avrupa Birliği
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AGÖK	Alternatif Geri Ödeme Komisyonu
Ar-Ge	Araştırma-geliştirme
DMD	Duchenne musküler distrofi
EMA	Avrupa İlaç Kurumu
ERN	Avrupa Referans Ağları
EUCERD	Avrupa Birliği Nadir Hastalık Uzmanları Komitesi
FDA	Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi
GMS	İsveç Genoma Dayalı Tıp
HSGM	Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü
ICD-10	Uluslararası Hastalık Sınıflandırması 10. Revizyonu
ILD	İnterstisyel akciğer hastalığı
IPF	İdiyopatik pulmoner fibrozis
IVF	İn vitro fertilizasyon
İGÖK	İlaç Geri Ödeme Komisyonu
KAH	Konjenital Adrenal Hiperplazi
KF	Kistik fibrozis
KHGM	Kamu Hastaneleri Genel Müdürlüğü
KOAH	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
MPS	Mukopolisakkaridoz
NGS	Yeni nesil dizileme
NIH	Ulusal Sağlık Enstitüsü
NORD	Nadir Hastalıklar Ulusal Organizasyonu
NPD	Niemann Pick
OECD	Ekonomik İşbirliği ve Kalkınma Örgütü
PAH	Pulmoner arteriyel hipertansiyon
PGT	Preimplantasyon genetik tanı
SB	Sağlık Bakanlığı
SGK	Sosyal Güvenlik Kurumu
SHGM	Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü
SMA	Spinal musküler atrofi
SUT	Sağlık Uygulama Tebliği
TBMM	Türkiye Büyük Millet Meclisi
TİTCK	Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu
TÜBİTAK	Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu
TÜSEB	Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı

YÖNETİCİ ÖZETİ

“Nadir hastalıklar”; her biri toplumda ender rastlanan, önemli bir kısmının henüz standart bir tanı ve tedavi yöntemi bulunmayan, hatta bir kısmı henüz tıbben tanımlanmamış çok sayıda hastalığa verilen ortak isimdir.

Nadir hastalıkların net tanımı dünyanın çeşitli bölgelerinde farklılık gösterse de, genel eğilim bu tanımı prevalans temeline dayandırma yönündedir. Avrupa Birliği’nde (AB) kabul edilen tanıma göre, bir hastalığın “nadir” olarak nitelendirilebilmesi için görülme sıklığının 1/2000 ve altı olması gerekmektedir. Ülkemizde Kasım 2022’de Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan Nadir Hastalıklar Sağlık Strateji Belgesi ve Eylem Planı’nda AB’nin tanımı esas alınmıştır.^{[1] [2] [124]}

Türkiye’de nadir hastalıkların görülme sıklığına dair kapsamlı bir araştırma yapılmamıştır; ancak Avrupa Konseyi tarafından varsayılan nadir hastalık prevalansı dikkate alınarak yapılan bir istatistiksel çalışmaya göre, Türkiye’de 5 milyondan fazla bireyin herhangi bir nadir hastalığı olduğu tahmin edilmektedir. Diğer yandan, Avrupa’ya kıyasla Türkiye’de çok yüksek olan akraba evliliği oranı (%5’in altına karşılık %23,2), ülkemizde nadir hastalıkların görülme sıklığının Avrupa seviyesinin üzerinde olabileceğini düşündürmektedir.^{[1] [3] [4] [5] [124]}

Dünya çapında, bugüne dek yaklaşık 8000 nadir hastalık tanımlanmıştır ve bunlara her yıl yenileri eklenmektedir. Tanımlı hastalıkların %70’ten fazlası genetik geçişlidir ve yaklaşık %70’i çocukluk çağında ortaya çıkar. Vücudun çeşitli alanlarını etkileyen ve genellikle ilerleyerek engelliliğe veya erken ölüme yol açan bu hastalıklar, çoğunlukla kronik olmaları ve yatarak ya da ayakta düzenli tedavi ihtiyacı yaratmaları nedeniyle hem sağlık sistemi hem de ülke ekonomisi üzerinde önemli bir yük yaratmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri’nde (ABD) yapılan bir çalışmada, ülkede nadir hastalıklara sahip nüfusun yaklaşık %50 ila %60’ını temsil eden 379 hastalığın yarattığı doğrudan ve dolaylı yıllık toplam mali yükün 1 trilyon Dolar’a yakın olduğu tahmin edilmiştir.^{[1] [2] [6] [7] [8] [124]}

Nadir hastalıklara yönelik geliştirilecek tedaviler, hastalıkların daha etkili kontrolünü sağlayacağı için, hastaların klinik seyri, hastalar ve hasta yakınlarının yaşam kalitesi ve ülkelerin sağlık sistemleri ile ekonomileri üzerinde olumlu etki yaratacaktır. Bununla birlikte, bugüne dek tanımlanmış nadir hastalıkların ancak %5’i için tedavi geliştirilebilmiştir. Bunun başlıca nedenleri; geniş bir yelpazeye yayılan ve her biri çok kısıtlı bir hasta kitlesinde görülen bu hastalıklar için ilaç geliştirmenin zorlu ve yüksek maliyetli olması, çok nadir görülen bazı hastalıkların mekanizması ya da altta yatan nedenlerinin henüz çözümlenememiş olması ve dolayısıyla bunlara yönelik tedaviler için araştırma-geliştirme (Ar-Ge) çalışması yürütmenin mümkün olmamasıdır.^[1]

Dünya çapında, bugüne dek yaklaşık 8000 nadir hastalık tanımlanmıştır ve bunlara her yıl yenileri eklenmektedir. Tanımlı hastalıkların yaklaşık %70’i çocukluk çağında ortaya çıkar.

Nadir hastalıkların etkin yönetiminde; bu hastalıklara yönelik Ar-Ge çalışmalarının yürütülmesi, hastalıkların önlenmesi ve erken tanısı, hastaların destek tedavileri dahil ihtiyaç duydukları tüm tedavilere erişimi, hasta kayıtlarının uzun vadede ve düzenli olarak tutulması ve hem sağlık çalışanları hem de toplum genelinde farkındalık yaratılması büyük önem taşımaktadır. Tüm bunların bir arada, istikrarlı bir şekilde yerine getirilebilmesi amacıyla, yıllar içinde, çeşitli ülkelerde yasal düzenlemeler, ulusal politika belgeleri ve eylem planları oluşturulmuştur. Bunların başlıca örnekleri; 1983 yılından itibaren ABD, AB ve çeşitli Asya

ülkelerinde yürürlüğe konan yasal düzenlemeler ve ulusal politika belgeleridir. AB ülkeleri arasında özellikle Fransa bu alandaki süreklilik taşıyan ulusal politikaları ile öne çıkmaktadır.

Nadir hastalıkların etkilediği nüfus ve sağlık sistemine olan etkilerinin her ülke özelinde farklı olabileceği dikkate alındığında, bu hastalıkların yönetiminde devletlerin geliştirdiği politikaların önemi oldukça yüksektir. Buna karşılık, geçmişte, Türkiye’de nadir hastalıklar alanında yerleşik bir ulusal politika yürürlüğe konmamıştır; ancak bu konuda yapılan çalışmalar ile önemli gelişmeler kaydedilmiştir ve Kasım 2022’de, Sağlık Bakanlığı tarafından 2023-2027 Nadir Hastalıklar Sağlık Strateji Belgesi ve Eylem Planı yayınlanmıştır. Ülkemizde nadir hastalıklar konusunda aktif olarak faaliyet gösteren kamu kurumları arasında Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü (SHGM) ve Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı (TÜSEB) yer almaktadır. 2020 yılı itibarıyla, SHGM’ye bağlı

kurulan Otizm, Zihinsel Özel Gereksinimler ve Nadir Hastalıklar Daire Başkanlığı nadir hastalıklarla ilgili plan, politika ve mevzuatın hazırlanması ile nadir hastalıkların taranması, erken tanısı ve yönetimi için altyapı oluşturulmasından sorumlu kamu birimi haline gelmiştir.^{[9][10]}

Nadir hastalıkların toplum ve devlet üzerindeki yükünün hafifletilmesinin öncelikli yolu, eğer mümkünse, bu hastalıkların oluşumunun önlenmesidir. Genetik geçişli hastalıklar söz konusu olduğunda, evlilik öncesi tarama programları buna olanak sağlamaktadır. Ülkemizde çeşitli kalıtsal kan hastalıkları ve spinal musküler atrofi (SMA) bu kapsamda taranmaktadır ve risk taşıyan çiftlere bununla ilgili danışmanlık verilmektedir.^{[11][12]}

Buna ek olarak, in vitro fertilizasyon (IVF) tedavisinde uygulanan preimplantasyon genetik tanı (PGT) sayesinde, hasta veya taşıyıcı çiftlerin sağlıklı bebek



sahibi olması sağlanabilmektedir. Bu doğrultuda ülkemizde Sağlık Bakanlığının altyapı çalışmaları tamamlanmış ve Ağustos 2021 itibarıyla PGT uygulamaları Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) geri ödeme kapsamına dahil edilmiştir. Bu çerçevede, risk taşıyan çiftlerde, 50'den fazla farklı genetik hastalık için yapılan uygulamanın giderleri devlet tarafından karşılanmaktadır.^[13]

Türkiye’de yürütülen tüm yenidoğan tarama çalışmaları sayesinde, yılda yaklaşık 4500 çocuğun var olan hastalıklarının sonuçlarından korunması ve engellik oluşumunun önüne geçilmesi sağlanmaktadır.

Ayrıca, erken saptanması durumunda mevcut tedavilerle kontrol altına alınabilecek veya ilerlemesi geciktirilebilecek birtakım hastalıklar yenidoğan taraması kapsamına alınmıştır. Ülkemizde, 2021 sonu itibarıyla, 6 nadir hastalık bu tarama programına dahil edilmiştir. Türkiye’de yürütülen tüm yenidoğan tarama çalışmaları sayesinde, yılda yaklaşık 4500 çocuğun var olan hastalıklarının sonuçlarından korunması ve engellik oluşumunun önüne geçilmesi sağlanmaktadır. Ayrıca, yenidoğan taramalarında hastalık kapsamının genişletilmesi için çalışmaların sürdüğü belirtilmiştir. İtalya’da ve ABD’nin çeşitli eyaletlerinde 50’den fazla, Tayvan’da ise 26’dan fazla nadir hastalığın yenidoğan bebeklerde tarandığı göz önünde bulundurulduğunda, Türkiye’de bu programın kapsamını genişletme fırsatı açıkça görülmektedir.^{[14] [15] [16]}

Nadir hastalıkların tanısında uygulanan genetik testlerin neredeyse tamamı belirli kamu ve özel sağlık kuruluşlarında yapılabilmektedir. Genel anlamda değerlendirildiğinde, ülkemizde genetik tanı merkezleri altyapısı bulunmaktadır ve nadir genetik hastalıkların tanısında gerekli olan testlere erişilebilmektedir. Bununla birlikte, Türkiye’de genetik testler konusunda bir karmaşa yaşandığı bazı uzmanlar tarafından dile getirilmektedir. Ocak 2020’de yayımlanan Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezleri Yönetmeliği ile genetik hastalıkların tanısının belirlenmesi ve

genetik danışmanlık verilmesi amacıyla kurulan merkezler için kriterler belirtilmiş, bu sayede ilgili merkezlerde sunulan hizmet kalitesinin iyileştirilmesi ve standardizasyonu hedeflenmiştir.^[17]

Her bir nadir hastalığın semptomları, hastalık seyri, tanı yöntemleri ve hasta ihtiyaçları farklılaşsa da birçok nadir hastalık için ortaya konan en önemli sorunlardan biri, tanı sürecinin uzun ve zorlu olmasıdır. Bunun başlıca nedenleri arasında, söz konusu hastalıklarda olası diğer hastalıklar elenerek ayırıcı tanı koymanın uzun zaman alması, ortaya çıkan ilk belirtilere karşılık sadece semptom baskılayıcı tedavi uygulandığında diğer belirtiler çıkana dek vakit kaybedilmesi, hastalıkların vücuttaki farklı sistemleri etkilemesi durumunda ilk belirtiler ortaya çıktığında konunun uzmanı hekimlerden farklı uzmanlıklara başvurulması nedeniyle zaman kaybedilmesi ve Uluslararası Hastalık Sınıflandırması 10. Revizyonu’nda (ICD-10) nadir hastalıkların sadece 500 kadarının kendine özel kodu olması nedeniyle bazı durumlarda hastaya ilk tanı kosa bile bunun e-Nabız sistemine net bir şekilde işlenememesinden dolayı hastanın tanısının farklı semptomlarla başvurduğu diğer hekimlerce net şekilde görülebilmesi yer almaktadır.^{[10] [18]}

Kodlamadan kaynaklı sorunların çözülebilmesi amacıyla TÜSEB, küresel çapta en geniş nadir hastalıklar bilgi ağı olan Orphanet’in tanımlı tüm nadir hastalıkları ayrıntılı olarak kodlayan nomenklatürünü Türkçe’ye çevirmiş, bunun e-Nabız sistemine entegrasyonu için çalışma başlatmıştır. Öte yandan, tanı sürecinde harcanan sürenin asgariye indirilmesi için tüm hekimlerin nadir hastalıklarla ilgili bilgi ve bilinç düzeyinin yüksek olması ve sürecin multidisipliner bir yaklaşımla yönetilmesi büyük önem taşımaktadır. Türkiye’de bu konuda atılabilecek adımlar için Fransa’da ülke geneline yayılmış mükemmeliyet merkezleri ağı iyi bir örnek oluşturmaktadır. Bunlara ek olarak, özellikle genetik geçişli nadir hastalıkların daha erken ve doğru tanısına olanak sağlayacak tüm genom dizileme yönteminin sağlık sistemine entegrasyonu için Fransa ve İsveç’te çalışmalar başlatılmıştır.^{[10] [15] [19] [20]}

Nadir hastalıkların yönetiminde zamanında ve doğru tanının ardından doğru tedaviye kolay erişim de büyük öneme sahiptir. Diğer yandan, nadir hastalıkların

geniş yelpazesıyla karşılaştırıldığında bunlara yönelik geliştirilmiş tedavilerin sayısı oldukça sınırlıdır. Bunun en önemli nedeni, söz konusu hastalıkların her birinin çok sınırlı sayıda kişiyi etkilemesi nedeniyle bunlara yönelik Ar-Ge çalışmaları yürütmenin çok zorlu ve yüksek maliyetli olmasıdır. Bu sorunun çözülmesi amacıyla, dünyanın pek çok ülkesinde sınırlı sayıda hastaya hitap eden tedaviler “yetim ilaç” olarak tanımlanmış, bu ilaçların Ar-Ge faaliyetleri ve pazara erişim süre ve süreçleri çeşitli yasal düzenlemelerle desteklenmiştir. Ülkemizde 2009 yılından itibaren yetim ilaçlara yönelik bir yasal düzenleme üzerinde çeşitli çalışmalar yapılmışsa da herhangi bir yasa ya da yönetmelik hayata geçirilmemiştir.

Diğer yandan, Türkiye’deki hastalar, ABD Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration – FDA) veya Avrupa İlaç Kurumu (European Medicines Agency – EMA) tarafından yetim ilaç statüsü tanınmış ve bu statüsü hâlâ geçerli olan toplam 416 adet ilaçtan 151 adedine çeşitli şekillerde erişebilmektedir; ancak bu ilaçların sadece 76 adedi Türkiye’de ruhsatlıdır, 75’i ise ülkemize Yurtdışı İlaç Listesi aracılığıyla getirilmektedir.^{[17] [21] [22]}

Türkiye’de Sağlık Bakanlığı ve Sosyal Güvenlik Kurumu hastaların karşılanmamış ihtiyaçlarına yönelik olarak geliştirilmiş tedavilerin, gerekli koşulları karşıladığı sürece, Türkiye’de ruhsatlandırılması ve hastaların ücretsiz erişimine sunulması için çaba göstermektedir. Bununla birlikte, yenilikçi ilaçların pazara erişim süreçlerinde özellikle süre açısından aksaklıklar yaşanmaktadır.

2017-2020 yılları arasında EMA onayı alan 57 yetim ilacın incelendiği bir çalışmada bunların sadece 8’ine Türkiye’de geri ödemeli olarak erişilebildiği, bu sayının 21 olan Avrupa ortalamasının çok gerisinde kaldığı görülmüştür. Ayrıca, bu 8 ürünün de sadece 2’sinin ruhsatlı olduğu, diğerlerine Yurt Dışı İlaç Listesi üzerinden erişildiği saptanmıştır. Yine aynı çalışmada, söz konusu ilaçların EMA onayından itibaren Türkiye’ye Yurt Dışı İlaç Listesi üzerinden geri ödemeli erişiminin ortalama 461 günde sağlandığı, bu sürenin Almanya’da 102 gün olduğu gözlemlenmiştir.^{[15] [23]}

Türkiye’de, ruhsatlandırma süreçlerinde, karşılanmamış ihtiyaca cevap veren yenilikçi ürünler için öncelikli değerlendirme başvurusu yapılabilmektedir; ancak yine de süreç, öngörülenden uzun sürmektedir. Bu sorunu çözmek amacıyla, Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği 11 Aralık 2021 tarihinde güncellenmiş; yapılan düzenlemelerle, yönetmelikte yer alan ilgili içeriğin AB direktifinde yer alan koşullu ve istisnai ruhsatlandırma prosedürleri ile uyumlu hale getirilmesi hedeflenmiştir.^{[10] [24]}



Türkiye’de ruhsat alan ilaçların fiyatlandırması Sağlık Bakanlığı tarafından, referans fiyat sistemi ve yıllık olarak sabitlenen döviz kuru oranları temelinde yapılır. Ruhsat onayı alındıktan sonra Sosyal Güvenlik Kurumuna geri ödeme başvurusunda bulunulan ilaçların başvuruları İlaç Geri Ödeme Komisyonu (İGÖK) ya da Alternatif Geri Ödeme Komisyonu (AGÖK) tarafından değerlendirilir. Ruhsatlandırmada olduğu gibi, fiyatlandırma ve geri ödeme süreçlerinde de yurt dışında yetim ilaç statüsünde olan ürünler Türkiye’de farklı bir süreçten geçmez; ancak, tıpkı ruhsatlandırma sürecindeki önceliklendirme kriterleri gibi, geri ödeme değerlendirmesinde de ürünün karşılanmamış bir ihtiyaca cevap verecek olması önem taşır.

Nadir hastalıkların yenilikçi yaklaşımlarla tedavisinde önemli yere sahip yetim ilaçların fiyatlandırma ve geri ödemesi küresel çapta değerlendirilen bir konudur; zira bazı yetim ilaçların hasta başına maliyetlerinin yüksek olması nedeniyle oluşan genel algı, bu ilaçların yarattığı toplam ekonomik yükün de yüksek olduğu yönündedir. Bu genel yargının aksine, yetim ilaçlar toplam ilaç pazarının sadece küçük bir kısmını oluşturmaktadır: IQVIA tarafından yapılmış olan bir analiz, yetim ilaçların 2017 yılında ABD ilaç pazarındaki payının %10, 2016 yılında Avrupa pazarındaki payının ise %3,5 olduğunu göstermiştir.^[25]

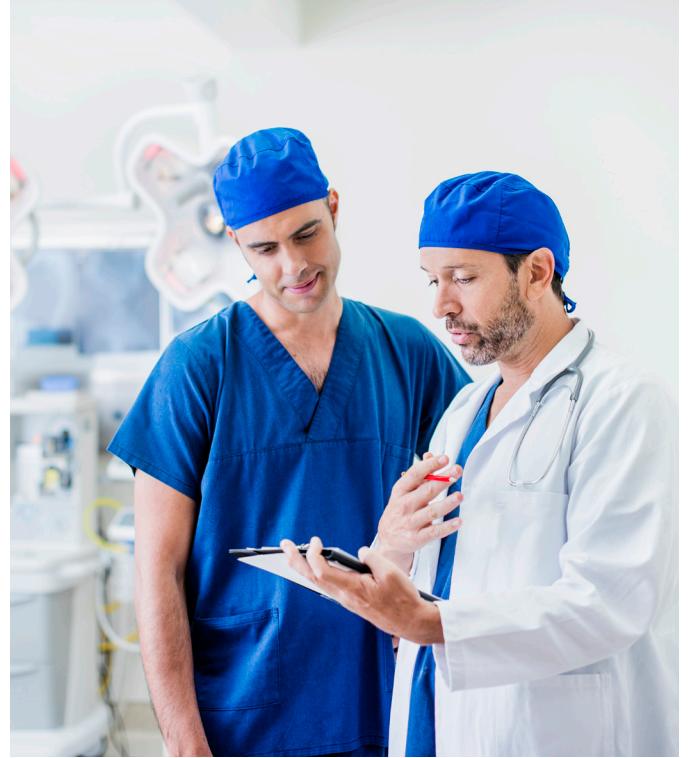
Yetim ilaçların ve benzeri yenilikçi tedavilerin hastalara daha hızlı ve ekonomik olarak erişimini sağlamak amacıyla, AB üyesi ülkelerde çeşitli girişimlerde bulunulmuştur. Bunlar arasında öne çıkan örneklerden bazıları, fiyatlandırma ve geri ödeme süreçlerinde birden fazla ülkenin birlikte hareket ederek pazarlık gücünü artırması ve geri ödeme süreçlerinde alternatif geri ödeme modellerinden yararlanılmasıdır.^{[26] [27] [28]}

Nadir hastalıklar genellikle vücudun birden fazla kısmını etkilediği için, bu hastalıkların tanısı gibi tedavisi de multidisipliner yaklaşımı gerektirmektedir. Bu nedenle, bu hastalıkların yönetiminde sağlık altyapısının nitelik, nicelik ve yaygınlık açısından yeterliliği ve multidisipliner yaklaşıma elverişli şekilde yapılanması büyük önem taşımaktadır.

Güçlü bir sağlık altyapısının en önemli unsurlarından biri, uzman insan kaynağıdır. Nadir hastalıkların yönetiminde donanımlı insan kaynağı olması, hastalara zamanında tanı konabilmesi ve yüksek kaliteli sağlık hizmetlerinin sağlanabilmesi açısından oldukça önemlidir. İlgili merkezlerin ve laboratuvarların açılması ile teknik altyapının sağlanması elbette gereklidir; ancak bu hastaların tanı, tedavi ve takibini yürütebilecek uzmanların sayıca yeterli olması mutlak önceliğe sahiptir.

Türkiye’de çeşitli branşlardaki uzman hekim sayıları zaman içinde artış göstermiştir; ancak ülkemizde kişi başına düşen uzman hekim sayısı henüz Ekonomik Kalkınma ve İşbirliği Örgütü (OECD) ortalamasının oldukça gerisindedir ve uzman hekimlerin ülke geneline dağılımında eşitsizlik gözlenmektedir.

Benzer durum, hem nadir hastalıkların tanı ve tedavi süreçlerinde önemli rol oynayan hemşireler hem de tedavi ve takip süreçlerinin çeşitli aşamalarında görev alan yardımcı personel, teknisyen, sosyal hizmetler uzmanı, psikolog gibi çalışanlar için de geçerlidir. Tüm bu uzman insan kaynağının sayıca artırılması, yaygınlaştırılması ve hizmetlerinin ülke çapında standardizasyonu için çalışmaların yürütülmesine ihtiyaç duyulmaktadır.^{[10] [29] [30]}



Sağlık altyapısının bir diğer önemli unsuru ise sağlık kuruluşlarıdır. Ülkemizde nadir hastalıkların yönetimi çoğunlukla 3. basamak sağlık kurumları olan eğitim ve araştırma hastaneleri, üniversite hastaneleri ve şehir hastanelerinde sürdürülmektedir. Bu kurumların bazılarında, ilgili anabilim dalı içinde, belirli nadir hastalıklar veya hastalık gruplarında özelleşmiş poliklinikler ya da merkezler de bulunmaktadır. Bunlar arasında belli bir yönetmelikle standartları belirlenmiş tek grup ise nöromusküler hastalık merkezleridir. Bunlara ek olarak, son dönemde, çeşitli kurumlarda “Nadir Hastalıklar Merkezi” olarak adlandırılan merkezler kurulmaya başlamıştır. Henüz çok yeni ve gelişim aşamasında olan, sınırlı sayıdaki bu merkezler halihazırda daha çok bu alandaki araştırma faaliyetlerine odaklanmaktadır.

Yurtdışında ise nadir hastalıkların multidisipliner yönetimi mükemmeliyet merkezleri üzerinden yürütülmektedir. ABD’de “Center of Excellence” (mükemmeliyet merkezi), AB ülkelerinde ise “Centre of Expertise” (uzmanlık merkezi) olarak adlandırılan bu merkezlerin temel amacı; nadir hastalıklardan etkilenen bireylerin tanı, tedavi ve takip süreçlerine erişimini artırarak süreçleri iyileştirmek; işbirliğini geliştirmek; farkındalığı artırmak ve bilgi birikimi ve paylaşımını kolaylaştırarak bu alandaki araştırma faaliyetlerine zemin oluşturmaktır. AB’de söz konusu merkezler, nadir hastalıkların yönetiminde önemli bir yere sahiptir ve üye ülkelerin nadir hastalıklarla ilgili ulusal plan ve stratejilerinde yer verdikleri konuların başında gelmektedir. Birçok ülkede farklı nadir hastalıklar için kurulmuş olan bu merkezler; belirli bir nadir hastalıkla ilgili kapsamlı araştırmaların yapıldığı, bu hastalıkların tanı ve tedavisine yönelik çalışmaların yürütüldüğü, özelleşmiş yerlerdir. AB’de bir merkezin “uzmanlık merkezi” olarak nitelendirilebilmesi için AB Nadir Hastalık Uzmanları Komitesi (EUCERD) tarafından belirlenen akreditasyon kriterleriyle uyumlu olması gerekmektedir. Bu merkezlere AB tarafından fon desteği, merkezlerde çalışan sağlık personeline eğitim verilmesi gibi imkanlar sağlanabilmektedir.^{[31] [32]}

Türkiye’de EUCERD kriterlerine uyumu belgelenmiş ya da ülkemiz kurumlarından akreditasyon almış bir nadir hastalıklar mükemmeliyet merkezi bulunmamaktadır. Sağlık Bakanlığının çeşitli açıklamalarında nadir hastalıklar alanında mükemmeliyet merkezlerinin önemi vurgulanmış, bu konuda çalışmaların sürdüğü belirtilmiştir; ancak mevcut duruma bakıldığında, bunun henüz uygulamaya yansımadağı görülmektedir.

Nadir hastalıklar söz konusu olduğunda, hastaların uzun vadede, düzenli olarak takip edilmesi ve kaydının tutulması büyük önem taşımaktadır. Bu sayede, bir yandan yeni tedavilere yönelik klinik araştırmalara hasta alımı kolaylaşırken, diğer yandan da epidemiyoloji ve gerçek yaşam verilerinin elde edilmesine, hastalıklar için tedavi standartlarının oluşturulmasına, mevcut tedavilerle yaşam beklentisinin artırılmasına, hasta bakımının iyileştirilmesine ve sağlık sisteminin etkin şekilde planlanmasına katkı sağlanmaktadır.^{[33] [34]}

Eylül 2020 itibarıyla Orphanet tarafından AB ve çevresindeki 36 ülkeden raporlanmış 793 hasta kayıt sistemine bakıldığında, Türkiye’den sadece 5 hasta kayıt çalışmasının yer aldığı, bu sayının Almanya’da 158, Fransa’da 150, İtalya’da ise 89 olduğu görülmektedir.^[34]

Nadir hastalıklar söz konusu olduğunda, hastaların uzun vadede, düzenli olarak takip edilmesi ve kaydının tutulması büyük önem taşımaktadır.

Türkiye’nin toplam nüfusu, nadir hastalıklardan etkilendiği tahmin edilen toplam birey sayısı ve özellikle belli bölgelerindeki yüksek akraba evliliği oranı nedeniyle genetik hastalıklar konusundaki risk düzeyi göz önünde bulundurulduğunda; nadir hastalıkların yönetimi konusunda ülkemizde hasta kayıt çalışmalarının yaygınlaştırılmasından fayda sağlanacağı beklenmektedir.

Hasta kayıt çalışmaları, nadir hastalıklar alanında yürütülen Ar-Ge faaliyetlerine de katkı sağlamaktadır. Söz konusu faaliyetlerin hastalar açısından önemi büyüktür; çünkü hastalıkların altında yatan mekanizmaların çözülmesi, bu hastalıklara zamanında ve doğru şekilde tanı konmasına ve doğru tedavilerin geliştirilip uygulanmasına olanak sağlayacaktır. Nadir hastalıkların daha iyi anlaşılması ve daha fazla nadir hastalığa yönelik tedavi seçenekleri geliştirilmesi sayesinde, yüksek maliyetine karşılık etkisi düşük tedaviler yerine daha etkili tedaviler kullanılacak ve küresel çapta kamu sağlık harcamalarında düşüş sağlanacaktır.^[35]

Bu nedenle, dünya çapında pek çok ülkede nadir hastalıklar alanındaki araştırmalar çeşitli yollarla teşvik edilmektedir. Yetim ilaç yönetmelikleriyle sunulan teşvikler bunların başında gelir. 1983 yılında ABD’de ilk yetim ilaç yönetmeliğinin çıkmasından bu yana, nadir hastalıklara yönelik ilaç geliştirme çabaları hız kazanmıştır.^[1]

Yetim ilaç yönetmeliklerinin yanında, devletler bu alanda bilimsel araştırmaların teşvikini ulusal nadir hastalık planlarına dahil etmiştir. AB, 2007-2020 yıllarını kapsayan iki farklı araştırma ve inovasyon programında nadir hastalık araştırmalarına yer vermiş, 2007-2013 yılları arasında 120'den fazla nadir hastalık araştırma projesine 620 milyon Avro'yu aşan kaynak aktarmıştır.^{[15][19]}

Türkiye'de ise nadir hastalıklar alanında ulusal kaynaklı araştırmalar yok denecek kadar azdır. 2021 yılında TÜSEB ve Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) nadir hastalıkların erken tanısı ve takibine yönelik bilimsel çalışmalar için çağrı oluşturmuştur; ancak ölkemizde bu alanda daha fazla çalışma yaratma fırsatı bulunmaktadır.^{[36][37]}

Son yıllarda özellikle yetim ilaçlarla ilgili Ar-Ge faaliyetlerinin hız kazanmasıyla, nadir hastalıklara yönelik klinik araştırmaların sayısında küresel çapta artış gözlenmiştir.

Nadir Hastalıklar Sağlık Strateji Belgesi ve Eylem Planı'nda Ar-Ge çalışmaları alanındaki hedefler ile sorumlu kurum/kuruluşlar belirlenmiştir. Bu hedefler arasında nadir hastalıklarda klinik öncesi ve sonrası çalışmaların desteklenmesi, tanı ve tarama testlerinin geliştirilmesi, ileri teknoloji ürünlerin ölkemizde geliştirilmesi için bilim insanlarının ve üretim tesislerinin belirlenerek desteklenmesi, ilaç geliştirilmesi için ihtiyaç duyulan altyapı olanaklarının sağlanması gibi maddeler yer almaktadır.^[124]

İlaç Ar-Ge faaliyetlerinde en geniş paya sahip aşama klinik araştırmalardır. Son yıllarda özellikle yetim ilaçlarla ilgili Ar-Ge faaliyetlerinin hız kazanmasıyla, nadir hastalıklara yönelik klinik araştırmaların sayısında küresel çapta artış gözlenmiştir. Türkiye'de de Aralık 2021 itibarıyla aktif olan, endüstri destekli klinik araştırmalar incelendiğinde; söz konusu 684 araştırmanın 137'sinin (%20,0) nadir görölen kanserler dışında kalan nadir hastalıklara ait olduğu, nadir görölen kanserlerin çalışmaları da dahil edildiğinde bu

sayının 431'e (%63,0) çıktığı görölmüştür.^{[7][38]}

Ölkemiz, geniş ve nadir görölen genetik hastalıkları taşıma riski nispeten yüksek nüfusu ile nadir hastalık klinik araştırmaları için önemli bir hasta potansiyelini temsil etmektedir; ancak, kişi başına yürütölen klinik araştırma sayısı açasından, bu potansiyelin gerisinde kalmaktadır. Türkiye'de daha çok hastanın bu araştırmalardan yararlanması için çeşitli fırsat alanları söz konusudur. Özellikle hasta farkındalığının artırılması ile hasta alımı ve hastalara kolay erişimi sağlamak yönünde atılacak adımların ölkemizde nadir hastalık araştırmalarının sayısı ve kapsamını genişletme yönünde katkı sağlayacağı düşünölmektedir.^[39]

Dünya çapında artarak devam eden Ar-Ge çalışmalarına karşın, nadir hastalıkların çoğunda henüz karşılanmamış tedavi ihtiyacı büyük bir sorun olmayı sürdürmektedir. Buna ek olarak; bu hastalıkların hastalar üzerinde önemli fizikî, psikolojik, sosyal ve ekonomik etkileri vardır. Üstelik nadir hastalıkların yarattığı yıpratıcı süreçten hastalar kadar hasta yakınları da büyük ölçüde etkilenmektedir. Yapılan bir çalışmada, Türkiye'de nadir hastalıklardan etkilenen bireyler ve ailelerinin yıllık gelirlerinin %30'unu hastalıkla ilgili cepten yaptıkları harcamalar için kullandıkları görölmüştür.^{[40][41]}

Hastalar ve hasta yakınlarının bakış açasından Türkiye'de nadir hastalıklar tanı-tedavi-takip süreçlerinde başlıca sorunlar sağlık altyapısının yetersizliği, multidisipliner yaklaşımın zayıflığı, bazı tanı yöntemlerine ve tedavilere erişimde yaşanan aksaklıklar ve kısıtlamalar, toplum ve sağlık çalışanları arasındaki bilgi ve bilinç eksikliği, paydaşlar arasındaki iletişim ve işbirliğinin sınırlı olması, sosyal ve psikolojik desteğin yetersizliği ve ulusal veri tabanı ve hasta kayıt sistemlerinin bulunmaması olarak tanımlanmıştır.^[42]

Nadir hastalıklardan etkilenen bireylerin hastalıklarının kısıtlı sayıda kişiyi etkilemesinden dolayı sağlık hizmetlerine ve sosyal ve ekonomik olanaklara erişiminin kısıtlanmaması, bu kişilerin de toplumdaki diğer bireylerle eşit yaşam hakkına ve kalitesine sahip olabilmesi esastır. Bu amaçla, nadir hastalıklar genelinde karşılaşılan sorunlara ulusal boyutta çözümler

üretilmesi ve bu çözümlerin ilgili paydaşların işbirliğiyle hayata geçirilmesi büyük önem taşımaktadır.

Rapor kapsamında ele alınan konular doğrultusunda, IQVIA tarafından 10 gelişim alanı belirlenmiş ve bu

alanlar ulusal politikalar, altyapı ve Ar-Ge başlıkları altında gruplandırılmıştır. Söz konusu gelişim alanlarında Türkiye’de çeşitli iyileştirme fırsatları mevcuttur. IQVIA tarafından, bu fırsatlara yönelik toplam 19 çözüm önerisi geliştirilmiştir.

Tablo 1: Gelişim Alanına Göre İyileştirme Önerileri

Ulusal politikalar	Ulusal plan, strateji ve mevzuat	U1. Oluşturulacak ortak bir komisyon önderliğinde nadir hastalıklara özel ulusal plan, politika ve stratejilerin belirlenmesi ve uygulamasının takibi
		U2. Uluslararası standartlarla uyumlu yetim ilaç tanımının belirlenmesi ve ilgili mevzuatın oluşturulması
	Tanı ve tedaviye erişim	U3. Nadir hastalık tedavilerinde ruhsat sürecinin hızlandırılması
		U4. Nadir hastalık tedavilerine yönelik fiyatlandırma ve geri ödeme süreçlerinin iyileştirilmesi
		U5. Nadir hastalıkların tanı ve tedavisinde kullanılan test ve tıbbi cihazlara erişimin kolaylaştırılması
	Ulusal ve uluslararası işbirlikleri	U6. Türkiye'nin nadir hastalıklar konusunda dünyada önde gelen organizasyonlarda aktif şekilde yer alması
		U7. Nadir hastalıklar alanında kamu-özel sektör işbirliklerinin hayata geçirilmesine ve kapsamının genişletilmesine zemin oluşturulması
	Toplumda nadir hastalık bilinci	U8. Nadir hastalıklarda toplumun farkındalığını ve bilgi düzeyini artırmaya yönelik faaliyetler gerçekleştirilmesi
		U9. Hasta derneklerinin güçlendirilmesi ve uluslararası kuruluşlar ile iletişiminin geliştirilmesi
Altyapı	Uzman insan kaynağı	AY1. Nadir hastalıkların tanı ve tedavisinde görev alan uzman hekimlere erişimin artırılması
		AY2. Nadir hastalıkların yönetiminde görev alacak, nadir hastalıklar üzerine eğitilmiş tıbbi destek hizmetleri ve sosyal hizmetler personellerine erişimin iyileştirilmesi
		AY3. Birinci basamak sağlık kuruluşlarında görev yapan hekimlerin ve diğer sağlık personelinin nadir hastalıklarla ilgili farkındalık ve bilinç düzeyinin artırılması
		AY4. Nadir hastalıklar alanında ulusal ve uluslararası referans ve iletişim ağlarının kurulması ve güçlendirilmesi
	Koruyucu ve önleyici sağlık altyapısı	AY5. Tarama programı kapsamındaki hastalıkların genişletilmesi ve tarama sonucu risk grubunda olduğu belirlenen hastalara sunulan danışmanlık hizmetlerinin iyileştirilmesi
	Multidisipliner yaklaşım	AY6. Nadir hastalıklara özel multidisipliner yaklaşımın benimsendiği uzmanlık merkezleri oluşturulması ve bu merkezler için akreditasyon kriterlerinin belirlenerek kontrolünün sağlanması
	Veri ağı	AY7. Nadir hastalık tanısı alan hastaların ve risk taşıyan bireylerin sağlık kayıtlarının düzenli tutulması ve takip edilmesi
		AY8. Ülkemizde erişilebilen ancak henüz ruhsat onayı almamış, nadir hastalıklar alanında kullanılan tedaviler için gerçek yaşam verisi çalışması yapılabilmesinde esneklik sağlanması
Ar-Ge	Ar-Ge olanakları	AR1. Nadir hastalıkların tanı ve tedavisine yönelik ürünlerin Türkiye’de geliştirilmesi için Ar-Ge faaliyetlerinin desteklenmesi, bu faaliyetler için uygun zemin oluşturulması ve teşviklerin sağlanması
	Klinik araştırmalar	AR2. Nadir hastalıklar alanında Türkiye’de gerçekleştirilen klinik araştırma sayısının artırılması

1. NADİR HASTALIKLARA GENEL BAKIŞ

İlk olarak 1980’li yıllarda ortaya çıkan “nadir hastalıklar” kavramı; her biri toplumda ender rastlanan, önemli bir kısmının henüz standart bir tanı ve tedavi yöntemi bulunmayan, hatta bir kısmı henüz tıbben tanımlanmamış olan çok sayıda hastalığı bir arada temsil etmektedir.

