

DERLEME MAKALESİ

ÖNEMLİ BİR HALK SAĞLIĞI SORUNU OLARAK NADİR HASTALIKLAR VE YETİM İLAÇLAR

Duygu ÜREK*
Sevilay KARAMAN**

ÖZ

Nadir hastalıklar, düşük prevalansları nedeniyle hem sağlık ve ilaç sektörü hem de bilimsel ve siyasi topluluklar tarafından uzun yıllardır ihmal edilmiş sağlık sorunlarıdır. Ancak bu hastalıklara sahip hastalar da, daha yaygın hastalıkları olan hastalar kadar kaliteli, güvenli ve etkin ilaç ve tedavilere erişimi hak etmektedir. Son dönemlerde özellikle tıp, teknoloji ve insan hakları açısından yaşanan gelişmelerle birlikte, nadir hastalıklar ve bu hastalıkların tedavisinde kullanılan yetim ilaçlar konusunda dünya genelinde artan bir ilgi oluşmaya başlamıştır. Bu çalışma ile, bireylere ve toplumlara ciddi yükler getiren nadir hastalıklar ve yetim ilaçlarla ilgili olarak Dünya'daki ve Türkiye'deki mevcut durumuna ilişkin bir değerlendirme sunularak bu konudaki farkındalığın artırılması amaçlanmıştır. Bu kapsamda; nadir hastalıklar ve yetim ilaçlar kavramsal olarak incelenmiş ve bu konuda ulusal ve uluslararası çapta yaşanan gelişmeler ve atılan adımlar istatistikler, araştırma sonuçları ve projeksiyonlarla desteklenerek mevcut durum ortaya konulmaya çalışılmıştır.


Anahtar Kelimeler: Nadir hastalık, yetim hastalık, yetim ilaç, sağlık yetimi

MAKALE HAKKINDA

*Arş. Gör. Uzm., Hacettepe Üniversitesi, İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi, Sağlık Yönetimi Bölümü, duyguurek@hacettepe.edu.tr

 <https://orcid.org/0000-0001-6471-5601>

** Arş. Gör. Uzm., Hacettepe Üniversitesi, İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi, Sağlık Yönetimi Bölümü, sorak@hacettepe.edu.tr

 <https://orcid.org/0000-0003-4367-9466>

Gönderim Tarihi: 01.07.2019

Kabul Tarihi: 04.11.2019

Atıfta Bulunmak İçin:

Ürek, D., Karaman, S. (2019). Önemli Bir Halk Sağlığı Sorunu Olarak Nadir Hastalıklar ve Yetim İlaçlar. Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi, 22(4): 863-878.

RARE DISEASES AND ORPHAN DRUGS AS AN IMPORTANT PUBLIC HEALTH PROBLEM

Duygu ÜREK*
Sevilay KARAMAN**


ABSTRACT

Rare diseases are health problems that have been neglected for long years by both health and pharmaceutical sector and scientific and political communities due to their low prevalence. However, patients with these diseases deserve access to high quality, safe and efficient drugs and treatments as patients with more common diseases. In recent years, especially with the advances in medicine, technology and human rights, there has been an increasing interest in the world about rare diseases and orphan drugs used in the treatment of these diseases. With this study, it was aimed to expand awareness about rare diseases and orphan drugs that cause serious burden on individuals and societies by providing an assessment of the current situation in the world and Turkey. In this context, rare diseases and orphan drugs were examined conceptually and the current situation has been tried to be revealed by supporting national and international developments and steps taken in this regard with statistics, research results and projections.


Keywords: Rare disease, orphan disease, orphan drug, health orphan

ARTICLE INFO

* Hacettepe University, duyguurek@hacettepe.edu.tr

 <https://orcid.org/0000-0001-6471-5601>

** Arş. Gör. Uzm., Hacettepe University, sorak@hacettepe.edu.tr

 <https://orcid.org/0000-0003-4367-9466>

Received: 01.07.2019

Accepted: 04.11.2019

Atıfta Bulunmak İçin:

Ürek, D., Karaman, S. (2019). Önemli Bir Halk Sağlığı Sorunu Olarak Nadir Hastalıklar ve Yetim İlaçlar. Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi, 22(4): 863-878.

I. GİRİŞ

Nadir hastalıklar son yıllarda hem hükümetlerin ve hem de toplumların dikkatini çeken önemli halk sağlığı sorunlarından biridir. Nispeten küçük grupları etkiliyor gibi görünse de, küresel olarak yaklaşık 350 milyon kişiyi etkiledikleri ve bu sayının yarısından fazlasını ise çocukların oluşturduğu tahmin edilmektedir (Shire 2016). Bu hastalıkların teşhis ve tedavi süreçleri oldukça zor, uzun ve maliyetlidir. Bu durum nadir hastalıkların ve bu hastalıklara sahip hastaların yıllarca ihmal edilmesine yol açmıştır. Özellikle normal piyasa koşullarında hasta sayısının az olmasına bağlı olarak düşük satış potansiyeli nedeniyle bu hastalıklar ilaç şirketlerinden yeterli derecede ilgi görememişlerdir. İlaç şirketleri yıllarca yapacakları yatırımlar ve katlanacakları ürün geliştirme maliyetlerini, gerçekleştirecekleri satışlarla karşılayamayacaklarını düşündükleri için, bu hastalıkların tedavisinde kullanılan yetim ilaçlarla ilgili olarak araştırma ve geliştirme, üretim ve yatırım yapma konusunda çekimser davranmışlardır. Ancak daha yaygın görülen hastalıklara sahip hastalar kadar nadir hastalık teşhisi konulan hastalar da aynı kalitede tedavi alma ve ilaca kolay erişim hakkına sahiptirler. Bu kapsamda başta ABD olmak üzere Japonya ve Avrupa Birliği (AB) de dahil çeşitli ülke ve bölgelerde nadir hastalıklar ve yetim ilaçlarla ilgili olarak birtakım politika, teşvik ve düzenleme hayata geçirilmiştir.

Yıllarca ihmal edildikleri için sağlık yetimleri olarak da ifade edilen bu hastalıklarla baş etme konusunda en önemli bileşenlerden biri yetim ilaçlardır. Bugüne kadar sınırlı, ancak artan sayıda yetim ilacın hastalara ulaşması çeşitli teşviklerle sağlanmıştır. Yine de, nadir hastalıkların önemli bir kısmı için halen etkili bir tedavi bulunmamaktadır. Dolayısıyla nadir hastalığa sahip hastalar ve aileleri için mevcut durumda karşılanmamış bir ihtiyacın olduğu söylenebilir. Bu durum, her ne kadar literatürde nadir hastalıklar ve yetim ilaçlarla ilgili yapılmış çalışmalar bulunsun da, bu konuda daha fazla farkındalık oluşturulmaya ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Bu çalışmanın amacı; düşük prevalanslarına rağmen bireylere ve toplumlara ciddi yükler getiren nadir hastalıklar ve yetim ilaçlarla ilgili olarak Dünya'daki ve Türkiye'deki mevcut duruma ilişkin bir değerlendirme ortaya koyarak farkındalığı artırmaktır. Bu kapsamda bu çalışmayla; nadir hastalıklar ve yetim ilaçlar hakkında ulusal ve uluslararası çapta yaşanan gelişmeler ve atılan adımlar istatistikler, araştırma sonuçları ve projeksiyonlarla desteklenip ortaya konularak literatüre katkı sağlanacağı düşünülmektedir.

