

İnsani amaçlı ilaca erken erişim programları

COMPASSIONATE USE PROGRAMMES OF MEDICINAL PRODUCTS


Burç AYDIN

Tıbbi Farmakoloji Uzmanı, İstanbul

Burç AYDIN

Tıbbi Farmakoloji Uzmanı,

Eyüp, İstanbul

 orcid.org/0000-0002-8380-1676

ÖZ

İnsani amaçlı ilaca erken erişim programları, ruhsatlandırılmış ve ulaşılabilir tıbbi ürünlerle tedavisi başarısız olmuş, ciddi veya acil, hayatı tehdit edici bir hastalığı olan ve klinik araştırmalar kapsamına alınmayan hastalara, ruhsatsız ilaçların insani gerekçelerle ücretsiz temin edilmesini amaçlamaktadır. Bu derleme, insani amaçlı ilaca erken erişim programları ile ilgili Türkiye, Avrupa Birliği ve Amerika Birleşik Devletleri mevzuatlarını özetlemekte ve Türkiye'deki program uygulamalarını detaylı olarak incelemektedir.

Anahtar Kelimeler: İnsani amaçlı ilaca erken erişim, ilaç, mevzuat

ABSTRACT

Compassionate use programs of medicinal products are intended to provide unauthorized medicines for humanitarian purposes without a fee for patients with a serious or urgent, life threatening disease and whom authorized, available medicinal products cannot treat satisfactorily, and who cannot enter a clinical trial. This review summarizes regulations on compassionate use programs of medicinal products in Turkey, European Union, and United States of America and investigates program practices in Turkey in detail.

Keywords: Compassionate use of medicinal products, medicine, regulation

Türkiye'de ilaç, ilgili mevzuatta "beşeri tıbbi ürün" olarak tanımlanmaktadır (1). Sağlık Bakanlığı tarafından ruhsatlandırılmamış ve satış izni verilmemiş ilaçlar pazara sunulamaz (2,3). Ancak, ruhsatsız dahi olsa pazara sunulmamak kaydıyla araştırma ya da tedavi amacıyla tıbbi ürün kullanımına Sağlık Bakanlığı tarafından izin verilebilir (3). Mevcut mevzuat dahilinde ülkemizde ilaca erişim beş yolla mümkün olmaktadır:

• Ruhsatlandırılarak satış izni alınmış ve yurt içinde temin edilebilen ilaçlara erişim (1)

• Klinik araştırmalar kapsamında ilaç (araştırma ürünü) kullanımı (4)

• Yurt dışından ilaç temini ve kullanımı (5)

• Endikasyon dışı ilaç kullanımı (off label use) (6)

• İnsani amaçlı ilaca erken erişim (compassionate use) (7)

Bu derleme, insani amaçlı ilaca erken erişim ile ilgili Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK), Avrupa İlaç Kurumu (European Medicines Agency, EMA) ve Amerikan Gıda ve İlaç Kurumu (U.S. Food and Drug Administration,

FDA) mevzuatı ile ülkemizdeki uygulamaları incelemekte ve asıl olarak, belirli bir hastalık için birden çok hastanın dahil edilmesi planlanan erken erişim programlarını ele almaktadır. Ülkemiz haricinde dünyadaki erken erişim programları ile ilgili mevzuat ve uygulamalar, diğer kaynaklarda kapsamlı olarak ele alınmıştır (8-10).

TÜRKİYE'DE İNSANİ AMAÇLI İLACA ERKEN ERİŞİM

Ülkemizde insani amaçlı ilaca erken erişim ('compassionate use'), ilk kez 2005 yılında hazırlanan ve en son 2009 yılında güncellenen İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı Kılavuzu kapsamında yürütülmektedir (7). Kılavuza göre, insani amaçlı ilaca erken erişim programları, "ülkemizde ruhsatlandırılmış ve ulaşılabilir mevcut tıbbi ürünlerle tedavisi başarısız olmuş ciddi veya acil, hayatı tehdit edici bir hastalığı olan ve bu konuda düzenlenmiş klinik araştırmalar kapsamına alınamayan hastalara; ülkemizde ruhsatlı olmayıp, diğer ülkelerde ruhsatlı olan veya olmayan ilacın, ilacı geliştiren/temin eden firma tarafından insani gerekçelerle ücretsiz temin edilmesini" amaçlamaktadır. Bu programlar klinik araştırma değildir ve etik kurul onayı alınması gerekmemektedir.