1.1 “Nadir Hastalıklar” Tanımı

Nadir hastalıklar, toplum genelinde seyrek rastlanan, kronik, ve genellikle ilerleyen hastalıklardır. Bir hastalığın “nadir” olarak nitelendirilebilmesi için görülme sıklığının Avrupa Birliği’nde 1/2000 ve altı olması gerekmektedir. Nadir hastalık tanımlamasında kullanılan bu üst sınır; Amerika Birleşik Devletleri’nde ülke nüfusu içinde en fazla 200.000, Japonya’da ise en fazla 50.000 kişide görülen hastalıklar olarak belirlenmiştir. Net tanım dünyanın çeşitli bölgelerinde farklılık gösterse de, genel eğilim “nadir hastalık” tanımını prevalans temeline dayandırma yönündedir. ^{[1][2]}

Aslen tıbbi bir tanımı olmayan “nadir hastalık” kavramının geliştirilmesi; tanı ve tedavi olanakları çok kısıtlı olan, küçük hasta gruplarının bir araya gelerek seslerini daha güçlü şekilde duyurmasına ve özellikle tedavi alanındaki ihtiyaçlara dikkat çekmesine olanak sağlamıştır. İlk olarak Amerika Birleşik Devletleri’nde ortaya atılmış olan bu kavram; aradan geçen yaklaşık 40 yıllık dönemde, dünya çapında sadece hastalar ve hasta yakınları değil, aynı zamanda politika yapıcılar, sağlık profesyonelleri ve ilaç endüstrisi tarafından da benimsenmiştir. ^[43]

Ülkemizde de son yıllarda hem devlet hem de diğer paydaşlar tarafından bu alanda pek çok adım atılmıştır. Söz konusu adımlar, raporun ilerleyen bölümlerinde ayrıntılı olarak ele alınacaktır. Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan Nadir Hastalıklar Sağlık Strateji Belgesi ve Eylem Planı başta olmak üzere tüm bu girişimlerde Avrupa Birliği’nin “nadir hastalık” tanımı temel alınmıştır.

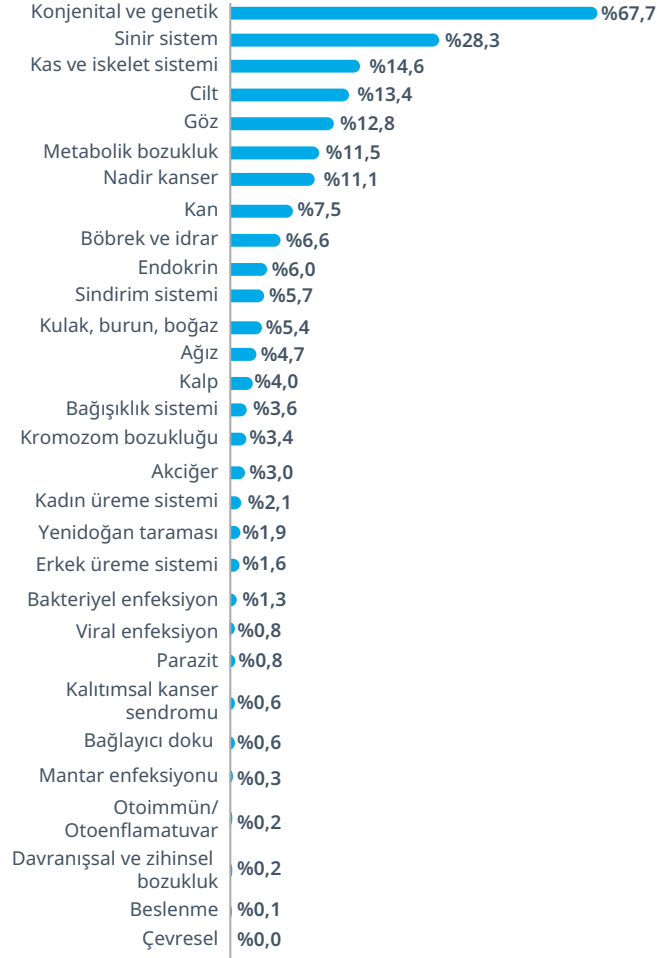
1.2 Nadir Hastalıkların Kapsamı

Küresel çapta bugüne dek tanımlanmış yaklaşık 8000 nadir hastalık bulunmaktadır ve bunlara her yıl 3 ila 4 yeni hastalık eklenmektedir. Söz konusu hastalıkların %71,9’u genetik ve %69,9’u çocukluk çağına ortaya çıkar. ^{[1][2]}



Nadir hastalıkların bazıları vücudun sadece bir sistemini etkilerken, pek çoğu birden fazla etki alanına sahiptir. ABD Sağlık ve Sosyal Hizmetler Bakanlığı, nadir hastalıklar açısından referans kaynağı olan Orphanet uluslararası bilgi ağına kayıtlı hastalıklardan 4408 adedini vücuttaki etki alanları açısından ayrıntılı olarak kategorize etmiştir. Hastalıkların etki alanlarına göre bir veya daha fazla kategoriye atanabildiği bu çalışma analiz edildiğinde; değerlendirilen hastalıkların %67,7’sinin konjenital ve genetik hastalıklar, %28,3’ünün sinir sistemi hastalıkları, %14,6’sının ise kas ve iskelet sistemi hastalıkları kategorilerinde ve %60’tan fazlasının birden fazla kategoride yer aldığı görülmektedir. ^{[7][44]}

Şekil 1: Nadir Hastalıkların Vücuda Etki Alanlarına Göre Kategorileri



Kaynak: 1. <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/categories>. Erişim: 8 Kasım 2021; 2. IQVIA analizi.

1.3 Epidemiyoloji ve Nadir Hastalıklardan Etkilenen Nüfus

Avrupa Birliği Konseyi, 2009 yılında yayınladığı nadir hastalıklarla ilgili eylem önerilerinde, Avrupa nüfusunun %6 ila %8'inin söz konusu hastalıklardan etkilendiğini belirtmiştir.^[45]

Aradan geçen süre zarfında, Avrupa genelinde ve Türkiye'de nadir hastalıkların görülme sıklığına yönelik bu değer esas alınırken, çeşitli bilimsel çalışmalarda toplam prevalans daha net bir şekilde tahmin edilmeye çalışılmıştır. 2019 yılında yayınlanan bir çalışmada, Orphanet bilgi ağında yer alan nadir hastalıkların toplam prevalansı tahmin edilmiştir. Görülme sıklığı insidans türünden raporlanan nadir görülen kanser türleri, enfeksiyonlar ve zehirlenmelerin hariç tutulduğu çalışmada, geriye kalan tüm nadir hastalıklar toplamının Avrupa'daki prevalansı %3,5 ila %5,9 olarak

tahmin edilmiştir. Dünyanın en geniş nadir hastalıklar hasta dernekleri ağı olan EURORDIS tarafından da benimsenmiş olan ve muhafazakar olarak nitelendirilen bu değere göre; Avrupa'da yaklaşık 30 milyon, dünya genelindeyse yaklaşık 300 milyon kişinin nadir hastalıklardan etkilendiği tahmin edilmektedir.^[2]

Türkiye'de nadir hastalıkların görülme sıklığına dair kapsamlı bir araştırma yapılmamıştır; ancak Avrupa Konseyi tarafından varsayılan nadir hastalık prevalansı dikkate alınarak yapılan bir istatistiksel çalışmaya göre, Türkiye'de yaklaşık 5 milyon bireyin herhangi bir nadir hastalığı olduğu tahmin edilmektedir. Diğer yandan, ülkemizde nadir hastalıkların görülme sıklığının Avrupa seviyesinin de üzerinde olabileceği düşünülmektedir. Bunun başlıca nedeni, genetik hastalıkların görülme riskini artıran ve Avrupa ülkelerinde %5'in altında olan akraba evliliği oranının Türkiye'de %23,2 seviyesinde olmasıdır.^{[1] [3] [4] [5]}

Nadir hastalıkların etki alanları gibi görülme sıklıkları da birbirinden farklılık göstermektedir. Bazı hastalıklar yaklaşık 50/100.000 kişide görülürken bazıları dünya üzerinde bugüne dek sadece birkaç kişide tespit edilmiştir. Orphanet üzerinde tahmini prevalans değerleri bulunan 5304 hastalık incelendiğinde, bunların %84,5'inin prevalansının 1/1.000.000'un altında olduğu görülmüştür. Buna karşılık, nadir hastalıkların en sık görülen prevalans aralığına (10 ila 50/100.000) sahip %4,2'lik bölümü, toplam hasta yükünün %77,3 ila %80,7'sini oluşturmaktadır.^[2]

Diğer yandan, dünya genelinde çok ender görülen birtakım hastalıklara belli bölgelerde daha sıklıkla rastlanabilmektedir. Bunun nedenleri arasında, belli ırklarda daha yüksek prevalansa sahip hastalıkların o ırkların yoğun olarak yaşadığı coğrafyalarda daha sık görülmesi ve genetik hastalıkların riskini artıran akraba evliliklerinin birtakım ülkelerde daha yaygın olması gösterilebilir. Örneğin, uluslararası kaynaklarda nadir hastalık olarak tanımlanan Behçet hastalığı, Akdeniz anemisi ve ailevi Akdeniz ateşi Türkiye'de nadir hastalık sınıfına girmemektedir.^{[1] [3]}

Her biri toplumda çok sınırlı sayıda bireyde görüldüğü için, nadir hastalıklarla ilgili yürütülen epidemiyolojik çalışmalar kısıtlıdır ve bu hastalıklardan etkilenen

bireylerin sayısını hesaplamak oldukça güçtür. Orphanet üzerinde prevalans bilgisi yer alan hastalıkların önemli bir kısmı için de bu bilgi net bir orandan ziyade geniş bir aralık olarak belirtilmiştir. Her ne kadar bazı ülkelerde belli nadir hastalıklardan etkilenen bireyler hasta kayıt çalışmaları ve benzeri girişimlerle takip altına alınmış, bu hastaların sayısı netlik kazanmaya başlamışsa da; nadir hastalıkların çoğu için eldeki kaynaklardan yararlanılarak yapılan analizler ve hasta sayısı tahminleri gelişime açıktır.

1.4 Nadir Hastalıkların Yarattığı Mali Yük

Ayrı ayrı bakıldığında sınırlı sayılarda hastaya sahip binlerce nadir hastalık bulunmaktadır; ancak tüm dünyada kullanılan ICD-10 kodlama sisteminde bunlardan bazıları net olarak tanımlanmamıştır. Bu durum, nadir hastalıkların yarattığı toplam mali yükün hesaplanmasını güçleştirmektedir. Bununla birlikte; nadir hastalıklardan etkilenen bireylerin toplam nüfus içindeki geniş payı ve bu hastalıkların genellikle kronik, ilerleyen ve engellilik ya da erken

ölümle sonuçlanan hastalıklar olması nedeniyle, nadir hastalıkların yarattığı toplam mali yükün yüksek olması beklenmektedir.^{[46] [47] [48]}

Bu mali yükün tahmin edilebilmesi amacıyla, yakın zamanda çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Nadir hastalıklardan etkilenen toplam 25 ila 30 milyon hastanın bulunduğu ABD’de, 2019 yılında, 379 nadir hastalığı temsil eden 1399 kişinin katılımıyla bir anket düzenlenmiştir. Çalışma sonuçlarına göre, ABD’de yaklaşık 15,5 milyon hastayı etkileyen bu 379 nadir hastalığın yarattığı yıllık toplam mali yükün 966 milyar Dolar olduğu tahmin edilmiştir. Bu tutarın %43’ünü tıbbi harcamalar (sağlık kuruluşlarında ayakta ve yatan hasta bakımı, hekim ziyaretleri, reçeteli ilaçlar ve bunların uygulanması, tıbbi cihazlar vb.), %45’ini dolaylı mali yük (erken emeklilik, kayıp iş gücü, toplumsal hizmetlere katılamama vb.) ve geri kalan %12’sini diğer maliyet kalemleri (ulaşım, eğitim, deneysel tedaviler, ev ve araçların mecburi tadilatı vb.) oluşturmuştur.^[8]

ABD’de yapılan başka bir çalışmada ise, 2016 yılında



ülke genelinde gerçekleşen hastaneye yatışlar arasında 35,6 milyon yatış kaydından oluşan bir örneklem incelenmiştir. ICD-10 kodlamasına göre nadir hastalıklarla ilişkilendirilen kayıtlar tüm örneklemin %32'sini oluşturmuş ve bu yatışların toplam maliyeti 768 milyar Dolar olarak hesaplamıştır. Buna karşılık, kayıtların %68'ini oluşturan diğer yatışların maliyeti ise 880 milyar Dolar olmuştur. Bu doğrultuda, nadir hastalıklardan etkilenen bireylerin sağlık kurumları üzerinde yarattığı kişi başına yükün diğer durumlardan etkilenen bireylere göre çok daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır.^[49]

Nadir hastalıklar alanında etkili tedaviler geliştirilmesi sayesinde bu hastalıkların tamamen tedavi edilmesi veya ilerlemesinin kontrol altına alınması, dolayısıyla hem hastaların ve hasta yakınlarının yaşamları hem de sağlık sistemi ve ekonomi açısından olumlu sonuçlar elde edilmesi umulmaktadır. Bununla birlikte, bu hastalıkların nedenlerinin ve etki alanlarının çok geniş bir yelpazeye yayılması ve her bir hastalığın çok kısıtlı sayıda hastayı etkilemesi, bu alanda tedaviler geliştirilmesini zorlaştırmaktadır.

Hasta sayısının sınırlı olması, hem ilgili hastalığın anlaşılmasına yönelik bilimsel çalışmaların hem de ilaçların geliştirilme sürecinde gerekli olan klinik araştırmalara yeterli sayıda ve çeşitlilikte hasta alımının önünde engel oluşturmaktadır. Bu nedenle, söz konusu hastalıkları hedefleyen tedaviler geliştirmek daha uzun

ve yüksek maliyetli bir Ar-Ge süreci anlamına gelirken, bu tedavilerin sadece küçük hasta grupları tarafından kullanılması söz konusu maliyetin ilaç firmalarına gelir cinsinden dönüşünü kısıtlamaktadır.

Nadir hastalıklar alanında etkili tedaviler geliştirilmesi sayesinde bu hastalıkların tamamen tedavi edilmesi veya ilerlemesinin kontrol altına alınması, dolayısıyla hem hastaların ve hasta yakınlarının yaşamları hem de sağlık sistemi ve ekonomi açısından olumlu sonuçlar elde edilmesi umulmaktadır.

Bu engelleri aşmak ve nadir hastalıklara yönelik tedavilerin geliştirilmesinin önünü açmak amacıyla, 1983 yılında, ABD'de Yetim İlaç Yasası yürürlüğe girmiştir. Bunu bazı Asya ülkeleri ve arkasından Avrupa Birliği takip etmiştir. Bu sayede, çok küçük hasta gruplarına hitap ettiği için normal şartlar altında ilaç firmalarının geliştirmek ve pazarlamaktan imtina edeceği ürünlere "yetim ilaç" statüsü verilmesi ve böylece bu ürünlerin geliştirilip pazara sunulması için ilaç firmalarına teşvikler sağlanmasının önü açılmıştır. ^{[43] [50]}

2. DÜNYADA VE TÜRKİYE'DE NADİR HASTALIKLAR POLİTİKALARI

İlk olarak 1980'li yıllarda resmen tanımlanmış olan "nadir hastalık" ve "yetim ilaç" kavramları, aradan geçen yaklaşık 40 yıllık dönemde dünyanın önde gelen pek çok ülkesinde politika yapımcılar dahil tüm ilgili paydaşlar tarafından kabul görmüştür. Ülkemizde de hem devlet hem diğer paydaşlar tarafından bu konuda birçok çalışma yürütülmüş ve söz konusu kavramlara Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan Nadir Hastalıklar Sağlık Strateji Belgesi ve Eylem Planı'nda yer verilmiştir.

2.1 Dünya'da Nadir Hastalıklar Politikaları

ABD, 1983 yılında kabul ettiği "Yetim İlaç Yasası" (Orphan Drug Act) ile nadir hastalıklar ve yetim ilaçlar alanında ilk yasal düzenlemeyi oluşturan ülke olmuştur. İlgili düzenleme ile, ilaç firmalarını nadir hastalıklarda kullanılacak tedavilerin geliştirilmesi ve pazarlanmasına yatırım yapmaya yönlendirmek için devlet teşviki oluşturulmuştur. Devamında ise Singapur (1991), Japonya (1993), Avustralya (1998) gibi ülkeler çeşitli yasal düzenlemeler getirmişlerdir. ABD'de 2002 yılında çıkan "Nadir Hastalık Yasası" (Rare Diseases Act) bu alanda yaşanan bir diğer önemli gelişmedir. Bu düzenleme ile Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) altında kurulan Nadir Hastalıklar Araştırma Ofisi (Office of Rare Diseases Research), başta nadir hastalıklar için olan klinik araştırmalara destek vermek ve bu alanda çalışan araştırmacılar arasındaki koordinasyonu sağlamak üzere, farklı sorumlulukları üstlenmektedir.^{[51][52]}

Avrupa'da nadir hastalıklar alanında kabul edilen ilk düzenleme, 1999'da Avrupa Parlamentosu tarafından onaylanan "Yetim Tıbbi Ürün Yönetmeliği" olmuştur. Bu yönetmelik ile AB'de yetim ilaç tanımı için kriterler oluşturulmuş, nadir hastalık tanımı belirlenmiş ve bu hastalıklara yönelik ilaçların geliştirilmesi için teşvikler tanımlanmıştır. Bu yönetmelik, AB'de nadir hastalıkların yönetiminde üye ülkeleri desteklemeye yönelik genel bir strateji geliştirilmesi için temel oluşturmuştur.^[53]

Ocak 2004'te Avrupa Komisyonu kararı ile "Rare Diseases Task Force" kurulmuştur. 2008'de Avrupa Konseyi tarafından yayınlanan "Communication on

Rare Diseases: Europe's Challenge" raporunda; nadir hastalıkların farkındalığının artırılması, üye ülkelerde nadir hastalık politikalarının desteklenmesi ve Avrupa'da nadir hastalıklar için işbirliği, koordinasyon ve regülasyon oluşturulması hedeflerine yer verilmiştir.^[54]

İlk olarak 1980'li yıllarda resmen tanımlanmış olan "nadir hastalık" ve "yetim ilaç" kavramları, aradan geçen yaklaşık 40 yıllık dönemde dünyanın önde gelen pek çok ülkesinde politika yapımcılar dahil tüm ilgili paydaşlar tarafından kabul görmüştür.

Bu raporu takiben 2009'da Avrupa Konseyi, "Council Recommendation on Action in the Field of Rare Diseases" ile üye ülkelere nadir hastalıklar konusunda kendi ulusal plan ve stratejilerini oluşturmaları için çağrıda bulunmuştur. Bu belgede öne çıkan konu başlıkları nadir hastalıklarda tanım, kodlama ve kayıtların oluşturulması, araştırmaların desteklenmesi, referans merkezlerinin oluşturulması, AB çapında uzmanlık ve bilgi sağlanması, hasta organizasyonlarının güçlendirilmesi ve sürdürülebilirlik olmuştur.^[45]

Üye ülkelerde nadir hastalıklar alanında ulusal plan ve stratejilerin geliştirilmesini hızlandırmak amacıyla, Avrupa Komisyonu'nun finanse ettiği EUROPLAN projesi (Nisan 2008-Mart 2011) oluşturulmuştur. Bu doğrultuda belirlenen hedeflerin uygulanmasına destek olması amacıyla, 2009 yılında "European Committee of Experts" (EUCERD) kurulmuştur. 2013 yılı sonunda bu komitenin yerini alan "Expert Group on Rare Diseases" (EGRD), Avrupa Komisyonu'na nadir hastalık politikalarını şekillendirmede yardımcı olmaya devam etmektedir.^[55]

Mart 2012-Ağustos 2015 arası dönemde "EUCERD Joint Action", üye ülkelerde nadir hastalıklar alanında stratejilerin geliştirilmesi, özelleşmiş sosyal hizmetlerin sağlanması ve nadir hastalıkların temel sosyal politikalara entegrasyonu, nadir hastalıkların

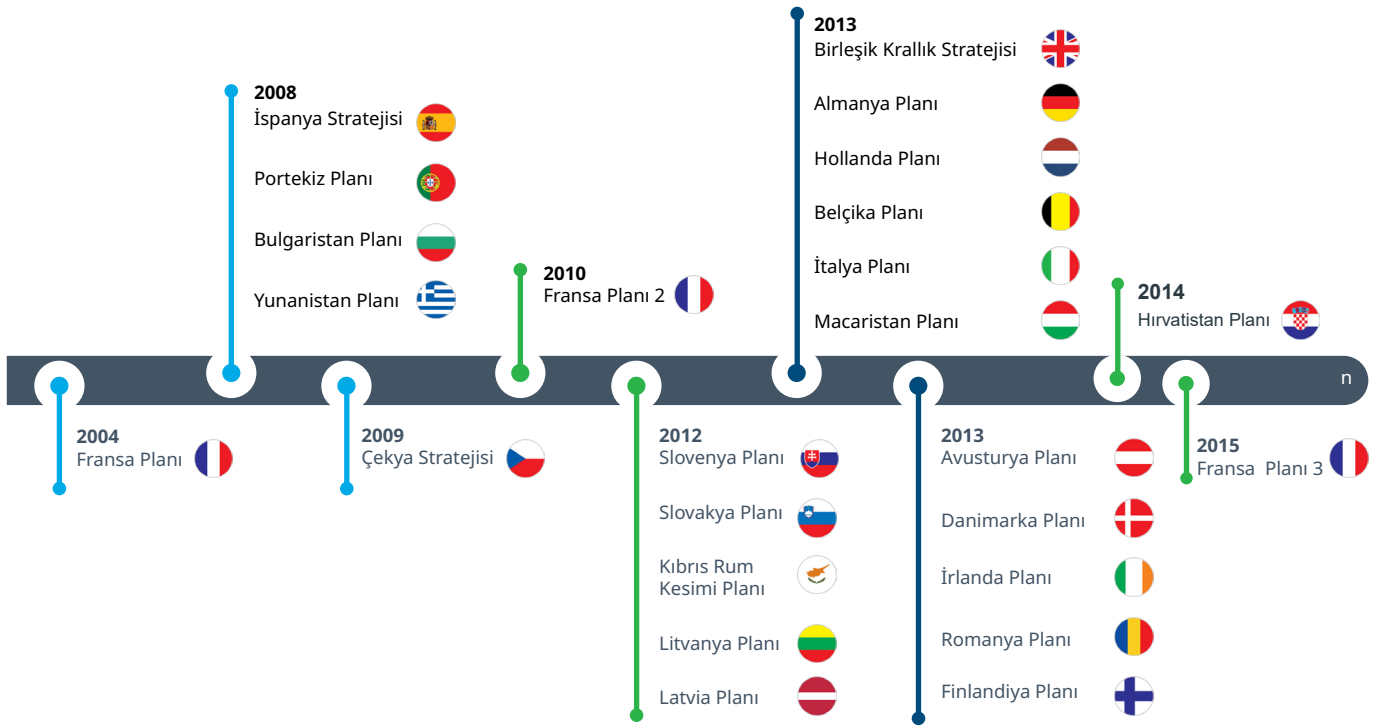
kodlanması ve sınıflandırılması gibi konularda destek vermiştir. AB'nin tüm bu çabaları sonucunda; üye ülkeler ulusal nadir hastalık planlarını kendi zaman planları, bütçeleri ve ihtiyaçlarına göre oluşturmuştur.

Avrupa Konseyi'nin 2009'da yaptığı çağrı öncesinde Fransa, Bulgaristan, İspanya ve Portekiz'in ulusal nadir hastalık planları mevcuttu. Özellikle Fransa, 2004'te oluşturduğu nadir hastalıklar ulusal planı ile bu konuda öncü ülke konumundadır. Geçilen süreçte nadir hastalıklarla ilgili kendi ulusal plan ya da stratejilerini oluşturan diğer Avrupa ülkeleri Şekil 2'de gösterilmiştir. Ülkelere ait planların kapsam ve finansman bakımından farklılıkları, oluşturacakları etkinin boyutunu da

etkilemektedir. İlgili politikalarda ortak ele alınan başlıca konular ise mevcut sağlık sistemi içinde nadir hastalıklar için uzman bakımının sağlanması, sağlık bilgi sistemlerinde nadir hastalıkların gerekli ayrıntı düzeyinde kodlanması, ulusal hasta kayıt sistemleri oluşturulması ve Orphanet aracılığıyla nadir hastalıklar hakkında bilgi sağlanması olarak sıralanabilir.

Nadir hastalıklar politikalarının detaylandırılması ve nadir hastalıkların kodlama sisteminin iyileştirilmesi için çalışmalar "RD-Action" kapsamında sürdürülmüştür. Bu çalışmalar 2015-2018 yılları arasında 3. AB Sağlık Programı tarafından ortaklaşa finanse edilmiştir.^[15]

Şekil 2: Ülkelerin Nadir Hastalıklar Ulusal Plan ve Stratejileri



Kaynaklar: 1. European Commission: implementation report on the Commission Communication on Rare Diseases: Europe's challenges [COM(2008) 679 final] and Council Recommendation of 8 June 2009 on an action in the field of rare diseases (2009/C 151/02) September 2014. 2. Rodwell C, Aymé S. Rare disease policies to improve care for patients in Europe. Biochim Biophys Acta. 2015 Oct;1852(10 Pt B):2329-35. doi: 10.1016/j.bbdis.2015.02.008. Epub 2015 Feb 25. PMID: 25725454. 3. Vol 82. Supl. 1 - Galicia Clínica (galiciaclinica.info). 4. Belgium – RD-ACTION : DATA AND POLICIES for rare diseases. 5. Rare Diseases Strategy of the Spanish (eurordis.org) .p.26. 6. EURORDIS - The Voice of Rare Disease Patients in Europe. 7. Cyprus – RD-ACTION : DATA AND POLICIES for rare diseases. 8. UK Plan for rare diseases consultation launched - GOV.UK (www.gov.uk)

Nadir hastalıklar alanındaki ulusal planlara öncülük eden Fransa, bugüne dek birbirini tamamlayan üç plan hayata geçirmiştir. 2005-2008 yıllarını kapsam üzere 2004 sonunda açıklanan ve hayata geçirilmesi için özel bir fon aktarılan ilk plan; nadir hastalıklarla ilgili hem hastalar ve sağlık profesyonelleri arasında hem de toplum genelinde bilgi ve bilinç düzeyini artırmak, tanı ve tedavi olanaklarına erişimi iyileştirmek, nadir hastalıklar ve özellikle de bunlara yönelik tedaviler alanındaki araştırma faaliyetlerini ilerletmek ve nadir hastalıklarla ilgili uluslararası işbirliğini geliştirmek hedefleri çerçevesinde şekillenmiştir. Bu ana hedefler doğrultusunda oluşturulan aksiyon planı ise mevcut referans merkezlerin kalite değerlendirmesi ve iletişim ağı, genetik tanıya erişimin iyileştirilmesi, nadir hastalıklar için yenidoğan taramasının geliştirilmesi, hastalar için gerekli olan yetim ilaçlar ve diğer ilaçlar ile diğer tüm medikal ürünlere kolay erişim ve bunların doğru kullanımı, sağlık profesyonellerinin eğitimi ve bilgilendirilmesi, hastaların bilgilendirilmesi ve araştırmaların güçlendirilmesi gibi adımları içermiştir. [56]

Nadir hastalıklar alanındaki ulusal planlara öncülük eden Fransa, bugüne dek birbirini tamamlayan üç plan hayata geçirmiştir.

İlk planın sonuçları değerlendirilerek 2011-2014 dönemi için hazırlanan, 180 milyon Avro bütçeye sahip ikinci plan bir önceki plan çerçevesinde atılan adımları ileri taşımayı hedeflemiştir. İkinci planda hedeflenen önemli adımlardan bazıları şunlardır:

- Nadir hastalıklara yönelik araştırmalara olanak sağlamak ve bunları koordine etmek amacıyla Nadir Hastalıklar Bilimsel İşbirliği Vakfı'nın kurulması;
- Hastaların ihtiyaçlarının ve aldıkları tedavilerin haritalanmasını ve epidemiyolojik çalışmalar ile klinik araştırmalara dahil edilmelerini kolaylaştırmak amacıyla bir Ulusal Nadir Hastalıklar Veri Tabanı oluşturulması. Bu ulusal kayıt sisteminin tüm hastalar ve nadir hastalıkların yanı sıra referans ve

bölge merkezleri için ortak bir asgari veri setine dayandırılması öngörülmüştür;

- Hastaların takibi amacıyla Orphanet nomenklatürünün benimsenmesi dahil, hastalara yönelik aktivitelerin izleminin iyileştirilmesi;
- Genetik tanı için yeni nesil dizileme (Next-Generation Sequencing – NGS) teknolojisine erişim sağlanması. Plan dönemi içinde Fransa'daki akademik laboratuvarların çoğunun geniş bir nadir hastalık yelpazesinin genetik tanısı için NGS olanaklarına sahip olması, tanı kapsamının azami seviyeye çıkarılması hedeflenmiştir;
- Referans ve bölge merkezlerinin homojen hastalık gruplarına odaklanarak ilgili tüm paydaşları bir araya getiren, sınırlı sayıda (yaklaşık yirmi), birbirleriyle uyumlu ulusal nadir hastalık ağlarına dönüştürülmesi. Söz konusu ağlar aracılığıyla hastaların uygun tanı, tedavi, sosyal hizmet ve takip olanaklarına daha kolay bir şekilde ulaşması amaçlanmıştır. Bu ulusal ağların aynı zamanda nadir hastalıklara yönelik Avrupa Referans Ağlarına (European Reference Networks – ERN) da bağlı olması öngörülmüştür;
- Referans merkezlerin ve kurulacak olan ulusal nadir hastalık ağlarının izlemi amacıyla bir çalışma grubu oluşturulması;
- Yeni ilaçlara veya hastaların ihtiyaçları doğrultusunda endikasyon dışı reçetelenmesi gereken ruhsatlı ilaçlara erişimin ve bunların geri ödemesinin sağlanması için gerekli adımların atılması;
- Nadir hastalıklara yönelik klinik kılavuzların geliştirilmesinde ilerleme kaydedilmesi;
- Hekimlerin ve paramedikal personelin eğitimi;
- Sağlık hizmetleri ve sosyal hizmetlerin daha iyi koordine edilmesi;
- Orphanet ve Nadir Hastalıklar Bilgi Hizmetleri'nin desteklenmesi aracılığıyla hastaların daha iyi bilgilendirilmesi ve nadir hastalıklar yardım hatları için Avrupa çapında tek bir telefon numarası oluşturulması.

Planın etkili ve takvime uygun şekilde uygulanması ve takibini yönetmek üzere, yılda en az bir kez toplanan bir idari komite kurulmuş ve planın uygulanmasında yardımcı olması amacıyla, bu komiteye bağlı beş adet çalışma grubu oluşturulmuştur.^[56]

Fransa'nın nadir hastalıkların etkili yönetimini tüm yönleriyle ele alan ulusal planları; ilgili paydaşların katılımıyla ve belirli bir zaman planı ve bütçe çerçevesinde hayata geçirilecek, gerçekçi adımları içermektedir.

Fransa'nın uygulamaya koyduğu bu ilk iki plan büyük başarıya ulaşmış, nadir hastalıkların tedavisinde ve bu alandaki araştırmalarda önemli aşama kaydedilmesini sağlamıştır. Yetkinlik merkezleri, referans merkezleri ve nadir hastalık ağları tüm hastaların bu alandaki sağlık hizmetleri ve bilgi birikimine ulaşmasını sağlayan bir organizasyonel yapının temelini oluşturmuştur. Bu yapı aynı zamanda tedavi, önleme ve araştırma faaliyetleri için vazgeçilmez olan klinik verinin toplanmasına da olanak tanımıştır. Tüm bunlara ek olarak, ilk plan ayrıca hasta dernekleriyle sağlık hizmeti sunan paydaşlar arasında daha yakın işbirliğini de teşvik etmiştir.^[57]

Tüm bu olumlu gelişmelere rağmen, hastaların tanı sürecinde yaşamaya devam ettiği gecikmeler, yapılanma ve koordinasyon alanlarındaki çalışmaların sürdürülmesini gerekli kılmıştır. Ayrıca, nadir hastalıklar alanında yapılan araştırmalarda bu hastalıkların nadir görülmesinden kaynaklı sorunların aşılması ve böylece yeni tedavilerin geliştirilmesinin hızlandırılması için, Avrupa genelindeki veri tabanlarıyla iletişimde olacak ulusal veri tabanları kurulması gerekliliği doğmuştur. Söz konusu zorluklar ve pek çok nadir hastalığın araştırmasında önemli rol oynayan genetik biliminde yaşanan gelişmeler, üçüncü planın hedeflerinin belirlenmesinde önemli rol oynamıştır.^[57]

2018-2022 dönemi için hazırlanmış olan bu plan, öncelikle nadir hastalıklardan etkilenen hastaların

ilk tıbbi uzman görüşü almalarından itibaren bir yıl içinde tanı, tedavi ve ilgili bakım hizmetlerine erişimini mümkün kılmayı hedeflemektedir. Bunun tek istisnası, mevcut bilimsel ve teknik bilginin net bir tanı için yeterli olmadığı durumlardır. Bu plan ayrıca halihazırda tanı alamayan tüm hastaların küresel çapta sürdürülen tanı ve araştırma çalışmalarına dahil edilmesini de hedeflemektedir. Bu hedefler doğrultusunda, plan 11 odak noktası çevresinde şekillenmiştir:

- Tanıda yaşanan gecikmelerin ve tanı konamayan hastalıkların azaltılması;
- Erken tanı için yenidoğan taraması ile doğum öncesi ve preimplantasyon tanı olanaklarının iyileştirilmesi;
- Tanıya ve yeni tedavilerin geliştirilmesine yardım amacıyla veri paylaşımı;
- Nadir hastalıklarda tedaviye erişimin teşvik edilmesi;
- Nadir hastalıklar alanındaki araştırmalara ivme kazandırılması;
- İnovasyonun ve inovasyona erişimin teşvik edilmesi;
- Tedavi yollarının iyileştirilmesi;
- Nadir hastalıklardan etkilenen hastaların ve hasta yakınlarının entegrasyonunun kolaylaştırılması;
- Nadir hastalıkların daha iyi saptanması ve yönetilmesi amacıyla sağlık profesyonelleri ve sosyal hizmetler çalışanlarının eğitilmesi;
- Tedavi ve araştırma konularında nadir hastalık ağlarının rolünün güçlendirilmesi;
- Nadir hastalıklar alanında diğer ulusal paydaşların rolünün ve görevlerinin belirlenmesi.^[57]

Fransa'nın nadir hastalıkların etkili yönetimini tüm yönleriyle ele alan ulusal planları; ilgili paydaşların katılımıyla ve belirli bir zaman planı ve bütçe çerçevesinde hayata geçirilecek, gerçekçi adımları içermektedir. Avrupa Birliği çapında Fransa'yı nadir hastalıklar alanında lider konuma oturtan bu planlar, henüz nadir hastalıklara yönelik bir ulusal planı bulunmayan ülkeler için de iyi bir örnek oluşturmaktadır.

