

# Öksüz İlaçlar ve Öksüz İlaçların Yeni İlaç Geliştirilmesindeki Yeri

## *Orphan Drugs and The Role of Orphan Drugs In Novel Drug Development*

Özden TARI<sup>1</sup>,  
ORCID: 0000-0001-9280-6594  
Adem AKKAL<sup>2</sup>,  
ORCID: 0000-0003-4473-6629

<sup>1</sup> Cukurova University Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Chemistry, Adana, Turkey

<sup>2</sup> Cukurova University Faculty of Pharmacy, Adana, Turkey

### Corresponding author:

Özden TARI  
Cukurova University Faculty of Pharmacy,  
Department of Pharmaceutical Chemistry,  
Adana, Turkey  
E-mail: otari@cu.edu.tr, ozdentari@hotmail.com  
Tel: +90 546 262 95 84

Received date : 05.10.2022  
Accepted date : 25.12.2022

DOI: 10.52794/hujpharm.1184841

### ÖZET

Son yıllarda yeni ilaç geliştirme çalışmaları kapsamında yapılan araştırmalarda, öksüz ilaçların çok önemli bir yerinin olduğu görülmektedir. Öksüz ilaçların geliştirilmesiyle, nadir hastalıkların tedavisinde kullanılacak yararlı yeni ilaçların elde edilmesi mümkün olabileceği gibi, etkinliği kanıtlanmış bu ilaçların, henüz tedavisi mümkün olmayan pek çok hastalığın tedavisi için de öncü olması beklenmektedir. Bu çalışmada, öksüz ilaçların, mevcut durumuna ilişkin araştırma ve değerlendirme yapılması amaçlanmıştır. Çalışma kapsamında yapılan literatür taramaları sonucunda, öksüz ilaçlar hakkında yaşanan son gelişmeler ve bu ilaçlarla ilgili araştırma-geliştirme çalışmalarının artmasını sağlayan yasa ve programlar detaylı olarak sunulmuştur. Öksüz ilaçlarla ilgili sunulan sayısal veriler, bu ilaçların yeni ilaç geliştirilmesindeki yerinin önemini göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Öksüz İlaç, Öksüz İlaç Yasası, İlaç Geliştirme

### ABSTRACT

It has recently been observed that orphan drugs have a very important place in the researches carried out within the scope of new drug development studies. With the development of orphan drugs, it will be possible to obtain useful new drugs to be used in the treatment of rare diseases, and these drugs with proven effectiveness are expected to lead to the treatment of many diseases that are not yet curable. In this review study, it is aimed to research and evaluate the current status of orphan drugs. As a result of the literature review carried out within the scope of the study, the laws, and programs that encouraged research and development studies and the latest developments about orphan drugs are presented in detail. The numerical data presented on orphan drugs show the importance of these drugs in the development of new drugs.

**Keywords:** Orphan Drug, Orphan Drug Act, Drug Development

## 1. Giriş

Düşük prevalansa sahip olduğu için ‘nadir hastalık’ olarak tanımlanan hastalıklar, genellikle genetik, kronik ve karmaşık olabilmektedir [1-4]. Nadir hastalık tanımları ülkelere göre değişmekte, Amerika Birleşik Devletleri’nde (ABD) 200.000’den, Japonya’da 50.000’den, Avrupa Birliği’nde (AB) 10.000’den, Avustralya’da ise 2000’den az kişiyi etkileyen hastalıkları kapsadığı bildirilmektedir [1-3, 5]. Türkiye’de ise, Dünya Sağlık Örgütü’nün (WHO) yayımladığı rapora göre her 10.000 kişiden 5’ini etkileyen hastalıklar ‘nadir hastalık’ olarak tanımlanmaktadır [2]. Ayrıca, zaman ve coğrafyaya göre farklılık gösterdiği için, bir ülkede nadir olarak görülen bir hastalık başka bir ülkede daha yaygın olarak görülebilmektedir [6]. Nadir hastalıkların görüldüğü ülkelerdeki epidemiyolojik farklılıklardan dolayı bu hastalıkların tanı, tedavi ve takibi farklı yaklaşımlar gerektirmekte [1], tanı ve tedavisi zor ve maliyetli olabilmektedir [7].