İlgili ilacın istisnai durumlar dışında en az faz 2 çalışmalarının tamamlanmış ve faz 3 çalışmalarının başlamış olması yanında bilimsel gerekçeleriyle fayda beklentisine sahip olması gereklidir. Bir insani amaçlı ilaca erken erişim programının açılması ve sonrasında her hastanın programa dahil edilmesi için TİTCK onayı gereklidir. Programlar hasta bazında uygulanır. Firma, ilgili dahil etme ve dışlama kriterlerine göre her hastanın uygunluğunu bilim servisi ile değerlendirir. Hasta başvuruları hekim ya da hekim adına firma tarafından yapılabilir. Başvurular, ilgili kılavuz eklerine göre hastanın tıbbi durumu ile hekimin bilgilerini içerir ve hekimin ıslak imzası ile sunulur. Onaylar ve yazışmalar, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Ekonomik Değerlendirmeler ve İlaç Tedarik Yönetimi Dairesi Başkanlığı bünyesinde yürütülmektedir.

Belli bir tıbbi durumun tedavisi için birden çok hasta için açılan erken erişim programları dışında tek bir hasta için bilimsel veriler doğrultusunda belirgin avantaj sağlayan tedavi seçenekleri için yürütülecek işlemler,

Endikasyon Dışı İlaç Kullanımı Kılavuzu hükümlerine göre gerçekleştirilir (6).

Firmanın Sorumluluğu

İlacı geliştiren/temin eden firma, programın açılması için TİTCK'ye izin başvurusunda bulunur. İzin başvurusu, ilgili kılavuz eklerine göre ülkemizde açılması planlanan program protokolü, dahil etme ve dışlama kriterleri, ilacın kullanım şartları ve süresi, kullanılacak formlar ve diğer ülkelerdeki benzer programlar ile ilgili bilgileri içerir. İnsani amaçlı ilaca erken erişim programları, hasta sayısı, süre ve/veya programın yürütülmesi planlanan merkez sayısı ile sınırlanabilir. Firma programı tek taraflı olarak sonlandıramaz. Program, ilgili ilacın Türkiye'de ruhsatı alındığında, olumsuz güvenlik profili saptandığında ya da diğer sebeplere bağlı olarak TİTCK onayı ile sonlandırılabilir. Program sonlanana ve programdaki hastaların belirlenmiş tedavi süreci bitene dek ilacın ücretsiz olarak temini (üretimi, ithalatı, saklanması ve dağıtımı) firmanın yükümlülüğündedir. Firma, advers etkileri ve süreli bildirim raporlarını mevzuat hükümlerinde belirtilen süreler içinde TİTCK'ye sunar.

Hekimin Sorumluluğu

Hastaların programa dahil edilmesi ve ilgili ilacın kullanılması yönündeki tıbbi karar ve sorumluluk hekime aittir. Hekim, bir taahhütname ile mevzuat dahilinde tıbbi ve etik ilkelere uymayı kabul eder. Firma, ilacın uygun kullanımı, advers etkilerin bildirilmesi ve yayın planlaması ile ilgili konularda hekim ile ayrı bir anlaşma imzalayarak taahhüt isteyebilir. Hekim her hastadan, programa katılım hakkında bilgilendirilmiş olur almak zorundadır. İlacın kullanımı ile ilgili yayınlarda hekim firmayı yayından bir ay önce bilgilendirir ve yayında verilerin insani amaçlı ilaca erken erişim programına ait olup faz çalışmalarını yansıtmayacağını belirtir.

Yasaklar

Program kapsamında hastaların tanımlayıcı kişisel bilgileri (ad, soyad, kimlik numarası vs.) hekim tarafından paylaşılmamalıdır. Programın amacı araştırma olmayıp tedavi olduğundan firma hekime ödeme yapamaz, program kapsamında toplanan bilgileri ruhsatlandırmada

kullanamaz ve hekime yayın yasağı koyamaz. İlacın kullanımında yapılacak rutin tetkikler dışındaki tetkiklerin bedeli, hastaya ya da geri ödeme kurumuna ödettilerilemez. Programa dahil edilen hastalar için, ilgili ilacın teminine yönelik ayrı bir endikasyon dışı ilaç kullanımı başvurusu yapılamaz.