2.2 Türkiye’de Yürütülen Politika Çalışmaları

Nadir hastalıkların etkilediği nüfus ve sağlık sistemine olan etkilerinin her ülke özelinde farklı olabileceği dikkate alındığında, bu hastalıkların yönetiminde devletlerin geliştirdiği politikaların önemi oldukça yüksektir. Ülkemizde nadir hastalıklar konusunda aktif olarak faaliyet yürüten kamu kurumları arasında Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü ve TÜSEB yer almaktadır. 2020 yılı itibarıyla, SHGM’ye bağlı kurulan Otizm, Zihinsel Özel Gereksinimler ve Nadir Hastalıklar Daire Başkanlığı nadir hastalıklarla ilgili planlar, politikalar ve mevzuatın hazırlanması ile nadir hastalıkların tanınması, erken teşhisi ve yönetimi için altyapı oluşturulmasından sorumlu kamu birimi haline gelmiştir.^[9]



Nadir hastalıklar alanında, mevcut durumda, Türkiye’de yerleşik bir ulusal politika yürürlüğe konmamıştır; ancak bu konuda geçmişte yapılan çalışmalar ile önemli gelişmeler kaydedilmiştir ve Kasım 2022’de, SHGM Otizm, Zihinsel Özel Gereksinimler ve Nadir Hastalıklar Daire Başkanlığı tarafından 2023-2027 Nadir Hastalıklar Sağlık Strateji Belgesi ve Eylem Planı yayınlanmıştır.^[10]

Geçmiş yıllarda Sağlık Bakanlığı ve diğer kamu kurumları tarafından yapılan, öne çıkan bazı çalışmalara aşağıda yer verilmiştir:

- Mayıs 2009’da düzenlenen ve Sağlık Bakanlığının düzenleme kurulunda yer aldığı TAİEX çalıştayında nadir hastalıklar ve yetim ilaçlar ile ilgili mevcut sorunlar ve çözüm önerileri tartışılmıştır.^[58]
- 2011 yılında Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) tarafından hazırlanan “Ulusal Yetim İlaç Kılavuz Taslağı” ile sektör temsilcilerinin önerileri alınmıştır.^[59]
- 2014 yılında Sağlık Bakanlığı Hasta Hakları ve Tıbbi Sosyal Hizmetler Daire Başkanlığı tarafından hazırlanan “Nadir Görülen Hastalıklar” raporunda çocuk metabolizma, endokrin ve nöroloji alanındaki nadir hastalıklar ile ilgili bilgiler verilmiştir.^{[58] [60]}
- Eylül 2014’te, İlaç Bilincini Geliştirme ve Akılcı İlaç Derneği tarafından “Nadir Hastalıklar ve Yetim İlaç Sempozyumu ve Yetim İlaç Yönetmelik Çalıştayı” düzenlenmiş ve Sağlık Bakanlığı tarafından hazırlanan yetim ilaç kılavuz taslağı paydaşların görüşüne sunulmuştur.^[61]
- Onuncu Kalkınma Planı (2014-2018) kapsamındaki Sağlık Endüstrilerinde Yapısal Dönüşüm Programı Eylem Planı’nda “Ülkemizde yetim ilaçlar alanında kapasite oluşturulacaktır.” ibaresi yer almış ve aşağıdaki hedefler belirtilmiştir:
 - » Nadir hastalıkların tanımlanması ve görülme oranlarının saptanması, kayıt sisteminin ve istatistiklerin oluşturulması için yenidoğan ve doğum öncesi tarama programlarının oluşturulması
 - » Bu alanda ruhsatlı araştırma ve uygulama tanı ve tedavi merkezlerinin kurulması ve desteklenmesi
 - » Yetim ilaçların ülkemizde üretilmesi için gerekli fiziksel altyapı ve mevzuat altyapısı oluşturulması
 - » Yetim ilaçların fiyatlandırma ve iskonto oranlarında esneklik sağlanarak geri ödeme sistemine dahil edilmelerinin sağlanması
 - » İleri Tıbbi Tedavi Ürünleri ile tedavi edilebilecek nadir hastalıklar için üçüncü basamak sağlık kurumlarında tanı/tarama testlerinin geri ödeme kapsamında paket dışında tanımlanması^[62]

- 2015'te Bilim, Sanayi ve Teknoloji Bakanlığı tarafından hazırlanan Türkiye İlaç Sektörü Strateji Belgesi ve Eylem Planı 2015-2018'de "Ülkemizde nadir hastalıklar konusunda detaylı bir mevcut durum ve ihtiyaç analizi yapılması ve tespit edilen sonuçlar doğrultusunda yetim ilaç politikasının oluşturulması" hedefine yer verilmiştir. Aynı planda yer alan açıklamaya göre "Ülkemizde nadir hastalıklar konusunda öncelikle bir envanter kayıt sistemi ve bu nadir hastalıkların teşhislerinin konabileceği merkezlerin oluşturulması, nadir hastalıklar konusunda dünyada mevcut referans network sistemleri ile kurulan ulusal referans sistemin iletişiminin sağlanması ve nadir hastalıklarda kullanılacak ilaçların ülkemizde geliştirilmesi ve üretilmesi için özel politikalar geliştirilmesi" amaçlanmıştır.^{[63][64]}
- Ekim 2015'te TÜSEB ve Sağlık Bakanlığı Dış İlişkiler ve Avrupa Birliği Genel Müdürlüğü işbirliği ile düzenlenen II. Türk Tıp Dünyası Kurultayı'nda "Nadir Hastalıklar Çalışma Grubu" oluşturularak nadir hastalıklar tartışılmıştır.^{[58][60]}
- Şubat 2016'da SHGM ve Türk Silahlı Kuvvetleri Sağlık Komutanlığı işbirliği ile "Dünya Nadir Hastalıklar Günü Sempozyumu" ve "Türkiye'de Nadir Hastalıklar Ulusal Eylem Planı Çalıştay" düzenlenmiştir. Oluşturulan farklı çalışma gruplarında, nadir hastalıklar alanında belirlenen konu başlıklarındaki sorunlar ve çözüm önerileri tartışılmıştır.^[60]
- 2016 yılında TÜSEB Türkiye Anne, Çocuk ve Ergen Sağlığı Enstitüsü tarafından yapılan Nadir Hastalıklar Farkındalık Günü Toplantısı'nda, Sağlık Bakanlığı Nadir Hastalıklar Stratejik Hedefleri 7 ana başlıkta özetlemiştir:
 - » Hedef 1: Bilginin geliştirilmesi ve farkındalık çalışmaları [Sorumlu: Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü (SAGEM) ve paydaşlar]
 - » Hedef 2: Tanı ve tedaviye erişimin sağlanması ve mevcut tanı ve tedavinin geliştirilmesi [Sorumlu: Sağlık tesisleri, SHGM, Kamu Hastaneleri Genel Müdürlüğü (KHGM)]
 - » Hedef 3: Araştırma ve geliştirme çalışmaları [Sorumlu: TÜSEB ve üniversiteler]
 - » Hedef 4: Tarama programlarının geliştirilmesi [Sorumlu: Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü (HSGM)]
 - » Hedef 5: Nadir hastalıkların epidemiyolojik çalışmaları [Sorumlu: TÜSEB, üniversiteler ve HSGM]
 - » Hedef 6: Yetim ilaçlara erişim ve araştırma desteği [Sorumlu: TİTCK, SGK]
 - » Hedef 7: Bakım hizmetleri ve sosyal desteğin sağlanması [Sorumlu: Sağlık kuruluşları, yerel yönetimler, SHGM, KHGM, Aile ve Sosyal Politikalar Bakanlığı]^[60]
- Ocak 2017'de, SHGM ve TÜSEB işbirliğiyle Ankara'da düzenlenen "Uluslararası Nadir Hastalıklar Paneli ve Çalıştay" içinde öne çıkan konu başlıkları nadir hastalıklarda yaşanan zorluklar, laboratuvar uygulamaları, Ar-Ge çalışmaları ve yetim ilaçlar olmuştur. Alanında uzman hekimlerin de katılım gösterdiği çalıştayda "Ulusal Nadir Hastalık Eylem Planı" oluşturulması amacıyla çalışmalar yapılmıştır.^[60]
- 2018 yılında TÜSEB tarafından düzenlenen "28 Şubat Nadir Hastalıklar Günü Toplantısı"nda Sağlık Bakanlığının üst düzey yöneticileri, nadir hastalıklar alanındaki paydaşlarla yeni bir stratejik plan oluşturulduğunu belirtmiştir.^[60]
- Eylül 2019'da TÜSEB tarafından Nadir Hastalıklar Raporu yayınlanmıştır.
- 2020 yılında Türkiye Büyük Millet Meclisi (TBMM) Nadir Hastalıklar Komisyonu raporu yayınlanmıştır.
- Şubat 2021'de TÜSEB Türkiye Halk Sağlığı ve Kronik Hastalıklar Enstitüsü ve SHGM Otizm, Zihinsel Özel Gereksinimler ve Nadir Hastalıklar Daire Başkanlığı tarafından 'Nadir Hastalıklar Farkındalık Günü Sempozyumu' düzenlenmiştir. Toplantı kapsamında düzenlenen panellerde Türkiye'de nadir hastalıklara yönelik başarılı çalışmalar ile nadir hastalıkların yönetiminde karşılaşılan sorunlar ve fırsatlar görüşülmüştür. Ayrıca, Ulusal Eylem Planı konusunda iyi uygulama olarak İrlanda örneği ele alınmıştır.^[65]

Tüm bu çalışmalar, nadir hastalıklar konusunun Sağlık Bakanlığının gündeminde olduğunu açıkça gösterse de, ülkemizde 2022 öncesinde resmî bir ulusal nadir hastalıklar planının bulunmaması, bu alanda var olan önemli bir eksiklik olarak görülmekteydi. Bu doğrultuda; Otizm, Zihinsel Özel Gereksinimler ve Nadir Hastalıklar Daire Başkanlığı tarafından, nadir hastalıklar alanında Türkiye'nin yol haritasını ve atılacak adımları ilgili paydaşlarla birlikte ortaya koyan 2023-

2027 Nadir Hastalıklar Sağlık Strateji Belgesi ve Eylem Planı oluşturularak 23 Kasım 2022'de yayınlanmıştır. Diğer yandan, plan ve stratejileri oluşturmak kadar, belirlenen hedeflerin uygulamaya geçirilmesine yönelik çalışmalar yapmak da oldukça önemlidir. Bu doğrultuda, AB üyesi ülkelerde nadir hastalık planlarının ne ölçüde uygulandığının takip edilebilmesi için, bazı ana göstergeler belirlenmiştir.^{[10] [66] [67] [124]}

Şekil 3: T.C. Sağlık Bakanlığı Bünyesinde Nadir Hastalıklarla İlgili Faaliyet Yürüten Birimler



3. NADİR HASTALIKLARIN YÖNETİMİ

Diğer hastalıklarda olduğu gibi, nadir hastalıklarda da hastalar tanı, tedavi ve takip süreçlerinden geçerler. Buna karşılık, sık görülen birçok hastalığın aksine, nadir hastalıklarda bu süreçler oldukça uzun ve zordur. Pek çok nadir hastalığın doğru tanısının konması uzun yıllar alırken, tedavi olanakları çok kısıtlıdır ve tanı-tedavi-takip süreci çoğunlukla multidisipliner bir yaklaşımı zorunlu kılar. Söz konusu hastalıklardan etkilenen bireylerin çoğu zaman yaşam beklentisi kısa, yaşam kalitesi düşüktür. Hem hastalar ve hasta yakınları hem de devlet üzerinde maddi ve manevi, ağır bir yük oluşturan bu hastalıkların tarama programları yoluyla önlenmesi veya erken tanısı her iki tarafın da üzerindeki yükün hafifletilmesine yardımcı olmaktadır.

3.1 Koruyucu Sağlık Hizmetleri, Tarama ve Erken Tanı

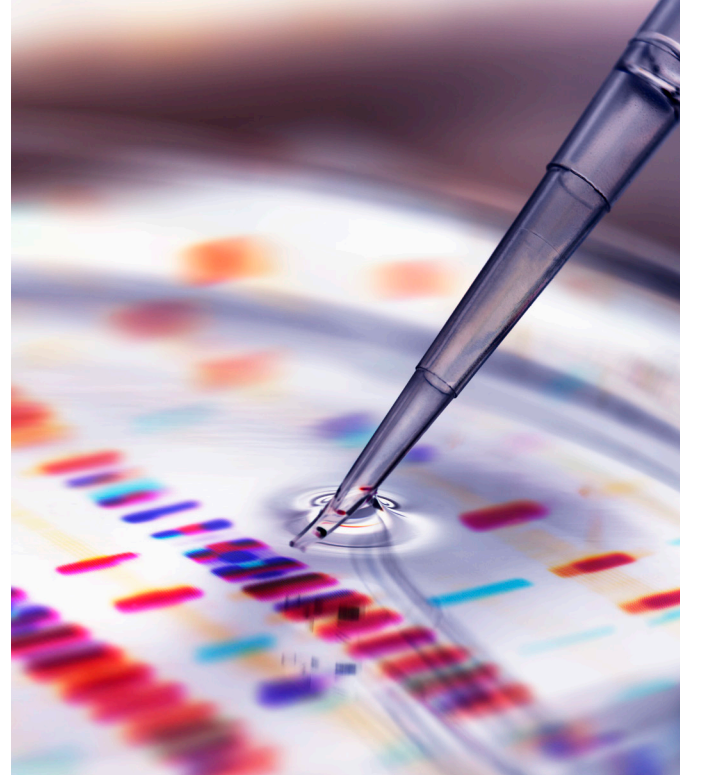
Yenidoğan Tarama Programı

Nadir hastalıkların çoğunlukla çocukluk çağında ortaya çıkan ve genetik geçişli hastalıklar olması nedeniyle, bu hastalıkların erken yaşta teşhis edilebilmesi önem taşımaktadır. Yenidoğan Metabolik ve Endokrin Hastalık Tarama Programı (NTP) ülkemizde Sağlık Bakanlığına bağlı HSGM Çocuk ve Ergen Sağlığı Daire Başkanlığı tarafından yürütülmektedir. Bu program kapsamında taranan hastalıklar arasında fenilketonüri, konjenital hipotiroidi, biyotinidaz eksikliği, kistik fibrozis ve konjenital adrenal hiperplazi (KAH) vardır. KAH taraması 2017 yılında belirlenen pilot illerde başlatılmıştır ve 2021 yılı itibarıyla 41 ilde devam etmektedir. Paneldeki diğer hastalıkların taraması da tüm Türkiye çapında sürdürülmektedir. Son olarak, 2021 sonu itibarıyla, yenidoğan tarama programına SMA da dahil edilmiştir. Tüm bu hastalıklara sahip bebeklerde, erken tanı sayesinde, uygun tedavilere gecikmeden başlanması ve alınacak tedbirlerle hastalığa bağlı oluşabilecek geri dönüşümsüz zararların önlenmesi amaçlanmaktadır.^{[12] [68]}

Türkiye’de yürütülen tüm yenidoğan tarama çalışmaları sayesinde, yılda yaklaşık 4500 çocuğun var olan hastalıklarının sonuçlarından korunması ve engellilik oluşumunun önüne geçilmesi sağlanmaktadır. Ayrıca, yenidoğan taramalarında hastalık kapsamının

genişletilmesi için çalışmaların sürdüğü belirtilmiştir.^[12]

Bununla birlikte, yenidoğan taramasını erken tanıdan yarar sağlayacak daha fazla hastalığa yayma fırsatı bulunmaktadır.



Tayvan’da yürürlükte olan yenidoğan tarama programı 26’dan fazla hastalığı içermektedir. Kanada’da tüm eyaletler genelinde 22 hastalık yenidoğan taraması kapsamına alınmışken, bu sayı bazı eyaletlerde 30’un üzerine çıkmaktadır. Benzer şekilde, ABD’nin eyaletlerinde 50’den fazla hastalık yenidoğan taramasıyla test edilmektedir. Avrupa’da ise İtalya, yenidoğan taramasını en geniş kapsamlı ve başarılı şekilde hayata geçiren ülke olmuştur. EURORDIS’in bu alanda belirlediği tüm kriterleri yerine getiren İtalya, 50’den fazla nadir hastalığı tarama programına dahil etmiştir. Diğer yandan, İngiltere’de sürdürülen program, 2015 yılı itibarıyla 9 hastalığı içerecek şekilde genişletilmiştir. İtalya’ya kıyasla oldukça dar sayılabilecek bu kapsama karşılık, yeni nesil genetik teknolojilerinin gelişmesi ve daha ekonomik hale gelmesiyle, İngiltere’de artık tüm genom dizileme yönteminin bütün yenidoğan taramalarında kullanılması ve böylece nadir hastalıklara sahip daha çok bireyin erken tanı ve tedavi olanaklarına kavuşması olasılığı tartışmaya açılmıştır.^{[15] [69] [70] [71]}

Yenidoğan tarama programlarının kapsamının genişletilmesinde EURORDIS, Wilson ve Jungner Hastalık Tarama Prensipleri ve Pratikleri kriterlerinin esas alınmasını önermektedir. 1968 yılında ortaya konmuş olan, Türkiye dahil tüm ülkelerdeki tarama programları için yol gösterici niteliğindeki söz konusu kriterler şunlardır:

- Herhangi bir zararın ortadan kaldırılması veya asgariye indirilmesi;
- Gizlilik ve özerklikle ilgili kaygıların dikkate alınması;
- Ahlaki, yasal ve sosyal boyutun değerlendirilmesi;
- En çok taranan durumların kalıtsal bozukluklar olduğunun ve bunun aile fertleri için sonuçlar doğurabileceğinin farkında olunması.^[72]

Evlilik Öncesi Tarama Programı

Ülkemizde önemli bir halk sağlığı sorunu olan orak hücreli anemi ve talasemi gibi kalıtsal kan hastalıklarının yeni doğumlarda önlenmesi için, tüm ülke genelinde Evlilik Öncesi Hemoglobinopati Tarama Programı uygulanmaktadır. Evlilik öncesi eş adaylarından kan örneği alınarak yapılan testler sonucu her ikisi de taşıyıcı çıkan çiftlere genetik danışmanlık almaları için gerekli yönlendirmeler yapılmaktadır. Ayrıca, oluşturulan veri toplama sistemi aracılığıyla, aile hekimlerinden evlilik öncesi taramalarla ve hemoglobinopatilerle ilgili klinik bilgi toplanarak hasta bireylerin takibi, yaşam sürelerinin uzatılması ve yaşam kalitelerinin artırılması amaçlanmaktadır.^[68]

Bu konuda bir başka önemli gelişme olarak, 2021'de duyurulan Evlilik Öncesi Ulusal SMA Taşıyıcı Tarama Programı ile, evlenecek çiftlere SMA taraması yapılması zorunlu hale getirilmiştir. Bu sayede, ebeveyn adayları taşıyıcı olduklarından haberdar olabilecek ve sağlıklı bir bebek sahibi olmak için alternatif yöntemlere başvurabilecekler. Toplum sağlığı açısından oldukça önemli bu gelişme sonucunda, hastalığın baştan önlenmesiyle, ülkemizde ilgili tedaviler için harcanan sağlık giderlerinin de azalması beklenmektedir.^[12]

Preimplantasyon Genetik Tanı ve IVF Tedavisi

Tüp bebek (IVF) tedavisinde uygulanan preimplantasyon genetik tanı sayesinde, hasta veya taşıyıcı çiftlerin sağlıklı bebek sahibi olması sağlanabilmektedir. Gebelik öncesi tanı ve tüp bebek uygulamalarının genişletilmesi, genetik geçişli nadir hastalıkların önlenmesinde atılabilecek en önemli adımlardandır. Bu doğrultuda ülkemizde bakanlıkça yapılan altyapı çalışmaları tamamlanmış ve Ağustos 2021 itibarıyla PGT uygulamaları SGK geri ödeme kapsamına dahil edilmiştir. Mukopolisakkaridoz (MPS), kistik fibrozis (KF), Duchenne musküler distrofi (DMD) ve SMA hastalıklarının dahil olduğu 50'den fazla farklı genetik hastalık için yapılan uygulamanın giderleri devlet tarafından karşılanmaktadır.^{[73][74]}

Laboratuvar ve Genetik Tanı Merkezleri

Nadir hastalıkların tanısında yer alan genetik testlerin neredeyse tamamı belirli kamu ve özel sağlık kuruluşlarında yapılabilmektedir. Ayrıca, bu testlerin bazıları özel genetik laboratuvarları bünyesinde de uygulanabilmektedir. 2019 yılında TÜSEB'e bağlı Türkiye Anne, Çocuk ve Ergen Sağlığı Enstitüsü'nün yayınladığı Her Yönü ile Nadir Hastalıklar raporunda; ruhsatlı genetik tanı merkezine sahip ve aynı zamanda en az 5 çocuk yan dal uzmanı bulunan, 17 şehirde toplam 27 hastane olduğu belirtilmiştir. Bunların 8'i Sağlık Bakanlığı bünyesindeki hastaneler, 19'u ise üniversite hastanesidir (Tablo 1). Şubat 2021 itibarıyla bakıldığında, özel kurumlar da dahil olmak üzere, Türkiye genelinde Sağlık Bakanlığı tarafından ruhsatlı toplam 88 adet Genetik Tanı Merkezi bulunmaktadır (Tablo 2).^{[17][73]}

Tablo 2: Ruhsatlı Genetik Tanı Merkezi Olan ve 5 ve Üzeri Çocuk Yan Dal Uzmanı Bulunan Hastaneler (12.04.2019)

	ŞEHİR	HASTANE	KURUM TİPİ	YAN DAL UZMAN SAYISI
1	İstanbul	Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi	SB	31
2		İstanbul Tıp Fakültesi	Üniversite	30
3		Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	Üniversite	24
4		SBÜ Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi	SB	18
5		SBÜ Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi	SB	13
6		SBÜ Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi	SB	8
		İstanbul Toplam		124
7	Ankara	Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi	Üniversite	55
8		Gazi Üniversitesi	Üniversite	35
		Ankara Toplam		90
9	İzmir	Ege Üniversitesi	Üniversite	45
10		9 Eylül Üniversitesi	Üniversite	35
11		SBÜ Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi	SB	23
		İzmir Toplam		103
12	Kayseri	Erciyes Üniversitesi	Üniversite	30
13		Kayseri Şehir Hastanesi	SB	10
		Kayseri Toplam		40
14	Bursa	Uludağ Üniversitesi	Üniversite	22
15		Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi	SB	10
		Bursa Toplam		32
16	Antalya	Akdeniz Üniversitesi	Üniversite	18
17	Samsun	Ondokuz Mayıs Üniversitesi	Üniversite	23
18	Kocaeli	Kocaeli Üniversitesi	Üniversite	14
19	Eskişehir	Osmangazi Üniversitesi	Üniversite	14
20	Adana	Adana Şehir Hastanesi	SB	13
21	Manisa	Celal Bayar Üniversitesi	Üniversite	13
22	Elazığ	Fırat Üniversitesi	Üniversite	11
23	Aydın	Adnan Menderes Üniversitesi	Üniversite	10
24	Denizli	Pamukkale Üniversitesi	Üniversite	10
25	Malatya	İnönü Üniversitesi	Üniversite	8
26	Erzurum	Atatürk Üniversitesi	Üniversite	8
27	Kahramanmaraş	Necip Fazıl Şehir Hastanesi	SB	5

Kaynak: TÜSEB; Her Yönü ile Nadir Hastalıklar (2019)

Genel anlamda değerlendirildiğinde, ülkemizde nadir genetik hastalıkların tanısında gerekli olan testlere erişimin sağlanabildiği ve genetik tanı merkezleri altyapısının bulunduğu gözlenmektedir. Bununla birlikte, genetik testlerin TÜSEB'in Her Yönüyle Nadir Hastalıklar raporunun oluşturulmasında katkı sağlayan uzmanlardan bazıları genetik testlerin yetersizliğini dile getirmiş, raporda genetik testler konusunda Türkiye'de bir karmaşa yaşandığı ve çok fazla kan örneğinin yurt dışına gittiği vurgulanmıştır. Buna çözüm olarak, bir ulusal genetik merkezler ağı kurulması ve tüm ruhsatlı genetik tanı merkezlerinin bakanlığa aylık veri göndererek raporlama sistemlerini uluslararası nomenklatüre uygun olarak standardize etmeleri önerisi getirilmiştir. Ocak 2020'de yayımlanan Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezleri Yönetmeliği ile genetik hastalıkların tanısının belirlenmesi ve genetik danışmanlık verilmesi amacıyla kurulan merkezler için kriterler belirtilmiş, bu sayede ilgili merkezlerde sunulan hizmet kalitesinin iyileştirilmesi ve standardizasyonu hedeflenmiştir.^[17]

Türkiye'de nadir hastalıklara sahip bireylerin doğru tanı alana kadar yaklaşık 7 yıl geçirdiği ve yaklaşık 8 uzmanın kontrolünden geçtiği açıklanmıştır.

3.2 Nadir Hastalıkların Tanısı

Her bir nadir hastalığın semptomları, hastalık seyri, tanı yöntemleri ve hasta ihtiyaçları farklılaşsa da birçok nadir hastalık için ortaya konan en önemli sorunlardan biri, tanı sürecinde yaşanan zorluklardır. Bunların en önde geleni, ilk belirtilerden kesin tanıya kadar harcanan süre ve çabadır.

2013 yılında ABD'de yayınlanan bir çalışmada, nadir hastalıklarda semptomların ortaya çıkışı ile kesin tanı konması arasında geçen sürenin ortalama 4,8 yıl olduğu ve bu süre zarfında hastaların ortalama 7,3 hekimin kontrolünden geçtiği ifade edilmiştir. Türkiye'de ise nadir hastalıklara sahip bireylerin doğru tanı alana kadar yaklaşık 7 yıl geçirdiği ve yaklaşık 8 uzmanın kontrolünden geçtiği açıklanmıştır.^{[75][76]}

Nadir hastalıklarda doğru tanıya ulaşmayı daha uzun ve zor kılan farklı etkenler bulunmaktadır. Öncelikli olarak; her bir nadir hastalık çok kısıtlı sayıda hastayı etkilemektedir ve hastalıkların çoğunun ya alt kategorileri vardır ya da ilk belirtileri kişiden kişiye farklılık göstermekte, vücudun farklı sistemlerinde ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle, çok nadir görülen veya belirtilerinin başka hastalıklardan net bir şekilde ayrıştırılması ilk etapta mümkün olmayan birtakım hastalıkların kesin tanısını koymak için, uzmanlar ayırıcı tanı yöntemlerini kullanmakta, bu süreç uzun zaman alabilmektedir.

Benzer şekilde, bazı nadir hastalıkların ilk belirtileri bu alanda uzmanlaşmış hekimler tarafından dahi kendi branşlarında sıkça gördükleri bazı kronik hastalıklarla karıştırılmakta, hastalık ilerleyene ve yeni belirtiler ortaya çıkana kadar hastaya ihtiyaç duyduğu tedavi yerine sadece semptom baskılayıcı tedaviler uygulanmaktadır. Örneğin, göğüs hastalıkları alanındaki bazı nadir hastalıkların ilk belirtileri astım veya kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) gibi sık görülen kronik rahatsızlıklarla karıştırılmakta, hastalar ancak diğer belirtileri daha belirgin hale geldiğinde ayırt edici tanı sürecine girmektedir.^[10]

Diğer bir etken; ilk belirtilerle hastaların pek çok zaman bu belirtilere neden olan nadir hastalık grubunda değil, başka branşlarda uzmanlaşmış hekimlere başvurmasıdır. Bu durum, tespit edilen belirtilerin kaynağını bulmayı ve bunları herhangi bir nadir hastalıkla ilişkilendirmeyi güçleştirmektedir. Örneğin; nadir görülen birtakım nöromusküler hastalıklar çocukluk döneminde yürüme güçlüğü, otizm gibi belirtilerle ortaya çıkmakta, söz konusu belirtilerle hastalar pediatrik nöroloji yerine ortopedi, çocuk ruh sağlığı, aile hekimliği gibi branşları ziyaret etmektedir. Farklı branşlarda uzmanlaşmış hekimler arasında söz konusu hastalıklarla ilgili bilinç ve bilgi düzeyi ile tıbbi deneyimin yetersiz olması, bu hastaların sadece gösterdikleri belirtiler için tedavi edilmesine ve altta yatan asıl sorunun bazen yıllarca tespit edilememesine yol açmaktadır.^[10]

Son olarak, Türkiye'de hastaların tanısı Sağlık Bakanlığının merkezi hasta takip sistemi olan e-Nabız

sistemine girilirken dünyada ve ülkemizde kullanılmakta olan ICD-10 kodlama sisteminden yararlanılmaktadır. Bilinen yaklaşık 8000 nadir hastalık arasında yalnızca 500 nadir hastalık için bir tanı kodu belirlenmiş olan bu sistemle hastalıkların net tanı kodu zaman zaman girilememekte, hastayı bir sonra muayene eden uzman hekim asıl tanısı konmuş olan hastalığı net olarak görmeyebilmektedir. Benzer şekilde, bazı belirtilerle bir sağlık kurumuna başvuran hastaların e-Nabız kaydına bazen sadece o belirtille ilgili ICD-10 kodu girilmekte, hastanın asıl tanısı gözden kaçabilmektedir. Bu tip sorunların çözülebilmesi için, TÜSEB Orphanet ile işbirliği yapmıştır. Bu işbirliği çerçevesinde Orphanet bilgi ağında kullanılan uluslararası ve detaylı nomenklatür Türkçe'ye çevrilmiş, e-Nabız sistemine entegrasyona hazır hale getirilmiştir.^{[10][77]}

Öte yandan, nadir görülen bu hastalıkların birçoğu kronik, ilerleyici ve hatta hayatı tehdit eden hastalıklardır. Yanlış tanı konması ya da hastalığın tespit edilememesi gibi nedenlerle tanı sürecinde yaşanan gecikmeler, erken teşhis edildiğinde tedavi edilebilecek veya ilerlemesi yavaşlatılabilecek hastalıkların hızla ilerlemesine ve hastalarda geri dönüşmez hasarların ortaya çıkmasına neden olabilmektedir. Ayrıca, nadir hastalığa sahip bireylerde ortaya çıkabilecek hasarlar fiziksel ya da zihinsel sorunlarla sınırlı kalmamaktadır. Bunların yanında oluşan psikolojik, sosyal ve ekonomik sorunlar da yaygın bir şekilde karşımıza çıkmaktadır. Üstelik bu sorunlar, hastaların yanında hasta yakınları ve ailelerini de büyük ölçüde etkileyerek çok daha geniş bir kitlenin sorunu haline gelmektedir. Sağlık sistemi açısından bakıldığında, net tanının zamanında konamaması nedeniyle uygulanan bu yanlış ya da eksik tedaviler devletin sağlık bütçesi üzerinde her yıl fazladan ekonomik yük oluşmasına neden olmaktadır.

Nadir hastalığa sahip bireylerin ilk etapta başvurduğu hekimlerin ilgili hastalıklar konusunda bilgi ve bilinç düzeyinin yüksek olması ve bu hastalıklardan şüphelenildiği durumlarda hastanın vakit kaybedilmeden ilgili uzmanlık dalına yönlendirilmesi çok önemlidir. Diğer yandan, birçok nadir hastalığa tanı konmasının güç olması ve multidisipliner yaklaşım gerektirmesi nedeniyle; alanlarında uzman hekimlerin çalıştığı ve uygun tanı

tetkiklerinin yapılabildiği laboratuvarlara sahip, donanımlı merkezlere ihtiyaç duyulmaktadır.



Doğru tanının zamanında konması için tarama programları ve teknik altyapının yanı sıra, güçlü bir mükemmeliyet merkezleri ağının varlığı ve sağlık profesyonellerinin bilgi ve deneyim seviyesi büyük önem taşımaktadır. Toplamda 600'den fazla uzmanlık ve referans merkezine sahip olan Fransa'da söz konusu merkezler sağlık profesyonellerinin eğitilmesi, araştırmaların koordinasyonu ve tanının kolaylaştırılması konularında önemli rol oynamaktadır.^[15]

Gelişmekte olan gen teknolojisi de erken ve doğru tanıya olanak sağlamaktadır. Fransa Genoma Dayalı Tıp Girişimi ile İsveç Genoma Dayalı Tıp (Genomic Medicine Sweden – GMS) oluşumları, bu teknoloji sayesinde kişiye özel tanı ve tedaviler geliştirilmesine yönelik çalışmalar yürütmektedir. Bu çalışmalar çerçevesinde, tüm genom dizilemenin sağlık sistemine entegrasyonu, nadir hastalıklardan etkilendiğinden şüphelenilen bireylere doğru tanının daha hızlı bir şekilde konması hedeflenmektedir.^{[19][78]}

Nadir hastalıkların yönetiminde ülkelerin başarı sağlamasının ön koşulu olarak hastaların doğru ve zamanında tanı almasının önemi ortadadır. Bu alanda yapılacak çalışmalar sayesinde hastaların uygun tıbbi bakım ve tedavilere zamanında ulaşması sağlanarak hastaların yaşam kalitesi ve beklenen yaşam sürelerinde önemli iyileşmeler sağlanabilir.

3.3 Tedaviye Erişim

Raporun ilk bölümünde de belirtildiği gibi, geniş bir yelpazeye yayılan ve her biri çok kısıtlı bir hasta kitlesinde görülen nadir hastalıklar için ilaç geliştirmek zorlu ve yüksek maliyetli bir süreçtir. Buna ek olarak, çok nadir görülen bazı hastalıkların mekanizması ya da altta yatan nedenleri henüz çözümlenememiş, bunlara yönelik tedaviler için Ar-Ge çalışması yürütmek mümkün olmamıştır. Bugüne dek tespit edilmiş yaklaşık 8000 nadir hastalık olduğu halde, bunların en fazla %5'i için geliştirilmiş bir tedavi bulunmaktadır.^{[1][124]}

Nadir hastalıklar için geliştirilen tedavilerde yetim ilaçlar önemli bir yer tutmaktadır. Halihazırda FDA veya EMA tarafından yetim ilaç statüsü tanınmış ve bu statüsü hala geçerli olan toplam 416 adet ilaç bulunmaktadır. Türkiye'de hastalar bu ilaçların 151 adedine çeşitli şekillerde erişebilmektedir: 76'sı ruhsatlıdır, 75'i ise ülkemize Yurtdışı İlaç Listesi aracılığıyla getirilmektedir.^{[7][21][22]}

Türkiye'de Nadir Hastalıkların Tedavisi için Kullanılan İlaçlara Erişim

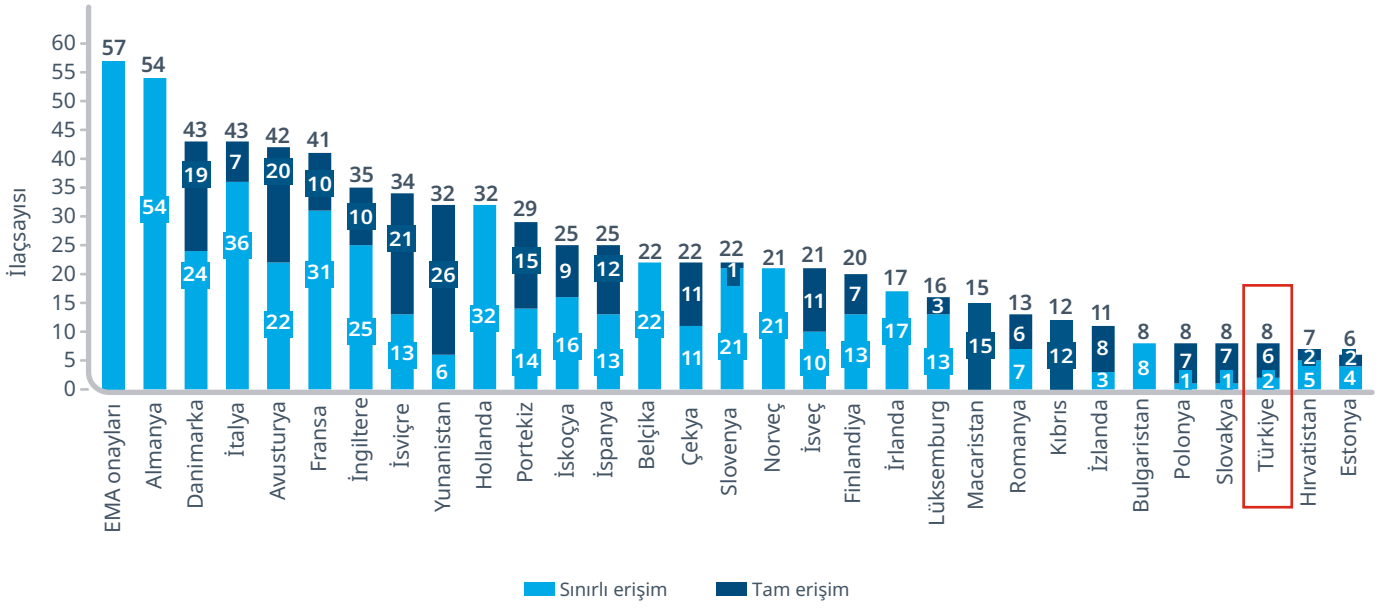
Türkiye'de Sağlık Bakanlığı ve Sosyal Güvenlik Kurumu hastaların karşılanmamış ihtiyaçlarına yönelik olarak geliştirilmiş tedavilerin, gerekli koşulları karşıladığı sürece, Türkiye'de ruhsatlandırılması ve hastaların ücretsiz erişimine sunulması için çaba göstermektedir. Bununla birlikte, yenilikçi ilaçların pazara erişim süreçlerinde özellikle süre açısından aksaklıklar yaşanmaktadır.

FDA veya EMA nezdinde yetim ilaç statüsünde bulunan 151 ilaca Türkiye'deki hastaların erişimi bulunmaktadır; ancak bunların sadece yarısı Türkiye'de ruhsatlıdır.^{[7][21][22]}

FDA veya EMA nezdinde yetim ilaç statüsünde bulunan 151 ilaca Türkiye'deki hastaların erişimi bulunmaktadır; ancak bunların sadece yarısı Türkiye'de ruhsatlıdır.

Avrupa genelinde yetim ilaçlara erişimin analiz edildiği bir çalışmada, 2017-2020 döneminde EMA onayı almış 57 yetim ilaçtan sadece 8'ine Türkiye'de geri ödemeli olarak erişilebildiği, bu değer 21 olan Avrupa ortalamasının oldukça gerisinde kaldığı saptanmıştır. Ayrıca, geri ödemeli olarak erişilen bu 8 üründen de sadece 2'sinin ruhsat almış olduğu, diğer 6'sına Yurt Dışı İlaç Listesi üzerinden erişildiği tespit edilmiştir. Yine aynı çalışmada, Türkiye'de ruhsat alan yetim ilaçların geri ödeme kapsamına, ruhsat tarihinden itibaren, ortalama 461 gün içinde alındığı saptanmıştır. Buna karşılık, Almanya'da, EMA onayı alan söz konusu 57 adet yetim ilacın 54'ü ruhsat ve geri ödeme almış, bu süreç EMA onayından itibaren ortalama 102 gün sürmüştür. Almanya'da yetim ilaçlara erişimi kolaylaştırmak için belirli bir fon bulunmamakla beraber, erişimi kolaylaştırmaya yönelik çeşitli girişimler mevcuttur. Bunlardan biri, yıllık toplam bütçe etkisinin 50 milyon Avro'nun altında olması beklenen yetim ilaçların sağlık teknolojileri değerlendirme sürecinden muaf tutulmasıdır. Benzer bir uygulamayla, Fransa'da yıllık toplam bütçe etkisi 30 milyon Avro'nun altında kalan yetim ilaçlar, sağlık teknolojileri değerlendirme sürecine girmeden tam geri ödeme elde etmektedir.^{[15][23][79]}

Şekil 4: 2017-2020 Yılları Arasında EMA Onayı Alan Yetim İlaçlara Erişim



Kaynak: IQVIA, FPPIA Patients W.A.I.T. Indicator 2021 Survey, 2022.

Türkiye’de Yenilikçi İlaçlara Erişim Kanalları

Türkiye’de hastalar yenilikçi ilaçlara üç kanaldan biri yoluyla erişebilmektedirler: Türkiye’de ruhsat almış ilaçlar, Reçete Bazında Yurt Dışından İlaç Temini Programı ve İnsani Amaçla İlaç Erken Erişim Programı.

Ruhsatlı İlaçlar

Türkiye’de yeni bir ilacın hastalara erişiminin temel yolu, Sağlık Bakanlığından ruhsat almasıdır. Ruhsat onayını alan bir ilaç, geri ödeme başvurusunda bulunması durumunda SGK tarafından değerlendirmeye alınır. Hastalara sağladığı yarar bilimsel olarak kanıtlandığı sürece, ruhsat ve ardından geri ödeme başvurusu yapılan ürünlerin değerlendirme süreçleri olumlu sonuçlanır ve hastaların söz konusu yenilikçi tedavilere erişimi sağlanır. AB veya ABD’de yetim ilaç statüsünde olan 76 ürüne halihazırda Türkiye’de ruhsatlı olarak erişilebilmektedir.

Reçete Bazında Yurt Dışından İlaç Temini Programı

Türkiye’de ruhsatlı olmayan ancak hastaların tedavisinde ihtiyaç duyulan ilaçlar; hekimler tarafından TİTCK’ya yapılan “Yurt Dışı İlaç Kullanım Başvurusu” ile Türkiye Eczacılar Birliği (TEB), SGK bünyesindeki İbn-i Sina Sağlık Sosyal Güvenlik Merkezi veya Uluslararası Sağlık Hizmetleri A.Ş. (USHAŞ) aracılığıyla, yurtdışından

temin edilebilmektedir. Bilimsel danışma komisyonu tarafından değerlendirilen başvurulardan uygun görülenlere hasta bazında onay verilmektedir.^[3]

Yurt Dışı İlaç Listesi’ne eklenen ilaçlar, SGK’ya başvuru yapılması ve başvurunun olumlu değerlendirilmesi durumunda geri ödeme kapsamına alınır. Diğer yandan, bu ilaçların Yurt Dışı İlaç Listesi’ne eklenmelerinden itibaren 3 yıl içinde ruhsat başvurusunda bulunması, başvuruda bulunmasından itibaren de 2 yıl içinde ruhsat alması öngörülmüştür. Bunu karşılamayan ilaçların listede kalıp kalmayacağı ise Cumhurbaşkanlığı değerlendirmesine bağlıdır. Bu kısıtlamadan dolayı, herhangi bir ilaca bu yolla erişimin ruhsatlı bir ilaca erişim kadar süreklilik arz etmemesi riski bulunmaktadır.