II. NADİR HASTALIKLAR

Nadir hastalıklar yüzyıllardır klinik görünüşleri, doğal seyirleri, patofizyolojileri ve gizemli doğaları nedeniyle araştırmacılar ve hekimler gibi önemli grupları etkilemişlerdir (Griggs et al. 2009). Bu hastalıklar genel olarak belirli bir popülasyondaki düşük prevalansları açısından tanımlanmaktadır (Liu et al. 2010; Orofino et al. 2010; Kılıç ve diğerleri 2013). Bu kapsamda, genel popülasyondaki diğer yaygın hastalıklarla karşılaştırıldığında az sayıda insanı etkileyen bir sağlık durumu *nadir* ya da *yetim hastalık* olarak adlandırılmaktadır (Griggs et al. 2009; Richter et al. 2015; Julkowska et al. 2017).

Literatürde nadir hastalıklarla ilgili olarak yapılmış pek çok tanım bulunmaktadır. Bu tanımlar ülkeden ülkeye göre farklılık göstermekle birlikte, dünya genelinde kabul görmüş tek bir nadir hastalık tanımı bulunmamaktadır. Örneğin; ABD'de Food & Drug Administration (FDA) (2018) nadir hastalığı 200.000'den az kişiyi etkileyen bir durum olarak tanımlarken, Japonya'da İlaç Yasası ülkede 50.000'den fazla kişiyi etkilemeyen bir durum (Taruscio et al. 2011), Avrupa Birliği prevalansı 10.000'de 5'ten az olan, yaşamı tehdit eden veya kronik olarak zayıflatıcı koşullar olarak tanımlanmaktadır (European Commission 2019a). Dünya Sağlık Örgütü'ne göre ise, nadir görülen bir hastalık her 10.000 kişiden en fazla 6.5'ini etkileyen bir hastalıktır (Julkowska et al. 2017). Bu ifadelerden de anlaşıldığı üzere, tanımlar arasındaki ortak nokta, hastalığın düşük prevalansıdır.

Nadir hastalıklar dünya genelinde ciddi bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir. Bu hastalıkların araştırılması, tanı konulması ve tedavi edilmesi oldukça zor ve maliyetlidir. Hastalığın erken evrelerinde semptomlar mevcut olmayabilir veya maskelenebilir, yanlış anlaşılabilir veya diğer hastalıklarla karıştırılabilir. Uygun tedavi seçeneklerinin olmaması nedeniyle bu hastalıklar, yıllarca ihmal edildikleri için *sağlık yetimleri* olarak görülmektedirler (Schieppati et al. 2008; Dünder, Karabulut 2010; Taruscio et al. 2011; FDA 2018).

Dünya çapında önemli derecede karşılanmamış bir ihtiyacı temsil eden nadir hastalıklar, tıp topluluğu için de önemli bir zorluk teşkil etmektedir (Schieppati et al. 2008; Hofer et al. 2018). Hangi hastalıkların nadir olarak sınıflandırılacağı sorusunu cevaplandırmak kolay değildir; çünkü bu noktada kategorize edilmesi gereken zor koşulların karmaşık bir mozaığı ile uğraşmaktadır (Stolk et al. 2006). Bu hastalıkların ilk semptomlarının ortaya çıktığı yaşta da önemli derecede bir çeşitlilik söz konusudur. Hastalıkların yarısı doğumda veya çocukluk döneminde ortaya çıkarken, diğer yarısı yetişkinlikte ortaya çıkabilmektedir (Moliner 2010; Taruscio et al. 2011). Yaklaşık %80'i genetik nedenlere bağlı olup, kalan %20'sinin nedeninin çevresel ya da idiyopatik olduğu düşünülmektedir (Dünder, Karabulut 2010).

Tipik olarak kronik, ilerleyici, dejeneratif ve hayatı tehdit edici olan bu hastalıklar, hastaların ve yakınlarının yaşam kalitesini ciddi ölçüde etkilemektedir (European Commission 2011). Çoğunlukla erken ölüm, uzun süreli ve ciddi sakatlık ile ilişkilendirilirler. Bu hastalıkların spesifik klinik ve patogenetik özelliklerinin yanı sıra sosyal hayat ve sağlık üzerindeki etkileri açısından çok sayıda ortak özellikleri de vardır (Taruscio et al. 2011; FDA 2018). Nadir hastalığa sahip hastaların karşılaştıkları ortak sorunlar arasında; sağlık çalışanlarının bu hastalıklara aşina olmamalarından kaynaklanan zor ve geç konulan tanı; halk, tıp öğrencileri ve uygulayıcılar için sınırlı ya da yetersiz bilgi; tek bir hastalığa adanmış sınırlı kaynak nedeniyle araştırma projelerinin azlığı; hastaların az olmasına bağlı olarak klinik çalışmaların oluşturulmasındaki zorluklar; olumsuz pazar koşullarından dolayı tıbbi ürünlerin geliştirilmesine olan zayıf ilgi ve tedavilere sınırlı erişim yer almaktadır (Taruscio et al. 2011).

2.1. Dünya'da ve Türkiye'de Nadir Hastalık Durumu ve Yaşanan Gelişmeler

Her nadir hastalık göreceli olarak küçük bir grubu etkiliyor gibi görünse de, bu hastalıklar aslında toplamda, nüfusun önemli bir bölümünü etkilemektedir (Schieppati et al. 2008; Julkowska et al. 2017). Örneğin; 10.000 kişide 5'ten azını etkileyen herhangi bir hastalığı nadir olarak kabul eden Avrupa Birliği'nde, bugün nüfusun %6-8'ini etkileyen 5.000-8.000 arası farklı nadir hastalık bulunduğu ve nadir hastalıklardan etkilenen toplam insan sayısının 27-36 milyon arasında olduğu tahmin edilmektedir (Avrupa Birliği Resmi Gazetesi 2009; Julkowska et al. 2017; European Commission 2019a). ABD'de ise; bu hastalıklar, toplamda 25 milyon Amerikalıyı etkilemektedir (FDA 2018). Her yıl 250 yeni nadir hastalık keşfedilmesine rağmen, bu hastalıkların sadece 200-300'ü için kabul edilebilir bir tedavi bulunmaktadır (Oral, Özçelikay 2017).

Türkiye'de ise nadir hastalıkların prevalansı hakkında erişilebilir veri eksikliği bulunmasına rağmen (Oral, Özçelikay 2017), bu oranın AB ve ABD'ye nazaran daha düşük olduğu ifade edilmektedir (Kılıç ve diğerleri 2013). Bu nedenle Türkiye'nin nadir hastalık tanımı Miyamoto ve Kakkis (2011)'in *ultra nadir hastalık* tanımına karşılık gelmektedir ki bu da, belirli bir bölgedeki her 100.000 kişi için kabaca 0,1 ila 9 arasında bir prevalansı ifade etmektedir (Kılıç ve diğerleri 2013).