AVRUPA BİRLİĞİ'NDE İNSANİ AMAÇLI İLACA ERKEN ERİŞİM

Avrupa'da insani amaçlı ilaca erken erişim programları ('compassionate use'), Avrupa Parlamentosu ve Avrupa Birliği Konseyi'nin 2004 tarihli düzenlemesi ile üye devletler tarafından ulusal mevzuat doğrultusunda yürütülmektedir (11). Düzenlemeye göre "kronik ya da ciddi şekilde sağlığı bozucu ya da hayatı tehdit edici hastalığı olan ve ruhsatlı ilaçlarla tatmin edici şekilde tedavi edilemeyen bir hasta grubu" için insani amaçlı ve henüz ruhsatı olmayan ilaçlar için erişim programları açılabilir. Bu kapsamdaki ilaçların, ruhsat başvurusunun yapılmış ya da klinik araştırmalarının devam ediyor olması şarttır. Üye devletlerde açılmış programların EMA'ya bildirilmesi gerekmektedir. EMA, bu programların kullanım ve dağıtım şartları ile hasta grupları hakkında fikir belirtebilir ve bu fikirleri internet sitesi üzerinden yayımlar (11).

Yukarıda sözü edilen düzenlemeye ilişkin EMA tarafından 2007 yılında yayımlanmış tavsiye niteliğinde bir kılavuz bulunmaktadır (12). Kılavuza göre, insani amaçlı ilaca erken erişim programları, belli bir tıbbi durumun tedavisi için fayda görebilecek bir hasta grubu için açılabilir. Ruhsatlanmamış ilaçların tek bir hastada ('named patient basis') kullanımı için yapılacak talepler ilgili düzenleme kapsamı dışındadır. Erken erişim programları için yapılacak değerlendirmelerde, etkililik için faz 2 ya da faz 3 verileri, güvenilirlik içinse mevcut tüm veriler sunulmalıdır. Erken erişim programları, klinik araştırmaların yerine geçemez ve hastaların her zaman öncelikle klinik araştırmalara katılımı düşünülmalıdır.

EMA tarafından, karşılanmamış tıbbi ihtiyaçlara yönelik öncelikli ilaçların değerlendirmesini ve erişimini hızlandırmak adına 2016 yılında PRIME adlı bir program başlatılmıştır (13). PRIME programı kapsamında, insani amaçlı erken erişim programı bulunan ruhsatsız ilaçlar için

erken erişim programı kriterleri hakkında EMA görüşü istenebilmektedir. Bu aşamada alınacak EMA görüşü ile devam etmekte olan klinik araştırmalar iyileştirilebilir ve ruhsat başvurusunda sunulacak verinin kalitesi artırılabilir.

AMERİKA BİRLEŞİK DEVLETLERİ'NDE İNSANİ AMAÇLI İLACA ERKEN ERİŞİM

İnsani amaçlı ilaca erken erişim programları ('expanded access'), Amerika Birleşik Devletleri'nde en son 2009 yılında güncellenen FDA mevzuatı çerçevesinde yürütülmektedir (14). Ciddi ya da hayatı tehdit edici hastalıklar için benzer ya da tatmin edici seçenekler olmaması durumunda tanı, izlem ya da tedavi için erken erişim programları açılabilir. FDA düzenlemelerine göre erken erişim programları üç şekilde yürütülebilmektedir: tek bir hasta için erken erişim (acil durumlar da dahil olmak üzere), orta büyüklükteki hasta grupları için erken erişim ve geniş kullanım için erken erişim. Erken erişim ile kullanılması planlanan ilacın kabul edilebilir risk-yarar oranı, yeterli güvenilirlik verisi ve etkililiği gösteren en az ön çalışmalarının olması gerekmektedir. Geniş kullanım için erken erişimi planlanan ilaçlar içinse genel olarak olumlu faz 3 ya da faz 2 verileri mevcut olmalıdır.

FDA düzenlemeleri, erken erişimi planlanan ilaçları 'araştırma ürünü', bu ilaçları kullanmak isteyen hekimleri ise 'araştırmacı' olarak tanımlamakta ve erken erişim programları için FDA onayı yanında etik kurul ('institutional review board') onayı da aranmaktadır. Bilgilendirilmiş olur ve etik kurul şartları, erken erişim programları için klinik araştırmalarda olduğu gibi uygulanmaktadır. Erken erişim programlarının, ilgili klinik araştırmaların başlamasını, sürdürülmesini ya da tamamlanmasını engellememesi gerekmektedir. Erken erişim programları, kamuya açık internet sitelerinde duyurulabilmektedir (14,15).