Buna ek olarak, Yurt Dışı İlaç Listesi’ne eklenen ilaçlar Türkiye’ye yurt dışı fiyatları ve güncel döviz kuru üzerinden ithal edildiği için, söz konusu ilaçların maliyeti ödemeyi yapan taraf üzerinde büyük bir yük oluşturmaktadır. Çoğunlukla hastaların cebinden ödeyemeyeceği bu maliyet, geri ödeme başvurusunun onaylanması durumunda SGK tarafından üstlenilmektedir; ancak karşılanmayan tedavi ihtiyaçlarına cevap verdiği halde çeşitli gerekçelerle geri ödeme başvurusu onaylanmayan ilaçlar mahkeme

konusu olabilmekte, hastaların tedavisi kesintiye uğrayabilmektedir.^[10]

İnsani Amaçlı İlaç Erken Erişim Programı

Ülkemizdeki ruhsatlı ürünler ile tedavisinde başarı sağlanamayan, hayatı tehdit edici bir hastalığı olan ve klinik araştırmalar kapsamına alınamayan hastalara Türkiye'de ruhsatlı olmayan ilacın firma tarafından insani gerekçelerle ücretsiz temin edilmesini amaçlayan bir düzenlemedir. İstisnai durumlar dışında, ancak dünyada Faz II çalışmaları tamamlanmış ve Faz III çalışmaları başlamış olan ilaçlar bu programa alınmaktadır.^[80]

Yetim İlaç Mevzuatı

Dünyada Yetim İlaç Mevzuat Çalışmaları

Nadir hastalıkların her birinin dar bir hasta nüfusunu etkilemesi, bu hastalıklar için geliştirilen tedavilerin Ar-Ge süreçlerinin daha zorlu ve yüksek maliyetli

olmasına karşılık söz konusu tedavilerden elde edilen gelirin düşük seviyede kalmasına neden olmaktadır. Bu nedenle, nadir hastalıklar için ilaç geliştirme faaliyetlerinin ticari anlamda çekici olmamasından dolayı, geçmiş yıllarda ilaç endüstrisinin bu alana yeterince Ar-Ge yatırımı yapmadığı görülmüştür. Farklı ülkeler tarafından nadir hastalıklar için tedavilerin geliştirilmesini sağlamak amacıyla finansal teşvikler sağlayan yasal düzenlemeler ve mevzuat yürürlüğe konmuştur. Bu konuda öncü olan ABD'de 1983'te "Yetim İlaç Yasası" yürürlüğe girmiş ve ilaç endüstrisinin yeni tedaviler geliştirmesine yönelik devlet teşviki oluşturulmuştur. Sonrasında Singapur, Japonya, Avustralya, Avrupa Birliği, Tayvan, Güney Kore başta olmak üzere birçok ülke bu alanda çeşitli yasal düzenlemeler getirmiştir. Yetim ilaç mevzuatı olan belirli ülkeler Tablo 3'te gösterilmiştir.^[81]

Tablo 3: Yetim İlaç Mevzuatı Olan Başlıca Ülkeler

ÜLKE	NADİR HASTALIK TANIMI	MEVZUAT	TARİH
ABD	<200,000 vaka	Orphan Drug Act	1983
		Rare Disease Act	2002
Singapur	<20,000 vaka	Medicines Act (Chapter 176, Section 9)	1991
Japonya	<50,000 vaka	Pharmaceutical Affairs Law	1993
Avustralya	<2,000 vaka	Orphan Drug Program	1998
AB (28 ülke)	<5/10,000	Orphan Medicinal Product Reg. (EC) No. 141/2000	1999
		Pediatric Regulation Reg. (EC) No. 1901/2006	
		Regulation on Advanced Therapy Medicinal Products Reg. (EC) 1394/2007	
Tayvan	<1/10,000	Rare Disease and Orphan Drug Act	2000
Güney Kore	<20,000 vaka	Orphan Drugs Guideline	2003
Kolombiya	<1/5,000	Law 1392	2010
Arjantin	AB tanımı	Law 26.689	2011
Peru	Tanım yok	Law 29698	2011
Meksika	AB tanımı	Article 224 revision	2012
Brezilya	<65/100,000	National Policy for Rare Diseases	2014
Filipinler	<1/20,000	Rare Disease Act of the Philippines	2016

İlaç Ar-Ge'sinde önde gelen, gelişmiş ülkelerin yanında gelişmekte olan ülkelerin de yetim ilaçlarla ilgili birtakım kanun ve yönetmelikler düzenlemiş olmaları ilgi çekicidir. Söz konusu yasa ve yönetmelikler bir yandan bu ülkelerde ilaç Ar-Ge ekosistemini desteklerken bir yandan da nadir hastalıkların yönetimi, hastaların bilinçlendirilmesi, hasta kayıt sistemleri, nadir hastalıklara yönelik klinik araştırmalar gibi konulara düzenlemeler getirmeyi hedeflemiştir. 1998 yılında Avustralya'da yürürlüğe konan Yetim İlaç Programı, nadir hastalıklardan etkilenen hastalar için ilaç geliştiren firmalara bu amaca yönelik finansal teşvikler ve pazarlama teşvikleri getirmiştir. Bu adım, Avustralya'nın ilerleyen yıllarda yerel ilaç Ar-Ge faaliyetlerini desteklemek amacıyla ülkede klinik araştırmalara teşvikler sunması ile paralellik göstermektedir.^{[39][81]}

Türkiye'de Yetim İlaç Mevzuat Çalışmaları

Türkiye'de yetim ilaç mevzuatı ile ilgili çalışmalar 2009 yılında başlamış ve hazırlanan Yetim İlaçlara İlişkin Kılavuz taslağı Nisan 2011'de sektör görüşüne sunulmuştur; ancak bu konuda yıllardır süregelen çalışmalara rağmen, ülkemizde yetim ilaç tanımı ve yetim ilaçlara özgü bir mevzuat hâlen bulunmamaktadır.

Gen teknolojisi ve biyoteknoloji alanlarındaki hızlı ilerleme ve inovasyonun büyük şirketlerden küçük girişimlere doğru kayması, Türkiye gibi gelişmekte olan ve Ar-Ge'ye yatırım yapmak isteyen ekonomiler için bir fırsat oluşturmaktadır. Nadir hastalıkların yönetimi, hasta kayıt programları ve klinik araştırmalara olası katkısı da düşünüldüğünde; gelişmiş ve gelişmekte olan pek çok ülkede olduğu gibi, ülkemizde de nadir hastalıklara sahip bireylerin tedavilere erişiminin iyileştirilmesi amacıyla ilgili kurumlar tarafından düzenlemeler yapılması oldukça yararlı olacaktır. Bu düzenlemelere örnek olarak nadir hastalıklar alanındaki klinik araştırma süreçlerinin kolaylaştırılması ve ilaçların yan etki gözlem çalışmalarının onay sonrası döneme bırakılması gibi örnekler verilebilir.^[65]

Pazara Erişim

Ruhsat Süreci

Ülkemizde mevcut durumda yetim ilaç tanımı ve mevzuatı bulunmaması nedeniyle, nadir hastalıkların

tedavilerinde kullanılan ilaçlar pazara erişim ve geri ödeme süreçlerinde diğer tedaviler için belirlenen kural ve yönetmeliklere tabidir.

Gen teknolojisi ve biyoteknoloji alanlarındaki hızlı ilerleme ve inovasyonun büyük şirketlerden küçük girişimlere doğru kayması, Türkiye gibi gelişmekte olan ve Ar-Ge'ye yatırım yapmak isteyen ekonomiler için bir fırsat oluşturmaktadır.

Tıbbi ürünlerin ruhsatlandırma faaliyetleri TİTCK bünyesindeki İlaç Ruhsatlandırma Dairesi tarafından yürütülmektedir. Ruhsat başvurusunda bulunulmasından itibaren 30 günlük ön değerlendirme süresinde talepler incelenip belgeleri eksiksiz olan başvurular kabul edilir. Ruhsat sürecinin, başvurunun kabul edilmesini takiben 210 gün içerisinde sonuçlandırılacağı belirtilmiştir. Firmalar, belirli koşulları karşılayan ürünler için önceliklendirme talebinde bulunabilirler. İlgili önceliklendirme kılavuzunda, öncelikli olarak değerlendirilen başvurularda ruhsat sürecinin 180 gün, yüksek öncelikli değerlendirilen başvurularda ise 150 gün içerisinde sonuçlandırılacağı belirtilmektedir. Bununla birlikte, mevcut uygulamalara bakıldığında, belirlenen sürelerin uygulanmadığı ve ürünlerin pazara erişiminde gecikmeler yaşanabildiği görülmektedir.^[82]

Nadir hastalıklar alanındaki tedavilerin daha öngörülebilir ve hızlı bir şekilde hastaların erişimine sunulması tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önem arz etmektedir. Türkiye'de ilgili tedavilerin ruhsat sürecinde, "yenilikçi ürün" kapsamında önceliklendirme başvurusu yapılabilmektedir; ancak bir ilacın yurtdışında yetim ilaç statüsünde olması kurumun değerlendirmesine pozitif bir katkı sağlamamaktadır. Bu başvurularda değerlendirilen konular arasında ürünün getirdiği ek fayda, yenilik, toplum üzerine etkililik, güvenilirlik avantajı, kamu maliyet avantajı, ülkeye teknoloji transferi

sağlaması gibi kriterler bulunmaktadır. Diğer yandan, nadir hastalıkların her biri çok ender görüldüğü için, bunlardan etkilenen hastaların sayısını tahmin etmek diğer hastalıklara göre daha zor ve hatta bazı durumlarda imkansızdır. Bu nedenle, söz konusu hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların kamuya sunacağı olumlu katkının daha kapsamlı şekilde değerlendirilmesi gerekmektedir; zira bu ilaçlar için maliyet avantajı değerlendirmesi yapmanın diğer hastalıklara yönelik ilaçlara kıyasla daha zor olduğu bilinmektedir. Bu doğrultuda, farklı ülkeler ilgili tedavilerin pazara erişim süreçlerini hızlandırmak amacıyla ruhsat süreçlerinde düzenlemeler yapmaktadırlar. Bu düzenlemelere örnek olarak koşullu ruhsatlandırma ile ürünün klinik araştırma verisinin pazarlama izninden sonra tamamlandığı uygulamalar gösterilebilir. Ülkemizde ise 11 Aralık 2021 tarihinde yayımlanan ruhsat yönetmeliğinde yapılan düzenlemelerle, yönetmelikte yer alan ilgili içeriğin AB direktifinde yer alan koşullu ve istisnai ruhsatlandırma prosedürleri ile uyumlu hale getirilmesi hedeflenmiştir. Bu doğrultuda yüksek ihtiyaç duyulan bir ürünün koşullu onay alması ve sonrasında klinik araştırma verisinin tamamlanmasına olanak tanıyan düzenlemeler veya hastalığın çok nadir görülmesi nedeniyle bu verilerin elde edilemeyeceği durumlarda, tedavilerin yarar ve riskinin değerlendirilmesiyle beraber yürütülecek istisnai ruhsatlandırma prosedürlerinin uygulamaya alınması planlanmıştır. ^{[10] [24]}

Fiyatlandırma ve Geri Ödeme

Türkiye’de ruhsat alan ilaçların fiyatlandırması Sağlık Bakanlığı tarafından, referans fiyat sistemi ve yıllık olarak sabitlenen döviz kuru oranları temelinde yapılır.

Ruhsat onayı alındıktan sonra SGK’ya geri ödeme başvurusunda bulunulan ilaçların başvuruları İGÖK ya da AGÖK tarafından değerlendirilir. Geri ödeme komisyonları Sağlık Bakanlığı, Hazine ve Maliye Bakanlığı ve Cumhurbaşkanlığı Strateji ve Bütçe Başkanlığı’ndan temsilcilerin katılımıyla, SGK başkanlığında bir araya gelir. İlaç Değerlendirme Komisyonu, ihtiyaç duyulması halinde Tıbbi ve Ekonomik Değerlendirme Komisyonu’ndan tavsiye alabilir. Buna ek olarak, ilaçların değerlendirilmesi sürecinde Bilimsel ve Akademik Danışmanlık Komisyonları kurularak kurum dışından uzmanlar ve

kanaat önderlerinin desteği alınabilmektedir. İlgili komisyonların kararı sonucunda geri ödeme onayı alan ilaçların bedelleri SGK tarafından karşılanır ve bu bedellerin ödenmesine ilişkin koşullar Sağlık Uygulama Tebliği’nde (SUT) yayımlanır.^[3]

Nadir hastalıkların yenilikçi yaklaşımlarla tedavisinde önemli yere sahip yetim ilaçların fiyatlandırma ve geri ödemesi küresel çapta değerlendirilen bir konudur.

Nadir hastalıkların yenilikçi yaklaşımlarla tedavisinde önemli yere sahip yetim ilaçların fiyatlandırma ve geri ödemesi küresel çapta değerlendirilen bir konudur; zira bazı yetim ilaçların hasta başına maliyetlerinin yüksek olması nedeniyle oluşan genel algı, bu ilaçların yarattığı toplam ekonomik yükün de yüksek olduğu yönündedir. Bu genel yargının aksine, yetim ilaçlar toplam ilaç pazarının sadece küçük bir kısmını oluşturmaktadır: IQVIA tarafından yapılmış olan bir analiz, 2019 yılında ABD ilaç pazarında yetim ilaçların payının %11, 2016 yılında Avrupa pazarındaki payının ise %3,5 olduğunu göstermiştir.^{[25] [83]}

Örneğin, yenilikçi yetim ilaçların hastalara erişiminin geciktiği İspanya’da bu sorunların çözülmesi için pazara erişim süreçlerinde yenilikçi yaklaşımlar benimsenmeye başlamıştır. İspanya’da kısa vadeli bütçe etkisini dikkate alarak yapılan değerlendirmelerin nadir hastalıklara yönelik tedavilerin uzun vadede yarattığı kazancı göz ardı etmesi nedeniyle, geçtiğimiz yıllarda yetim ilaçlar da dahil bazı yenilikçi tedavilerin geri ödeme değerlendirmelerinde yüksek fiyatlı ilaç modeli tercih edilmiştir. Bir tedavinin bu çerçevede değerlendirilmesi için üç temel kriteri karşılaması gerekmektedir:

- Ekonomik etkisinin büyük olması
- Önemli bir karşılanmamış ihtiyaca cevap vermesi
- Küçük bir hasta grubuna hitap etmesi

Bu çerçevede değerlendirilen, nadir hastalıklara yönelik yenilikçi ürünlerde sonuç temelli anlaşmalar yapılırken gerçek yaşam verisinden yararlanılması öngörülmüştür. Anlaşmalarda temel alınacak çıktılarının süresi ve anlaşma modelleri hastalarda olumlu çıktılarının beklendiği süreye göre şekillendirilmiştir. Bu anlaşmaların hayata geçirilmesi sayesinde, ürünlerin pazara erişim süreçleri normale göre daha hızlı işlemiş, hastalar ihtiyaç duydukları bu tedavilere daha erken erişim sağlamıştır.^[26]

AB üyeleri arasında bazı ülkeler; yetim ilaçların fiyatlandırma ve geri ödeme süreçlerinde ortak hareket ederek fiyatları ve geri ödeme koşullarını akılcı ve yenilikçi çözümlerle, en etkin şekilde belirlemek amacıyla, son yıllarda çeşitli birliktelikler meydana getirmişlerdir. Bunların bazıları sadece bu oluşumda yer alan üye ülkelerle yoluna devam ederken, Beneluxa (Belçika, Hollanda, Lüksemburg, Avusturya ve İrlanda)

ve Visegrad (Hırvatistan, Macaristan, Litvanya, Polonya ve Slovakya) gibi oluşumlar, katılımcı onayıyla, AB üyesi olan veya olmayan başka ülkeleri de aralarına kabul etmektedirler.^{[27] [28]}

Yetim ilaçların toplam ilaç harcamalarındaki yeri ve küresel çapta pazara erişim süreçlerindeki başarılı örnekler göz önünde bulundurulduğunda, benzer yenilikçi çözümlerin Türkiye’de de etkin kullanımının hastaların yenilikçi tedavilere erişimini artırma ve hızlandırmaya katkı sağlaması beklenmektedir.

3.4 Tanı ve Tedavi Koordinasyonu

Nadir hastalıkların yönetiminde sağlık altyapısının nitelik, nicelik ve yaygınlık açısından yeterliliği ve multidisipliner yaklaşıma elverişli şekilde yapılması büyük önem taşımaktadır.

Nadir Hastalıklarda Uzman İnsan Kaynağı

Vücutta etkiledikleri sistemlerin çeşitliliği nedeniyle



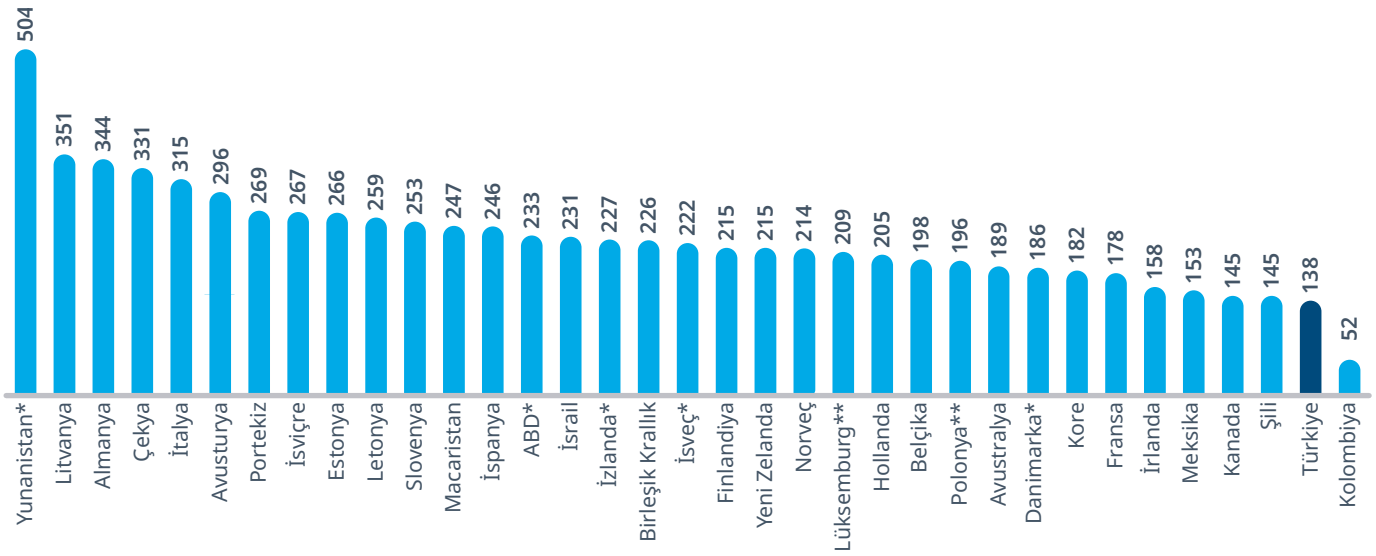
farklı nadir hastalıklar farklı uzmanlıkların ilgi alanına girse de, tüm nadir hastalıkların %70 ila %80'inin genetik geçişli olması ve genellikle çocukluk çağında ortaya çıkmasından dolayı bazı uzmanlıklar bu konuda ön planda yer almaktadır. Nadir hastalıkların yönetiminde rol alan uzmanların sayısının artırılması ve nadir hastalığı olan kişilere sunulan sağlık hizmetlerinin ülke geneline yaygınlaştırılması oldukça önemlidir. Sağlık Bakanı da nadir hastalıklarda yetişmiş uzman gücünün önemine değindiği açıklamasında, 2017-2021 yılları arasında çocuk sağlığı ve hastalıkları yan dal uzman sayısının 1695'ten 2140'a, çocuk-ergen ruh sağlığı uzmanlarının sayısının 400'den 1272'ye, tıbbi genetik uzmanlarının sayısının ise 242'den 422'ye çıktığını ifade etmiştir.^[13]

Nadir hastalıkların yönetiminde donanımlı insan kaynağı olması, hastalara zamanında tanı konabilmesi

ve yüksek kaliteli sağlık hizmetlerinin sağlanabilmesi açısından oldukça önemlidir. İlgili merkezlerin ve laboratuvarların açılması ile teknik altyapının sağlanması elbette gereklidir; ancak bu hastaların tanı, tedavi ve takibini yürütebilecek uzmanların sayıca yeterli olması mutlak önceliğe sahiptir. Özellikle birçok nadir hastalığın takibinde kritik rol üstlenen çocuk sağlığı ve hastalıkları yan dallarındaki hekim sayıları hâlâ düşük denebilecek seviyededir. Pediatri yan dal uzmanlarının ülke genelindeki dağılımına bakıldığında, bu uzmanların yaklaşık %70'inin en büyük 7 şehirde bulunduğu, 29 ilde hiç pediatri yan dal uzmanının bulunmadığı görülmektedir.^[30]

Asistan hekimler dahil kişi başına düşen toplam uzman hekim sayısı açısından karşılaştırıldığında, Türkiye OECD ülkelerinin gerisinde kalmaktadır (Şekil 5).^[29]

Şekil 5: Ülkelere Göre Uzman Hekim Yoğunluğu, 2020 (100.000 kişi başına)

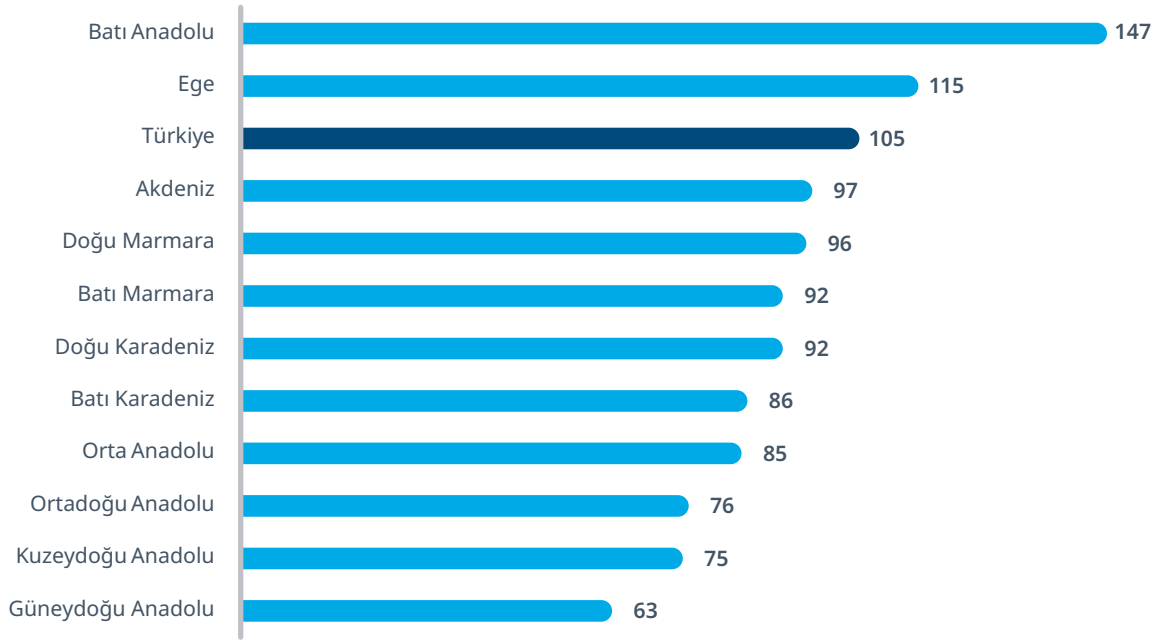


* 2019 verisi kullanılmıştır. ** 2017 verisi kullanılmıştır.
Kaynak: OECD

Uzman hekimlerin bölgelere göre dağılımıysa eşit değildir: Türkiye genelindeki sağlık kuruluşlarında görevli personel sayısına bakıldığında, doğu

bölgelerinde kişi başına düşen uzman hekim sayısının Türkiye ortalamasının da altında olduğu görülmektedir (Şekil 6).^[30]

Şekil 6: 100.000 Kişiyeye Düşen Uzman Hekim Sayısı, 2020

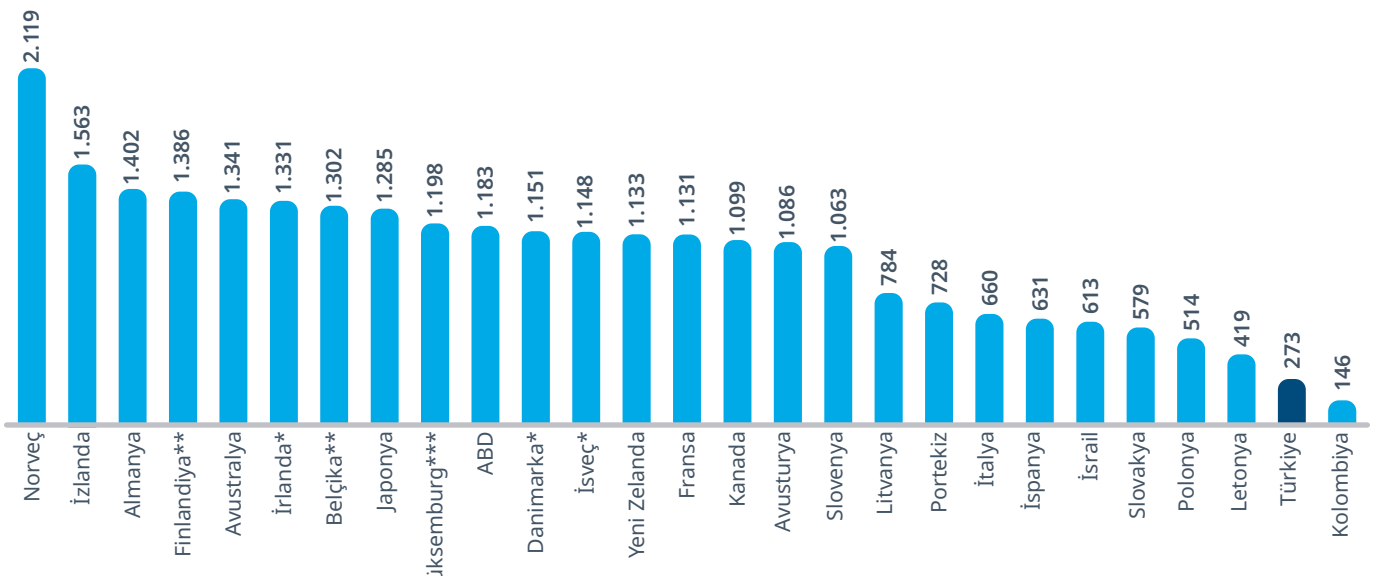


Kaynak: T.C. Sağlık Bakanlığı, Sağlık İstatistikleri Yıllığı, 2020.

Nadir hastalıklardan etkilenen hastaların tedavi ve takibinde hemşireler de önemli bir destek rolü oynamaktadır; ancak çeşitli ülkelerde kişi başına düşen,

mesleki olarak aktif hemşire sayılarına bakıldığında, Türkiye'nin OECD ülkelerinin gerisinde kaldığı görülmektedir (Şekil 7).^[29]

Şekil 7: Ülkelere Göre Mesleki Olarak Aktif Hemşire Yoğunluğu, 2020 (100.000 kişi başına)



*2019 verisi kullanılmıştır

** 2018 verisi kullanılmıştır

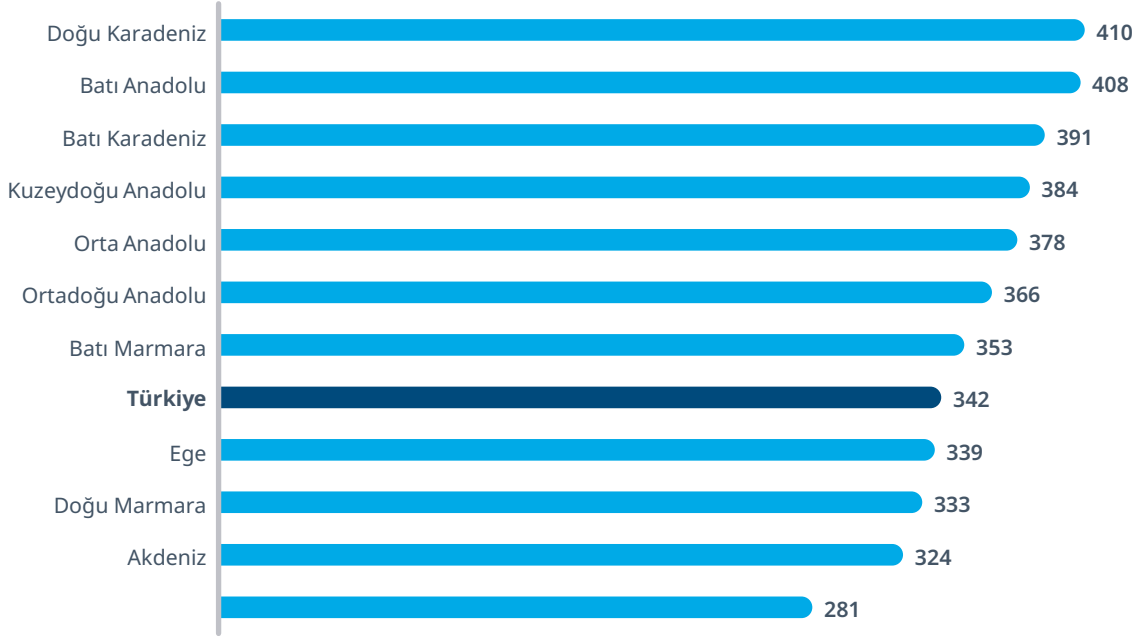
*** 2017 verisi kullanılmıştır

Kaynak: OECD

Türkiye genelinde kişi başına düşen hemşire ve ebe sayılarında ise Güneydoğu Anadolu Bölgesi tüm coğrafi

bölgelerin gerisinde kalmaktadır (Şekil 8).^[30]

Şekil 8: 100.000 Kişiye Düşen Hemşire ve Ebe Sayısı, 2020



Nadir hastalıklarda sunulan tıbbi hizmetler ve ilaç tedavilerine ek olarak, ihtiyaç duyan hastalara fizik tedavi ve rehabilitasyon hizmetleri, sosyal ve psikolojik desteklerin sağlanması da önemlidir. Mevcut durumda ülkemizde hastalara bu hizmetlerin sağlandığı ancak nitelikli personel sayısının yetersiz kaldığı ve hem kişi başına düşen sağlık çalışanı sayısında hem de hizmete erişim ve hizmet kalitesinde bölgesel anlamda farklılıkların olabildiği görülmüştür. Bu nedenle, nadir hastalıklar konusunda eğitilmiş yardımcı personel, teknisyen, sosyal hizmetler uzmanı, psikolog gibi çalışanların sayı ve niteliğinin artırılmasına ve hastaların sağlık hizmetlerine eşit erişimini sağlamak amacıyla hizmetlerin standardizasyonu konusunda çalışmalarda bulunulmasına ihtiyaç duyulmaktadır.^[10]

Nadir Hastalıklar Tanı ve Tedavi Merkezleri

Çok sayıda nadir hastalık bulunması, bunların her birinden etkilenen hasta sayısının az olması ve çoğu nadir hastalığın vücudun birden fazla sistemini etkilemesi nedeniyle bu hastaların özel ve multidisipliner bir yaklaşımla takip edilmesi gerekmektedir. Ülkemizde nadir hastalıkların yönetimi çoğunlukla 3. basamak sağlık kurumları olan eğitim ve araştırma hastaneleri, üniversite hastaneleri ve

şehir hastanelerinde sürdürülmektedir. Bu kurumların bazılarında, ilgili anabilim dalı içinde, belirli nadir hastalıklar veya hastalık gruplarında özelleşmiş poliklinikler ya da merkezler de bulunmaktadır. Buna ek olarak, son dönemde, çeşitli kurumlarda "Nadir Hastalıklar Merkezi" olarak adlandırılan merkezler kurulmaya başlamıştır. Henüz çok yeni ve gelişim aşamasında olan, sınırlı sayıdaki bu merkezler halihazırda daha çok bu alandaki araştırma faaliyetlerine odaklanmaktadır.

Hastalıklara Özel Tanı ve Tedavi Merkezleri ve Poliklinikler

Türkiye genelindeki 3. basamak sağlık kuruluşlarındaki ilgili anabilim dalları altında çeşitli nadir hastalık gruplarına odaklı merkezler ve poliklinikler faaliyet göstermektedir. Bunlar arasında belli bir yönetmelikle standartları belirlenmiş tek grup ise nöromusküler hastalık merkezleridir. Söz konusu merkezler; nöromusküler hastalıklara sahip hastaların ihtiyaçlarına yönelik, özelleşmiş sağlık hizmeti sunmaktadır. Haziran 2021 tarihinde yayınlanan "Nöromusküler Hastalıklar Birimi Hakkında Yönetmelik" ile; ilgili birimlerin açılışı, fizikî şartları ve personel standartları hakkındaki esaslar belirlenmiştir.^[83]

Türkiye’de nöromusküler hastalıklar alanında özelleşmiş hizmet veren merkez ve poliklinikler Tablo 4’te verilmiştir.

Tablo 4: Nöromusküler Hastalıklar Alanında Özelleşmiş Hizmet Veren Merkez ve Poliklinikler

ŞEHİR	MERKEZ SAYISI	KURUM ADI
İstanbul	4	Bakırköy Mazhar Osman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Ankara	1	Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi
İzmir	1	Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Antalya	1	Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Eskişehir	1	Eskişehir Şehir Hastanesi

ŞEHİR	POLİKLİNİK SAYISI	KURUM ADI
İstanbul	3	Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Bursa	1	Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Balıkesir	1	Atatürk Şehir Hastanesi
Çanakkale	1	Mehmet Akif Ersoy Devlet Hastanesi
Sakarya	1	Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Burdur	1	Burdur Devlet Hastanesi
Denizli	1	Denizli Devlet Hastanesi
Adana	1	Adana Şehir Hastanesi
Kahramanmaraş	1	Şehit Necip Fazıl Şehir Hastanesi
Konya	1	Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Kayseri	1	Kayseri Şehir Hastanesi
Trabzon	1	Trabzon Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Samsun	1	Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Malatya	1	Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Elazığ	1	Fethi Sekin Şehir Hastanesi
Diyarbakır	1	Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Şanlıurfa	1	Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Van	1	Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi

<https://shgmnadirdb.saglik.gov.tr/TR-77495/noromuskuler-hastaliklar-merkezleri.html#>.

2. <https://umraniyeah.saglik.gov.tr/TR,538102/noromuskuler-hastaliklari.html>.

3. <https://vaneah.saglik.gov.tr/TR,525583/hastanemiz-bunyesinde-noromuskuler-poliklinigi-acildi-30042021.html>

Nadir görülen nöromusküler hastalıklarla ilgili bilgi ve tecrübeye sahip sağlık profesyonellerinin birlikte görev aldığı bu merkezlerde, hastalar multidisipliner bir yaklaşımla takip edilmektedir. Nöroloji, fizik tedavi ve rehabilitasyon, kardiyojoloji, göğüs hastalıkları ve beslenme gibi farklı uzmanlıkların koordinasyon içinde çalışması sayesinde tanı süreçlerinin hızlanması, doğru tedavilerin uygun koşullarda uygulanabilmesi ve hastaların bakım koşullarının iyileştirilmesi için önemli bir altyapı sağlanmaktadır. Bununla birlikte, Türkiye genelinde tanımlanmış olan nöromusküler hastalıklar merkez ve polikliniklerinin kapasitesi henüz yetersizdir ve bir kısmı pasif konumdadır. Bu doğrultuda Sağlık Bakanlığı, nöromusküler hastalıklar birimlerinin yaygınlaştırılması ve var olan birimlerin hizmet kalitesinin geliştirilmesine yönelik çalışmalarına devam

etmektedir. Bu merkezler için şu ana dek yapılan ve tasarlanan çalışmalar, diğer hastalıklara yönelik oluşturulması planlanan hizmet birimleri için de iyi bir örnek oluşturmaktadır.^{[10][13][17]}

Nadir Hastalıklar Merkezleri

Türkiye’de, son yıllarda üniversitelerin Yüksek Öğretim Kurumu’na (YÖK) yaptığı başvurular sonucunda “Nadir Hastalıklar Merkezleri” kurulmaya başlamıştır. Bu merkezlerin kuruluş amacı; nadir hastalıklar ile ilgili bilgi birikimi oluşumuna katkı sağlanması, bilimsel ve klinik araştırmaların artırılması ve hastaların tanı ve tedavi olanaklarının iyileştirilmesidir. Ülkemizde, 2021 yılı sonu itibarıyla, Ankara ve İstanbul’da toplam 5 adet Nadir Hastalıklar Merkezi kurulmuştur. Bu merkezler Tablo 5’te verilmiştir. ^[84]

Tablo 5: Türkiye’de Nadir Hastalıklar Merkezleri

MERKEZ ADI	KURULUŞ TARİHİ	ŞEHİR
Hacettepe Üniversitesi Genomik ve Nadir Hastalıklar Uygulama ve Araştırma Merkezi (HÜGEN)	Temmuz 2017	Ankara
Acıbadem Üniversitesi Nadir Hastalıklar ve Yetim İlaçlar Uygulama ve Araştırma Merkezi (ACURARE)	2017	İstanbul
Ankara Üniversitesi Nadir Hastalıklar Uygulama ve Araştırma Merkezi (NADİR)	Haziran 2021	Ankara
Lokman Hekim Üniversitesi Nadir Tanımsız Hastalıklar ve Yetim İlaçlar Uygulama ve Araştırma Merkezi	Haziran 2021	Ankara
İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Nadir Hastalıklar Araştırma Laboratuvarı	Ekim 2021	İstanbul

Kaynaklar: 1. <http://www.hugen.hacettepe.edu.tr/geneltanitim.shtml>;

2. <https://www.ankara.edu.tr/universitemiz-bunyesinde-nadir-hastaliklar-uygulama-ve-arastirma-merkezi-kuruluyor/>;

3. <https://www.lokmanhekim.edu.tr/wp-content/uploads/2021/06/nadir-hastal%C4%B1klar-mevzuat.pdf>;

4. <https://kasder.org.tr/istanbul-tip-fakultesi-nadir-hastaliklar-arastirma-laboratuvari-acilisindaydik/>.