Nadir hastalıkların tanısında ve tedavisinde kullanılan farmasötik ürünler ise, ‘öksüz ilaç’ olarak adlandırılmaktadır [8]. Öksüz ilaçlar genel bir ifade ile, “nadiren görülen ve düşük prevalansa sahip bir hastalık veya durumu, teşhis ve tedavi etmek amaçlı kullanılan, fakat ilaç şirketleri tarafından ekonomik sebeplerden dolayı geliştirilememiş etkin ilaçlar” olarak tanımlanmaktadır [9]. Düşük prevalansa sahip hastalıklarda kullanıldıkları için ilaç şirketleri, bu ilaçların hem geliştirilmesinde, hem de üretiminde çeşitli sıkıntılar nedeniyle genellikle çekimser kalmaktadır. Klinik çalışmaların yapılabileceği popülasyondaki hasta sayısı oldukça düşük olmakla birlikte, bu ilaçların araştırılması ve geliştirilmesinin maliyeti de göz önüne alındığından üretimleri de kısıtlı olmaktadır [7]. Öksüz ilaç geliştirilmesindeki bu ekonomik sorunların önüne geçmek ve çalışmaların ilerlemesini desteklemek amacıyla, birçok ülke ve bölgede, teşvikler içeren yasaların yürürlüğe girdiği görülmektedir [8, 10].

Öksüz ilaçlara, bu statünün verilmesi için, ülke ve kurumların yine farklı kriterleri mevcuttur. Bu kriterleri içeren yasal düzenlemeler, farklı ülkelerde hazırlanan ‘Öksüz İlaç Yasa ve Yönetmelikleri’ ile belirlenmiş ve araştırma aşamasındaki bir etkin maddeye öksüz ilaç statüsü verilir verilmemesi durumu, bu yasalara bağlanmıştır. İlaç şirketleri de, bu yasa ve yönetmelikler doğrultusunda öksüz ilaç geliştirme çalışmalarına devam etmektedir [11].

Dünya geneline bakıldığında, yakın zamana kadar onaylanan tüm yeni etkin moleküllerin (NME) dörtte birinin öksüz ilaçlardan oluştuğu görülmektedir [12]. Yeni geliştirilen ilaçlar içerisinde hızla artan öksüz ilaç oranı, yeni ilaç geliştirilmesinde öksüz ilaçların çok önemli bir yerinin olduğunu göstermektedir. Ayrıca, günümüzde nadir olarak tanımlanan herhangi bir hastalığın ileride yaygın bir hastalık olarak karşımıza çıkması olasılığı da bulunmaktadır. Bu durumda, öksüz ilaç olarak nitelendirilen ilaçlara olan ihtiyacın artması da kaçınılmaz olacaktır.

## 2. Öksüz İlaç Kavramı

Nadir hastalıklar gibi öksüz ilaçların da, ülkeler ya da kurumlar arasında farklı tanımlamaları olduğu bilinmektedir. Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Kurumu (FDA), 200.000’den az bireyi etkileyen nadir hastalık veya durumun tedavi edilmesi, önlenmesi veya teşhisi için tasarlanmış olan tıbbi ürünleri öksüz ilaç olarak tanımlarken, Avrupa Birliği Avrupa İlaç Ajansı (EMA), 10.000’den az bireyi etkileyen, hayati tehdiye neden olan kronik ve ciddi bir durumun teşhisi, önlenmesi veya tedavisinde kullanılan farmasötik ilaçları ‘öksüz’ olarak tanımlamaktadır [13]. Avustralya da ise öksüz ilaç tanımı, kendi nüfusunda 2000 hasta/denek veya daha az prevalansı olan hastalıkları tedavi etmeyi amaçlayan ilaçlar için kullanılmaktadır [14]. Japonya İlaç ve Tıbbi Cihazlar Kurumu da öksüz ilacı tanımlarken; Japonya’da 50.000’den az hastada kullanılacak olması ve ilacın kullanıldığı iddia edilen hastalığın başka ilaçlarla tedavi edilememesi veya mevcut diğer ilaçlarla karşılaştırıldığında, ilacın etkinliğinin ve beklenen güvenliğinin çok daha yüksek olması şartlarını getirmektedir [15].

Genel olarak bakıldığında, bir ilacın öksüz ilaç statüsü alabilmesi için aslında ekonomik ve epidemiyolojik kriterleri karşılaması beklenmektedir. AR-GE ve üretim maliyetinin, satış geliriyle geri kazanılmasının pek mümkün olmadığı durumlar ekonomik kriter olarak, ürünün nadir bir hastalığı tedavi etmek için geliştirilmesi ise epidemiyolojik kriter olarak değerlendirilmektedir [16].

## 3. Öksüz İlaç Yasaları

Son 40 yıl içerisinde öksüz ilaçların geliştirilmesi ve üretilmesinin teşviki için pek çok yasal düzenleme yapıldığı ve bunun sonucunda da, yeni geliştiri-

rilen ilaçlar içerisindeki oranlarının giderek arttığı görülmektedir. Öksüz ilaç kavramının doğması da aslında yine bir yasal düzenlemeye dayanmaktadır. Hamilelik sırasında kadınların talidomid adlı ilacı kullanması sonucu doğum anomalilerinin görülmesi nedeniyle, 1962 yılında ABD’de İlaç Yasası üzerinde, ‘Kefauver-Harris Değişikliği’ veya ‘İlaç Etkinliği Değişikliği’ olarak bilinen düzenlemeler yapılmıştır. Bu değişikliğin firmalara, etkinlik şartı ile birlikte, ilaçların tamamen zararsız olduklarını göstermelerini de zorunlu kılması nedeniyle, ilaç geliştirme maliyetleri önemli ölçüde artmıştır. Bu düzenleme sonrası ilaç endüstrisi, kazançlarını maksimum seviyeye çıkarmak üzere büyük hasta popülasyonlarına yönelmiş ve daha küçük popülasyonlarda görülen nadir hastalık grupları ise ‘öksüz’ kalmıştır [17]. Çeşitli kurum ve kuruluşlar, nadir hastalılara sahip kişilerin sıkıntılarını gündeme getirerek, 1970’lerde kamuoyu bilincini oluşturmuştur [18].