TARTIŞMA

Türkiye'de, Avrupa Birliği'nde ve Amerika Birleşik Devletleri'nde insani amaçlı ilaca erken erişim programları, benzer koşullarda başlatılabilmektedir. Temel şartlar, (I) ciddi ya da hayatı tehdit edici bir hastalığın bulunması, (II) mevcut tedavilerle tatmin edici bir tedavinin

sağlanamaması, (III) halihazırda klinik araştırmalara katılımın mümkün olmaması ve (IV) erken erişimi planlanan ilacın kabul edilebilir faz 2 veya faz 3 güvenlilik ve etkililik verisinin bulunması olarak sıralanabilir. Erken erişim programları, klinik araştırmaların alternatifi olarak düşünülmemelidir.

İnsani amaçlı ilaca erken erişim programlarının tanımlaması, kapsamı ve mevzuatı dünyada farklılık arz etmektedir. Hastalarda ruhsatlanmamış ya da ruhsatlanmış endikasyonlar haricindeki tedavi seçeneklerinin kullanımı için ülkemiz ve dünya mevzuatında 'compassionate use', 'expanded access', 'early access' veya 'off label use' terimleri farklı bağlamlarda kullanılmaktadır (9,10). Ülkemiz mevzuatında insani amaçlı ilaca erken erişim programlarının tanımı için 'compassionate use' terimine, EMA mevzuatına benzer biçimde, yer verilmektedir (7). TİTCK (7) ve EMA (12) mevzuatında erken erişim programları, klinik araştırmalardan ayrı, sağlık hizmeti dahilinde istisnai bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilirken FDA düzenlemelerinde (14) erken erişim, ruhsatlandırma süreçleri ve klinik araştırma mevzuatı dahilinde, araştırma ürünlerine genişletilmiş erişim olarak ele alınmakta ve çoğunlukla, klinik araştırmalara katılmayan hastalara yönelik bir seçenek olarak düşünülmektedir. Bu açıdan Amerika Birleşik Devletleri'ndeki erken erişim programları, klinik araştırmalar ile yakından ilişkilidir.

Erken erişim programları, TİTCK (7) ve EMA (12) mevzuatında belirli bir hastalık için birden çok hastanın dahil edilmesi planlanan programlar olarak tanımlanmaktadır. Ruhsatlanmamış ilaçların tek bir hastada kullanımı için ayrı düzenlemeler^{6,16} bulunmaktadır. FDA mevzuatı (14) ise erken erişim düzenlemeleri içinde tek bir hastada planlanan kullanıma da yer vermektedir.

Ülkemizdeki ilgili mevzuata göre "yurt içinde düzenlenen uluslararası kongrelerde yapılacak tanıtımlar ile hekim/dış hekimi/eczacının yazılı isteği üzerine ruhsat/izin sahibinin bilim servisi tarafından bizzat yapılan bilgilendirmeler hariç olmak üzere" ruhsatlandırılmamış ya da izin verilmemiş ürünlerin tanıtımı yapılamaz (17). Bu hükme göre insani amaçlı ilaca erken erişim

programlarının firmalar tarafından hekimlere duyurulması yasaktır. Yazarların deneyimine göre bu durum, erken erişim programlarının beklenen amacına ulaşmasını geciktirmekte ya da kısıtlamaktadır.

TİTCK tarafından onaylanan insani amaçlı erken erişim programlarında kullanılacak ilaçlar, üretimden sağlık kurumlarına dağıtıma dek, firmalar tarafından ücretsiz temin edilmektedir. Bu ilaçların yurtdışından Türkiye'ye ithalatı gümrük yükümlülüğü kapsamındadır ve gümrük vergisine tabidir. Bu durum, ticari gaye güdülmeyen erken erişim programlarında firmaların yüklediği maliyeti artırmaktadır.

Türkiye İçin Öneriler

- TİTCK tarafından onaylanmış erken erişim programına dahil etme ve dışlama kriterlerinin, hekim tarafından başvurusu yapılan her hasta için öncelikle ilgili firmanın bilim servisi tarafından değerlendirilmesi ve firma ile hekim arasında program şartlarına uyum konusunda bir anlaşma imzalanması, mevcut mevzuatta yer verilmeyen hususlardır. Değerlendirme süreci ve işleyişte şeffaflık adına bu hususlara mevzuatta yer verilebilir.

- İlgili yasaklar, programın klinik araştırma ya da tanıtım faaliyeti gibi diğer amaçlarla kullanılmaması için uygulanmaktadır. Erken erişim programlarının beklenen amacına ulaşması adına devam etmekte olan programlar, TİTCK tarafından kamuya ya da hekimlere internet üzerinden duyurulabilir.