Mükemmeliyet Merkezleri

Yurtdışında çeşitli ülkelerde bulunan mükemmeliyet merkezleri ABD’de “Center of Excellence” (mükemmeliyet merkezi), AB ülkelerinde ise “Centre of Expertise” (uzmanlık merkezi) olarak adlandırılmaktadır. Söz konusu merkezlerin temel amacı; nadir hastalıklardan etkilenen bireylerin tanı, tedavi ve takip süreçlerine erişimini artırarak süreçleri iyileştirmek; işbirliğini geliştirmek; farkındalığı artırmak ve bilgi birikimi ve paylaşımını kolaylaştırarak bu alandaki araştırma faaliyetlerine zemin oluşturmaktır.

ABD’de Nadir Hastalıklar Ulusal Organizasyonu (NORD), Kasım 2021’de ülke genelinde 31 adet mükemmeliyet merkezi kurulacağını açıklamıştır. Bu merkezlerin hedefleri arasında yeni tedavi kılavuzları oluşturmak, tıbbi eğitim ve ailelere yönelik eğitimi geliştirmek, güvenli ve etkili referans yolları oluşturmak ve yeni tedaviler ve araştırma alanlarına yenilik getirmek yer almaktadır.^[85]

AB’de ise uzmanlık merkezi olarak adlandırılan bu merkezler, uzun bir çalışmanın sonucunda, ilk olarak EUCERD 2011 yılında aldığı Üye Ülkelerde Nadir Hastalıklar Uzmanlık Merkezleri için Kalite Kriterleri

Tavsiye Kararları çerçevesinde resmen tanımlanmıştır. Söz konusu merkezler, nadir hastalıkların yönetiminde önemli bir yere sahiptir ve AB ülkelerinin nadir hastalıklarla ilgili ulusal plan ve stratejilerinde yer verdikleri konuların başında gelmektedir. Birçok ülkede farklı nadir hastalıklar için kurulmuş olan bu merkezler; belirli bir nadir hastalıkla ilgili kapsamlı araştırmaların yapıldığı, bu hastalıkların tanı ve tedavisine yönelik çalışmaların yürütüldüğü, özelleşmiş yerlerdir. AB'de bir merkezin "uzmanlık merkezi" olarak nitelendirilebilmesi için EUCERD tarafından belirlenen akreditasyon kriterleriyle uyumlu olması gerekmektedir. Bu merkezlere AB tarafından fon desteği, merkezlerde çalışan sağlık personeline eğitim verilmesi gibi imkanlar sağlanabilmektedir.^{[31] [32]}

EUCERD, AB üyesi ülkelerde nadir hastalıklar uzmanlık merkezlerinin kurulmasında dikkate alınacak 10 temel kriter önermiştir:

1. Nadir hastalıklara sahip bireylerin yönetimi ve onlara uzman görüşü sunulması için yeterli kapasiteye sahip olunması, tanı ve tedavi için iyi uygulama kılavuzlarına sadık kalınması
2. Hastaların multidisipliner bir uzman kadrosuna erişiminin olması (tıbbi hizmetler ve diğer sağlık hizmetleri ile psikolojik ve sosyal desteğin entegre edilmesi)
3. Tedavi kalitesinin sağlanması, iç ve dış kalite düzenlemeleriyle uyum, tedavi kalitesiyle ilgili göstergeler önerilmesi
4. Yıllık sevk, uzman görüşü, yayın, başış ve eğitim hacmiyle belgelenecek kanıtlanmış uzmanlık düzeyi
5. Araştırma faaliyetleri, veri toplama ve klinik araştırmalara katılım
6. Çocukluktan ergenliğe ve yetişkinliğe geçişte tedavi sürekliliğini sağlayacak işbirlikleri kurulması
7. Hastalığın tüm aşamaları arasında tedavi sürekliliğini sağlayacak işbirlikleri kurulması
8. Laboratuvarlarla, hasta dernekleriyle ve ulusal çapta, Avrupa genelinde ve uluslararası düzeyde

diğer uzmanlık merkezleriyle işbirlikleri

9. Ülke içinde ve diğer AB ülkeleriyle hasta sevki için düzenlemeler yapılması

10. E-sağlık çözümlerinin dikkate alınması



Uzmanlık merkezlerinin üyesi ülkenin yetkilendirme süreçlerinde tanımlanmış şekilde, düzenli olarak değerlendirilmesi önerilmiştir. Buna göre, bir merkezi yetkilendiren karar mercii, bir veya daha fazla koşulun yerine getirilmemesi ya da ulusal hizmete artık ihtiyaç duyulmaması durumunda, yetkiyi geri çekebilir.^[86]

Avrupa genelindeki uzmanlık merkezlerinin en iyi örneklerinden biri, İngiltere'deki Birmingham Çocuk Hastanesi'dir. Ülkenin ilk çocuk nadir hastalıklar merkezine ev sahipliği yapan hastane, 11 adet uzmanlık merkezi aracılığıyla, ülkenin dört bir yanından gelen yaklaşık 9000 çocuğa 500'den fazla nadir hastalığın tedavisini sunmaktadır. Bu merkezlerden bazıları, ülke çapında ilgili hastalık alanında yetkilendirilmiş tek merkez ya da birkaç merkezden biri konumundadır. Söz konusu merkezlerde ilgili hastalıkların yönetiminde rol oynayan tüm uzmanlık alanlarından hekimler ile birlikte, bu alanda uzmanlaşmış hemşireler, genetik uzmanları, diyetisyenler, fizyoterapistler, psikologlar ve aile iletişim uzmanları görev almaktadır. Düzenli kontrollerinde hastalar, ilgili tüm branş hekimleri ve diğer sağlık personeli tarafından görülmektedirler.

Hastanenin yeni açılacak olan nadir hastalıklar merkezinin de çeşitli hastalıklara yönelik toplam 57 farklı klinik hizmeti sunması planlanmaktadır.^[87]

Farklı nadir hastalıklar veya hastalık grupları için oluşturulmuş uzmanlık merkezlerinin benzer diğer ulusal ve uluslararası merkezlerle iletişim içinde olması; hastaların ilgili merkezler veya sağlık kuruluşlarına yönlendirilmesini kolaylaştırması, bilgi ve deneyim paylaşımına olanak sağlaması, geniş kapsamlı veri birikiminin önünü açması ve bu alandaki araştırmalara katkı sağlaması açısından büyük önem taşımaktadır. Bu nedenle, AB ülkelerinde uzmanlık merkezlerinin hem ulusal uzmanlık merkez ağlarına hem de ERN'ye bağlanması teşvik edilmektedir. 2018 yılı itibarıyla AB genelinde 26 ülkede 300'den fazla hastane ve 900'den fazla uzman birimi içeren toplam 24 ERN oluşturulmuştur. Bu sayede hastalar mecbur kalmadıkça seyahat etmemekte; ihtiyaç duydukları "uzmanlık" referans ağları sayesinde onlara ulaşmakta ve hastalar mümkün olan en iyi tanı, tedavi ve bakıma yaşadıkları yerde erişebilmektedir.^[31]

Türkiye'de EUCERD kriterlerine uyumu belgelenmiş ya da ülkemiz kurumlarından akreditasyon almış bir nadir hastalıklar mükemmeliyet merkezi bulunmamaktadır. Daha önce bu konuda yapılmış çalışmalara bakıldığında; Nisan 2019'da ülkemizde mükemmeliyet merkezleri kurulmasına yönelik Sağlık Bakanlığının yayınladığı genelge kapsamında, Türkiye'deki sağlık tesisleri bünyesinde insan gücü kapasitesi, sağlık teknolojileri profili ve fizikî altyapısı uygun olan hizmet birimlerinin "mükemmeliyet merkezi" olarak tanımlanacağını bildirilmiştir.^[88]

Genelgenin yayınlanmasının ardından, Bakanlık ve ilgili daire başkanlığının bu alanda çalışmalarına devam ettiği farklı kaynaklarda belirtilmiştir. Temmuz 2020'de Otizm, Zihinsel Özel Gereksinimler ve Nadir Hastalıklar Daire Başkanlığı ve TÜSEB'e bağlı Türkiye Sağlık Hizmetleri Kalite ve Akreditasyon Enstitüsü, mükemmeliyet merkezlerine yönelik yürütülmekte olan çalışmaları görüşmek üzere bir araya gelmiştir. Son olarak 2021 Şubat ayında Sağlık Bakanı tarafından yapılan açıklamada; nadir hastalıklara yönelik sağlık hizmeti sunumunda özelleşmiş hizmet birimleri

ve mükemmeliyet merkezleri açılmasına önem verildiği belirtilerek, kurulum çalışmaları planlanan mükemmeliyet merkezleri arasında nadir hastalık mükemmeliyet merkezlerine de yer verildiği ve bu alan için komisyonlar oluşturularak standart belirleme çalışmalarının başlatıldığından bahsedilmiştir. Bakanlık tarafından yapılan açıklamalarda nadir hastalıklar alanında mükemmeliyet merkezlerinin önemi vurgulanarak bu konuda çalışmaların sürdüğü belirtilmekte ancak mevcut duruma bakıldığında bunun henüz uygulamaya yansımadağı görülmektedir.^{[13] [89]}

Türkiye'de EUCERD kriterlerine uyumu belgelenmiş ya da ülkemiz kurumlarından akreditasyon almış bir nadir hastalıklar mükemmeliyet merkezi bulunmamaktadır.

Hasta Kayıt Çalışmaları

Her bir nadir hastalıktan etkilenen nüfusun kısıtlı olması, hem hastalıkla ilgili uzun vadeli ve düzenli veri toplanmasını hem de bu alandaki Ar-Ge çalışmaları için doğru hastalara erişimi güçleştirmektedir. Bu nedenle, nadir hastalıklardan etkilenen hastaların düzenli takibi ve kaydının tutulması bir yandan yeni tedavilere yönelik klinik araştırmalara hasta alımını kolaylaştırırken, diğer yandan da epidemiyoloji ve gerçek yaşam verilerinin elde edilmesine, hastalıklar için tedavi standartlarının oluşturulmasına, mevcut tedavilerle yaşam beklentisinin artırılmasına, hasta bakımının iyileştirilmesine ve sağlık sisteminin etkin şekilde planlamasına katkıda bulunmaktadır.^{[33] [34]}

Bu amaçla, dünya çapında pek çok ülkede, çeşitli terapi alanlarında yerel veya uluslararası hasta kayıt sistemleri oluşturulmuştur. Nadir hastalıklar alanında önde gelen ülkelere ABD'de hasta derneklerini bir araya getiren NORD, IAMRARE® isimli bir hasta kayıt programı başlatmıştır. Söz konusu program çerçevesinde, 40'tan fazla nadir hastalık için hasta kayıt çalışmaları başlatılmış, programa 13.600'ün üzerinde hasta dahil olmuştur. Program çerçevesinde; FDA, NIH,

hastalar, organizasyonlar ve bu alandaki uzmanların katkısıyla çevrimiçi bir hasta kayıt platformu oluşturulmuştur. Bu bulut-temelli, dinamik ve kolay erişilebilir platform üzerinde ilgili paydaşlar yüksek kalitede ve ihtiyaca uygun hasta kayıt çalışmaları başlatabilmekte; katılımcılar yetkileri çerçevesinde platforma kolayca ulaşabilmektedir.^[90]

Eylül 2020 itibarıyla Orphanet tarafından AB ve çevresindeki 36 ülkeden, çeşitli nadir hastalıklara yönelik, toplam 793 hasta kayıt sistemi raporlanmıştır. Bunların %70'i ulusal kayıt sistemleri; geri kalanı ise bölgesel, Avrupa çapında ya da uluslararası sistemler olarak nitelendirilmiştir. Bu çalışmaların %83'ü kamuya aitken geri kalan %17'si özel hasta kayıt sistemleridir. Raporlanan ülkeler arasında 158 adet çalışmayla en fazla sayıda kayıt sistemine sahip olan Almanya'yı 150 çalışmayla Fransa ve 89 çalışmayla İtalya izlemektedir.^[34]

Türkiye'den ise birbirinden farklı nadir hastalıklardan kamuya ait, ulusal bazda 5 adet hasta kayıt çalışması raporlanmıştır:

1. Behçet hastalığı
2. Duchenne ve Becker musküler distrofi ve spinal musküler distrofi
3. Kistik fibrozis
4. Pediatrik atipik hemolitik üremik sendrom
5. Şiddetli kronik nötropeni^[34]

Türkiye'nin toplam nüfusu, nadir hastalıklardan etkilendiği tahmin edilen toplam birey sayısı ve özellikle belli bölgelerindeki yüksek akraba evliliği oranı nedeniyle genetik hastalıklar konusundaki risk düzeyi göz önünde bulundurulduğunda; nadir hastalıkların yönetimi konusunda ülkemizde hasta kayıt çalışmalarının yaygınlaştırılmasından fayda sağlanacağı beklenmektedir.

AB'de EUCERD, hasta kayıt çalışmalarının geliştirilmesi konusunda 10 temel prensip belirlemiştir:

1. Hasta kayıt çalışmaları, nadir hastalıklar alanında küresel bir öncelik olarak belirlenmelidir.

2. Nadir hastalık hasta kayıt çalışmaları, mümkün olan en geniş coğrafi kapsama sahip olmalıdır.
3. Nadir hastalık hasta kayıt çalışmaları, belli bir terapötik müdahaleden ziyade bir hastalık veya hastalık grubunu esas almalıdır.
4. Nadir hastalık hasta kayıt çalışmalarının birlikte çalışabilmesi ve uyumu için tutarlı bir şekilde çaba harcanmalıdır.
5. Asgari bir ortak veri öğeleri bütünü, tüm nadir hastalık hasta kayıt çalışmalarında, tutarlı bir şekilde kullanılmalıdır.
6. Nadir hastalık hasta kayıt çalışmalarından elde edilen veriler, ilgili biyobanka verileriyle ilişkilendirilmelidir.
7. Nadir hastalık hasta kayıt çalışmaları, sağlık profesyonelleri tarafından raporlanan verilere ek olarak, doğrudan hastalar tarafından raporlanan verileri de içermelidir.
8. Nadir hastalık hasta kayıt çalışmalarını sürdürülebilir kılmak için, devlet-özel sektör işbirlikleri teşvik edilmelidir.
9. Hastalar, nadir hastalık hasta kayıt çalışmalarının yönetiminde diğer paydaşlarla eş düzeyde yer almalıdır.
10. Nadir hastalık hasta kayıt çalışmaları, hasta topluluklarının oluşturulması ve güçlendirilmesi için temel bir araç olarak kullanılmalıdır.^{[33][91]}

3.5 Nadir Hastalıklar Alanındaki Ar-Ge Faaliyetleri

1983 yılında ABD'de ilk yetim ilaç yönetmeliğinin çıkmasından bu yana, nadir hastalıklara yönelik ilaç geliştirme çabaları hız kazanmıştır.^[1]

Söz konusu hastalıklar alanında yürütülen Ar-Ge çalışmalarında günümüzde geline nokta, AB sınırları içinde, 2000 nadir hastalığa yönelik yaklaşık 5000 araştırma projesi sürdürülmektedir. Buna ek olarak, 300'den fazla nadir hastalık alanında, yetim ilaç çalışmaları da dahil olmak üzere, toplam 650'nin üzerinde klinik araştırma yürütülmektedir; ancak yine

de üzerinde herhangi bir araştırma yürütülme-
yen binlerce nadir hastalık mevcuttur. Özellikle de
prevalansı 10/100.000'in altında olan hastalıklar için
yürütülen çalışmalar oldukça sınırlıdır.^[35]

Araştırmalara Sağlanan Destekler ve Projeler

Nadir hastalıklar alanında yürütülen Ar-Ge çalışmaları
hastalar açısından büyük önem taşımaktadır; çünkü
hastalıkların altında yatan mekanizmaların çözülmesi, bu
hastalıklara zamanında ve doğru şekilde tanı konmasına
ve doğru tedavilerin geliştirilip uygulanmasına olanak
sağlayacaktır. Nadir hastalıkların daha iyi anlaşılması
ve daha fazla nadir hastalığa yönelik tedavi seçenekleri
geliştirilmesi sayesinde, yüksek maliyetine karşılık etkisi
düşük tedaviler yerine daha etkili tedaviler kullanılacak
ve küresel çapta kamu sağlık harcamalarında düşüş
sağlanacaktır.^[35]

***Hastalıkların altında yatan
mekanizmaların çözülmesi,
bu hastalıklara zamanında ve
doğru şekilde tanı konmasına
ve doğru tedavilerin geliştirilip
uygulanmasına olanak
sağlayacaktır.***

Bu nedenle, dünya çapında pek çok ülkede nadir
hastalıklar alanındaki araştırmalar çeşitli yollarla teşvik
edilmektedir. Yetim ilaç yönetmelikleriyle sunulan
teşvikler bunların başında gelir. AB'de, 2000 yılında
yürürlüğe giren yönetmelik; nadir hastalıklar alanına
yapılan yatırımları artırmak amacıyla, araştırma
yardımları ve protokol desteği yoluyla ürün geliştirme
süreçlerini desteklemiş, münhasırlık yoluyla da
ürünlerin ekonomik getiri beklentisini yükseltmiştir.
Yapılan bir ekonomik modellemede, söz konusu
yönetmelik var olmasa, 2000-2017 yılları arasında
geliştirilerek AB'de ruhsat alan 142 yetim ilacın sadece
%45'inin geliştirilmiş olacağını ortaya konmuştur.^[92]

Yetim ilaç yönetmeliklerinin yanında, devletler bu
alandaki bilimsel araştırmaların teşvikine ulusal nadir
hastalık planlarında yer vermiştir. AB, 2007-2020

yıllarını kapsayan iki farklı araştırma ve inovasyon
programında nadir hastalık araştırmalarına yer vermiş,
2007-2013 yılları arasında 120'den fazla nadir hastalık
araştırma projesine 620 milyon Avro'yu aşan kaynak
aktarmıştır. Ülkeler bazında bakıldığında:

- Almanya, 2012-2017 yılları arasında, Federal Eğitim ve Araştırma Bakanlığı aracılığıyla, 12 nadir hastalık araştırma projesine kaynak sağlamış; Ulusal Genom Araştırma Ağı gibi girişimler aracılığıyla da bu alana ek kaynak aktarmıştır.
- 2018 yılında İsveç İnovasyon Ajansı Vinnova ve ülke genelindeki üniversite hastaneleri finansmanı ile kurulan ve hekimler, bilim insanları, endüstri ve hasta derneklerini bir araya getiren İsveç Genom Dayalı Tıp (GMS) oluşumu; ülkede hassas tıp uygulamalarını hayata geçirmeyi ve ileri teknoloji Ar-Ge faaliyetlerini gerçekleştirmeyi hedeflemektedir.
- Çin Nadir Hastalıklar Önleme ve Tedavi Birliği, nadir hastalıkların önlenmesi ve tedavisine yönelik araştırmalar için ilk ulusal planı oluşturmuştur.
- Kanada devleti, Kanada Sağlık Araştırmaları Enstitüsü aracılığıyla, yeni oluşan araştırmacı ekipleri ve konsorsiyumları ile nadir hastalık modellerini sürdürmeye ve translasyonel tıbbi kaynak ayırmaktadır.
- Nadir hastalıklar alanında öncü ülkelere olan Fransa, ulusal ve uluslararası kuruluşlarla işbirliği aracılığıyla, 300'den fazla klinik araştırmayı fonlamaktadır.^{[15][19]}

Türkiye'de, nadir hastalıklar alanında ulusal kaynaklı araştırmalar yok denecek kadar azdır. Şubat 2021'de düzenlenen Nadir Hastalıklar Farkındalık Günü Sempozyumu'nun raporunda TÜSEB, bu alandaki araştırmaların artırılmasının önemini vurgulamış, ülkemizdeki fonlama kuruluşlarının bu konuda çağrılar yaparak bu çalışmaları desteklediğini belirtmiştir. TÜSEB'in SMA ile mücadelede Ar-Ge ve validasyon çalışmaları için 2021 yılında açtığı iki çağrı kapsamında; hastalığın erken teşhisine yönelik yerli tanı kitlerinin geliştirilmesi ve üretilmesi amacıyla yenilikçi çözüm ve teknolojik ürün sunan projelere destek verilmesi, hastalığın ülkemizdeki insidansının azaltılması ve

hastalığın ekonomik ve sosyal yükünün hafifletilmesi hedeflenmektedir.^{[65] [93]}

2021 yılı içinde TÜBİTAK da Nadir Hastalıklarda Avrupa Ortak Programı çerçevesinde bir çağrı açmıştır. "Sağlık Hizmetleri Uygulamalarının ve Nadir Hastalıklarla Yaşayan Bireylerin Günlük Yaşamının İyileştirilmesi ve Beşeri Birimler Araştırmaları" başlıklı bu çağrı ile bu konudaki sosyal ve beşeri bilimler projelerinin desteklenmesi amaçlanmıştır.^[94]

Klinik Araştırmalar

Klinik araştırmalar, ilaç Ar-Ge yatırımlarında en büyük paya sahiptir: Faz I, II ve III araştırmaları toplam ilaç Ar-Ge yatırımının %50,2'sini oluştururken Faz IV araştırmaları da dahil edildiğinde bu pay %61,6'ya çıkmaktadır. Benzer şekilde, nadir hastalıkların ilaç Ar-Ge süreçlerinde de klinik araştırmalar büyük öneme sahiptir ve aynı zamanda klinik araştırmalar içinde de nadir hastalıklara yönelik çalışmaların payı artmaktadır.^{[38] [39]}

Türkiye'de Aralık 2021 itibarıyla aktif olan, endüstri destekli klinik araştırmalar incelendiğinde; aktif durumdaki 684 araştırmanın 137'sinin (%20,0) nadir görülen kanserler dışında kalan nadir hastalıklara ait olduğu, nadir görülen kanserlerin çalışmaları da dahil edildiğinde bu sayının 431'e (%63,0) çıktığı görülmüştür. Bu klinik araştırmalar arasında en geniş paya sahip nadir hastalık 25 çalışma ile multipl skleroz iken (MS) onu 11 çalışma ile hemofili izlemektedir.^{[7] [38]}

Ülkemiz, geniş ve nadir görülen genetik hastalıkları taşıma riski nispeten yüksek nüfusu ile nadir hastalık klinik araştırmaları için önemli bir hasta potansiyelini temsil etmektedir; ancak, kişi başına yürütülen klinik araştırma sayısı açısından, bu potansiyelin gerisinde kalmaktadır. Türkiye'de daha çok hastanın klinik araştırmalardan yararlanması için fırsat alanları ve politika önerileri IQVIA'nın "Türkiye için Klinik Araştırma Stratejisinin Faydaları – Yenilik Temelli Büyüme için Yol Haritası" başlıklı raporunda ayrıntılı olarak incelenmiştir.



Hasta alımı, süreç, altyapı, maliyet ve teşvikler başlıkları altında toplanan fırsat alanlarının tümü nadir hastalıklara yönelik çalışmalar için de geçerlidir. Özellikle hasta farkındalığının artırılması ile hasta alımı ve hastalara kolay erişimi sağlamak yönünde atılacak adımlar, nadir hastalık araştırmalarında büyük önem arz etmektedir.^[39]

3.6 Hastaların ve Hasta Yakınlarının Yaşadıkları Zorluklar

Nadir hastalıkların çoğunlukla hayatı tehdit eden, ciddi semptomlara neden olan ve hayat boyu devam eden hastalıklar olmasına karşın günümüzde hâlen birçoğu için karşılanamayan tedavi ihtiyacı bulunmaktadır. Nadir görülmeleri ve her hastalığın kendine özgü özellikler taşıması nedeniyle sağlık profesyonellerinin bu hastalıklar ile ilgili bilgi birikimi ve deneyimi kısıtlıdır. Bu nedenle, nadir hastalıkların yönetiminde bilgi eksikliği kaynaklı belirsiz süreçler yaşanabilmekte ve ailelerin hastalığa ilişkin güvenilir bilgi alma ihtiyacının karşılanamadığı durumlar olabilmektedir. Tıbbi ve bilimsel bilginin az olduğu bu hastalıkların hastalar üzerinde önemli fizikî, psikolojik, sosyal ve ekonomik etkileri vardır. Üstelik nadir hastalıkların yarattığı yıpratıcı süreçten hastalar kadar hasta yakınları da büyük ölçüde etkilenmektedir.^[40]

Nadir bir hastalığı bulunan kişiler hastalığa ya da tedavinin yan etkilerine bağlı olarak ağrı, kilo kaybı, işsizlik, yorgunluk, uyku problemleri gibi fizikî etkiler yaşayabilmektedir. Öte yandan ailelerin, çocuklarının ya da yakınlarının yaşadığı fizikî ağrı ve diğer olumsuz durumlara tanıklık etmesi aile bireylerinde psikolojik yıkıma neden olmaktadır.^[40]

Nadir hastalıkların tanı sürecinin genellikle uzun ve zorlu olması, tedavi imkanının hiç bulunmaması ya da tedavilere erişimin kısıtlı olması nedeniyle; nadir hastalığı bulunan kişilerde ve ailelerinde yüksek kaygı, korku, öfke, hayal kırıklığı gibi duygular görülmesinin yanı sıra depresyon, anksiyete gibi psikolojik rahatsızlıklar ortaya çıkabilmektedir. Nadir bir hastalığı olan bireylerde depresyon ve mutsuzluğun genel nüfusa göre 3 kat daha sık görüldüğü belirtilmiştir. Hastaların eğitim, iş ve sosyal hayatlarında ayrımcılığa ya da zorbalığa maruz kalması sonucu sosyal izolasyon yaşamaları da sıklıkla karşılaşılan durumlardan biridir.

Nadir hastalığa sahip bireylerin ihtiyaç duydukları yardım ve desteğin sağlanması ve bu bireylerin topluma kazandırılmaları oldukça önemlidir.^[95]



Nadir hastalıkların fiziksel ve psiko-sosyal boyutunun yanında ailelere getirdiği büyük bir maddi yük de bulunur. Hastaların doğru tanı alana kadar birçok farklı uzmana, birden fazla kez gerçekleştirdikleri ziyaretler nedeniyle aileler süreçte zaman kaybetmekte ve maddi açıdan kötü yönde etkilenmektedir. Üstelik bölgesel koşullar nedeniyle uygun tanı ve tedavi olanaklarına erişemeyen aileler, ihtiyaç duydukları sağlık hizmetine ulaşabilmek için yaşadıkları yerden farklı bölgelere seyahat etmek zorunda kalmakta ve bu durumun yarattığı işgücü kaybı, ulaşım ve konaklama maliyetleri gibi birçok doğrudan ve dolaylı maliyetle karşılaşmaktadır. Bu durum yalnızca tanı süreci ile sınırlı değildir; hastaların tedavileri boyunca devam edebilir. Ayrıca, evde sürekli bakım desteğine ihtiyaç duyan hastalar için temin edilen ekipman ve bunların ortaya çıkardığı fazladan giderler ailelere ek masraf oluşturabilmektedir. Nadir hastalığa sahip çocuğu olan ebeveynlerden biri genellikle hasta bakımını üstlenmek üzere iş hayatından çekilmekte ve bu durum ailenin maddi olarak baskı altında kalmasına neden olabilmektedir.^[40]

EURORDIS'in 2017'de 3000'den fazla kişinin katılımıyla gerçekleştirdiği araştırmaya göre, hastalar ve hasta bakımıyla uğraşan kişiler arasında her 10 kişiden 7'sinin işlerini bıraktıkları ya da işe ayırdıkları zamanı azaltmak durumunda kaldıkları tespit edilmiştir. Türkiye'de nadir hastalık sahibi kişiler ve ailelerinde hastalıklarının oluşturduğu ekonomik yükün belirlenmesi amacıyla yapılan çalışma sonucunda ise, ailelerin yıllık gelirlerinin %30'unu hastalıkla ilgili cepten yaptıkları harcamalar için kullandıkları görülmüştür.^{[41] [95]}

Nadir Hastalıklar Hasta ve Hasta Yakınları İhtiyaç Analizi Ortak Akıl Platformu'nun nadir hastalıklarda ülkemizde yaşanan sorunlarla ilgili mevcut durumu ortaya koymak ve öneriler geliştirmek amacıyla düzenlediği çalıştay sonucunda ortaya çıkan sorunlar tanı süreci, tedavi süreci, sosyal yaşam ve iletişim-koordinasyon sorunları olarak 4 başlık altında toplanmıştır. Hastanelerde yaşanan yoğunluk, tanı koymada kullanılan bazı malzeme, test kiti ve ilaçlara erişimde yaşanan sorunlar, multidisipliner yaklaşımdaki zayıflık ve bölümler arası iletişim eksikliği gibi sorunlar tanı süreçlerinde gecikmelere neden olabilmekte ve bazı hastalıklar için erken tedavi şansını ortadan kaldırmaktadır. Ayrıca hekimler ile hastalar arasındaki iletişimin zayıflığı, hastalığı kabullenme sürecinde hastaların bilgilendirilmemeleri ve psikolojik desteğe yönlendirilmemeleri hastalar açısından durumu daha da zorlaştırmaktadır. Tedavi sürecine gelindiğinde ise, nadir hastalıklarla ilgilenen uzman hekim ve hemşire sayısının kısıtlı olması nedeniyle özellikle merkezlere uzak bölgelerde yaşayan hastaların sağlık hizmetlerine erişimde sorun yaşadığı belirtilmiştir. İlaça erişimde de sorunların bulunduğu, Sağlık Bakanlığı tarafından onaylanan ancak geri ödeme kapsamına alınamayan ya da kapsamdan çıkarılan ilaçların hastaları zor durumda bıraktığı belirtilmiştir. Ayrıca evde bakım hizmetleri, fizik tedavi ve rehabilitasyon hizmetleri, sosyal hizmetler desteği gibi alanlarda yetersizlikler ve hastaların kullandığı bazı malzeme ve tıbbi cihazlarda ödeme sorunları bulunduğu gözlemlenmiştir. Aynı çalışmada nadir hastalıklarda iletişim ve koordinasyonun önemi vurgulanarak; dernekler arasındaki işbirliği problemleri, nadir hastalıklar konusundaki bilgilendirici yayınların eksikliği, ulusal veri tabanı ve hasta kayıt sisteminin

olmaması gibi sorunlar değerlendirilmiştir. Belirtilen tüm bu sorunlara ek olarak, nadir hastalığa sahip bireyler ve aileleri iş yerlerinde, eğitim hayatlarında ve sosyal yaşamlarında da sayısız sorun ile karşılaşmaktadırlar.^[42]

Nadir hastalıkların hastalar, hasta aileleri ve toplum üzerinde yarattığı yıkıcı etkiler, bütüncül bir bakış açısıyla değerlendirilmelidir.

Nadir hastalıkların hastalar, hasta aileleri ve toplum üzerinde yarattığı yıkıcı etkiler, bütüncül bir bakış açısıyla değerlendirilmelidir. Bu alanda farklı boyuttaki hasta ihtiyaçlarının karşılanmasına yönelik yaklaşımlara ulusal sağlık politikalarında yer verilmesi önemlidir. Nadir hastalıklar, dar bir hasta grubunu etkilemesi ve farkındalıklarının düşük olması nedeniyle sağlık hizmetlerine erişimin ve sağlık kapsayıcılığı ilkesinin dışında kalmaya en yatkın olan hastalıklardır. Toplumun tüm fertlerine ihtiyaç duydukları tedavi, bakım ve eğitim hizmetlerine adil erişim hakkı sağlanmalı ve hiçbir hasta grubu ötekileştirilmiş hissettirilmemelidir. Nadir hastalığa sahip bireylerin hayat kalitelerini artırarak hayatın her alanına eşit şartlarda erişimlerini sağlamak için başta devlet olmak üzere hekimler, araştırmacılar, endüstri, hastalar ve aileleri, hasta dernekleri ve sivil toplum kuruluşlarının dahil olduğu tüm paydaşların işbirliği içinde çalışması önem arz etmektedir.^[42]

4. NADİR HASTALIK ÖRNEKLERİ

Geniş nadir hastalıklar yelpazesinde yer alan hastalıklar sadece vücutta etkiledikleri sistemler ve içinde buldukları terapi alanları değil, aynı zamanda görülme sıklıkları, oluşum nedenleri, ortaya çıkış

veya tespit edilme yaşları, tanı ve tedavi olanakları ve karşılanmamış ihtiyaçları açısından da birbirinden oldukça farklılaşmaktadır. Bu farklılıkları vurgulamak amacıyla, bu raporda birbirinden farklı özelliklere sahip 6 nadir hastalık örnek olarak sunulmuştur (Tablo 6).

Tablo 6: Örnek Hastalıklar Özet Tablosu

	İDİOPATİK PULMONER FİBROZİS (IPF)	PULMONER ARTERİYEL HİPERTANSİYON (PAH)	ORAK HÜCRELİ ANEMİ	DUCHENNE MUSKÜLER DİSTROFİ (DMD)	KİSTİK FİBROZİS (KF)	MUKOPOLİSAK-KARİDOZ (MPS)	NIEMANN-PICK (NPD)
Etkilediği Tahmini Nüfus (100.000 kişide)	14-43	1,5-5	<10	~25 canlı erkek doğum	~33 doğum	~4 doğum	<5
Terapi Alanı	Göğüs hastalıkları	Kardiyoloji	Hematoloji	Nöroloji	Göğüs hastalıkları	Metabolizma	Metabolizma
Oluşum Nedeni	Bilinmiyor	Kalıtımsal, bilinmiyor	Kalıtımsal	Kalıtımsal	Kalıtımsal	Kalıtımsal	Kalıtımsal
Ortaya Çıkış Yaşı	50+	Yetişkin	6 ay	3-5	0-2	1-2	0-Yetişkin
Yarattığı Etki 1 - Hafif sakatlık 2 - Ağır sakatlık 3 - Ölüm	2-3	1-2-3	1-2-3	2-3	2-3	2-3	2-3
Tanı Olanakları/ Kolaylığı 1 - Az 2 - Orta 3 - Çok	1-2	2	2-3	2	2-3	2	2
Tedavi Olanakları 1 - Az 2 - Orta 3 - Çok	1	2-3	2-3	1-2	1	1-2	1
Karşılanmamış İhtiyaçlar	İyileştirici tedavi, sağ kalım süresi, yaşam kalitesi	İyileştirici tedavi	İyileştirici tedavi, yaşam kalitesi	İyileştirici tedavi, sağ kalım süresi, yaşam kalitesi	İyileştirici tedavi, sağ kalım süresi, yaşam kalitesi	İyileştirici tedavi, sağ kalım süresi, yaşam kalitesi	İyileştirici tedavi, sağ kalım süresi, yaşam kalitesi

Kaynaklar: 1. Orphanet; 2. Paydaş görüşmeleri; 3. IQVIA analizi.

4.1 İdiyopatik Pulmoner Fibrozis (IPF)

Hastalığın Tanımı ve Epidemiyoloji

İdiyopatik pulmoner fibrozis, akciğerlerdeki hava keseciklerinin duvarlarının sertleşmesi sonucu

hastalarda öksürük, nefes darlığı, yorgunluk, göğüs ağrısı gibi belirtiler ile kendini gösteren, nedeni bilinmeyen, kronik ve ilerleyici bir interstisyel akciğer hastalığıdır (ILD). Genellikle 50 yaş üstü erkek

bireylerde daha sık görülmektedir. Hastalığın seyri hastadan hastaya farklılık göstermektedir. Türkiye’de IPF alanında mevcut bir ulusal hasta kayıt çalışması ya da epidemiyolojik çalışma bulunmamaktadır ancak interstisyel akciğer hastalıkları için yapılan çalışmalardan yola çıkarak buradaki hasta sayısı tahmin edilebilir. ABD’de yapılan bir çalışmaya göre her 100.000 kişiden 14,0 ila 42,7 kişide görüldüğü tahmin edilmektedir. Dünyada yaklaşık 3 milyon, Türkiye’de ise yaklaşık 30,000 hastayı etkilediği düşünülmektedir.^{[96] [97]}

Hastalığın Yönetimi: Tanı ve Tedavi

IPF tanısı akciğer tomografisi ve diğer hastalıkların dışlanması yöntemi ile konur. Gerekli durumlarda kesin tanı için akciğer dokusunun cerrahi yolla örneklediği biyopsi yöntemine başvurulabilir. IPF’nin KOAH, astım gibi hastalıklarla benzer semptomlar göstermesi nedeniyle yer yer farklı hastalıklar ile karıştırıldığı ve hastaların bu nedenle tanı sürecinde zaman kaybettiği durumlar yaşanabilmektedir.

IPF hastalarının erken tanı alarak tedavilerine erken evrede başlayabilmeleri, hastalığın seyri açısından önem taşımaktadır. Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de, tomografinin daha yaygın kullanılmaya başlanması, bilimsel çalışma sayısının artması ve hastalıkla ilgili farkındalığın yükselmesi gibi etkenlere bağlı olarak, yıllar içinde IPF tanı oranının arttığı belirtilmiştir.

ILD grubundaki IPF gibi hastalıkların tanı ve tedavisinin yürütüldüğü merkezlerde multidisipliner yaklaşıma ihtiyaç duyulmaktadır. İlgili merkezlerde göğüs hastalıkları uzmanı başta olmak üzere radyolog, romatolog, patolog gibi uzmanların yer aldığı multidisipliner konseylerin kurulması son derece önemlidir.

Ülkemizde IPF hastalığı konusunda deneyimli göğüs hastalıkları uzmanı sayısı düşüktür; ancak hastalığın bilinirliğinin artmasıyla, IPF tanı ve takibi süreçlerinde rol alan uzman sayısının da önceki yıllara göre arttığı tahmin edilmektedir. Ayrıca, tanı sürecinin bu alanda deneyimli radyologlar tarafından yapılacak tomografi değerlendirmesi ile desteklenmesi gerekmektedir. Özellikle ülkemizde bu alanda uzmanlaşmış radyolog ve göğüs hastalıkları uzmanlarının tüm bölgelerde yeterli sayıda ve yaygın olarak bulunmadığı düşünüldüğünde, IPF belirtileri ile bir hastaneye başvuru yapan hastalar çoğu zaman başka merkezlere sevk edilmek durumunda kalmaktadır (Tablo 7). Ülkemizdeki IPF hastaları arasında yapılan bir anket çalışmasının sonuçlarına göre, hastaların tanı öncesinde ortalama 1.5 yıl zaman kaybettiği görülmüştür.^[10]

Tablo 7: 3. Basamak Sağlık Kuruluşlarındaki Göğüs Hastalıkları Uzmanı, Radyolog, Romatolog ve Patolog Dağılımı

	GÖĞÜS HASTALIKLARI	RADYOLOJİ	ROMATOLOJİ	PATOLOJİ
İSTANBUL	%24	%24	%20	%20
ANKARA	%18	%17	%21	%16
İZMİR	%10	%7	%8	%9
KONYA	%3	%3	%3	%3
ANTALYA	%2	%3	%4	%3
BURSA	%2	%2	%4	%2
ADANA	%2	%2	%3	%3
KAYSERİ	%2	%2	%2	%2
SAMSUN	%1	%2	%2	%2
ESKİŞEHİR	%2	%2	%2	%2
DİĞER	%33	%37	%31	%38
TOPLAM	2037	2258	458	1268

Kaynak: IQVIA OneKey Veri Tabanı, Eylül 2022.