Türkiye’de akraba evlilikleri neticesinde ortaya çıkan nadir hastalık prevalansı daha yüksektir (Dündar, Karabulut 2010). Kuzey Amerika ve Avrupa’da evliliklerin %1’inden azı akraba evliliği iken, Doğu ve Batı Afrika ile Güney Amerika’daki evliliklerin %10’u akraba arasındadır (Saad et al. 2014). Türkiye’de ise Türkiye İstatistik Kurumu (2017)’nin Aile Yapısı Araştırması 2016 yılı sonuçlarına göre; 15 ve üzeri yaşta olup evlilik deneyimi yaşamış bireylerin eşleri ile akraba olup olmadıkları incelendiğinde, bireylerin %23,2’sinin eşi ile akraba olduğu tespit edilmiştir. Dolayısıyla da, Türkiye’de yaklaşık 5-7 milyon kişinin nadir hastalıklardan etkilenmiş olabileceği düşünülmektedir (İlaç Bilincini Geliştirme ve Akılcı İlaç Derneği 2014; Oral, Özçelikay 2017).

Esasında nadir hastalıkların gerçek yükünü tahmin etmek oldukça zordur, çünkü bu hastalıkların çoğu için epidemiyolojik veriler mevcut değildir (Schieppati et al. 2008). Doğru epidemiyolojik verinin yetersiz olmasının temel sebebi, hastalığı uygun bir şekilde sınıflandırma ve kodlamanın olmaması ve nadir durumlardan muzdarip hastalarla ilgili kayıtların yokluğudur (Stolk et al. 2006). Bu hastalıklar için uluslararası bir kodlama sisteminin bulunmaması hastalar ve bu hastalıkları araştıranlar için ortak bilgi bankası eksikliği, hastalıkları önleme ve tedavi etmede ortak bir dil kullanılmamasına neden olmaktadır. Bu da sayısı az olduğu ve tedavileri ülke ekonomisini önemli ölçüde etkilediğinden ikinci plana atılmış bu hastalıklar için ayrı bir sorun teşkil etmektedir (Dündar, Karabulut 2010).

Düşük prevalansları, özgünlükleri ve etkilenen toplam kişi sayısından dolayı nadir hastalıklarda morbidite veya mortaliteyi önlemek ve etkilenen kişilerin yaşam kalitesini ve sosyoekonomik potansiyelini iyileştirmek için özel ve entegre çabalara dayanan küresel bir yaklaşıma ihtiyaç duyulmaktadır (Avrupa Birliği Resmi Gazetesi 2009). Bu nedenle, bu hastalıkların daha sık karşılaşılan hastalıklardan ayrı olarak ele alınması gerekmektedir.

Nadir hastalıklarla ilgili olarak dünya genelinde pek çok çalışma yürütülmektedir. Bunlardan biri, Orphanet veri tabanının oluşturulmasıdır. Orphanet, 1997 yılında Fransa’da oluşturulmuş olup AB Komisyonu tarafından desteklenen bir nadir hastalık veri tabanıdır (İlbaris ve diğerleri 2014). Veri tabanında Nisan 2019 itibarıyla 5.856 hastalık bulunmaktadır (Orphanet 2019). Orphanet, Türkçe de dâhil olmak üzere 6 ayrı dilde hizmet veren ve herkesin kullanımına açık olan bir Avrupa internet portalıdır. Nadir hastalıklar ve yetim ilaçlar üzerine büyük bir “bilgi tabanı” olması yanında, konu ile ilgili uzmanlaşmış hekimler, klinikler, laboratuvarlar, araştırmacılar, hasta dernekleri ve ilaç sektörü üzerine geniş bir “veri tabanı” da içermektedir. Türkiye ise bu organizasyona 2007 yılında katılmıştır. Orphanet-Türkiye’nin işlevi, Türkiye’de nadir hastalıklar ve yetim ilaçlar konusunda genel bilincin artırılmasına katkıda bulunmak ve bu veri tabanının Türkiye’de tanıtılması ve kullanımının yaygınlaştırılmasını sağlamaktır. Orphanet; nadir hastalıklar alanında tanı ve tedavi olanaklarının iyileştirilmesine, bilimsel ve klinik araştırmaların artırılmasına, hastaların yaşam kalitesinin yükseltilmesine ve katılımlarının sağlanmasına, var olan kaynakların geliştirilmesine ve daha verimli kullanılmasına katkıda bulunmayı amaç edinmiştir (Orphanet-Türkiye 2019).

Nadir hastalıklarla ilgili olarak 2011 yılında ise Uluslararası Nadir Hastalıklar Araştırma Konsorsiyumu (The International Rare Diseases Research Consortium-IRDRC) başlatılmıştır. Konsorsiyum; ulusal ve uluslararası devlet ve kar amacı gütmeyen finansman kuruluşlarını, şirketleri (ilaç ve biyoteknoloji işletmeleri dâhil), hasta savunuculuğu organizasyonlarını ve uluslararası işbirliğini teşvik etmek ve dünya çapında nadir hastalık araştırmalarını ilerletmek için bilimsel araştırmacıları birleştirmektedir. Konsorsiyum iki ana hedefle tasarlanmıştır. Bunlar; 2020 yılına kadar en nadir görülen hastalıkların teşhisine ve 200 yeni tedavinin gelişimine katkıda bulunmaktır. 200 yeni tedavi sağlama hedefi -2017 yılının başında- beklenenden üç yıl önce elde edilmiştir. Konsorsiyumun kapsamı küreseldir

ve Afrika, Asya, Avustralya, Kuzey Amerika ve Avrupa'dan gelen paydaşları içermektedir (IRDİRC 2019).

Hükümetlerin yanı sıra toplumların da nadir hastalıklara yönelik farkındalığı son 30 yılda önemli derecede artış göstermiştir. Artan bu farkındalık; hasta savunuculuğu gruplarının büyüklüğünde, sayısında ve etkisindeki belirgin artış, genel olarak nadir hastalıklara ilişkin farkındalığı destekleyen gruplar, internetin hasta gruplarının dünya çapında milyonlarca insana yönelik örgütlenme ve eğitim almalarını ve onlara ulaşmalarını sağlama konusundaki becerisi; medyada nadir hastalıkları olan insanlar, özellikle de ünlüler hakkındaki hikâyelere artan ilgi; hükümetlerin nadir hastalık araştırmalarına ve ilaç geliştirmeye yönelik artan ilgisi ve desteği ve akademik tıp kurumlarının nadir hastalıkları olan hastaları tedavi etmek ve bu hastalıklar hakkında araştırma yapmak için düzenlenen uzman merkezlere destek vermesi gibi toplumdaki birtakım değişikliklerin bir sonucudur (Griggs et al. 2009). Bu kapsamda oluşturulan hasta savunuculuğu organizasyonlarının başında ABD'de 1983 yılında kurulan Nadir Hastalıklar Ulusal Örgütü (National Organisation of Rare Disorders-NORD) ile Avrupa'da 1997 yılında kurulan Avrupa Nadir Hastalıklar Örgütü (European Organization on for Rare Diseases-EURORDIS) gelmektedir (Schieppati et al. 2008).