- İşleyişi ve değerlendirmeyi hızlandırmak için erken erişim başvuruları TİTCK tarafından elektronik ortamda alınabilir ve yanıtlanabilir.

- Erken erişim programları için yapılacak ticari gaye güdülmeyen ithalatlara, ilgili gümrük mevzuatı hükümlerinde gümrük vergilerinden muafiyet tanınabilir.

SONUÇ

İnsani amaçlı ilaca erken erişim programları, ciddi ya da hayatı tehdit edici bir hastalığı olan ve ulaşılabilir tedavilerden fayda beklentisi olmayan ya da klinik araştırmalara katılmayan hastalar için uygulanmaktadır. Temel amaç, hasta bazında tıbbi fayda beklentisidir.

Dünyadaki tanımlamalarda ve uygulamalarda farklılıklar bulunmakla birlikte ülkemizde temel olarak amacı karşılayan bir mevzuatın bulunduğu değerlendirilmiştir. Duyuru, başvuru ve değerlendirme süreçleri ile ilgili öneriler sunulmuştur.

KAYNAKLAR

1. T.C. Resmi Gazete. Beşeri tıbbi ürünler ruhsatlandırma yönetmeliği. 19 Ocak 2005;25705.
2. T.C. Resmi Gazete. Sağlık hizmetleri temel kanunu. 15 Mayıs 1987;19461.
3. T.C. Resmi Gazete. İspençiyari ve tıbbi müstahzarlar kanunu. 26 Mayıs 1928;898.
4. T.C. Resmi Gazete. İlaç ve biyolojik ürünlerin klinik araştırmaları hakkında yönetmelik. 13 Nisan 2013;28617.
5. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. Yurt dışından ilaç temini ve kullanımı kılavuzu. 21 Nisan 2017.
6. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. Endikasyon dışı ilaç kullanımı kılavuzu. 3 Mayıs 2016.
7. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. İnsani amaçlı ilaca erken erişim programı kılavuzu. 1 Ocak 2009.
8. Darrow JJ, Sarpatwari A, Avorn J, Kesselheim AS. Practical, legal, and ethical issues in expanded access to investigational drugs. *N Engl J Med* 2015; 372: 279-86.
9. Iudicello A, Alberghini L, Benini G, Mosconi P. Expanded Access Programme: looking for a common definition. *Trials* 2016; 17: 21.
10. Whitfield K, Huemer KH, Winter D, et al. Compassionate use of interventions: results of a European Clinical Research Infrastructures Network (ECRIN) survey of ten European countries. *Trials* 2010; 11: 104.
11. European Parliament and Council of the European Union. Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council. *Official Journal of the European Union L 136, 30.4.2004, 1–33.*
12. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on Compassionate Use of Medicinal Products, Pursuant to Article 83 of Regulation (EC) No 726/2004. EMEA/27170/2006, 19 July 2007.
13. European Medicines Agency. Launch of PRIME – Paving the way for promising medicines for patients. EMA/89921/2016, 4 March 2016.
14. Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services. Expanded access to investigational drugs for treatment use. 21 CFR part 312, subpart I, August 13, 2009.
15. Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services. Individual patient expanded access applications: Form FDA 3926. Guidance for industry. June 2016. .
16. European Parliament and Council of the European Union. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council. *Official Journal of the European Union L 311, 28.11.2001, 67-128.*
17. T.C. Resmi Gazete. Beşeri tıbbi ürünlerin tanıtım faaliyetleri hakkında yönetmelik. 3 Temmuz 2015;29405.
18. Capello E, Gardella M, Leandri M, Abbruzzese G, Minatel C, Tartaglione A, et al. Lowering body temperature with a cooling süüt as symptomatic treatment for thermosensitivite multiple sclerosis patients. *Ital J Neurol Sci* 1995;16:533-539.

19. Andreassen AK, Stenager E, Dalgas U. The effect of exercise therapy on fatigue in multiple sclerosis. *J Mult Scler* 2011;1-14.
20. White AT, Wilson TE, Davis SL, Petejan JH. Effect of Cooling on Physical Performance in Multiple Sclerosis. *Mult Scler* 2000;6:176-180.
21. Henze T. What is new in symptom management? *Int MS J* 2007;14:22-27.
22. Akkus Y. Multiple Sklerozlu Hastalarda Ev Ziyareti Yoluyla Verilen Bakım Hizmetinin Yaşam Kalitesine Etkisi, Doktora Tezi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü 2008, Ankara.
23. Tülek Z. Multiple Sklerozlu hastanın hemşirelik bakımı. C.Ü. Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi 2007;11:25-32.