Seyri ağır ve mortalitesi yüksek olan bu hastalık, akciğerlerde geri dönüşü olmayan hasara neden olur. Günümüzde IPF'nin kesin tedavisini sağlayan ya da ilerleyişini durduran bir ilaç tedavisi bulunmamaktadır; ancak son yıllarda tedavi seçenekleri arasında eklenen anti-fibrotik ilaçlar ile hastalığın ilerleme hızının yavaşlatılması sağlanmaktadır. IPF alanında yurtdışında onaylı tüm tedaviler ülkemizde de onaylı ve geri ödeme kapsamındadır. Bu tedavilere ek olarak, hastalara pulmoner rehabilitasyon ve oksijen tedavisi gibi destekleyici tedaviler de geri ödeme kapsamında sağlanmaktadır; ancak pulmoner rehabilitasyon hastalara her merkezde uygulanmamaktadır. Ayrıca hastaların varsa hastalığa bağlı semptomları ve eşlik eden hastalıklarının da tedavileri yürütülmektedir. Akciğer nakli ise yaşam süresini uzatan önemli bir tedavi seçeneğidir; ancak riskli bir operasyon olması nedeniyle sadece kısıtlı bir hasta grubuna önerilebilmektedir. [10] [98] [99] [100] [101]

4.2 Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon (PAH)

Hastalığın Tanımı ve Epidemiyoloji

Pulmoner arteriyel hipertansiyon, kanın kalpten akciğere taşındığı damarlar olan pulmoner arterlerdeki kan basıncının arttığı, kronik ve ilerleyici bir kardiyopulmoner hastalıktır. PAH'a neden olan bazı sebepler (kalıtım vb.) bilinebildiği gibi hastalığın nedeninin anlaşamadığı (idiyopatik) türleri de vardır. Pulmoner hipertansiyon, tedavi edilmezse kalp yetmezliğine yol açabilen ve hayatı tehdit edebilen bir hastalıktır.

Görülme sıklığı milyonda 15 ila 50 kişi olan bu hastalıktan tüm dünyada 105.000 ile 350.000 arasında kişinin etkilendiği tahmin edilmektedir. Ülkemizde ise 3500 ila 4000 PAH hastası olduğu tahmin edilmektedir.

Hastalığın Yönetimi: Tanı ve Tedavi

PAH semptomları hastalığın ilk evrelerinde belirgin olmayabilir ve hastalık ilerledikçe, zamanla ortaya çıkabilir. Genellikle karşılaşılan semptomlar arasında nefes darlığı, yorgunluk ve baş dönmesi bulunur. Belirtilen semptomların başka hastalıklarda da görülmesi ve kesin tanı için farklı test ve tetkiklere ihtiyaç duyulması PAH hastalarının tanı sürecinin uzamasına neden olabilir. Tanı sırasında göğüs

röntgeni,ekokardiyografi (EKO), elektrokardiyografi (EKG), kardiyak kateterizasyonu, solunum fonksiyon testleri, egzersiz tolerans testi, perfüzyon/ventilasyon sintigrafisi, pulmoner vazoreaktivite testi gibi tetkiklere başvurulmaktadır. Hastalığın ayırıcı bir belirtisi olmadığı için hastaların tanı alması yaklaşık 2-3 yılı bulabilmektedir. Çoğu hastalıkta olduğu gibi PAH'ta da erken teşhis sonrası mevcut tedavi imkanlarının uygulanması, hastalığın ilerlemesini büyük ölçüde sınırlandırabilir. Böylelikle, erken tanı sayesinde hastaların yaşam sürelerinde uzama ve hayat kalitesinde artış sağlanır. Üstelik, bu hastaların yıllık tedavi masraflarının hastalığın ileri evrelerinde oluşan masraflara kıyasla düşük olduğu düşünülürse, erken teşhis sayesinde kamu sağlık harcamaları bütçesi üzerinde fazladan bir ekonomik yük oluşmasının da önüne geçilebilir.



PAH hastalarının tanı ve takibinde çoğunlukla kardiyologlar rol almaktadır. Bu branştaki uzman hekimlerin pulmoner hipertansiyon hastalıkları konusundaki farkındalıkları genel olarak yüksektir. Ülkemizde PAH alanında öne çıkan merkezler bulunmakla birlikte, bu merkezler sayıca ve yayılım olarak kısıtlıdır. Perifer bölgelerde yaşayan hastalara sunulan hizmetlerin iyileştirilmesine yönelik altyapı çalışmaları yapılmasına, bu bölgelerde çalışan uzmanların PAH alanında bilgi ve farkındalığının artırılmasına ve ilgili merkezlerde multidisipliner yaklaşımın geliştirilmesine ihtiyaç olduğu görülmektedir. Özellikle, fizikî durumları uygun olmamasına rağmen tedavi ve kontrollerini sürdürebilmek için yaşadıkları yerden farklı bir yere yolculuk yapmak zorunda kalan hastalar göz önünde bulundurulduğunda, PAH tedavisinde öne çıkan merkezler ile diğer bölgelerde PAH hastası gören

kardiyologlar arasında iletişim ağı oluşturularak koordinasyon sağlanması oldukça önemlidir.

PAH hastalığının bilinen kesin bir tedavisi yoktur; ancak geliştirilen ilaçlar sayesinde hastalığın ilerleyişi yavaşlatılarak hastaların yaşam kalitesinin yükseltildiği ve sağ kalım sürelerinin uzatılabildiği bilinmektedir. Ayrıca pulmoner hipertansiyon, nadir hastalıklarda FDA onaylı tedaviler sıralamasında 14 tedavi ile en çok tedavi seçeneğine sahip 3. hastalıktır. PAH hastalığının tedavisi için yurtdışında onaylı tüm tedavilere ülkemizde de erişim sağlanabilmektedir. İlgili ilaçların bir kısmı halihazırda ruhsatlıdır. Henüz ruhsatlı olmayan ilaçlar ise Yurtdışı İlaç Listesi aracılığıyla temin edilebilmektedir.

Hastalık her bireyde aynı şekilde seyretmez ve buna bağlı olarak tedavi ihtiyaçları farklı olabilir. Ağız yolu ile alınan, inhale edilen ya da doğrudan damar içine veya cilt altına infüzyon yoluyla uygulanan farklı tedaviler mevcuttur. Bu tedavilerin hangi hastalarda uygulanacağı ise hastalığın şiddetine göre değişebilmektedir.

PAH için geliştirilmiş mevcut ilaçlar, akciğerdeki sıkışmış atardamarları gevşeterek kan akışını kolaylaştırır ve bu sayede kalbin iyileşmesini sağlar. Mevcut tedaviler etki ettikleri farklı yollara göre 3 farklı gruba (endotelin, nitrik oksit, prostasiklin) ayrılır. Hastalığın ilerleyişini kontrol altına almak amacıyla mevcut tedaviler ya tek başına ya da farklı yollara etki eden tedavilerin kombinasyonu şeklinde kullanılabilir. FDA, EMA gibi sağlık otoriteleri tarafından onaylanmış olmasına rağmen, ülkemizde kombinasyon tedavilerin erken ardışık kombinasyon kullanımı SGK geri ödeme kapsamında değildir. Bazı ileri evre PAH hastaları bu sorun nedeniyle tedavilerinde sorun yaşayabilmektedir.

Mevcut tedavilerin hiçbirine yanıt alınamayan hastalarda akciğer nakli için uygun olanlar, tedavileri için ilgili nakil merkezlerine yönlendirilir. Ülkemizde aktif olarak akciğer nakli yapılan üç merkez bulunmaktadır. Bu merkezler Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8: Türkiye'de Akciğer Transplantasyonu Yapılan Merkezler

İstanbul Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Ankara Şehir Hastanesi
Ege Üniversitesi Hastanesi

Hastalar, PAH'a özgü tedavilerin yanında semptomlarının kontrol edilmesi amacıyla diüretik, oral antikoagülan, digoksin gibi farklı tedaviler de kullanabilirler. İlaç tedavileri haricinde, oksijen seviyesi düşük olan PAH hastalarında oksijen tedavisi ve hastaların daha rahat nefes almalarına yardımcı olmak için pulmoner rehabilitasyon programları uygulanmaktadır. PAH hastalarına oldukça yarar sağlayabilen bu programların sunulduğu merkezlerin geliştirilip yaygınlaştırılmasına ihtiyaç vardır.

Tüm bunlara ek olarak, PAH hastalarının tedavi sürecinde hastaların eğitimi ve takibi konularında hemşirelik desteği sağlanması da önemli ve ihtiyaç duyulan bir konudur. Mevcut durumda bazı ilaçlar için hemşirelik desteği bulunmaktadır; ancak bu konuda özel sektör tarafından hasta ve hekimlere sağlanabilecek destekler düzenleyici kurum tarafından oldukça kısıtlanmıştır. Bu noktada, hastaların tedavi deneyimlerini iyileştirebilecek ve hastalara sağlanan sağlık hizmet kalitesini artırmaya destek olacak, farklı alanlarda kamu-özel sektör işbirlikleri değerlendirilmelidir. ^{[10] [102] [103]}

4.3 Orak Hücreli Anemi

Hastalığın Tanımı ve Epidemiyoloji

Kanda bulunan hemoglobinlerin kalıtsal olarak geçen genlerde mutasyona uğrayarak işlevinin bozulması sonucu ortaya çıkan hastalıklar genel olarak hemoglobinopati olarak adlandırılır. Bu hastalıkların Türkiye dahil Akdeniz ülkelerinde görülme sıklığı oldukça yüksektir. Ayrıca, Türkiye'de akraba evliliğinin yüksek oranda görülmesi de kalıtsal geçişli olan bu hastalıkların görülme sıklığını artıran önemli bir etkidir. Orak hücreli anemi, ülkemizde görülen hemoglobinopati hastalıklarından biridir.

Türkiye’de talasemi gen taşıyıcılığı üzerine yapılan bir çalışmaya göre, taşıyıcı bireylerin görülme sıklığı %2,1 olarak saptanmıştır. Orak Hücreli Anemi taşıyıcı sıklığı Türkiye genelinde %0,3-0,6 olarak bildirilmiştir ve özellikle Adana, Mersin ve Antakya illerinde hastalığın görülme sıklığının diğer illere göre daha yüksek olduğu bilinmektedir. Türkiye’de orak hücreli anemisi olan homozigot hasta sayısı yaklaşık 2500 olarak tahmin edilmektedir.

Orak hücreli anemi, doğumdan sonra Sağlık Bakanlığına bildiri zorunlu hastalıklar arasında yer alır. Orak hücreli anemi gibi bilinirliği yüksek hastalıklarda ICD-10 tanı kodları sisteme büyük ölçüde doğru şekilde işlenebilmekte; ancak bakanlık tarafından tutulan bu veriye, istatistiki veya bilimsel amaçla da olsa, kolay bir şekilde erişilememektedir.^[10]

Hastalığın Yönetimi: Tanı ve Tedavi

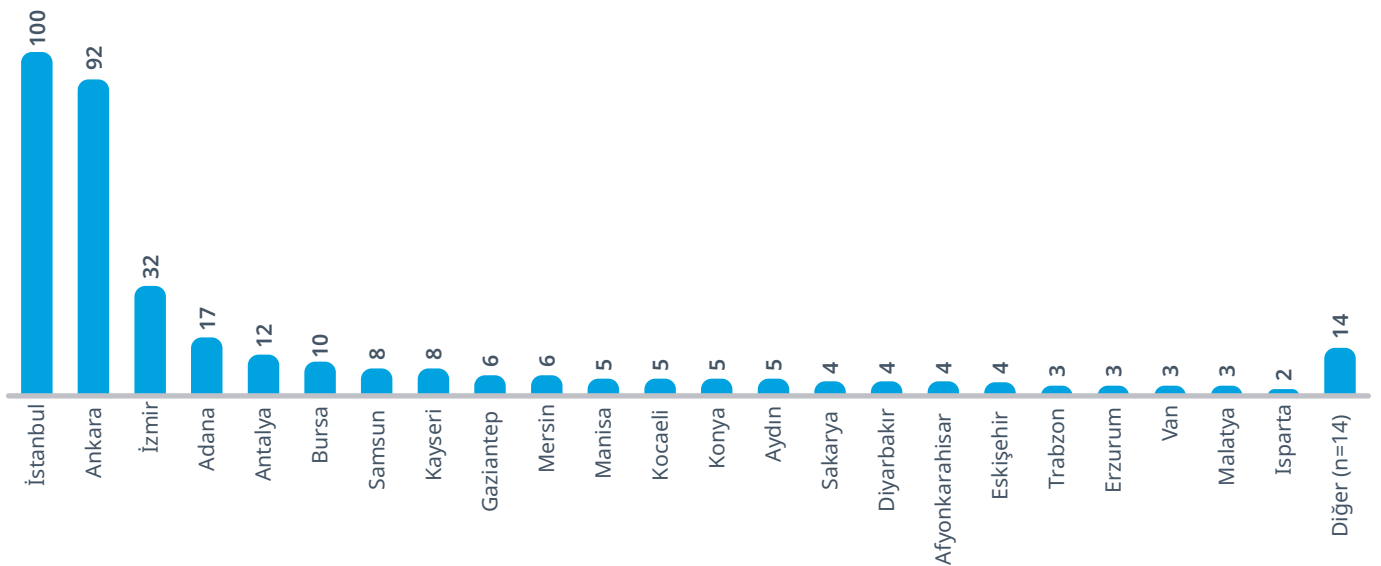
Orak hücreli anemi, diğer kalıtsal kan hastalıkları gibi, alınacak tedbirler ile önlenmesi mümkün bir hastalıktır. 1984 yılında kabul edilen Kalıtsal Kan Hastalıkları Yönetmeliği ile Türkiye’nin bu alandaki strateji ve uygulamaları belirlenmiş, hastaların takibi için özel merkezler oluşturulmuştur. Bu anlamda, kalıtsal kan hastalıkları ülkemizde kendi özel yönetmeliği olan tek hastalık grubudur. Geçmişte başarılı uygulamalar sayesinde hastalıkların yayılımının engellenmesinde

gelişme sağlandığı, ancak günümüzde yönetmeliğin işleyişinde aksaklıklar olduğu ve tam anlamıyla uygulanamadığı görülmektedir.

Türkiye’de, evlilik öncesinde çiftlerin belirlenen hastalıklar için taşıyıcı olup olmadıklarının anlaşılması için test yapılması zorunludur; ancak bu noktadan sonra, taşıyıcı olan çiftlerin saptanarak genetik danışmanlığa yönlendirilmeleri konusunda, takipte eksiklikler görülmektedir. Eskiden kurulmuş olan kan hastalıkları takip merkezlerinin birçoğu ise günümüzde ya kapanmış ya da işlevselliğini yitirmiştir.

Orak hücreli anemi hastası bebeklerde ilk belirtiler 6. aydan itibaren ortaya çıkar. Bu süreden önce ancak taşıyıcı olduğu bilinen bir çiftin bebeklerine belirtiler görülmeden tanı konabilir. Hastalığın görülme sıklığının yanında, hekimlerin bilinç ve farkındalığı da bölgesel olarak farklılık göstermektedir. Akdeniz ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde eğitim alan ya da tecrübe edinen pediatri uzmanları ve aile hekimlerinin bu hastalıkla ilgili farkındalığı diğer bölgelerdeki hekimlerden daha yüksektir. Bu nedenle, hastaları vakit kaybetmeden çocuk hematoloji uzmanlarına sevk edebilirler. Türkiye genelindeki 3. basamak sağlık kuruluşlarında, 37 ilde toplam 355 pediatrik hematoloji ve onkoloji uzmanı görev almaktadır (Şekil 9).

Şekil 9: İllere Göre Pediatrik Hematoloji ve Onkoloji Uzmanı Sayısı



Orak hücreli anemide uygulanan ilaç tedavisinin hedefi, semptomların kontrol edilmesidir. Bu ilaçlara ek olarak; ağrı ataklarının tedavisi, hidroksiüre tedavisi, kan tranfüzyonu gibi tedaviler de uygulanmaktadır. Küratif tedavi seçeneği olan kök hücre transplantasyonu ise sınırlı sayıda merkezde ve ancak küçük bir hasta grubuna uygulanabilmektedir. SGK, kemik iliği nakli bedelini yalnızca SUT'ta belirlenen koşullara sahip olan hastalar için karşılamaktadır; ancak, bu sıkı koşullar nedeniyle uygun hasta havuzu oldukça daralmakta, birçok hasta geri ödeme kapsamı dışında kalmaktadır.

Genetik kan hastalıklarının hastalar, aileler, toplum ve sağlık sistemi üzerinde önemli bir yük oluşturduğu bilinmektedir. Mevcut durumda, ülkemizde var olan yönetmeliğin tam anlamıyla uygulamaya geçirilmesine ve ilgili hastalıkların oluşumunu engellemeye yönelik politika ve tedbirler ile desteklenmesine ihtiyaç vardır.

[10] [68] [104] [105] [106]

Orak hücreli aneminin diğer toplumlara göre daha sık görüldüğü ülkelerden biri Yunanistan'dır. Hastalığın toplum ve sağlık sistemi üzerindeki yükünü azaltmak amacıyla, 1970'li yıllardan itibaren, Yunanistan'da orak hücreli aneminin önlenmesi yönünde çalışmalar yürütülmüştür. Bu çerçevede gerçekleştirilen geniş kapsamlı tarama çalışmalarına ek olarak; ana akım medya, okullar ve benzeri gruplar ile kadın doğum klinikleri aracılığıyla bilincin artırılması hastalığı önleme çalışmalarında önemli rol oynamıştır. Bu sayede, her yıl görülen yeni orak hücreli anemi vaka sayısının beklenenin yaklaşık onda biri seviyesine indirilmesi sağlanmıştır.^[107]

4.4 Duchenne Musküler Distrofi (DMD)

Hastalığın Tanımı ve Epidemiyoloji

Duchenne musküler distrofi gen mutasyonları sonucu ortaya çıkan; iskelet kasları, düz kaslar ve kalp kasının dejenerasyona uğramasıyla gelişen; genetik geçişli; ilerleyici ve ölümcül bir nöromusküler hastalıktır. Hastalığa sebep olan gen X kromozomuna bağlı resesif kalıtımla aktarıldığı için, DMD çoğunlukla erkek bireyleri etkilerken ülkemizde akraba evliliği oranının yüksek olması DMD hastalığının görülme sıklığını doğrudan etkilemez.^{[10] [108]}

Yapılan uluslararası çalışmalarda, DMD prevalansı ABD'de 100.000 erkek doğumda 15,9, İngiltere'de 100.000 erkek doğumda 19,5 olarak belirtilmektedir. Türkiye'de bu alanda yapılan ulusal bir hasta kayıt çalışması ya da epidemiyolojik çalışma bulunmamaktadır ancak görülme sıklığının Avrupa ile paralel olduğu tahmin edilmektedir. DMD insidansının 1/3000 ila 1/5000 (ortalama 1/4000) canlı erkek doğum olduğu bildirilmiştir. Taşıyıcı olan kadınlar genellikle semptom göstermezler ancak küçük bir yüzdesinde hastalığın daha hafif formları görülür. Türkiye'de yaklaşık 15.000 DMD hastasının olduğu ve bu sayıya her yıl 140-150 kadar yeni hastanın eklendiği tahmin edilmektedir.^[1]



Hastalığın Yönetimi: Tanı ve Tedavi

Hastalığın belirtileri genellikle 3 ila 5 yaşları arasında, motor gelişme geriliği, proksimal kas güçsüzlüğü ve ayakta durmada güçlük ile ortaya çıkar. Bazı hastalar, kan tetkikinde tesadüfen saptanan kreatin kinaz yüksekliği sayesinde belirtiler ortaya çıkmadan önce saptanabilir. Moleküler genetik tanı ile gendeki mutasyon gösterilerek hastaya DMD tanısı konur. Tanı için ihtiyaç duyulan genetik tetkiklere ülkemizde rahatlıkla erişilebilmektedir. Genetik testler ile tanının doğrulanmadığı bazı durumlarda kas biyopsisi ile distrofin proteininin bulunup bulunmadığına bakılarak hastalara kesin tanı konabilir. Hastalığın ilerlemesine bağlı olarak, DMD hastalığı olan çocuklar genellikle 9 ila 11 yaşlarına geldiklerinde tekerlekli sandalyeye bağımlı hale gelirler ve nefes almada zorlanmaya başlarlar. Çoğunlukla görülen kardiyak problemler veya solunum yetersizliği sebebiyle DMD hastalarının hayatlarını 20-30 yaşlarına kadar sürdürebildikleri bilinmektedir; ancak son yıllarda bu alandaki tedavi ve bakım standartlarının iyileştirilmesi sonucu, hastaların sağ kalım oranları giderek artmaktadır.^[1]

Geliştirilen DMD tedavilerinin etkinliği, erken tanı sayesinde tedaviye semptomların ortaya çıkışından önce başlanmasıyla artırılabilir. Ayrıca, erken tanı kadar, hastalığın ortaya çıkmadan önce belirlenip önlenmesi de oldukça önemlidir. DMD'li bir bireyin ailesinde taşıyıcı olma riski bulunan kadınların taşıyıcılık durumu saptanarak çocuk sahibi olmadan önce genetik danışmanlığa yönlendirilmesi gerekmektedir. DMD dahil 50'den fazla genetik hastalık için, taşıyıcı olan bireylerin sağlıklı çocuk sahibi olabilmelerini sağlayan PGT ve IVF uygulamaları, Ağustos 2021 itibarıyla SGK tarafından geri ödeme kapsamına alınmıştır. Bu gelişmeyle, genetik geçişli nadir hastalıkların ortaya çıkmasının önlenmesinde önemli bir adım atılmıştır.

Mevcut ICD-10 tanı kodları arasında tüm musküler distrofileri kapsayan bir tanı kodu vardır; ancak DMD'ye özel bir tanı kodunun bulunmaması, tanı sürecinde problemlere neden olabilmektedir. Özellikle destekleyici tedavi gerektiren bazı durumlarda hekimler tarafından sisteme hastanın durumuyla bağdaşmayan farklı ICD-10 tanı kodları girilebilmektedir. Bu noktada, nadir hastalıklar için özel tanı kodlarının bulunması ve uygulamada doğru bir şekilde kullanılması, veriye erişimin oldukça zor olduğu bu hastalıklarda doğru veri birikiminin sağlanmasının yanında hastaların tanı ve tedavi sürecinin takibini de kolaylaştıracak bir unsurdur.^[10]

Hastalar ilk semptomların görülmesinden sonra genel pediatri, ortopedi uzmanı, çocuk ruh sağlığı, aile hekimi gibi başka uzmanlıklarda zaman kaybedebilmektedir; ancak, genel olarak değerlendirildiğinde, ülkemizde hekimlerin hastalıkla ilgili farkındalıklarının yüksek olduğu söylenebilir. DMD yönetiminde tanı anından itibaren çocuk nörolojisi uzmanı takibinin yanında fonksiyonel değerlendirme, rehabilitasyon ve diğer destek hizmetlerinin olduğu, kapsamlı bir sağlık hizmetinin sunumuna ihtiyaç duyulmaktadır. Bu hizmetlerin DMD hastalarının yaşam kalitesinin artırılmasında önemli bir yeri vardır. Bu bağlamda, DMD hastalarının tedavi ve takibi ülkemizde bulunan, nöromusküler bozukluklar için özelleşmiş merkez ve polikliniklerde sürdürülmektedir. Nöromusküler hastalık merkezlerinde; pediatrik nöroloji, göğüs

hastalıkları, kardiyoloji, ortopedi, fizik tedavi ve rehabilitasyon gibi bölümlerin dahil olduğu, multidisipliner yaklaşım ile hastaların ihtiyaç duydukları kapsamlı terapi ve tamamlayıcı bakım hizmetlerine düzenli olarak erişimi kolaylaştırılmıştır. Bununla birlikte, aktif merkezlerin ve bu merkezlerde görev alan sağlık personelinin sayısı ihtiyacı karşılamakta yetersiz kalmaktadır. İlgili merkezler bu raporun sağlık altyapısıyla ilgili bölümünde daha ayrıntılı olarak incelenmiştir.^{[10] [83]}



DMD hastalığının kökten bir tedavisi bulunmamaktadır. Hastalar standart tedavi olarak glukokortikoid tedavisi almakta ve bu tedavi kardiyak bakım, fizyoterapi gibi hizmetler ile desteklenmektedir. Bununla birlikte, son yıllarda DMD için geliştirilen yeni tedavilerle ilgili önemli gelişmeler yaşanmıştır. Genetik yaklaşımla geliştirilen ve hastalığın ilerlemesini yavaşlatan; biri FDA, diğeri EMA onaylı iki ilaç (eteplirsen, ataluren) ülkemizde Yurt Dışı İlaç Listesi kapsamında temin edilmektedir. Yüksek maliyetli ve mutasyona özgü olan bu ilaçlar ancak belirli bir grup DMD hastasında etki göstermektedir. Tüm uzuvlar ile solunum ve kalp kaslarını hedef alan, tüm DMD hastalarına yönelik bir tedavi henüz bulunmamaktadır. Diğer yandan, hastaların bir kısmı düzenli solunum cihazı kullanımına ihtiyaç duymaktadır; bu cihazların bedelinin bir kısmı SGK tarafından karşılanırken geri kalan kısmı hastalar tarafından ödenmektedir.^[109]

DMD hastası çocukların farklı dönemdeki ihtiyaçlarına yanıt verebilecek sağlık ve eğitim hizmetlerinin sağlanması ve küçük düzenlemeler yardımıyla bu hastalığa sahip çocukların sosyal hayata güvenli bir şekilde kazandırılmaları çok önemlidir. Aynı zamanda; tüm bu süreçte aile, hekim, eğitmen ve sosyal

hizmetler sorumlularının işbirliği içinde hareket etmesi de büyük önem taşımaktadır. Tüm bunlara ek olarak, ülkenin farklı bölgelerindeki hastaların planlanan tüm hizmetlere belirli bir standart dahilinde erişiminin sağlanması gerekmektedir.^[10]

Hastalığının çocukluk çağında tespit edilmesiyle düzenli tedavi ve takibe alınan hastalar, benzer diğer nadir hastalıklarda olduğu gibi, çocukluktan yetişkinliğe geçerken pediatri yan dal uzmanının gözetiminden çıkıp yetişkin uzmanının gözetimine girmektedirler. Hastaların hekimleriyle uzun yıllar boyunca kurdukları yakın bağa ek olarak multidisipliner tedavi ve takiplerinin kesintiye uğramaması gerekliliği, hastaların söz konusu geçişini daha hassas kılmaktadır. Bu duruma yönelik olarak İrlanda'da, Nadir Hastalıklar Ulusal Klinik Programı çerçevesinde, pediatrik sağlık hizmetlerinden yetişkin hizmetlerine geçişle ilgili ayrıntılı bir model hayata geçirilmiştir.^[110]

4.5 Kistik Fibrozis (KF)

Hastalığın Tanımı ve Epidemiyoloji

Kistik fibrozis; hastalarda mukus ve ter bezlerini etkileyen, solunum ve sindirim sistemleri başta olmak üzere vücutta birçok farklı sistem ve organ üzerinde ciddi etkileri olan, kalıtsal bir hastalıktır. Çekinik genler ile aktarıldığından dolayı taşıyıcı eşlerin çocuklarında ortaya çıkabilmektedir.

Kistik fibrozisin ülkemizdeki görülme sıklığı, yapılan kısıtlı sayıdaki çalışmalarda 3000 doğumda 1 olarak bulunmuştur. Türkiye'de bulunan "Ulusal Kistik Fibrozis Kayıt Sistemi" ile sisteme kaydı yapılan hastaların klinik ve demografik özellikleri buradan takip edilebilmektedir. Türkiye'de çeşitli merkezlerde aktif olarak izlenen KF hasta sayısı 2002'dir.^{[111] [112] [113]}

Hastalığın Yönetimi: Tanı ve Tedavi

Kistik fibrozis, ülkemizde 2015 yılından beri yenidoğan tarama programı kapsamında yer almaktadır. Yenidoğarlardan alınan topuk kanı ile kan testi yapılarak hastalığın varlığı anlaşılabilir; ancak bazı durumlarda bebekler ancak hastalığın ilerleyen dönemlerinde teşhis alabilmektedir. Genellikle iki yaşına kadar teşhis edilen kistik fibrozisin tanısı ter testi ve genetik test ile konmaktadır.

Kistik fibrozise bağlı ortaya çıkan semptomlar kişiden kişiye farklılık gösterebilmektedir. KF hastalarında akciğerde kalınlaşan ve yapışkan hale gelen mukus tabakası, hastaların rahat nefes almasına engel olmanın yanı sıra, akciğer enfeksiyonu gelişmesi riskini de artırır. Pankreası etkileyerek sindirim için gerekli enzimlerin salgılanmasının engellenmesine neden olduğundan, hastalarda beslenme bozuklukları ve diğer sindirim şikayetleri görülebilir. Ayrıca hastalarda yorgunluk, düşük tansiyon, kalp rahatsızlıkları, diyabet, osteoporoz gibi sorunlar da ortaya çıkabilmektedir.



Kistik fibrozis, ilgili kromozomdaki farklı mutasyonlar sonucu ortaya çıkabilir. Ülkemizde görülen mutasyon çeşitliliği fazla olduğu için mevcut tarama testlerinde mutasyonun saptanamadığı durumlar olabilmekte, bu durum hastaların genetik araştırma ve tanı sürecini güçleştirebilmektedir.

Mevcut durumda kistik fibrozisin tam tedavisi bulunmamaktadır. Geliştirilen tedaviler hastaların yaşam süresi ve kalitesini artırmayı hedeflemektedir. Ayrıca, kistik fibrozis hastaları pulmoner rehabilitasyon, fizik tedavi ve oksijen tedavisi gibi destekleyici tedavilere ihtiyaç duymaktadır. Hastalara sağlanan ilaç ve destekleyici tedaviler dışında özel eğitim, beslenme danışmanlığı, psikolojik ve sosyal destek çok önemli bir yere sahiptir. Kistik fibroziste, hastalığın ileri evrelerinde akciğer komplikasyonları nedeniyle akciğer nakli gerekebilmektedir.

KF hastalarının tanı ve takip sürecinde, özellikle de yenidoğan tarama programında belirlenen hastaların tanı ve takibinde eksiklikler yaşandığı görülmüştür. Kistik fibrozis vücutta geri dönüşümsüz zararlar oluşturan, ciddi bir hastalık olduğu için ilgili tanı testlerinin en hızlı şekilde tamamlanıp hastanın uygun koruyucu tedaviye yönlendirilmesi büyük önem taşımaktadır.^[10]

4.6 Mukopolisakkaridoz (MPS)

Hastalığın Tanımı ve Epidemiyoloji

Mukopolisakkaridoz vücutta belirli enzimlerin üretilmemesi ya da yetersiz üretilmesine bağlı olarak ortaya çıkan, lizozomal depo hastalıkları grubundan, kalıtsal ve nadir görülen bir hastalıktır. Enzim eksikliği nedeniyle vücutta fazladan biriken kompleks karbonhidratlar, çeşitli organ ve sistemlerde kalıcı hasar yaratır ve hastanın fizikî ve zihinsel gelişimini etkiler. MPS'nin bilinen 7 farklı tipi bulunmaktadır. Hastada görülen semptomlar ile hastalığın seyri ve şiddeti MPS tipleri arasında farklılaşabildiği gibi, aynı tipteki MPS hastaları arasında da farklılık gösterebilir.

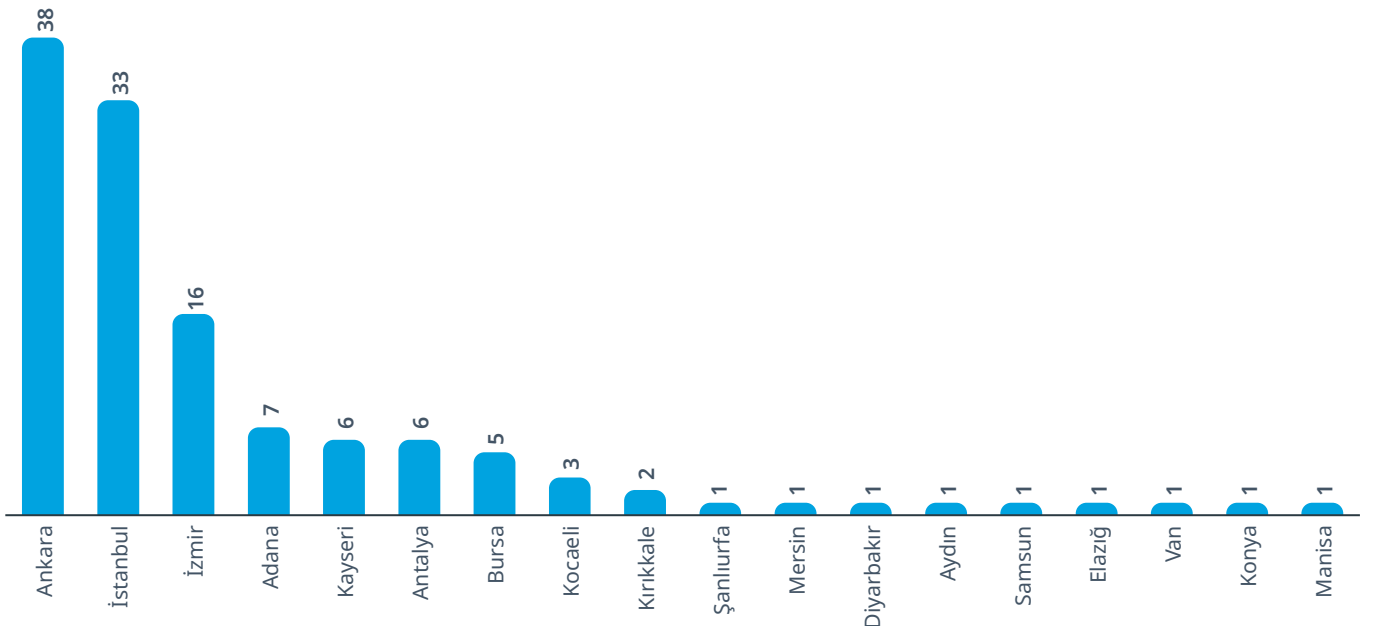
Hastalığın görülme sıklığı da MPS tipine göre farklılık göstermektedir; ancak, toplam olarak değerlendirildiğinde, dünyada MPS görülme sıklığı 25.000 doğumda 1 olarak belirtilmiştir. Türkiye'de

MPS hasta sayısı tam olarak bilinmemektedir; ancak ülkemizde akraba evliliği oranı yüksek olduğu için, MPS görülme sıklığının da dünya ortalamasının üzerinde olduğu tahmin edilmektedir.^[114]

Hastalığın Yönetimi: Tanı ve Tedavi

MPS hastalarında genellikle çoklu organ tutulumu, fizikî anormallikler, eklem sorunları gibi semptomlar görülmektedir. Ülkemizde pediatri hekimlerinin metabolik hastalıklarla ilgili farkındalığı genellikle yüksektir; pediatri uzmanları bu hastalıklardan şüphelenmeleri durumunda hastaları pediatrik metabolizma uzmanlarına sevk ederler. Çoğu MPS vakasında semptomlar 1-2 yaş civarında görülmeye başlar. Hastalığın tanısı için eksik enzimin laboratuvar testi ile gösterilmesi ya da ilgili gen bozukluğunun genetik tetkik ile saptanması gerekmektedir. MPS tanısında kullanılan tetkikler, büyük şehirler başta olmak üzere, çoğu bölgede bulunmaktadır; ancak imkan bulunmayan küçük şehirlerde kan örneklerinin gönderimi için anlaşmalı laboratuvarlar mevcuttur. Laboratuvar imkanları gelişmiş olmasına rağmen, çoğu bölgede çocuk metabolizma hekimi eksikliği nedeniyle, MPS hastalarının sağlık hizmetlerine erişiminde sorunlar ortaya çıkmaktadır. Türkiye genelindeki 3. basamak sağlık kuruluşlarında, 18 ilde toplam 125 pediatrik metabolizma uzmanı görev yapmaktadır (Şekil 10).

Şekil 10: İllere Göre Pediatrik Metabolizma Uzmanı Sayısı



Kaynak: IQVIA OneKey Veri Tabanı, Eylül 2022.

MPS hastalığının erken teşhisi sayesinde hastalarda oluşan bazı geri dönüşümsüz hasarların önüne geçmek mümkündür. MPS hastalığı, mevcut durumda yenidoğan tarama programında yer almamaktadır; ancak, seçili merkezlerde, Sağlık Bakanlığı ile ortaklaşa pilot çalışma olarak yürütülen yenidoğan tarama programları başlatılmıştır. Ayrıca, hastalığın oluşmasını önleyici çalışmalar kapsamında, MPS tanısı almış çocuğu olan ailelere sağlıklı çocuk sahibi olabilmeleri için preimplantasyon ve tüp bebek hizmetleri geri ödeme kapsamında sağlanmaktadır.

MPS hastalığının yönetiminde pediatrik metabolizma hekimleri görev almaktadır ama hastalığa bağlı oluşan semptomların kontrol altına alınması için farklı uzmanlıklar bir arada çalışabilir. Henüz MPS hastalığını ortadan kaldırmaya yönelik bir tedavi bulunmamaktadır; ancak mevcut tedaviler ile hastaların semptomları ve organ hasarı engellenerek yaşam süresinin artırılması amaçlanmaktadır. Hastalığın farklı alt tipleri için enzim replasman tedavisi ve semptomatik tedaviler gibi farklı tedavi imkanları bulunmaktadır. Ayrıca, bazı MPS tipleri için dünya çapında birtakım gen çalışmaları da devam etmektedir.

Ülkemizde metabolik nadir hastalıkların yönetiminde görülen sorunlardan biri, hastaların bazı tedavilere erişiminin kısıtlı olmasıdır. Özellikle son dönemde AB ve ABD sağlık otoriteleri tarafından onay verilen bazı tedavilere ülkemizdeki hastalar tarafından ulaşılamadığı belirtilmiştir. Diğer bir sorun ise, 2022 yılında Sağlık Uygulama Tebliği'nde yapılan değişiklikler kapsamında, MPS tipleri için tedaviye başlama, devam ve sonlandırma kriterleri getirilmiş olmasıdır. Bu kriterleri sağlayamayan MPS hastaları tedavi alamamakta veya tedaviye devam edememektedir. Bu durum, ülkemizde de nadir hastalıklara yönelik klinik kılavuzların geliştirilmesinin ne kadar önemli olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, dünyada devam etmekte olan klinik araştırmalar, ülkemizde bu alanda gelişmiş imkanlara sahip belirli merkezlerde de yürütülebilmekte ve bu sayede hastalara yenilikçi ilaçlar ile ücretsiz tedavi imkanı sağlanabilmektedir.