NORD (2019), nadir hastalıkları olan bireylere ve bu bireylere hizmet eden kuruluşlara adanmış bir örgüttür. Nadir hastalıklar için temel araştırmaları ve yeni tedavileri teşvik etmek için finansal teşvikler de sunmaktadır (Liu et al. 2010). EURORDIS (2019) ise, Avrupa'da nadir görülen bir hastalıkla yaşayan 30 milyon insanın hayatını iyileştirmek için birlikte çalışan 70 ülkeden 851 hasta organizasyonunun eşsiz, kar amacı gütmeyen bir ittifakıdır. Bu kuruluşun koordinasyonu her yıl Şubat ayının son gününde Nadir Hastalık Günü düzenlenmektedir. Nadir Hastalık Günü'nün temel amacı, halk ve karar vericiler arasında nadir görülen hastalıklar ve bunların hasta yaşamı üzerindeki etkileri konusunda farkındalık yaratmaktır (Rare Disease Day 2019).

Türkiye'de ise yakın zamanda 9 farklı Nadir Hastalık Derneği'nin (Albinizm Derneği, Kistik Fibrozis Aile Yardımlaşma Derneği, Mukopolisakkaridoz Lizozomal Depo hastalıkları Derneği, NCL Hastalığı ile Mücadele ve Dayanışma Derneği, PKU Aile Derneği, Pulmoner Hipertansiyon ve Skleroderma Hasta Derneği, Sistinozis hastaları Derneği, SMA Hastalığı ile Mücadele Derneği ve Yüzümle Mutluyum Derneği) bir araya gelmesiyle Nadir Hastalıklar Ağı kurulmuştur. Nadir Hastalıklar Ağı; nadir hastalar ve hasta yakınları tarafından, Türkiye'de ve Dünya'da bilinmeyen nadir yaşamlara dikkat çekmek; sorunlara hep birlikte akılcı, pratik, kalıcı çözümler üretmek ve bu çözümlerin hayata geçirilmesini sağlamak amacı ile oluşturulmuştur (Nadir Hastalıklar Ağı 2019).

III. YETİM İLAÇLAR

Nadir hastalıklar araştırılması, tanı konulması ve tedavi edilmesi oldukça zor ve maliyetli hastalıklardır. Dünya genelinde nadir bir hastalık için semptom başlangıcından kesin tanıya kadar geçen sürenin yaklaşık 4.8 yıl olduğu ve tanı konmadan önce hastaların ortalama 7.3 doktoru ziyaret ettikleri (Shire 2016), Türkiye'de ise doğru tanının ortalama 7 yılda konulabildiği ve yaklaşık 8 uzmanın kontrolünden geçtikten sonra hastalığın tespit edilebildiği belirtilmektedir (Medimagazin 2019).

Nadir hastalık tanısı konulduktan sonra ise hastaların etkin tedavi almasında ilaçlar çok önemli bir paya sahiptir. Nadir görülen bir rahatsızlığın veya hastalığın tedavisinde kullanılan bu farmasötik ürünlere literatürde *yetim ilaç* adı verilmektedir (Orofino et al. 2010; Pomeranz 2019). Yetim ilaçların da nadir hastalıklar gibi tanımları ülkeden ülkeye ve bölgeden bölgeye göre değişkenlik gösterebilmektedir. Örneğin; AB'de yetim ilaç 10.000 kişide prevalansı 5'ten az olan bir yetim hastalığın teşhisi, önlenmesi ve tedavisini

amaçlarken; ABD'de ise 200.000'den az insidansa sahip nadir görülen herhangi bir hastalık için tasarlanmaktadır (Kontoghiorghie et al. 2014).

Bu ilaçların yetim ilaç olarak adlandırılmasının temel nedeni, bu hastalık veya durumlardan çok az sayıda kişinin etkilenmesi ve buna bağlı olarak ilaç şirketlerinin nispeten küçük satış potansiyelleri nedeniyle bu ilaçları geliştirme ve pazarlama konusunda isteksiz olmalarıdır (Stolk et al. 2006; Liu et al. 2010; Moliner 2010). Bu durum nadir hastalıkların neden yetim hastalıklar olarak da adlandırıldığına açıklık getirmektedir. Bu hastalıklar halk sağlığı politikalarının yanı sıra araştırma odağının ve piyasa ilgisinin yetimleridir (Moliner 2010). Bir hastalık nadir olsun veya olmasın, onu tedavi edebilecek bir ilacın keşfi, geliştirilmesi ve klinik açıdan test edilmesi uzun, zorlu ve pahalı bir süreçtir. Bu nedenle ilaç şirketleri, yatırımlarından bir getiri elde edemeyeceğini düşündükleri, nispeten az sayıda insanı etkileyen bir hastalık için bir ürüne yatırım yapmaktan kaçınmaktadır (Haffner 2006). Bu da nadir hastalık tanısı alan hastaların ilaçlara erişimde sıkıntı yaşamalarına neden olmaktadır.

Yetim ilaçlarla ilgili araştırmaların önemli bir kısmı küçük ilaç ve biyoteknoloji şirketleri tarafından yönetilmektedir. Belirli nadir hastalıklara yönelik yetim ilaçlar için yüksek talep olmasına karşın, hedef hasta popülasyonunun az sayıda olmasından dolayı yetim ilaçlar için klinik araştırmalar tasarlamak diğer ilaçlara göre daha zordur. Her ne kadar nadir hastalıklar için yetim ilaç geliştirmeyi başlatmanın maliyeti yaygın hastalıklar ile aynı olsa da; düşük hasta sayıları, yetim ilaçların fiyatının artmasına neden olmaktadır (Koçkaya ve diğerleri 2014). Çünkü nadir bir hastalığa sahip hasta sayısının azlığı, buna bağlı olarak düşük satış hacimleri ve yetim ilaçların klinik gelişimi ile ilişkili risk göz önüne alındığında; bu ilaçların nihai fiyatı, üretim ve klinik gelişime ayrılan kaynakları dengelemek amacıyla genellikle yüksek tutulmaktadır (Orofino et al. 2010). Hasta sayıları ve fiyatlar arasındaki bu ters orantıyla birlikte, birçok yetim ilaç için alternatif bir sağlık teknolojisi de mevcut değildir (Simoens 2011).

Dolayısıyla yetim ilaç gelişimi sürecinde bir darboğaz olduğu aşikârdır. Bu darboğazı yönetmek için, birçok ülke ve bölgede özellikle küçük ve orta ölçekli şirketler için yetim ilaç gelişimini cazip hale getirmek için ekonomik teşvikler sunulmaktadır (Liu et al. 2010, Taruscio et al. 2011). Bu teşviklere rağmen nadir hastalıkların tedavisinde kullanılacak ilaçların araştırılması ve geliştirilmesi; talep eksikliği, patofizyolojik mekanizmalarla ilgili yetersiz bilgi ve klinik deneyler için çok az hastanın olması nedeniyle önemli ilerlemeler gösterememiştir (Liu et al. 2010).

3.1. Dünya'da ve Türkiye'de Yetim İlaçların Durumu ve Yaşanan Gelişmeler

İlaç şirketleri nadir görülen hastalıklar konusunda yeterince araştırma, üretim ve yatırım yapmadıkları için, bazı ülkeler nadir hastalık tanısı konmuş hastalara etkin tedavi sunmak ve bu hastalıkları araştırmayı daha ekonomik hale getirmek için çeşitli yasal ve finansal düzenlemeler oluşturmuşlardır (Drummond et al. 2007; Orofino et al. 2010). Bu konuda ilk yasal düzenlemeyi gerçekleştiren ülke ABD olmuştur. 1983'te yürürlüğe giren "Yetim İlaç Yasası" (Orphan Drug Act) ile ABD, ilaç firmalarını yeni kimyasal varlıkların geliştirilmesi ve pazarlanmasına yatırım yapmaya özendirme amacıyla bir devlet teşviki oluşturmuştur (Liu et al. 2010). Yasa; klinik araştırma masraflarıyla ilgili olarak vergi kredisi, devlet yardım fonu, klinik araştırma yardımı ve pazar onayı alan yetim olarak tayin edilmiş bir ilacın ilk sponsoruna verilen yedi yıllık özel pazarlama süresi dâhil, ilaç araştırmaları ve biyolojik üreticiler için finansal teşvikler sağlamaktadır. 1983'ten bu yana yasa, mevcutta 250'den fazla yetim ilacın geliştirilmesine katkı sağlamıştır (FDA 2018).

ABD'den sonra Japonya 1993 yılında yetim ilaç mevzuatını kabul ederek (Liu et al. 2010), yetim ilaçların geliştirilmesine yönelik düzenlemeler yapan ikinci ülke olmuştur. Tıbbi ürünler Japonya'da, "Farmasötik İşler Kanunu"nun (Pharmaceutical Affairs Law) 77-2. maddesi uyarınca yetim statüsü kazanmaktadır. Sağlık, Çalışma ve Refah Bakanlığı, Farmasötik İşler ve Gıda Sanitasyon Konseyi'nin (Pharmaceutical Affairs and Food Sanitation Council-PAFSC) görüşüne dayanarak yetim ilaçlarla ilgili kararları alan kuruluş konumundadır (O'Connor 2013). Bakanlık, Ocak 2014 itibariyle 327 ürüne yetim ilaç statüsü kazandırmıştır. Bu ilaçlardan 203'ü pazar onayı almıştır (Pacific Bridge Medical 2014).

AB'de ise, yürütme organı Avrupa Komisyonu tarafından yetim ilaçlarla ilgili olarak "Yetim Tıbbi Ürün Yönetmeliği" (Orphan Medicinal Product Regulation) Aralık 1999'da kabul edilmiştir. Bu yönetmelik; Avrupa'da nadir görülen hastalıkların teşhisi, önlenmesi veya tedavisi için yeni tedavilerin geliştirilmesini teşvik etmenin anahtarı olmuştur (Liu et al. 2010; Hofer et al. 2018). Yönetmelik Avrupa'da nadir hastalığı, toplumda 10.000 kişide 5'ten fazla olmayan bir prevalansa sahip hastalık olarak tanımlamakta ve ayrıca, nadir hastalıklar için ilaç geliştirmeyi teşvik eden düzenleyici ve finansal teşvikleri de özetlemektedir. Bu teşvikler arasında; toplam ya da kısmi ücret indirimlerinin yanı sıra benzer ürünlerden gelen rekabete karşı 10 yıllık pazarlama münhasırlığının korunması yer almaktadır (Moliner 2010; Hofer et al. 2018). Bu mevzuat ortak pazarın tamamında uygulanmakta ve tüm üye ülkeler için geçerli olmaktadır. AB ülkelerinde, Avrupa İlaç Kurumu (European Medicines Evaluation Agency-EMA) altındaki Yetim Tıbbi Ürün Komitesi (The Committee on Orphan Medical Products-COMP) yetim ilaç başvurularını değerlendirmekte ve Avrupa Komisyonu'na karar almada yardımcı olmaktadır (Liu et al. 2010; Moliner 2010). Bugüne kadar, Avrupa Komisyonu tarafından 165 yetim ilaç onaylanmıştır (European Commission 2019b).

Detiçek ve arkadaşları (2018) tarafından 22 Avrupa Birliği ülkesinin dahil edilmesiyle yürütülen bir araştırmada; Almanya, Birleşik Krallık ve İsveç en fazla yetim ilaca sahip AB ülkesi olarak bulunurken; Romanya, Yunanistan ve İrlanda ise en düşük sayıda yetim ilaca sahip AB ülkesi olarak bulunmuştur. Ortadoğu ve Kuzey Afrika Bölgesi'nde yer alan 5 ülkenin (Lübnan, Fas, Suudi Arabistan, Türkiye ve Birleşik Arap Emirlikleri) dahil edildiği bir çalışmada ise; Birleşik Arap Emirlikleri'nin en yüksek, Fas'ın ise en düşük sayıda yetim ilaca sahip ülke olduğu tespit edilmiştir (Archour et al. 2018).

Dünya geneline bakıldığında ise yapılan projeksiyonlara göre, 2024 yılında yetim ilaç satışlarının 242 Milyar \$ olacağı ve yetim ilaçların reçeteli ilaç satışlarının %20,3'ünü oluşturacağı öngörülmektedir (Tablo 1). Yetim ilaç pazarı büyüme oranının ise, genel reçeteli ilaç pazarının yaklaşık iki katı olacağı tahmin edilmektedir (Pomeranz 2019). Bu tahminler doğrultusunda yetim ilaç geliştirmenin yakın gelecekte oldukça karlı bir endüstri haline geleceği ifade edilebilir.

Tablo 1. Dünya Genelinde Yetim ve Reçeteli İlaç Satışları (2010-2024)

Yıl	Dünya Genelindeki Satışlar (Milyar \$)							
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Yetim ilaç satışları	72	80	84	91	96	100	109	118
Yıllık büyüme		+%10,4	+%5,5	+%7,9	+%6,4	+%3,7	+%8,6	+%8,3
Reçeteli satışların yüzdesi olarak yetim ilaç satışları	%10,5	%10,8	%11,6	%12,4	%12,8	%13,4	%14,1	%14,9
Yetim olmayan ilaç satışları	617	655	637	640	659	647	663	671
Yıllık büyüme		+%6,2	-%2,6	+%0,4	+%3,0	-%1,7	+%2,4	+%1,2
Yıl	Dünya Genelindeki Satışlar (Milyar \$)							
	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	
Yetim ilaç satışları	131	136	150	169	192	217	242	
Yıllık büyüme	+%11,1	+%4,1	+%10,4	+%12,9	+%13,6	+%13,0	+%11,5	
Reçeteli satışların yüzdesi olarak yetim ilaç satışları	%15,8	%16,0	%16,7	%17,6	%18,6	%19,6	%20,3	
Yetim olmayan ilaç satışları	697	712	748	792	843	894	954	
Yıllık büyüme	+%3,8	+%2,2	+%5,0	+%6,0	+%6,3	+%6,1	+%6,8	

Kaynak: Pomeranz (2019)

Yapılan projeksiyonlara göre ayrıca, Celgene'nin 2024 yılı için 13.7 Milyar \$'lık satışla yetim ilaç pazarında lider şirket olacağı ve ilk beş şirketin yetim ilaçlardan elde edeceği gelirin 2024 yılında 60 milyar \$'ı aşacağı ve toplam yetim ilaç pazarının %26'sını oluşturacağı tahmin edilmektedir (Pomeranz 2019) (Tablo 2).