İlaç tedavisi dışında; fizik tedavi, özel eğitim, psikolojik destek gibi hizmetler hastalara geri ödeme kapsamında sunulmaktadır; ancak bu alandaki profesyonellerin

nadir hastalıklarla ilgili farkındalık ve bilgi düzeylerinin artırılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.^[10]

4.7 Niemann-Pick (NPD)

Hastalığın Tanımı ve Epidemiyoloji

MPS gibi, NPD de bugüne dek tanımlanmış yaklaşık 50 adet lizozomal depo hastalığı arasında yer alan, kalıtsal ve nadir görülen bir metabolik hastalıktır. NPD'nin Tip A (NPD-A), B (NPD-B), C (NPD-C) ve D (NPD-D) olmak üzere 4 farklı tipi bulunmaktadır. Hastalık, birtakım protein veya enzimlerin vücutta doğuştan eksikliğinden kaynaklanır. Çeşitli organlarda lipit birikimine neden olan hastalığın ortaya çıkış yaşı ve etkilediği organlar ile hastaların yaşam süresi alt tiplere göre değişkenlik göstermektedir.

[115][116][117]



NPD Tip A ve B Avrupa'da toplam olarak 1/167.000 ila 1/250.000 kişide görülmektedir. Aşkenaz Yahudileri arasında daha sık rastlanan NPD-A'nın ise bu topluluk içindeki görülme sıklığının 1/33.000 olduğu tahmin edilmektedir. NPD tipleri arasında en sık rastlanan ve çeşitli yaşlarda ortaya çıkabilen NPD-C'nin ise dünya çapında doğumdaki prevalansı 1/45.000 ila 1/268.000 olarak tahmin edilmektedir.^[116]

Türkiye'de NPD prevalansı tam olarak bilinmemektedir; ancak ülkemizde akraba evliliği oranının yüksek olmasından dolayı, hastalığın görülme sıklığının dünya ortalamasının üzerinde olması beklenebilir.

Hastalığın Yönetimi: Tanı ve Tedavi

NPD'nin belirtileri hastalığın alt tipine göre farklılık göstermektedir. Belirtileri doğumdan itibaren ilk birkaç ay içinde ortaya çıkan NPD-A, tüm NPD tipleri arasında en şiddetli olanıdır. Karaciğer ve dalak büyümesinin yanı sıra, ağır beyin hasarına da yol açar. NPD-A hastaları genellikle en fazla üç yıl yaşayabilmektedir.^{[117][118]}

NPD-A gibi NPD-B de vücutta doğuştan sfingomiyelinaz enzimi eksikliğinden kaynaklanır; ancak genellikle onlu yaşlardan önce ortaya çıkan NPD-B, Tip A'ya göre daha ılımlı seyrederek. Ağır ve beyne etkilemeyen bu alt tip, genellikle karaciğer ve dalak büyümesi ile interstisyel akciğer hastalığına neden olur. Hastalar geç çocukluk veya erken yetişkinlik dönemine kadar hayatta kalabilmektedir; ancak giderek artan komplikasyonlar, özellikle de kötüleşen akciğer fonksiyonları nedeniyle, oldukça düşük bir yaşam kalitesine sahiptirler.^{[116] [117] [118]}

NPC1 veya NPC2 proteinlerinin doğuştan eksikliğinden kaynaklanan Tip C, genellikle çocukluk çağında olmak üzere, bebeklikten yetişkinliğe herhangi bir dönemde ortaya çıkabilmektedir. İlk belirtileri ortaya çıkma yaşına göre değişkenlik gösteren ve zamanla ağır beyin hasarına yol açan hastalık, yürüme ve yutkunma güçlüğü ile ilerleyen görme ve işitme kaybına neden olmaktadır. Hastalığın ortaya çıkma yaşına ve görülen belirtilerin şiddetine bağlı olarak, hastaların yaşam süresi birkaç ayla yaklaşık 30 yıl arasında değişmektedir.^{[116] [118] [119]}

Türkiye'de pediatri hekimlerinin metabolik hastalıklarla ilgili farkındalığı yüksek olsa da NPD'nin belirtileri pek çok farklı hastalıkla, özellikle de, Gaucher başta olmak üzere, diğer lizozomal depo hastalıklarıyla karıştırılabilmektedir.^[10]

NPD'nin hiçbir alt tipinin tedavisi bulunmamaktadır ve yenilikçi birtakım tedaviler henüz geliştirilme aşamasındadır. Mevcut tedaviler ise ancak semptomları baskılayarak hastanın yaşam kalitesini yükseltmeyi ya da bazı semptomların ilerleyişini yavaşlatmayı hedeflemektedir. Hastalığa zamanında doğru tanının konması hastaların yaşam kalitesinin yükseltilmesine yardımcı olabilmekte, bazı NPD-C hastalarında nörolojik semptomların daha geç görülmesine yardımcı olmaktadır.^[120]

Uluslararası bir hasta ve hasta yakınları dayanışma ağı olan Uluslararası Niemann-Pick Hastalığı Birliği (International Niemann-Pick Disease Alliance – INPDA), özel sektör işbirliğiyle, sağlık profesyonellerine yönelik bilgilendirici materyaller hazırlamıştır. Hastalıkla ilgili temel bilgilerin yanı sıra, söz konusu materyaller; hastalığın farklı belirtilerinin neler olabileceğine, bu belirtilerin hastalar ve hasta yakınları tarafından nasıl dile getirilebileceğine, tanı yöntemlerine ve hastalık şüphesi görülen bireylerin ilgili uzman hekimlere nasıl yönlendirilmesi gerektiğine dair basit ama ayrıntılı bilgiler içermektedir.^[120]

Türkiye'de benzer bir uygulamanın söz konusu hastaların ilk ziyaret ettiği uzmanlık dalları nezdinde hayata geçirilmesi, ayırıcı tanının daha hızlı konmasında destekleyici rol oynayacaktır.



5. ÖNERİLER

Rapor kapsamında ele alınan konular doğrultusunda, IQVIA tarafından 10 gelişim alanı belirlenmiştir. Bu alanlar ulusal politikalar, altyapı ve Ar-Ge başlıkları altında gruplandırılmıştır (Şekil 11).

Şekil 11: Gelişim Alanları



Ulusal Politikalar başlığı altında nadir hastalıklar ile ilgili dört gelişim alanı belirlenmiştir: ulusal plan, strateji ve mevzuat, tanı ve tedaviye erişim, ulusal ve uluslararası işbirlikleri ve toplumda nadir hastalık bilinci.

Altyapı başlığı altında ise uzman insan kaynağı, koruyucu ve önleyici sağlık altyapısı, multidisipliner yaklaşım ve veri ağı olmak üzere 4 gelişim alanı belirlenmiştir.

Son olarak, Ar-Ge başlığı altında, Ar-Ge olanakları ve klinik araştırmalar alanlarında iyileştirme fırsatları saptanmıştır.

Ülkemizde tüm bu gelişim alanlarında çeşitli iyileştirme fırsatları bulunmaktadır. Bu raporun hazırlanması aşamasında, IQVIA tarafından, söz konusu fırsatlara yönelik ayrıntılı bir öneri listesi oluşturulmuştur. Bu ayrıntılı listede yer alan öneriler daha sonra birbirinden ayrışan 19 başlık altında toplanmıştır.

5.1 Ulusal politikalar

Dünya çapındaki başarılı örnekler; nadir hastalıklar alanında ulusal politikalar geliştirmenin ve bunları sürdürülebilir bir şekilde hayata geçirip uzun vadede

geliştirmenin nadir hastalıkların etkin yönetimindeki önemini ortaya koymuştur. Ülkemizde ise nadir hastalıklarla ilgili olarak günümüze dek çeşitli çalışmalar yürütülmüşse de bunlar süreklilik arz etmemiş, tekil veya dağınık girişimler olarak kalmıştır. Nadir hastalıkların ülke çapında etkili yönetimi için bu alanda ulusal politikalar geliştirip yürürlüğe koymak yönünde bir ihtiyaç mevcuttur.

Ulusal plan, strateji ve mevzuat

Nadir hastalıkların ülke çapında etkili yönetimi için ilk ve en temel adım, bu alanda tüm paydaşları kapsayan, uzun vadeli bir ulusal plan ve strateji oluşturup hayata geçirmek ve ilgili mevzuat düzenlemelerini yapmaktır.

Öneri U1: Oluşturulacak ortak bir komisyon önderliğinde nadir hastalıklara özel ulusal plan, politika ve stratejilerin belirlenmesi ve uygulamasının takibi

Nadir hastalığı olan hastaların tanı ve tedavileri başta olmak üzere yüksek kaliteli sağlık ve bakım hizmetlerine kesintisiz erişimini sağlamak amacıyla Türkiye’de nadir hastalıklara özel bir ulusal plan oluşturulması önemli bir ihtiyaçtır. Bu raporun yazımı sırasında Sağlık Bakanlığı tarafından nadir hastalıklara yönelik bir strateji belgesi ve eylem planı hazırlanmış,

plan Kasım 2022'de yayınlanmıştır. Avrupa örneklerine bakıldığında da, Avrupa Komisyonu'nun teşviki ile, Fransa başta olmak üzere çok sayıda ülkenin kendi ulusal sağlık sistemleri ve ihtiyaçlarına uygun ulusal nadir hastalık planlarını oluşturdukları görülmektedir.

Nadir hastalıkların yönetimi pek çok farklı paydaşın görev ve sorumluluğunu gerektirmektedir. Bu doğrultuda, Sağlık Bakanlığı önderliğinde kamu ve kamu dışı tüm önemli paydaşların dahil edildiği bir Nadir Hastalıklar Komisyonu oluşturulması, bu alandaki plan ve politikaların tüm paydaşlar tarafından sahiplenilmesine ve farklı kurumlar arasında koordinasyonun sağlanmasına yardımcı olacaktır. İlgili komisyon önderliğinde, nadir hastalıklar alanında ihtiyaç duyulan plan ve stratejinin oluşturulması ve planlanan eylemlerin hayata geçirilmesi ve takibi sağlanabilecektir. Ulusal planın oluşturulması kadar, planda belirlenen eylemlerin ilgili kurumlar tarafından sahiplenilerek uygulamaya geçirilmesi ve bu sürecin takibini sağlayacak bir kontrol mekanizması oluşturulması da büyük önem teşkil etmektedir. Bu amaca uygun olarak, nadir hastalıklara Kalkınma Planı ve ilgili diğer bakanlıkların strateji dokümanları başta olmak üzere üst politika belgelerinde yer verilmesi, tüm paydaşların desteğini ve katkısını alma noktasında önemli bir adım olacaktır.

Öneri U2: Uluslararası standartlarla uyumlu yetim ilaç tanımının belirlenmesi ve ilgili mevzuatın oluşturulması

Nadir hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların geliştirilme süreci daha zor, uzun ve maliyetli olabilmektedir. Bunun yanında, hasta sayısının az olmasına bağlı olarak düşük hacimlerde satış potansiyeli olan bu ilaçların geliştirilip hastalara ulaştırılmasını teşvik etmek amacıyla, birçok ülke yetim ilaç tanımını belirleyen ve ilgili ilaçlara çeşitli teşvikler sağlanmasına zemin oluşturan ulusal yetim ilaç mevzuatı oluşturmuştur. Bu sayede, daha yaygın görülen hastalıklara sahip hastalar kadar nadir hastalıkları olanlar da tedavi ve ilaca kolay erişim hakkı elde edebilmişlerdir.

Türkiye'de bir yetim ilaç mevzuatı oluşturulmasına ihtiyaç bulunmaktadır. Bu tedavilerin hastalara erişimindeki engeller, örnek ülkelerde olduğu gibi,

sağlanabilecek belli teşvikler ile önemli ölçüde ortadan kaldırılabılır; ancak öncelikli olarak, yetim ilacın tanımına karar verilerek bir tıbbi ürünün hangi şekilde yetim ilaç sayılabileceğinin belirlenmesi gerekmektedir.

Birçok ülke yetim ilaç tanımını belirleyen ve ilgili ilaçlara çeşitli teşvikler sağlanmasına zemin oluşturan ulusal yetim ilaç mevzuatı oluşturmuştur.

Yetim ilaçlar için oluşturulacak mevzuatın yanında, ilişkili diğer mevzuatın da uyumlu hale getirilmesi önem taşımaktadır. Örneğin, fikrî haklar alanında ülkemizde yürürlükte olan düzenlemeler yetim ilaçlar kapsamında tekrar gözden geçirilebilir ve bu ilaçlara Avrupa'daki gibi ek süreler içeren ayrıcalıklar sağlanabilir.

Tanı ve tedaviye erişim

Ülkemizde nadir hastalıklara sahip bireylerin tanı ve tedaviye erişimini kolaylaştırmak için çeşitli çalışmalar yürütülmektedir; ancak erişimi artırmak amacıyla, ulusal çapta atılacak ek adımlara ihtiyaç duyulmaktadır.

Öneri U3: Nadir hastalık tedavilerinde ruhsat sürecinin hızlandırılması

Nadir hastalığa sahip hastalarda tanının ardından uygun tedaviye en kısa sürede başlanması büyük önem taşımaktadır. Bu hastalıkların tedavilerinde kullanılan ilaçların pazara erişim sürecinde yaşanabilen gecikmeler hastaların ilgili tedavilere ulaşmasını da güçleştirmektedir. Nadir hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların ruhsat süreçlerinin hızlandırılması sayesinde ilgili ilaçların pazara erişim süreleri kısaltılabilir, böylece hasta ve hekim mağduriyetlerinin önüne geçilebilir. Bu ürünler için belirlenen ruhsat onay sürelerini kısaltabilecek düzenlemeler arasında belirli tedavilerin uluslararası sağlık otoritelerinin onaylamış olduğu bazı süreçlerden muaf tutulması, ruhsat sürecinde yüksek öncelik alması ya da bu tedavilere şartlı onay verilmesi gibi ayrıcalıklar yer almaktadır.

Öneri U4: Nadir hastalık tedavilerine yönelik fiyatlandırma ve geri ödeme süreçlerinin iyileştirilmesi

İthal ilaçlar için geçerli referans fiyat sistemi, ilaç fiyatlandırmasında kullanılan sabit döviz kuru ve zorunlu kurum iskontoları gibi uygulamalar sonucu, ülkemizde ilaç fiyatları birçok ülkeye kıyasla daha düşük seviyelerdedir. Hastaların pek çok tedaviye geri ödemeli olarak erişmesini mümkün kılan bu uygulamalar, nadir hastalıklarda kullanılan ve hasta başına ortalama maliyetlerin yüksek olduğu birtakım tedavilerde erişim sorunlarına yol açabilmektedir. Bazı durumlarda ilaç firmaları ürünleri için farklı erişim kanalları arayışına girerken, bazı tedavilere ise erişim sağlanamamaktadır. Bunun bir sonucu olarak, raporun 3. bölümünde de belirtildiği gibi, Türkiye'deki hastalar EMA tarafından onaylanan yetim ilaçlara AB ülkelerindeki hastalardan daha geç ve daha kısıtlı şekilde erişebilmektedir. Fiyatlandırma süreçlerinden kaynaklanan erişim sorunlarına çözüm üretmek amacıyla farklı uygulamalar ve teşvikler geliştirilmesi, ilgili tedavilere erişimin artırılmasında yarar sağlayacaktır. Örneğin, yetim ilaçların fiyatlandırılmasında kullanılan kur katsayısı %60 yerine %100 olarak belirlenebilir.

Diğer yandan, geri ödeme süreçlerindeki bütçe etkisi odaklı yaklaşım, karşılanmayan medikal ihtiyacın olduğu nadir hastalıklar için tam anlamıyla uygun olmayabilir. Kısıtlı epidemiyolojik çalışmalara sahip olan ve hasta sayısının oldukça az olduğu bu hastalıklar için güvenilir bütçe etkisi analizi yapmak çoğu zaman mümkün olmayabilir. Bu durumda, bu tedavilerin geleneksel yaklaşımdan farklı bir perspektif ile değerlendirilmesi ihtiyacı ortadadır. Standart yöntemler ile erişiminde zorluk yaşanan bazı tedaviler için özellikle sağlık çıktısı (veya değer) temelli alternatif geri ödeme modellerinin ve çok kriterli karar alma (multi-criteria decision-making) gibi sağlık teknolojisi değerlendirme yöntemlerinin kullanılması düşünülebilir. Bu tür anlaşmaların yapılması ve sayısının artırılabilmesi için anlaşmaların çerçevelerini belirleyen kılavuzların çıkarılması değerlendirilebilir.

Öneri U5: Nadir hastalıkların tanı ve tedavisinde kullanılan test ve tıbbi cihazlara erişimin kolaylaştırılması

Nadir hastalıkların tanı ve tedavisinde kullanılan genetik test ve tıbbi cihazlara kolay ve kesintisiz erişim sağlanması nadir hastalıkların etkin yönetiminde oldukça önemlidir. Kamunun sunduğu laboratuvar kapasitesinin artırılması ve hizmet kalitesinin iyileştirilmesi ile hastaların tanıya hızlı bir şekilde erişimi sağlanabilir. Bunun yanında, dünyada geliştirilen ve kullanılan yeni tanı teknolojilerine (örneğin, yeni nesil dizileme – NGS) ülkemizde de erişimin artırılması erken tanıda hastalara ve hekimlere önemli katkılar sağlayacaktır. Ayrıca, kamunun sağladığı test ve laboratuvar hizmetlerine ek olarak, bu hizmetlere daha çok hastanın daha hızlı erişimini sağlamak amacıyla özel sektör ile yapılacak işbirlikleri değerlendirilebilir, bu desteklerin hayata geçirilmesi için gerekli düzenlemelerin yapılması ve uygun politika zemininin oluşturulması sağlanabilir.

Diğer yandan, nadir hastalıklara sahip pek çok birey yaşamlarını sürdürebilmek için en az bir tıbbi cihaz kullanmaktadır. Bu cihazlar için ödenen yüksek katkı payları, hastalar ve aileleri üzerinde ciddi bir maddi yük oluşturmaktadır. Hastaların düzenli olarak kullanması gereken tıbbi cihazların katkı paylarının düşürülmesi, bu yükün hafifletilmesinde önemli rol oynayacaktır.

Ulusal ve uluslararası işbirlikleri

Nadir görülen hastalıklarda bilgi birikiminin düzenli paylaşımı ile yenilikçi ve sürdürülebilir çözümler üretmeye yönelik işbirlikleri büyük katkı sağlamaktadır. Türkiye'nin önünde bu konularda ulusal çapta adımlar atmak için çeşitli fırsatlar bulunmaktadır.

Öneri U6: Türkiye'nin nadir hastalıklar konusunda dünyada önde gelen organizasyonlarda aktif şekilde yer alması

Nadir hastalıklar alanında bilgi birikimi oluşması ve doğru bilgi paylaşımının sağlanması oldukça önemlidir. Avrupa ve dünyada nadir hastalıklar alanında faaliyet gösteren organizasyonlarda Türkiye'nin temsil edilip aktif olarak katılımının sağlanması önemli bir kazanım olacaktır. Ülkemizin nadir hastalıklar odaklı oluşumların yanı sıra bu hastalıklar için önemli kavramlar olan değer temelli sağlık sistemleri ve sağlık teknolojisi değerlendirmeleri gibi konularla ilgili uluslararası oluşumlara da katılımı büyük katkı sağlayacaktır.

Öneri U7: Nadir hastalıklar alanında kamu-özel sektör işbirliklerinin hayata geçirilmesine ve kapsamının genişletilmesine zemin oluşturulması

Nadir hastalıklarda kamunun hizmetlerinin yanında, nadir hastalıkların etkin yönetiminde yarar sağlayacak özel sektör desteği de önemlidir. Kamunun ve özel sektörün işbirliği sayesinde ve girişim (start-up) ekosisteminin desteklenmesi yoluyla, hastalara katma değer sağlayacak ve onların hayatını kolaylaştırarak tedavi süreçlerine destek olacak projeler hayata geçirilebilir.

Toplumda nadir hastalık bilinci

Çoğu nadir hastalığın ortak noktası, bu hastalıklara sahip bireylerin ve yakınlarının hastalıklarıyla ilgili güvenilir bilgiye kolayca erişememesi ve çeşitli nedenlerle günlük hayata katılımlarının kısıtlanmasıdır. Toplumda bu hastalıklarla ilgili oluşturulacak bilincin hem hastalar ve yakınlarına hem de bu hastalıkların etkin yönetimine katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Öneri U8: Nadir hastalıklarda toplumun farkındalığını ve bilgi düzeyini artırmaya yönelik faaliyetler gerçekleştirilmesi

Nadir bir hastalığa sahip bireyler, hastalıkları nedeniyle kendilerini toplumdan soyutlanmış ve yalnız hissedebilirler. Toplumun nadir hastalıklar hakkında yeterli bilinç düzeyine sahip olmaması, bu durumu hastalar ve yakınları için daha da zorlaştırır. Hasta ve hekim dernekleri, kamu kurumları ve özel sektör tarafından nadir hastalıklar alanında toplum farkındalığını artıracak etkinlikler düzenlenerek toplumun nadir hastalıklar hakkında bilinçlendirilmesi ve doğru bilgi sahibi olması sağlanabilir.

Ayrıca, çok sayıda nadir hastalık olması ve bunların her birinin kısıtlı sayıda hastada görülmesi nedeniyle, nadir hastalıklar ile ilgili güvenilir bilgiye ulaşmak diğer tedavi alanlarına göre daha zor olabilmektedir. Nadir hastalığa sahip kişilerin ve yakınlarının hastalıkla ilgili doğru bilgiye hızlı erişimlerini sağlayacak çevrimiçi bir platform oluşturulması hastalara tedavi ve takip süreçlerinde destek olabilir.

Diğer yandan, Türkiye’de genetik geçişli nadir hastalıklardan bazıları evlilik öncesi ve yenidoğan tarama programları kapsamına alınmıştır. Risk

grubunda olduğu belirlenen çiftler, devletin ücretsiz olarak sunduğu genetik danışmanlık ve tüp bebek hizmetlerinden yararlanabilmektedir; ancak tüm bu olanaklarla ilgili bilinç düzeyi oldukça düşüktür. Toplum genelinde yapılacak bilinçlendirme çalışmaları, söz konusu olanaklarla ilgili bilinci artırmak ve toplumun bazı kesimlerinde hakim önyargıyı kırmak açısından yarar sağlayacaktır.

Toplumun nadir hastalıklar hakkında yeterli bilinç düzeyine sahip olmaması, bu durumu hastalar ve yakınları için daha da zorlaştırır.

Öneri U9: Hasta derneklerinin güçlendirilmesi ve uluslararası kuruluşlar ile iletişiminin geliştirilmesi

Hasta dernekleri, hastalar ve yakınlarıyla doğrudan etkileşimi en yüksek olan paydaştır. Ayrıca, bu etkileşimin sağladığı olanaklar dahilinde, hastaların sesini duyurmak ve ekosistemdeki diğer paydaşlarla iletişimini sağlamak açısından en etkili oluşumlardan biridir. Bu nedenle; hasta derneklerinin desteklenip güçlendirilmesi, uluslararası federasyonlara katılımının teşviki, sağlık sisteminin birer paydaşı olarak sağlık hizmetlerindeki ilgili karar süreçlerine dahil edilmesi sağlanmalıdır.

5.2 Altyapı

Türkiye’de nadir hastalıkların tanı ve tedavi sürecinde yer alan tüm paydaşlar büyük çaba göstermektedir; ancak bu hastalıkların etkin yönetimi için, sağlık altyapısı ve sağlık hizmetlerinin kapasitesi açısından çeşitli gelişim alanları mevcuttur.

Uzman insan kaynağı

Hastaların tanı alması, doğru uzmanlıklara yönlendirilmesi, tedavi ve bakımının yürütülmesi aşamalarının her birinde uzman insan kaynağı önemli bir rol oynamaktadır. Ülkemizde kısıtlı olan bu kapasitenin artırılması ve en doğru şekilde yönetilmesi konusunda gelişim alanları bulunmaktadır.

Öneri AY1: Nadir hastalıkların tanı ve tedavisinde görev alan uzman hekimlere erişimin artırılması

Türkiye’de nadir hastalıkların tanı ve tedavisi; alanında uzman hekimler tarafından, genellikle üçüncü basamak sağlık kuruluşlarında gerçekleştirilmektedir. İlgili uzmanlıklardaki hekimlerin nüfusa oranla yeterli sayıda olmaması ve coğrafi olarak belirli bölgelerde yoğunlaşması, hastaların sağlık hizmetlerine zamanında ve kesintisiz erişimini güçleştiren en önemli sorunlardan biridir. Ülkemizde nadir hastalıkların yönetiminde rol alan uzman hekim sayısı ve dağılımının belirlenerek mevcut durumun iyileştirilmesine yönelik, Sağlık Bakanlığı tarafından çalışmalar yapılması hastaların erişimini iyileştirecek önemli bir adım olacaktır. Bu doğrultuda, sayıca eksik uzmanlıkların kontenjan planlamaları gözden geçirilebilir.

Diğer yandan, hekim sayısının artırılması her zaman yeterli bir çözüm olmayabilir. Halihazırda sayıca az olan ilgili uzmanların ağırlıklı olarak büyük şehirlerde

bulunması, merkezî bölgelere uzak yaşayan hastaların gereksinim duydukları sağlık hizmetlerine erişiminde önemli bir engel oluşturmaktadır. Bazı bölgelerdeki hastaların tanı almak ya da tedavi ve takiplerine devam edebilmek için seyahat etmesi gerekmekte, ancak çoğu zaman hastalar fiziki engellilikleri ya da maddi kısıtları nedeniyle bu olanağa sahip olamamaktadır. Bu nedenle, ilgili uzmanların sayıca artırılmasının yanında coğrafi dağılımının genişletilmesi de oldukça önemlidir. Yerleşik uzman hekim bulunmayan illerde, hastalar ile uzmanlar arasında iletişim sağlayacak teletıp gibi teknolojilerden faydalanılarak uzaktan sağlık hizmeti sunulabilir. Ayrıca, bu bölgelerde görev yapan aile hekimlerinin nadir hastalığa sahip bireylerin takibi konusunda görev alması ve hastalarının takibini yapan uzman hekim ile hasta arasında köprü kurmasını destekleyecek bir sistem geliştirilebilir. Hastaların



uzman hekime mutlaka fiziki olarak ulaşması gereken durumlarda ise, devletin maddi durumu yetersiz olan hastaların ve refakatçilerinin seyahat masraflarına destek olması, uzman hekime erişim sorununun çözümüne katkı sağlayacaktır.

Öneri AY2: Nadir hastalıkların yönetiminde görev alacak, nadir hastalıklar üzerine eğitilmiş tıbbi destek hizmetleri ve sosyal hizmetler personellerine erişimin iyileştirilmesi

Nadir hastalıklarda ilaç tedavilerine ek olarak, hastalığın özelliğine ve seyrine göre farklılaşan özel destek tedavilerine gereksinim bulunmaktadır. Evde bakım, özel beslenme, psikoterapi, fizyoterapi ve rehabilitasyon gibi destek hizmetleri ile hastaların ihtiyaçlarına uygun bütünsel bir tedavi alması sağlanmalıdır. Bu hizmetler ülkemizde Sağlık Bakanlığı, Aile ve Sosyal Hizmetler Bakanlığı, belediyeler gibi farklı kurumlar aracılığıyla sağlanmaktadır. Sunulan hizmetlerin kalitesinin iyileştirilmesi, standardizasyonunun sağlanması ve nadir hastalığı olan bireylerin ihtiyaç duydukları hizmetlerden en kolay şekilde yararlanabilmeleri amacıyla bir koordinasyon merkezi oluşturularak farklı birimlerin birlikte çalışması sağlanabilir. Mevcut durumda nadir hastalığı olan kişilere sunulan destek hizmetlerinde görev alan personel sayısı ve hizmet kapasitesi belirlenebilir, ihtiyaç analizi yapılarak nadir hastalıklar alanında eğitilmiş insan kaynağı yaratılması için programlar oluşturulabilir. Bu doğrultuda özellikle hemşire, fizyoterapist, sosyal hizmet uzmanı, özel eğitim öğretmeni, psikolog ve çocuk gelişim uzmanı gibi kaynakların sayıca artırılması ve mevcut personelin nadir hastalıklar konusunda bilgilendirilmesi için eğitimler düzenlenmesi destek hizmetlerine erişimin iyileştirilmesinde yarar sağlayacaktır.

Öneri AY3: Birinci basamak sağlık kuruluşlarında görev yapan hekimlerin ve diğer sağlık personelinin nadir hastalıklarla ilgili farkındalık ve bilinç düzeyinin artırılması

Erken tanı sayesinde hastaya zamanında müdahale edebilmek nadir hastalıklarda oldukça önemlidir. Bu konuda hem hasta ve ailelerinin hem de sağlık çalışanlarının önemli bir rolü vardır. Bu hastalıkların çok nadir görülmeleri ve belirtilerinin farklı hastalıklarla

karişabilmesi nedeniyle, uzman hekim gözetiminde dahi olsa, nadir hastalıkların tanısı oldukça uzun ve zorlu bir süreçtir.



Nadir hastalıkların büyük çoğunluğu, genetik geçişli olmaları nedeniyle, genellikle doğum sonrası ya da çocukluk çağında gözlenir. Çocukların rutin gelişim basamakları içinde bir sapma ya da şüpheli bir belirti görülmesi durumunda, aile hekimlerinin hastaları ve ailelerini zaman kaybetmeden ilgili branşlara yönlendirmesi hayati önem taşır. Bu doğrultuda, birinci basamak sağlık hizmeti sağlayan aile hekimlerinin ve diğer sağlık personelinin nadir hastalıklar alanında farkındalığının yüksek olması, hasta yolculuğunda boş geçen sürenin kısaltılması ve tanının erken konması yönünde yarar sağlar. Aile hekimleri dışında, birinci basamak kurumlardaki diğer hekimlerin de nadir hastalıklar hakkında bilinçli olup tanı aşamasında doğru yönlendirme yapabilmeleri büyük önem taşımaktadır.

Birinci basamak kurumların sadece tanı aşamasında değil, hastaların takibi sürecinde de rolü olabilmektedir. Nadir hastalıkların yönetiminde görev alan ilgili uzmanların bulunmadığı küçük şehirlerde aile hekimleri; hastalarına mevcut tedavinin sürdürülmesi,

olası komplikasyonların yönetimi, düzenli kontrollerinin yapılması ve sağlık durumlarının takibi konusunda destek olabilir; onları eğitebilir ve doğru şekilde yönlendirebilir.

Bu alanda farkındalığın artırılması amacıyla birinci basamak kuruluşlarda çalışan hekimler ve personelin düzenli olarak nadir hastalıklar alanında güncel eğitimler alması sağlanmalıdır. Bunun haricinde, tıp eğitimi müfredatına nadir hastalıklar ile ilgili güncel bilgilerin dahil edilmesiyle, hekim adaylarının eğitim yıllarından itibaren nadir hastalıklar alanında bilgilenmeleri ve belirli bir bilinç düzeyinde mezun olmaları sağlanabilir.

Öneri AY4: Nadir hastalıklar alanında ulusal ve uluslararası referans ve iletişim ağlarının kurulması ve güçlendirilmesi

Her bir hastalık için hasta sayısının kısıtlı olması nedeniyle, nadir hastalıklarda edinilen bilgi birikiminin diğer hekim ve merkezler ile paylaşımının sağlanması oldukça değerlidir. Bu iletişimi ve işbirliğini kolaylaştırmak amacıyla ülkemizde nadir hastalıkların yönetiminde rol alan uzmanların birbiriyle iletişimini sağlayacak, uzmanlık bazında iletişim ağları kurulması sağlanabilir. Bu ağların kurulması kadar kullanımının yaygınlaştırılması ve sürdürülebilirliğinin sağlanması da gereklidir. Bu nedenle, uzmanların arasındaki işbirliğini artıracak bir teşvik mekanizması oluşturulması değerlendirilebilir. Ayrıca, nadir hastalıklar hakkında hem uzmanlar hem de hastalar için içerik sağlayan Orphanet'in tanıtılması ve kullanımının yaygınlaştırılması nadir hastalıklar alanındaki bilgi birikiminin artırılması ve paylaşımına destek olacaktır. Bu alanda çalışan uzman hekimlere Orphanet portalının etkin kullanımının faydaları açıklanıp bilgilendirici eğitimler düzenlenebilir ve kullanımı teşvik eden mekanizmalar geliştirilebilir.

Uluslararası boyutta ise, Türkiye'nin doğrudan ve dolaylı olarak katılabileceği oluşumlar belirlenip ülkemizin bu platformlarda temsil edilmesi sağlanmalıdır. Örneğin, Avrupa Referans Ağı'na ülkemizden doğrudan katılım gerçekleştirilmesinde bazı merkezler ile birlikte çalışılarak ortak projeler yapılması gündeme getirilebilir. Diğer ülkelerde

bulunan, kendi alanında önde gelen referans merkezler ile işbirliklerinin kurulması aracılığıyla deneyim ve bilgi aktarımı sağlanması; ülkemizdeki hastalara daha kaliteli bir sağlık hizmeti sunumunda katkı sağlayacaktır.

Koruyucu ve önleyici sağlık altyapısı

Nadir hastalıkların önlenmesi, tanı ve tedavilerinin etkin şekilde yürütülebilmesi için gelişmiş bir sağlık altyapısına ihtiyaç duyulmaktadır. Ülkemizde sağlık hizmetleri tüm ülke genelinde erişilebilir olsa da çeşitli noktalarda gelişim alanları mevcuttur.

Her bir hastalık için hasta sayısının kısıtlı olması nedeniyle, nadir hastalıklarda edinilen bilgi birikiminin diğer hekim ve merkezler ile paylaşımının sağlanması oldukça değerlidir.

Öneri AY5: Tarama programı kapsamındaki hastalıkların genişletilmesi ve tarama sonucu risk grubunda olduğu belirlenen hastalara sunulan danışmanlık hizmetlerinin iyileştirilmesi

Evlilik öncesi genetik testler ve doğum öncesinde uygulanan preimplantasyon genetik tanı yöntemleri sayesinde nadir hastalığa sahip bebeklerin doğumunun önlenmesi önem arz etmektedir. Özellikle ülkemizde akraba evliliklerinin diğer ülkelere kıyasla daha sık görülmesi, bu taramaların önemini artırmaktadır. Önleyici ve koruyucu sağlık hizmetleri kapsamında, evlilik öncesi tarama programları farklı hastalıklar dahil edilerek genişletilmeli ve ülke çapında yaygınlaştırılmalıdır. Bu amaca yönelik olarak; bir komite önderliğinde, tarama programlarına dahil edilebilecek hastalıklar değerlendirilebilir, belirli kriterlere göre önem ve önceliklendirme çalışması yapılabilir.

Tarama sonucu risk grubunda bulunduğu ortaya çıkan bireylerin sistematik şekilde takip edilmesi ve ihtiyaçlarına uygun danışmanlık hizmeti sunulması büyük önem taşımaktadır. Aile hekimleri aracılığıyla, risk taşıyan ailelerin düzenli takibi sağlanabilir ve tüm

risk grubundaki bireylerin kaydı tutularak soyağacında başka riskli bireylere de ulaşmayı mümkün kılacak, merkezî bir sistem geliştirilebilir. Bunun yanında, ailelerin sağlıklı bebek sahibi olabilmelerine yönelik tedaviler için geri ödeme desteği sunulan hastalıkların genişletilmesi için de çalışmalar sürdürülmelidir.

Nadir hastalığa sahip bebeklerin doğumunun önlenmesi öncelikli uygulanacak tedbirlerdendir; ancak doğum öncesinde anlaşılamayan ya da önlenemeyen durumlarda yenidoğan tarama programlarının kullanımı yaygınlaştırılmalıdır. Türkiye’de mevcut durumdaki hastalık panelinin genişletilmesi için ilgili hastalığa ait tedavi bulunma durumu, tanı yöntemi, görülme sıklığı gibi çok boyutlu faktörler analiz edilerek buna göre öncelikli hastalıklar belirlenebilir.

Multidisipliner yaklaşım

Nadir hastalıkların etkin yönetiminde multidisipliner yaklaşım önemli bir rol oynamaktadır. Bu yaklaşımın ülke genelindeki tüm sağlık kuruluşlarında uygulanması hastalıkların erken tanısı ve tedavi başarısı için büyük önem arz etmektedir.

Öneri AY6: Nadir hastalıklara özel multidisipliner yaklaşımın benimsendiği uzmanlık merkezleri oluşturulması ve bu merkezler için akreditasyon kriterlerinin belirlenerek kontrolünün sağlanması

Birçok nadir hastalığın tanı ve tedavi sürecinde farklı uzmanlıkların koordinasyon halinde çalışması gerekir. Belirli nadir hastalık alanları için, bireylerin farklı gereksinimlerine bütünsel çözüm sunmayı amaçlayan uzmanlık merkezlerinin kurulması yararlı olacaktır. Ülkemizde halihazırda belli hastalıklar için kurulmuş merkezler bulunmaktadır. Mevcut merkezlerde sunulan hizmetleri standardize edebilmek ve söz konusu hizmetlerin kalitesini iyileştirmek amacıyla, ilgili merkezin uzmanlık merkezi olabilmesini sağlayan kriterler belirlenmeli ve kontrol mekanizması oluşturulmalıdır. Ayrıca, birimleri uzmanlık merkezi haline gelmeye ve hekimleri bu merkezlerde çalışmaya motive etmek amacıyla destek ve teşvikler hayata geçirilebilir.

Veri ağı

Her biri çok nadir görülen hastalıkların kaydının tutulması ve bu kayıtların düzenli olarak takip

edilmesi bu hastalıkların ülke genelinde etkin şekilde yönetimine büyük katkı sağlamaktadır. Dünyada bu konuda pek çok girişim mevcutken, ülkemizde nadir hastalıklarla ilgili sağlıklı veriye ulaşmak her zaman mümkün olmamaktadır.

Her biri çok nadir görülen hastalıkların kaydının tutulması ve bu kayıtların düzenli olarak takip edilmesi bu hastalıkların ülke genelinde etkin şekilde yönetimine büyük katkı sağlamaktadır.

Öneri AY7: Nadir hastalık tanısı alan hastaların ve risk taşıyan bireylerin sağlık kayıtlarının düzenli tutulması ve takip edilmesi

Nadir hastalıklarda sağlıklı veriye ulaşmak oldukça zahmetlidir; ancak bu alanda elde edilecek ulusal veriye hem sağlık hizmetlerinin planlanması açısından kamunun hem de tedavi ihtiyaçlarının ortaya konularak hastalara uygun tedavilerin ulaştırılabilmesi amacıyla özel sektörün ihtiyacı bulunmaktadır. Bu nedenle, nadir hastalıklarda hasta kayıt sistemlerinin oluşturulması ve güncel tutulması üzerine çalışmalar yapılmalıdır. Ayrıca, kapsamlı verilerin analizinde yapay zeka gibi gelişmiş yöntemler kullanılarak karar destek sistemleri oluşturulabilir ve tanıya erişim hızlandırılabilir.

Bunun yanında, Sağlık Bakanlığının mevcut sistemlerinde toplanan verinin nadir hastalıklar alanındaki bilimsel çalışmalar için erişilebilir ve kullanılabilir olması sağlanabilir; ancak halihazırda bu sistemlerde kullanılan ICD-10 tanı kodları tüm nadir hastalıkların doğru şekilde kodlanması için yeterli olamamaktadır. Nadir hastalıklara uygun ortak bir sınıflandırma ve kodlama sistemi kullanılması sayesinde edinilen verinin kalitesi ve güvenilirliği iyileştirilebilir. Bu alanda TÜSEB’in yürüttüğü, Orphanet nomenklatürünü nadir hastalıkların tanı kodlamasında etkin şekilde kullanmaya yönelik çalışmaların hayata geçirilmesi büyük yarar sağlayacaktır.

Öneri AY8: Ülkemizde erişilebilen ancak henüz ruhsat almamış, nadir hastalıklar alanında kullanılan tedaviler için gerçek yaşam verisi çalışması yapabilmesinde esneklik sağlanması

Nadir hastalıklar alanında kullanılan ancak ülkemizde ruhsatlı olmayan bazı ürünlere Yurtdışı İlaç Listesi üzerinden geri ödemeli olarak veya erken erişim programları yoluyla erişilebilmektedir. Tedavi merkezlerinin bu ürünlerle ilgili gerçek yaşam verisi toplamasına, yayınlamasına ve diğer merkezlerle ortak veri oluşturmasına Sağlık Bakanlığı tarafından izin verilmesi; ilgili hastalıkların etkin yönetimine katkı sağlayacaktır.



5.3 Ar-Ge

Nadir hastalıklara yönelik yenilikçi tanı ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi konusunda dünya çapında pek çok çalışma yürütülmektedir; ancak bu tür çalışmalar ülkemizde hala çok kısıtlıdır. Türkiye’de bu alanda Ar-Ge çalışmalarının artırılmasına yönelik hem klinik hem de klinik öncesi aşamalarda fırsatlar bulunmaktadır.

Ar-Ge olanakları

Türkiye’de nadir hastalıkların tanı ve tedavisinde kullanılacak yenilikçi ürünler geliştirmeye yönelik

çalışmalar daha çok bireysel veya küçük ölçekli girişimlerle, üniversitelerle, TÜSEB ve TÜBİTAK tarafından açılan programlarla sınırlıdır. Bu alanda çalışmaların artırılması için çeşitli adımlar atılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Öneri AR1: Nadir hastalıkların tanı ve tedavisine yönelik ürünlerin Türkiye’de geliştirilmesi için Ar-Ge faaliyetlerinin desteklenmesi, bu faaliyetler için uygun zemin oluşturulması ve teşviklerin sağlanması

Ülkemizde yenilikçi ürünlerin Ar-Ge faaliyetlerinin artırılması ve Türkiye’nin bu alanda bir cazibe merkezi konumuna gelmesi için, bu alandaki teşvik politikalarının geliştirilmesi önem taşımaktadır. İnovasyon ekosisteminin desteklenmesiyle ülkemizde ve dünya çapında bu alanda çalışan bilim insanlarının Türkiye’de Ar-Ge faaliyetleri yürütmelerine olanak sağlanabilir.

Bunun yanı sıra, yenilikçi ürünlerin fikri mülkiyet hakları konusunda yurt dışındakine benzer teşvikler sunulması, dünya çapında faaliyet gösteren yenilikçi ilaç ve tıbbi cihaz firmalarının ülkemizde de Ar-Ge çalışmaları yürütmesine destek olacaktır.

Bu amaçla, yeni ürün geliştirmenin ilk aşamasında yer alan pre-klinik çalışmalar için gerekli altyapının oluşturulması, küresel firmaların Türkiye’de klinik aşama öncesi Ar-Ge faaliyetleri yürütmesi için gerekli olan ortamı sağlayacaktır.

Klinik araştırmalar

Ülkemizde klinik araştırmaların geliştirilmesi yönündeki çalışmalar son yıllarda hız kazanmıştır; ancak bu çalışmalar henüz istenen boyuta erişmemiştir. Bu alanda yürürlüğe konacak çeşitli politikalar Türkiye’nin klinik araştırmalar alanında dünyanın önde gelen ülkeleri arasında yer almasına olanak sağlayacaktır.

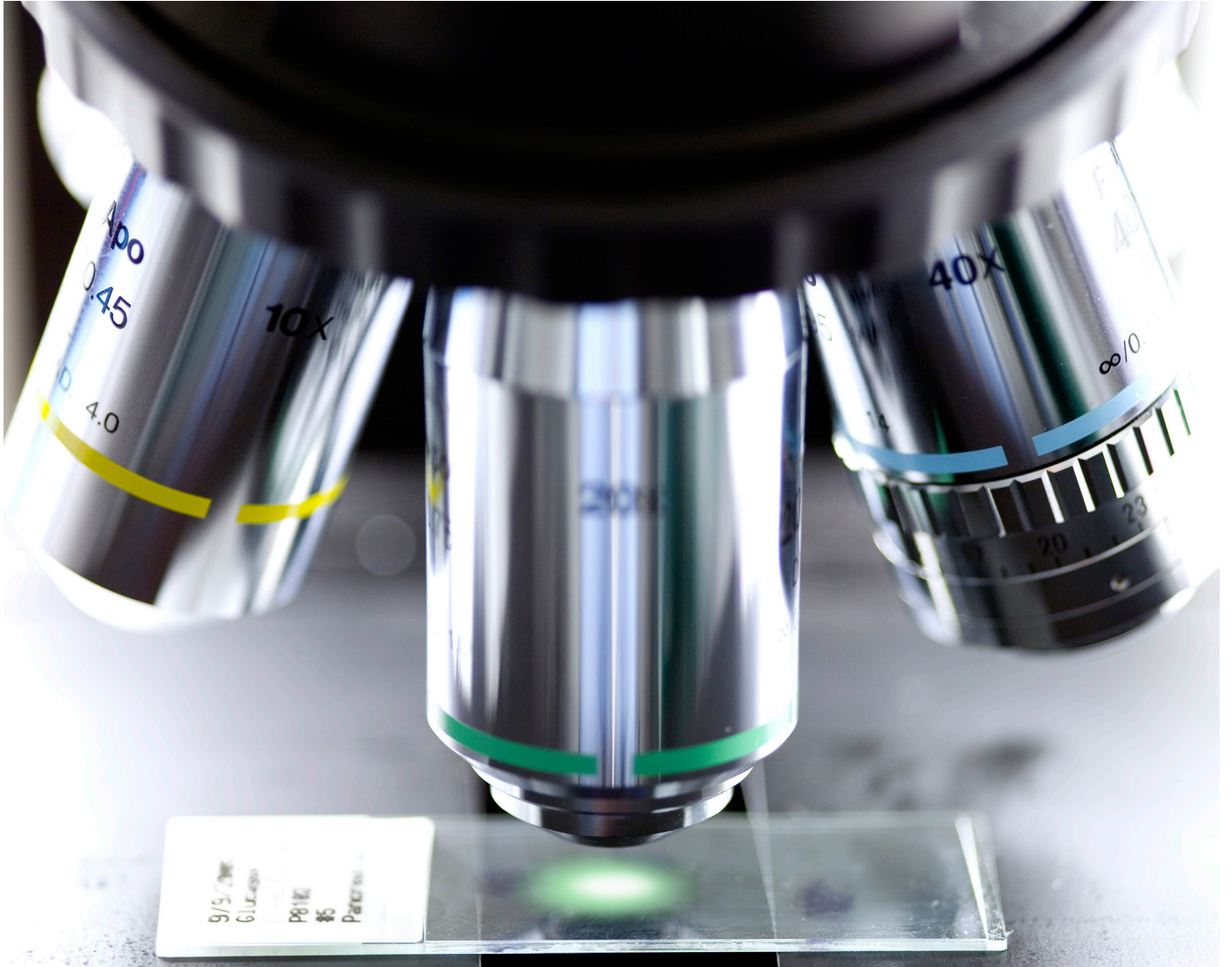
Öneri AR2: Nadir hastalıklar alanında Türkiye’de gerçekleştirilen klinik araştırma sayısının artırılması
IQVIA tarafından 2020 yılında yayınlanan “Türkiye İçin Klinik Araştırma Stratejisinin Faydaları – Yenilik Temelli Büyüme İçin Yol Haritası” adlı raporda, klinik araştırmalar için önem arz eden unsurlar hasta alımı, süreç, altyapı ve maliyet ve teşvikler başlıkları altında

irdelenmiş; bu konulardaki gelişim alanlarına yönelik 12 adet öneri sunulmuş; bu öneriler etki ve zorluk derecelerine göre değerlendirilmiştir:

- Hasta alımı
 - » Merkezî bir hasta veri tabanı oluşturma
 - » Hasta sevk sistemi tasarlama
 - » Kamu farkındalığı yaratma
- Süreç
 - » Dokümantasyon ve etik kurul başvurusunu kolaylaştırma ve merkezî hale getirme
 - » Etik inceleme standartlarının uygulanmasını sağlama
- Altyapı
 - » Araştırmacı ağı oluşturma

- » Daha geniş bir kurum yelpazesinde kapasiteyi artırma
- » Örgün eğitim, akademik teşvikler ve kariyer geliştirme fırsatları sunma
- » Ar-Ge yönetmeliğini gözden geçirme
- » Özel personele sahip klinik araştırma merkezleri kurma
- Maliyetler ve teşvikler
 - » Sağlık kurumlarındaki muhasebe sistemlerini iyileştirme
 - » Türkiye'de klinik araştırma yapmaları için şirketlere yönelik teşvikleri artırma

Klinik araştırmaların ülkemizde geliştirilmesine yönelik bu öneriler söz konusu raporda, tüm ayrıntılarıyla işlenmiştir.



5.4 Önerilerin hayata geçirilmesi

Yukarıda ayrıntılı şekilde işlenen 19 öneri, raporun yazımına katkı sağlayan paydaşlardan elde edilen bilgiler ve dünya çapında başarıya ulaşmış iyi uygulamaların ışığında oluşturulmuştur. Bu bağlamda, söz konusu önerilerin tümünün Türkiye'de nadir hastalıklar alanındaki gelişim fırsatlarına önemli katkı sağlaması beklenmektedir. Diğer yandan, bu önerilerin tamamını aynı anda hayata geçirmek olanaksızdır.

Önerilerin önceliklendirilmesi, etkili bir eylem planı oluşturulmasına katkı sağlayacaktır.

Bu amaçla, raporun yazımında elde edilen tüm bilgiler göz önünde bulundurularak, söz konusu 19 öneri Türkiye'de nadir hastalıklar alanında yaratacakları etkinin düzeyi ve hayata geçirilmelerinin zorluk derecesi açısından, rapor çalışma ekibi tarafından değerlendirilmiştir (Şekil 12).

Şekil 12: Öneri Önceliklendirmesi



Yapılan değerlendirme, nadir hastalıklar alanında ulusal politikalar ve altyapıya yönelik adımların önemini açıkça ortaya koymaktadır. Söz konusu öneriler ve önceliklendirme göz önünde bulundurularak oluşturulacak eylem planlarında, her bir öneriyle

ilgili paydaşların ve sorumluluklarının belirlenmesi, bunun için gerekli olacak zaman ve kaynağın ayrıntılı şekilde planlanması ve eylemlerin takibini yapacak bir otoritenin görevlendirilmesi, etkili çözümlerin hayata geçirilmesine büyük katkı sağlayacaktır.

KAYNAKÇA

1. TÜSEB, «Nadir Hastalıklar Raporu,» İstanbul, 2019.
2. S. Nguengang Wakap, D. M. Lambert, A. Olry and et al, "Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database," Eur J Hum Genet, 28, p. 165–173, 2020.
3. TBMM, «Meclis Araştırması Komisyonu Raporu,» 2020.
4. H. Hamamy, S. Antonarakis, L. Cavalli-Sforza and et al, "Consanguineous marriages, pearls and perils: Geneva International Consanguinity Workshop Report," Genet Med 13, p. 841–847, 2011.
5. TÜİK, «Cinsiyet, İBBS 1. düzey ve üç büyük ile göre eşi ile akraba olma durumu,» 2016.
6. [Çevrimiçi]. Available: <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/categories>. [Erişildi: 8 Kasım 2021].
7. IQVIA analizi.
8. Lewin Group, "The National Economic Burden of Rare Disease Study," 2021.
9. [Çevrimiçi]. Available: <https://shgmnadirdb.saglik.gov.tr/Eklenti/40255/0/2020orphonetyilliktoplantisi-posterpdf.pdf>. [Erişildi: Ekim 2021].
10. Paydaş görüşmeleri. [Röportaj]. Ekim-Aralık 2021.
11. «Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Çocuk ve Ergen Sağlığı Daire Başkanlığı,» [Çevrimiçi]. Available: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/cocukergen-tp-liste/hemoglobinopati-kontrol-program%C4%B1.html>. [Erişildi: Kasım 2021].
12. [Çevrimiçi]. Available: <https://www.saglik.gov.tr/TR,86761/sma-bilim-kurulu-bakan-fahrettin-koca-baskanliginda-toplandi.html>. [Erişildi: Ekim 2021].
13. [Çevrimiçi]. Available: <https://www.aa.com.tr/tr/saglik/sgk-geri-odemesi-kapsaminda-nadir-hastalıklara-yonelik-gebelik-oncesi-tani-uygulamasi-baslatilacak/2157844>. [Erişildi: Ekim 2021].
14. [Çevrimiçi]. Available: <https://www.saglik.gov.tr/TR,86761/sma-bilim-kurulu-bakan-fahrettin-koca-baskanliginda-toplandi.html>. [Erişildi: Aralık 2021].
15. S. Dharssi, D. Wong-Rieger, M. Harold and S. Terry, "Review of 11 national policies for rare diseases in the context of key patient needs," Orphanet J Rare Dis., pp. 12(1):63. doi: 10.1186/s13023-017-0618-0, 31 Mar 2017.
16. EURORDIS, [Çevrimiçi]. Available: <https://www.eurordis.org/news/harmonised-newborn-screening-europe-window-opportunity-we-should-not-miss>. [Erişildi: Ocak 2022].
17. TÜSEB, «Her Yönü ile Nadir Hastalıklar,» 2019.
18. Bearryman, E.; EURORDIS, "Does your rare disease have a code?," 2 March 2015. [Çevrimiçi]. Available: <http://www.eurordis.org/news/does-your-rare-disease-have-code>.

19. [Çevrimiçi]. Available: <https://genomicmedicine.se/en/>. [Erişildi: Aralık 2021].
20. [Çevrimiçi]. Available: <https://www.icpermed.eu/en/2025-France-Genomic-Medicine-Initiative-A-comprehensive-approach.php>. [Erişildi: Aralık 2021].
21. [Çevrimiçi]. Available: www.fda.gov. [Erişildi: 29 Eylül 2021].
22. [Çevrimiçi]. Available: www.ema.europa.eu. [Erişildi: 29 Eylül 2021].
23. IQVIA, "EFPIA Patients W.A.I.T. Indicator 2021 Survey," 2022.
24. T.C. Sağlık Bakanlığı, «Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği,» Resmî Gazete, 11 Aralık 2021.
25. IQVIA, "Orphan Medicines Launch Excellence – Sustaining launch success of Orphan Medicines come of age," 2019.
26. RARE IMPACT, "Improving patient access to gene and cell therapies for rare diseases in Europe – A review of the challenges and proposals for improving patient access to advanced therapeutic medicinal products in Spain," 2020.
27. The Beneluxa Initiative on Pharmaceutical Policy, "Terms of Reference," 2018.
28. "Memorandum of Understanding on Cooperation in the Field of Fair and Affordable Pricing of Medicinal Products," 2017.
29. "OECD İstatistikleri," 2019. [Çevrimiçi]. Available: <https://stats.oecd.org/>.
30. T.C. Sağlık Bakanlığı, «Sağlık İstatistikleri Yıllığı,» 2019.
31. V. Hedley and et al, "2018 Report on the State of the Art of Rare Disease Activities in Europe," July 2018.
32. [Çevrimiçi]. Available: <https://kasder.org.tr/nadir-hastaliklar-icin-yol-haritasi-olusturulacak/>. [Erişildi: Aralık 2021].
33. EURORDIS, "Eurordis Policy Fact Sheet – Rare Disease Patient Registries," 2013.
34. «Rare Disease Registries in Europe,» September 2020. [Çevrimiçi]. Available: www.orpha.net.
35. EURORDIS, "Eurordis Policy Fact Sheet – Needs and Priorities for Rare Disease Research".
36. TÜSEB, [Çevrimiçi]. Available: <https://www.tuseb.gov.tr/haberler/tuseb-den-sma-ile-mucadeleye-ozel-iki-yeni-cagri-15022021>. [Erişildi: Aralık 2021].
37. TÜBİTAK, [Çevrimiçi]. Available: ejprd_jtc2021_tubitak_1071_programi_surec_dokumani.pdf. [Erişildi: Aralık 2021].
38. [Çevrimiçi]. Available: www.clinicaltrials.gov. [Erişildi: Aralık 2021].
39. IQVIA, «Türkiye için Klinik Araştırma Stratejisinin Faydaları – Yenilik Temelli Büyüme için Yol Haritası,» 2020.
40. H. Aslantürk, M. Derin ve S. Arslan, «NADİR HASTALIKLARIN AİLELER ÜZERİNDEKİ PSİKO-SOSYAL, FİZİKSEL VE EKONOMİK ETKİLERİ,» Tıbbi Sosyal Hizmet Dergisi, pp. 80-94. 10.46218/tshd.798177, 2019.

41. SEPD, «Nadir Hastalıklarla Yaşayan Hanelerin Cepten Yaptıkları Sağlık Harcamaları,» Şubat 2021.
42. «Nadir Hastalıklar Hasta ve Hasta Yakınları İhtiyaç Analizi Ortak Akıl Platformu® Çalışma Raporu,» [Çevrimiçi]. Available: http://sepd.org.tr/wp-content/uploads/2020/01/Nadir-Hastal%C4%B1klar-%C4%B0htiya%C3%A7-Analizi-%C3%87al%C4%B1%C5%9Ftay-Raporu_01.pdf.
43. C. Huyard, "How did uncommon disorders become 'rare diseases'? History of a boundary object. *Social Health Illn.*," 2009 May; 31(4):463-77. doi: 10.1111/j.1467-9566.2008.01143.x. PMID: 19397760.
44. [Çevrimiçi]. Available: <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/categories>. [Erişildi: 8 Kasım 2021].
45. Council of the European Union, "Council recommendation on an action in the field of rare diseases," 2009.
46. S. Garrison, A. Kennedy, N. Manetto and A. N. Pariser, "The Economic Burden of Rare Diseases: Quantifying the Sizeable Collective Burden and Offering Solutions. *Health Affairs Forefront.*," February 1, 2022.
47. A. Tisdale, C. M. Cutillo, R. Nathan and et al, "The IDEaS initiative: pilot study to assess the impact of rare diseases on patients and healthcare systems," *Orphanet J Rare Dis* 16, 429, 2021.
48. U.S. Government Accountability Office, "Rare Diseases: Although Limited, Available Evidence Suggests Medical and Other Costs Can Be Substantial," October 2021.
49. A. A. Navarrete-Opazo, M. Singh, A. Tisdale and et al, "Can you hear us now? The impact of health-care utilization by rare disease patients in the United States," *Genet Med* 23, 2194–2201, 2021.
50. [Çevrimiçi]. Available: www.eurordis.org. [Erişildi: Aralık 2021].
51. [Çevrimiçi]. Available: <https://ncats.nih.gov/about/center/org>. [Erişildi: Ekim 2021].
52. [Çevrimiçi]. Available: <https://www.rarediseasesnetwork.org/>. [Erişildi: Ekim 2021].
53. "Regulation (EC) N°141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products".
54. "Communication from the Commission to the European Parliament, the Council, the European Economic and Social Committee and the Committee of the Regions on Rare diseases: Europe's challenges".
55. "Commission Expert Group on Rare Diseases," [Çevrimiçi]. Available: http://ec.europa.eu/health/rare_diseases/expert_group/index_en.htm.
56. EUCERD Joint Action, "2014 Report on the State of the Art of Rare Disease Activities in Europe: Part I – Overview of Rare Disease Activities in Europe," 2014.
57. Ministry of Social Affairs and Health and Ministry of Higher Education, Research and Innovation, "French National Plan for Rare Diseases 2018-2022 – Sharing innovation, a diagnosis and a treatment for all".
58. [Çevrimiçi]. Available: <https://www.acibadem.edu.tr/assets/pdf/kemal-memisoglu.pdf> . [Erişildi: Ekim 2021].

59. D. Ürek and S. Karaman, "Önemli Bir Halk Sağlığı Sorunu Olarak Nadir Hastalıklar ve Yetim İlaçlar," Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi, 22(4): 863-878, 2019.
60. Ö. İnce ve M. Tarım, «Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Politika Ve Stratejilerinde Nadir Hastalıkların Yeri: 2002-2018 Dokümanlarının İçerik Analizi.» 2018.
61. İlaç Bilincini Geliştirme ve Akılcı İlaç Derneği, «"Nadir Hastalıklar ve Yetim İlaç Sempozyumu ve Yetim İlaç Yönetmelik Çalıştayı" Toplantı Tutanağı,» 2014.
62. [Çevrimiçi]. Available: https://www.gmka.gov.tr/dokumanlar/yayinlar/2014-2018_Sa%C4%9Fl%C4%B1k%20End%C3%BCstrilerinde%20Yap%C4%B1sal%20D%C3%B6n%C3%BCm%C5%9F%C3%BCm%20Program%C4%B1-Eylem%20Plan%C4%B1.pdf. [Erişildi: Ekim 2021].
63. T.C. Bilim, Sanayi ve Teknoloji Bakanlığı Sanayi Genel Müdürlüğü, «Türkiye İlaç Sektörü Strateji Belgesi ve Eylem Planı 2015-2018,» 2015.
64. [Çevrimiçi]. Available: <https://www.titck.gov.tr/Dosyalar/Ilac/SaglikEndustrileriKoordinasyon/EK-1%20T%C3%BCrkiye%20%C4%B0la%C3%A7%20Sekt%C3%B6r%C3%BC.pdf>. [Erişildi: Ekim 2021].
65. TÜSEB-TÜHKE, «Nadir Hastalıklar Farkındalık Günü Sempozyumu Raporu,» Şubat 2021. [Çevrimiçi]. Available: https://www.tuseb.gov.tr/tuhke/uploads/genel/files/nadir_hastaliklar_raporu.pdf.
66. [Çevrimiçi]. Available: http://www.europlanproject.eu/Resources/docs/2008-2011_3.EUROPLANIndicators.pdf. [Erişildi: Ekim 2021].
67. [Çevrimiçi]. Available: <https://www.radico.fr/images/documents-utiles/europe/EUCERD-Recommendations-Indicators-adopted.pdf>. [Erişildi: Ekim 2021].
68. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Çocuk ve Ergen Sağlığı Daire Başkanlığı, [Çevrimiçi]. Available: https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/cocukergen-tp-liste/yenidogan_tarama_programi.html. [Erişildi: Kasım 2021].
69. [Çevrimiçi]. Available: <https://www.nhs.uk/conditions/baby/newborn-screening/blood-spot-test/>. [Erişildi: Aralık 2021].
70. [Çevrimiçi]. Available: <https://pharmaphorum.com/patients/public-approval-whole-genome-sequencing-newborn-screenings-uk-wide-rollout/>. [Erişildi: Aralık 2021].
71. [Çevrimiçi]. Available: <https://www.eurordis.org/news/harmonised-newborn-screening-europe-window-opportunity-we-should-not-miss>. [Erişildi: Ocak 2022].
72. EURORDIS, "Policy Fact Sheet – Newborn Screening," 2013.
73. [Çevrimiçi]. Available: <https://www.aa.com.tr/tr/saglik/sgk-geri-odemesi-kapsaminda-nadir-hastaliklara-yonelik-gebelik-onesi-tani-uygulamasi-baslatilacak/2157844>. [Erişildi: Ekim 2021].
74. SGK, «Sağlık Uygulama Tebliği, Preimplantasyon Genetik Tanı (PGT) İle İn Vitro Fertilizasyon (IVF) Yapılacak Kalıtsal Hastalıklar Listesi (Ek-2/K)».
75. P. A. Engel and et al, "Physician and patient perceptions regarding physician training in rare diseases: the need for stronger educational initiatives for physicians," Journal of Rare Disorders, vol. 1, no. 2, 2013.

76. [Çevrimiçi]. Available: <https://www.medimagazin.com.tr/guncel/genel/tr-nadir-hastaliklar-gununde-turkiye-profil-yaklasik-7-milyon-kisi-11-681-80647.html>. [Erişildi: Kasım 2021].
77. E. Bearryman, "EURORDIS; Does your rare disease have a code?," March 2, 2015.
78. [Çevrimiçi]. Available: <https://www.icpermed.eu/en/2025-France-Genomic-Medicine-Initiative-A-comprehensive-approach.php>. [Erişildi: Aralık 2021].
79. B. Zamora, F. Maignen, P. O'Neill and et al, "Comparing access to orphan medicinal products in Europe," Orphanet J Rare Dis 14, 95, 2019.
80. T.C. Sağlık Bakanlığı, «İnsani Amaçlı İlaç Erken Erişim Programı Kılavuzu».
81. N. Khosla and R. Valdez, "A compilation of national plans, policies and government actions for rare diseases in 23 countries," Intractable Rare Dis Res., 2018 Nov; 7(4):213-222. doi: 10.5582/irdr.2018.01085.
82. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, «Beşeri Tıbbi Ürünler Öncelik Değerlendirme Kurulu Çalışma Usûl Ve Esaslarına İlişkin Kılavuz».
83. I. Institute, "Orphan Drugs in the United States - Rare Disease Innovation and Cost Trends through 2019," 2020.
84. T.C. Sağlık Bakanlığı, «Nöromusküler Hastalıklar Birimi Hakkında Yönetmelik,» Resmî Gazete, 4 Haziran 2021.
85. [Çevrimiçi]. Available: <https://www.acibadem.edu.tr/haberler/nadir-hastaliklar-ulkemizde-guncel-durum-ve-acurare>. [Erişildi: Aralık 2021].
86. [Çevrimiçi]. Available: <https://rarediseases.org/committing-to-care-access-equity-and-research-nord-announces-31-rare-disease-centers-of-excellence/>. [Erişildi: Aralık 2021].
87. EURORDIS, "2013 EURORDIS Policy Fact Sheet – Centres of Expertise," 2013.
88. [Çevrimiçi]. Available: <https://bwc.nhs.uk/rare-diseases>. [Erişildi: Aralık 2021].
89. [Çevrimiçi]. Available: <https://ohsad.org/wp-content/uploads/2019/04/30498mukemmeliyet-merkezleri-hakkinda-genelge-2019-8pdf.pdf>. [Erişildi: Kasım 2021].
90. [Çevrimiçi]. Available: <https://www.tuseb.gov.tr/tuska/haberler/sghm-otizm-zihinsel-ozel-gereksinimler-ve-nadir-hastaliklar-dairesi-baskanligi-ve-enstitumuz-arasinda-mukemmeliyet-merkezleri-hakkinda-istisare-toplantisi-gerceklestirildi>. [Erişildi: Kasım 2021].
91. [Çevrimiçi]. Available: <https://rarediseases.org/iamrare-registry-program/>. [Erişildi: Aralık 2021].
92. EUCERD, "EUCERD Core Recommendations on Rare Disease Patient Registration and Data Collection to the European Commission, Member States and All Stakeholders," June 5, 2013.
93. Dolon, "Estimated impact of EU Orphan Regulation on incentives for innovation," 2020.
94. TÜSEB, [Çevrimiçi]. Available: <https://www.tuseb.gov.tr/haberler/tuseb-den-sma-ile-mucadeleye-ozel-iki-yeni-cagri-15022021>. [Erişildi: Aralık 2021].

95. TÜBİTAK, «EJP RD 2021 Yılı Çağrısı Ulusal Başvuru Kuralları,» 2021.
96. EURORDIS, "A Rare Barometer Survey", Juggling Care and Daily Life," 2017 .
97. [Çevrimiçi]. Available: <https://www.nhs.uk/conditions/idiopathic-pulmonary-fibrosis/> . [Erişildi: Kasım 2021].
98. [Çevrimiçi]. Available: <https://www.boehringer-ingelheim.com.tr/solunum/ipf/ipf-nedir>. [Erişildi: Kasım 2021].
99. [Çevrimiçi]. Available: <https://www.solunum.org.tr/menu/115/idiopatik-pulmoner-fibrozis-ipf-nedir-belirtileri-tani-ve-tedavi-yontemleri.html>. [Erişildi: Aralık 2021].
100. [Çevrimiçi]. Available: [https://www.solunum.org.tr/TusadData/userfiles/file/PATIENT%20INFORMATION%20FOR%20IDIOPATHIC%20PULMONARY%20FIBROSIS%20\(IPF\)%20.pdf](https://www.solunum.org.tr/TusadData/userfiles/file/PATIENT%20INFORMATION%20FOR%20IDIOPATHIC%20PULMONARY%20FIBROSIS%20(IPF)%20.pdf). [Erişildi: Aralık 2021].
101. [Çevrimiçi]. Available: [https://www.solunum.org.tr/TusadData/userfiles/file/PATIENTS%20DIAGNOSED%20WITH%20PULMONARY%20FIBROSIS%20\(PF\)%20OR%20IDIOPATHIC%20PULMONARY%20FIBROSIS%20\(IPF\).pdf](https://www.solunum.org.tr/TusadData/userfiles/file/PATIENTS%20DIAGNOSED%20WITH%20PULMONARY%20FIBROSIS%20(PF)%20OR%20IDIOPATHIC%20PULMONARY%20FIBROSIS%20(IPF).pdf). [Erişildi: Aralık 2021].
102. [Çevrimiçi]. Available: <https://www.solunum.org.tr/TusadData/userfiles/file/ATS%20idiopathic-pulmonary-fibrosis.pdf>. [Erişildi: Aralık 2021].
103. [Çevrimiçi]. Available: <https://www.pahssc.org.tr/hastalik/4/pulmoner-arteriyel-hipertansiyon-pah-nedir>. [Erişildi: Aralık 2021].
104. [Çevrimiçi]. Available: <https://kosuyolueah.saglik.gov.tr/TR,418055/pulmoner-hipertansiyon-nedir.html>. [Erişildi: Aralık 2021].
105. [Çevrimiçi]. Available: <https://www.thd.org.tr/thdData/userfiles/file/ORAK%20HUCRELI%20ANEMI.pdf>. [Erişildi: Aralık 2021].
106. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, «Evlilik Öncesi Hemoglobinopati Tarama Programı».
107. T.C. Sağlık Bakanlığı, «Kalıtsal Kan Hastalıklarından Hemoglobinopati Kontrol Programı ile Tanı ve Tedavi Merkezleri Yönetmeliği,» Resmî Gazete, 24 Ekim 2002.
108. D. Loukopoulos, "Haemoglobinopathies in Greece: prevention programme over the past 35 years," Indian J Med Res., 2011 Oct;134(4):572-6. PMID: 22089622; PMCID: PMC3237258.
109. E. Landfeldt, "Consanguinity and autosomal recessive neuromuscular diseases," Developmental Medicine & Child Neurology, vol. 58, no. 8, pp. 796-797, 2016.
110. SGK, «Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Uygulama Tebliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Tebliğ,» Resmî Gazete., 11 Ocak 2020.
111. The National Clinical Programme for Rare Diseases, " Model of Care for Transition from Paediatric to Adult Healthcare Providers in Rare Diseases," July 2018.
112. [Çevrimiçi]. Available: <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/en-dunyada-ve-ulkemizde-kistik-fibrozis-hastaligi-47919.html> . [Erişildi: Aralık 2021].

113. Çocuk Solunum Yolu Hastalıkları ve Kistik Fibrozis Derneği, «Ulusal Kistik Fibrozis Kayıt Sistemi 2019 Yılı Verileri».
114. European Cystic Fibrosis Society, "ECFS Patient Registry Annual Data Report," 2019.
115. [Çevrimiçi]. Available: <https://rarediseases.org/rare-diseases/mucopolysaccharidoses/> . [Erişildi: Aralık 2021].
116. Sosyal Güvenlik Kurumu, 01.06.2022 tarih ve 31853 sayılı Resmi Gazete’de yayınlanan Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Uygulama Tebliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Tebliğ, 2022.
117. [Çevrimiçi]. Available: www.rarediseases.org. [Erişildi: Aralık 2021].
118. [Çevrimiçi]. Available: www.orpha.net. [Erişildi: Aralık 2021].
119. H. Bajwa and W. Azhar, Niemann-Pick Disease. [Updated 2021 Jul 18]., In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021 Jan..
120. [Çevrimiçi]. Available: <https://www.ninds.nih.gov/>. [Erişildi: Aralık 2021].
121. S. E. Bianconi, D. I. Hammond, N. Y. Farhat and et al, "Evaluation of age of death in Niemann-Pick disease, type C: Utility of disease support group websites to understand natural history," Mol Genet Metab. 2019;126(4):466-469. doi:10.1016/j.ymgme.2019.02.004.
122. [Çevrimiçi]. Available: <https://www.inpda.org/>. [Erişildi: Aralık 2021].
123. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Çocuk ve Ergen Sağlığı Daire Başkanlığı, [Çevrimiçi]. Available: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/cocukergen-tp-liste/hemoglobinopati-kontrol-program%C4%B1.html>. [Erişildi: Kasım 2021].
124. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, "Nadir Hastalıklar Sağlık Strateji Belgesi ve Eylem Planı 2023-2027," 2022.

TEŞEKKÜR

Bu raporun oluşturulmasında değerli katkılarını esirgemeyen tüm devlet temsilcileri, fikir önderi hekimler, sektör ve dernek temsilcileri ile IQVIA çalışanlarına teşekkür ederiz.

DEVLET TEMSİLCİLERİ	
Prof. Dr. İlhan Satman, Başkan	TÜSEB-TÜHKE
Prof. Dr. Onur Burak Dursun, Otizm, Zihinsel Özel Gereksinimler ve Nadir Hastalıklar Dairesi Başkanı	Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü
Dr. Ecz. Elif İnci Ergönül, Klinik Araştırmalar Dairesi Başkanı	TİTCK
Uzm. Ecz. F. Handan Öztunca, İlaç Ruhsatlandırma Dairesi Başkanı	TİTCK

Alfabetik sıra ile:

FİKİR ÖNDERİ HEKİMLER	
Prof. Dr. Bülent Antmen	Acibadem Adana Hastanesi
Prof. Dr. Bülent Karadağ	Marmara Üniversitesi
Prof. Dr. Cihangir Kaymaz	SBÜ Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Prof. Dr. Fatih Süheyl Ezgü	Gazi Üniversitesi
Prof. Dr. Haluk Türктаş	LÖSANTE Çocuk ve Yetişkin Hastanesi
Prof. Dr. Vildan Gökür Haliloğlu	Hacettepe Üniversitesi

SEKTÖR VE DERNEK TEMSİLCİLERİ		
Anne-Sophie Chalandon	Melike Altunay	Sevda Ceyhan
Ayşe Nur Hananel	Nihan Burul Bozkurt	Sibel Çelik
Başak Yılmaz	Özge Peynirci Tunalı	Tina Taube
Buse Bilek	Özgür Eryiğit	Turgut Gökçalp
Emre Yarcı	Şefika Uslu	Zeynep Güvenel Gözüm
Fatih Kaya	Selda Albayrak	Zülal İter Paltaoğlu
Hüseyin Emre Selvi	Sena Ünlüler Değer	
Mehtap Babuç	Senem Terzioğlu	

IQVIA ÇALIŞANLARI		
Angela McFarlane	Henrike Resemann	Niriksha Paul
Anne Västgård	Jeroen Borg	Rauf Mohammed Abdul
Arun Jayarame Gowda	Jessica Hahn	Sarah Johnson
Çağla Hacıoğlu	Max Newton	Sarah Rickwood
Gabriele Haas	Murray Aitken	Steven Ferguson

YAZARLAR HAKKINDA



ÖZGÜR ERTOK

IQVIA – Danışmanlık

Özgür Ertok, IQVIA Orta ve Doğu Avrupa Danışmanlık ekibinde Kıdemli Direktör olarak çalışmaktadır. Özgür, pazara

giriş, satış ve pazarlama stratejisi, satış gücü etkinliği, pazara erişim ve analitik alanlarında 15 yılı aşkın danışmanlık ve iş geliştirme deneyimine sahiptir. 2011 yılında IMS Health Danışmanlık ekibine katılan Özgür, bunun öncesinde sırası ile Memorial Sağlık Grubu, Deloitte ve Turkcell’de yönetim danışmanlığı ve strateji geliştirme rollerinde görev almıştır. Özgür, Bilkent Üniversitesi Endüstri Mühendisliği mezunudur.



ŞULE AKBİL

IQVIA – Danışmanlık

Şule Akbil, IQVIA Türkiye Danışmanlık ekibinde Direktör Yardımcısı olarak çalışmaktadır. Şule iş stratejisi, içgörü ve pazar

analitiği alanlarında 15 yıllık deneyime sahiptir. 2018 yılında IQVIA Danışmanlık ekibine katılmadan önce Johnson & Johnson, Boehringer Ingelheim, Digiturk ve Citibank şirketlerinde global, bölgesel ve yerel çapta çeşitli görevler üstlenmiştir. Uzmanlık alanları iş zekâsı ve analitiği, stratejik içgörü, pazar tahminlemesi, pazar stratejisi ile yeni ürün ve iş geliştirmedir. Şule, Boğaziçi Üniversitesi Ekonomi Bölümü mezunudur ve yüksek lisans eğitimini Wisconsin-Madison Üniversitesi İşletme Fakültesi’nde tamamlamıştır.



ZÜLEYHA CEBECİ

IQVIA – Danışmanlık

Züleyha Cebeci, IQVIA Türkiye Danışmanlık ekibinde Danışman olarak çalışmaktadır. 2018 yılında IQVIA’ya katılmış

olan Züleyha, ilaç sektöründe 5 yıllık yönetim danışmanlığı deneyimine sahiptir. Birçok yerel ve uluslararası şirket ile pazarı anlama, pazara erişim stratejileri, satış tahminlemesi ve ticari modelleme konularında çalışmıştır. Züleyha, İstanbul Teknik Üniversitesi Endüstri Mühendisliği mezunudur.

BİZE ULAŞIN

Maslak Ofis Binası
Maslak Mahallesi
Sümer Sokak No:4 Kat:4
Sarıyer İstanbul
Türkiye
+90 212 401 9500
iqvia.com