Türkiye'de ise mevcut durumda yürürlükte olan ulusal bir yetim ilaç mevzuatı bulunmamaktadır (Koçkaya ve diğerleri 2014; T. C. Bilim, Sanayi ve Teknoloji Bakanlığı Sanayi Genel Müdürlüğü 2015; Şahin, Çobanoğlu 2017). Yapılan mevzuat incelemeleri sonucunda, Türkiye'de yetim ilaç tanımına 22 Eylül 2007 tarih ve 26651 sayılı Resmi Gazete'de yürürlüğe giren "Beşeri İlaçların Fiyatlandırılması Hakkında Tebliğ"de (md.2 gg bendi) rastlanılmaktadır. Bu tanımda yetim ilaçlar; "bir ülkede 100.000'den daha az insanı etkileyecek bir görülme sıklığı gösteren tam olarak tanımlanmış hastalıklarda kullanılan ilaçlar" şeklinde ifade edilmiştir. Daha sonra, 23 Aralık 2008 tarih ve 27089 sayılı Resmi Gazete'de yayınlanan "Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik"te (md.4 z bendi) de bir yetim ilaç tanımına yer verilmiştir. Bu yönetmeliğe göre yetim ilaç, "nadir hastalık veya nadir görülen durumlarda kullanılan ilaçların tümü"nü ifade etmektedir. Ancak bu yönetmelik 13 Nisan 2013 tarih ve 28617 sayılı Resmi Gazete'de yayınlanan "Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik" ile yürürlükten kaldırılmış ve yeni yönetmelikte yetim ilaç tanımına yer verilmemiştir.

Türkiye'de 2008 yılında ise Araştırmacı İlaç Firmaları Derneği bünyesinde 39 üyenin 25'inin katılımıyla Yetim İlaçlar Çalıştırma ve Değerlendirme Grubu kurulmuştur (İlaç Bilincini Geliştirme ve Akılcı İlaç Derneği 2014). 2011 yılında Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından Ulusal Yetim İlaç Kılavuz Taslağı hazırlanmış ve sektör temsilcileriyle paylaşılarak öneriler alınmıştır (Şahin, Çobanoğlu 2017). Eylül 2014'te, İlaç Bilincini Geliştirme ve Akılcı İlaç Derneği tarafından düzenlenen "Nadir Hastalıklar ve Yetim İlaç Sempozyumu ve Yetim İlaç Yönetmelik Çalıştayı"nda Sağlık Bakanlığı hazırlanan kılavuz taslağını saha görüşüne sunmuştur.

Tablo 2. Dünya Genelinde İlk 20 Şirkete İlişkin Yetim İlaç Satışları ve Pazar Payları (2018-2024)

Sıra	Şirket	Dünya Genelinde Yetim İlaç Satışları (Milyar \$)		Dünya Genelinde Pazar Payı	
		2018	2024	2018	2024
1.	Celgene	12,6	13,7	%9,6	%5,6
2.	Johnson & Johnson	8,4	12,7	%6,4	%5,2
3.	Roche	10,3	12,7	%7,9	%5,2
4.	Novartis	10,2	12,7	%7,8	%5,2
5.	Takeda	3,8	11,7	%2,9	%4,8
6.	AbbVie	3,7	10,1	%2,9	%4,2
7.	Sanofi	5,3	7,8	%4,0	%3,2
8.	Vertex Pharmaceuticals	3,0	7,8	%2,3	%3,2
9.	Alexion Pharmaceuticals	4,1	7,2	%3,2	%3,0
10.	Pfizer	4,5	6,8	%3,4	%2,8
11.	Amgen	7,6	6,1	%5,8	%2,5
12.	Jiangsu Hengrui Medicine	0,0	5,3	%0,0	%2,2
13.	AstraZeneca	0,8	4,1	%0,6	%1,7
14.	BioMarin Pharmaceuticals	1,3	3,8	%1,0	%1,6
15.	Biogen	3,7	3,0	%2,9	%1,2
16.	Incyte	1,5	3,0	%1,1	%1,2
17.	Bristol-Myers Squibb	3,8	2,9	%2,9	%1,2
18.	Eisai	0,9	2,8	%0,7	%1,2
19.	CSL	1,9	2,7	%1,4	%1,1
20.	Syros Pharmaceuticals	3,1	2,7	%2,4	%1,1
Toplam İlk 20		90,4	139,5	%69,2	%57,5
Diğerleri		40,2	103,0	%30,8	%42,5
Toplam		130,6	242,5	%100	%100

Kaynak: Pomeranz (2019)

Türkiye İlaç Sektörü Strateji Belgesi ve Eylem Planı 2015-2018’de ise; 2018 sonu itibariyle, “Ülkemizde nadir hastalıklar konusunda detaylı bir mevcut durum ve ihtiyaç analizi yapılması ve tespit edilen sonuçlar doğrultusunda yetim ilaç politikasının oluşturulması” hedeflenmiştir. Bu kapsamda “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 sisteminin iletişiminin sağlanması ve nadir hastalıklarda kullanılacak ilaçların ülkemizde geliştirilmesi ve üretilmesi için özel politikalar geliştirilmesi” amaçlanmıştır (T.C. Bilim, Sanayi ve Teknoloji Bakanlığı Sanayi Genel Müdürlüğü 2015).

Koçkaya ve diğerleri (2014)’nin yapmış olduğu bir araştırmaya göre, Avrupa İlaç Kurumu’nun nadir hastalıklar için sınıflandırdığı 60’tan fazla yetim ilacın 50 tanesinin son yıllarda Türkiye pazarına girdiği ve bunların yarısının ruhsatlı olduğu belirtilmektedir. Geriye kalan ilaçların ise Türk Eczacılar Birliği tarafından temin edildiği ifade edilmektedir. 2008-2010 yılları arasında; Türkiye yetim ilaç pazar değeri %40 oranında artarken, toplam yetim ilaç tüketiminin %82 oranında yükseldiği ileri sürülmektedir. Şentürk ve diğerleri (2016) tarafından yapılan bir diğer çalışmada ise, Avrupa İlaç Kurumu tarafından yetim ilaç

olarak sınıflandırılan 86 ilacın 45'inin Türkiye pazarında SGK tarafından geri ödendiği bulunmuştur. Araştırmada ayrıca; 2015 yılında yetim ilaçlara ilişkin toplam harcamanın 664.203.185 TL olarak gerçekleştiği tespit edilmiştir.

IV. SONUÇ VE ÖNERİLER

Dünya genelinde tıp ve teknoloji alanında yaşanan gelişmeler, yürütülen halk sağlığı ve ilaç politikaları ve hasta savunuculuğu organizasyonlarının sayı ve etkisinde meydana gelen artışlarla birlikte bazı nadir hastalıkların önlenmesi, teşhis ve tedavisine ilişkin önemli ilerlemeler kaydedilmiş olmasına karşın, bugün nadir hastalıkların sadece %5'i için bir tedavi seçeneği bulunduğu bilinmektedir (Global Genes 2019). Bu durum nadir hastalıklarla ilgili olarak önemli derecede karşılanmamış bir ihtiyacın olduğunu göstermektedir. Bu nedenle bu konuda yürütülecek araştırma ve geliştirme faaliyetlerine ve bu faaliyetlerin desteklenmesine daha fazla gereksinim duyulduğu açıktır. Bu faaliyetlere yön verebilmek için ulusal ve uluslararası düzeyde nadir hastalıkların epidemiyolojisi hakkında güvenilir verilerin oluşturulması gerekmektedir. Epidemiyolojik verilerin oluşturulması noktasında uygun bir sınıflandırma ve kodlama sisteminin varlığı büyük önem taşımaktadır. Yıllardır kullanılan sınıflandırma sistemi ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems-10)'da yer alan nadir hastalık sayısında ICD-11'e geçilmesiyle birlikte önemli artışlar yaşanacağı (Sarıkaya, Çayırtepe 2018) ve böylece bu sorunun çözümüne de katkı sağlanacağı düşünülmektedir.

Düşük prevelansları, sağlık çalışanlarının bilgi ve deneyimlerinin yetersizliği, sınırlı kaynaklar nedeniyle araştırma projelerinin oluşturulmasındaki zorluk ve pazar koşullarından dolayı bu hastalıklara yönelik tıbbi ürünlerin geliştirilmesine olan zayıf ilgi de göz önüne alındığında nadir hastalıkların hem araştırmacılar hem sağlık kuruluşları hem de sağlık sistemleri için büyük bir zorluk teşkil ettiği söylenebilir. Birkaç sağlık çalışanı, sağlık kuruluşu ya da ilaç şirketinin araştırmalar yürütmesi bu hastalıklarla başa çıkmada yeterli gözükmemektedir. Bu noktada hükümetler başta olmak üzere; hastalar ve aileleri, hasta dernekleri, sağlık ve ilaç sektörü profesyonelleri, sağlık alanındaki politikacı ve karar vericiler gibi paydaşlar arasında ulusal ve uluslararası düzeyde bir işbirliğine ihtiyaç duyulmaktadır. Çünkü yıllarca ihmal edilmiş bu hastalıklara sahip hastalar da, daha yaygın hastalıkları olan hastalar kadar kaliteli, güvenli ve etkin ilaç ve tedavilere erişim hakkına sahiptir.

Türkiye'de atılan önemli adımlara rağmen, mevcut durumda, nadir hastalıkların tedavisinde kullanılan yetim ilaçlarla ilgili olarak resmi bir mevzuat bulunmaması bu konuda önemli bir eksikliklerdir. Söz konusu mevzuat, diğer ülke örneklerinden de görüldüğü üzere biyoteknoloji ve ilaç firmalarının bu konuda araştırma ve geliştirme faaliyetleri yürütebilmeleri açısından teşviki için oldukça önemli bir yere sahiptir. Dolayısıyla bu konuda yürütülen çalışmalara öncelik verilmesi ve bu çalışmaların hızlandırılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Archour L., Hanna E., Chachoua L., Dabbous M. and Toumi M. (2018) Orphan Drugs Prices Comparison in Middle East North Africa (MENA) Region. **Value in Health** 21: S445-S446.
2. Avrupa Birliği Resmi Gazetesi. (2009) **Council Recommendation of 8 June 2009 on an Action in the Field of Rare Diseases**. C 151/7, Luxemburg.
3. Detiček A., Locatelli I. and Kos M. (2018) Patient Access to Medicines for Rare Diseases in European Countries. **Value in Health** 21(5): 553-560.
4. Drummond M.F., Wilson D.A., Kanavos P., Ubel P. and Rovira J. (2007) Assessing the Economic Challenges Posed by Orphan Drugs. **International Journal of Technology Assessment in Health Care** 23(1): 36-42.
5. DüNDAR M. ve KARABULUT S.Y. (2010) Türkiye'de Nadir Hastalıklar ve Yetim İlaçlar: Medikal ve Sosyal Problemler. **Erciyes Tıp Dergisi** 32(3): 195-200.
6. European Commission. (2011) **European Awareness of Rare Diseases Report**. Special Eurobarometer 361, Belgium.
7. European Commission. (2019a) **Rare Diseases**. https://ec.europa.eu/health/non_communicable_diseases/rare_diseases_en Erişim Tarihi: 01.05.2019.
8. European Commission. (2019b) **Orphan Medicinal Products**. https://ec.europa.eu/health/human-use/orphan-medicines_en Erişim Tarihi: 01.05.2019.
9. EURORDIS. (2019) **Rare Diseases Europe**. <https://www.eurordis.org/> Erişim Tarihi: 05.06.2019.
10. FDA (U.S. Food & Drug Administration). (2018) **Orphan Products: Hope for People With Rare Diseases**. <https://www.fda.gov/drugs/drug-information-consumers/orphanproducts-hope-people-rare-diseases> Erişim Tarihi: 06.05.2019.
11. Global Genes. (2019) **Rare Facts**. <https://globalgenes.org/rare-facts/> Erişim Tarihi: 06.05.2019.
12. Griggs R.C., Batshaw M., Dunkle M., Gopal-Srivastava R., Kaye E., Krischer J., Nguyen T., Paulus K. and Merkel P.A. (2009) Clinical Research for Rare Disease: Opportunities, Challenges, and Solutions. **Molecular Genetics and Metabolism** 96(1): 20-26.
13. Haffner M.E. (2006) Adopting Orphan Drugs—Two Dozen Years of Treating Rare Diseases. **New England Journal of Medicine** 354(5): 445-447.
14. Hofer M.P., Hedman H., Mavris M., Koenig F., Vetter T., Posch M., Vamvakas S., Regnstorm J. and Aarum S. (2018) Marketing Authorisation of Orphan Medicines in Europe from 2000 to 2013. **Drug Discovery Today** 23(2): 424-433.
15. IRDiRC. (2019) **International Rare Diseases Research Consortium**. <http://www.irdirc.org/about-us/> Erişim Tarihi: 06.05.2019.

16. İlaç Bilincini Geliştirme ve Akılcı İlaç Derneği. (2014) **Nadir Hastalıklar ve Yetim İlaç Sempozyumu ve Yetim İlaç Yönetmelik Çalıştayı Toplantı**. Belek, Antalya.
17. İlbars H., Irmak D.K. and Akan H. (2014) Orphan Drugs: R&D Challenges with Updates from Turkey and Middle East Countries. **Journal for Clinical Studies** 6(2): 58-63.
18. Julkowska D., Austin C.P., Cutillo C.M., Gancberg D., Hager C., Halftermeyer J., Jonker A.H., Lau L.P.L., Norstedt I., Rath A., Schuster R., Simelyte E. and van Weely S. (2017) The Importance of International Collaboration for Rare Diseases Research: A European Perspective. **Gene Therapy** 24(9): 562-571.
19. Kılıç P., Koçkaya G., Yemşen Ö., Tan C., Öztunca F.H., Aksungur P. and Kerman S. (2013) Orphan Drug Regulations in Turkey. **Journal of Pharmaceutical Health Services Research** 4(3): 151-153.
20. Koçkaya G., Wertheimer A. I., Kilic P., Tanyeri P., Vural İ.M., Akbulat A., Artıran G. and Kerman S. (2014) An Overview of the Orphan Medicines Market in Turkey. **Value in Health Regional Issues** 4: 47-52.
21. Kontoghiorghe C.N., Andreou N., Constantinou K. and Kontoghiorghes G.J. (2014) World Health Dilemmas: Orphan and Rare Diseases, Orphan Drugs and Orphan Patients. **World Journal of Methodology** 4(3): 163-188.
22. Liu B.C., He L., He G. and He Y. (2010) A Cross-National Comparative Study of Orphan Drug Policies in the United States, the European Union, and Japan: Towards a Made-in-China Orphan Drug Policy. **Journal of Public Health Policy** 31(4): 407-421.
23. Medimagazin. (2019) **Nadir Hastalıklar Gününde Türkiye Profili: Yaklaşık 7 Milyon Kişi**. <https://www.medimagazin.com.tr/> Erişim Tarihi: 06.05.2019.
24. Miyamoto B. E. and Kakkis E. D. (2011) The Potential Investment Impact of Improved Access to Accelerated Approval on the Development of Treatments for Low Prevalence Rare Diseases. **Orphanet Journal of Rare Diseases** 6(49): 1-13.
25. Moliner A.M. (2010) Creating a European Union Framework for Actions in the Field of Rare Diseases. M. P. de la Paz and S. C. Groft (eds.). **Rare Diseases Epidemiology: Advances in Experimental Medicine and Biology**. Springer Science+Business Media, USA.
26. Nadir Hastalıklar Ağı. (2019) <http://www.nadirhastaliklaragi.org.tr/> Erişim Tarihi: 06.05.2019.
27. NORD. (2019) **National Organization for Rare Diseases**. <https://rarediseases.org/about/> Erişim Tarihi: 06.05.2019.
28. O'Connor D.J. (2013) Orphan Drug Designation–Europe, the USA and Japan. **Expert Opinion on Orphan Drugs** 1(4): 255-259.
29. Oral M. and Özçelikay G. (2017) Ethical Overview of Pharmaceutical Industry Policies in Turkey from Various Perspectives. **Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences** 14(3): 264-273.

30. Orofino J., Soto J., Casado M.A. and Oyagüez I. (2010) Global Spending on Orphan Drugs in France, Germany, the UK, Italy and Spain During 2007. **Applied Health Economics and Health Policy** 8(5): 301-315.
31. Orphanet. (2019) **The Portal for Rare Diseases and Orphan Drugs.** <https://www.orpha.net/> Erişim Tarihi: 06.05.2019.
32. Orphanet-Türkiye. (2019) **Orphanet-Türkiye Hakkında.** <http://www.orpha.net/national/TR-TR/> Erişim Tarihi: 06.05.2019.
33. Pacific Bridge Medical. (2014) **Orphan Drugs in Asia 2014: Guidelines and Regulatory Requirements to Help Orphan Drug Products Enter the Asian Market.** Pacific Bridge Medical, United States.
34. Pomeranz K. (2019) **Orphan Drug Report 2019.** EvaluatePharma, 6th edition, United Kingdom.
35. Rare Disease Day. (2019) **About Rare Disease Day.** <https://www.rarediseaseday.org/article/about-rare-disease-day> Erişim Tarihi: 06.05.2019.
36. Richter T., Nestler-Parr S., Babela R., Khan Z.M., Tesoro T., Molsen E. and Hughes D. A. (2015) Rare Disease Terminology and Definitions—A Systematic Global Review: Report of the ISPOR Rare Disease Special Interest Group. **Value in Health** 18(6): 906-914.
37. Saad H. A., Elbedour S., Hallaq E., Merrick J. and Tenenbaum, A. (2014) Consanguineous Marriage and Intellectual and Developmental Disabilities among Arab Bedouins Children of the Negev Region in Southern Israel: A Pilot Study. **Frontiers in Public Health** 2(3): 1-3.
38. Sarıkaya E. ve Çayırtepe Z. (2018) Nadir Hastalıklarda Kodlama. E. Sarıkaya (Ed.). **Türkiye Anne Çocuk ve Ergen Sağlığı Enstitüsü Nadir Hastalıklar Kayıt Sistemleri Çalıştay Raporu.** Ankara.
39. Schieppati A., Henter J.I., Daina E. and Aperia A. (2008) Why Rare Diseases are an Important Medical and Social Issue. **The Lancet** 371: 2039-2041.
40. Shire. (2016) **The Global Challenge of Rare Disease Diagnosis: The Benefits of an Improved Diagnosis Journey for Patients.** <https://www.shire.com/-/media/shire/shireglobal/shirecom/pdf/patient/shire-diagnosis-initiative-pag-leaflet.pdf> Erişim Tarihi: 06.05.2019.
41. Simoens S. (2011) Pricing and Reimbursement of Orphan Drugs: The Need for More Transparency. **Orphanet Journal of Rare Diseases** 6(42): 1-8.
42. Stolk P., Willemen M.J. and Leufkens H.G. (2006) Rare Essentials: Drugs for Rare Diseases as Essential Medicines. **Bulletin of the World Health Organization** 84: 745-751.
43. Şahin N.Ö. ve Çobanoğlu E. (2017) Biyoteknolojik Yetim İlaçlar. **3. Uluslararası İlaç ve Eczacılık Kongresi, İstanbul.**

44. Şentürk A., Demir O., Tatar M., Uğurlu M., Sıvacı C., Biter E., Küçük I., Çankaya M. and Çolak E. (2016) Orphan Drug Market Analysis in Turkey. **Value in Health** 19: A347-A766.
45. T. C. Bilim, Sanayi ve Teknoloji Bakanlığı Sanayi Genel Müdürlüğü. (2015) **Türkiye İlaç Sektörü Strateji Belgesi ve Eylem Planı 2015-2018**, Ankara.
46. Taruscio D., Capozzoli F. and Frank C. (2011) Rare Diseases and Orphan Drugs. **Annali Dell'istituto Superiore Di Sanita** 47: 83-93.
47. Türkiye İstatistik Kurumu. (2017) **Haber Bülteni: İstatistiklerle Aile**, 2016. <http://www.tuik.gov.tr/> Erişim Tarihi: 06.05.2019.