Yaşanan ilaç sıkıntılarının giderilebilmesi için, ilk olarak 1983 yılında, nadir hastalıkların araştırılması ve tedavisinde farmasötik ajanların geliştirilmesini teşvik eden Öksüz İlaç Yasası (ODA) ortaya konulmuştur [19]. ODA, ABD’de 200.000’den az insanı etkileyen nadir hastalıklara veya durumlara karşı ilaç araştırılması ve geliştirilmesi için şirketlere finansal fon sağlamıştır. ODA’dan önce, ilaç şirketleri ekonomik kaygılardan dolayı, nadir hastalıkların tedavisi için ilaç geliştirilmesine çok fazla yatırım yapmazken, ODA sonrası, ilaç şirketleri için öksüz ilaç üretimi ve geliştirilmesi oldukça ilgi görmüş ve çalışmalar hız kazanmıştır. 1983 yılı öncesi son on yılın verilerine bakıldığında, nadir hastalıklar için FDA’nın sadece 10 ilacı onayladığı, ODA’nın yürürlüğe girmesi ile birlikte 1983 yılından günümüze kadar, 1000’in üzerinde yeni öksüz ilaç ve biyolojik ürünün FDA tarafından onaylandığı görülmektedir. Onaylanan bu ilaçlar nadir görülen hastalık popülasyonları için çok büyük yarar sağlamaktadır [20]. ABD, ODA ile bu türde bir yasayı çıkararak ilk devlet olmuş, ardından Japonya, Avustralya ve AB ülkelerinde de benzer mevzuatlar yürürlüğe girmiştir [21].

Japonya, 1993 yılında öksüz tıbbi ilaç programını dahil etmek üzere ‘Pharmaceutical Affairs Act (PAL)’ yasasını revize etmiştir. Japon öksüz ilaç politikası, öksüz ilaç araştırmalarını teşvik etmek için uygulanan yöntemlerle ABD politikasına benzemekle birlikte, Japon öksüz ilaç statüsü ilaçlar dışında, tıbbi cihaz ve malzemeler ile aşıları da kapsamaktadır. 1993 yılından 2018 yılına kadar toplam 432 öksüz

ilaç belirlenmiş ve bunlardan 322’si kullanım için onay almıştır. Japonya’da öksüz ilaç atamaları Sağlık Çalışma ve Refah Bakanlığı (MHLW) ve Japonya İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından yapılmaktadır [22].

Avustralya’da öksüz ilaçlarla ilgili mevzuat için, benzer şekilde nadir hastalıkların tedavisine yönelik ilaçların araştırılmasını ve piyasaya sürülmesini teşvik eden Öksüz İlaç Programı oluşturulmuştur. Program 1997’de başlatılmış olup, dünyadaki diğer mevzuatlar gibi terapötik hedef nüfusunun küçük olduğu durumlarda, ürün geliştirilmesi ve üretimi için teşvik edilmesi amaçlanmaktadır. Öksüz İlaç Programı, 1998 ile 2008 yılları arasında yılda 14, 2009 ile 2013 yılları arasında ise yılda 27 olmak üzere, başvuru 287 ürünü öksüz ilaç olarak tanımlamıştır [23].

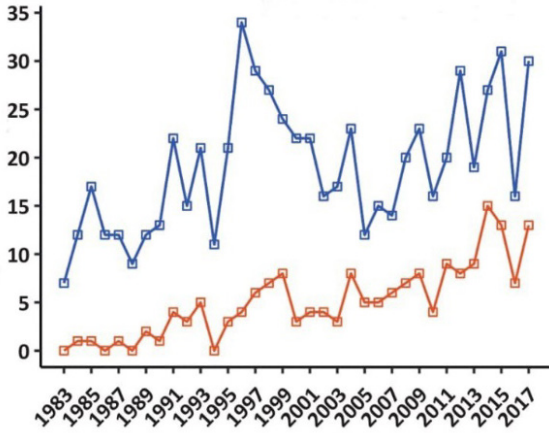
AB’de ise, Öksüz Tıbbi Ürünler Komitesi (COMP), nadir görülen hastalıkların tedavisi amacıyla geliştirilmekte olan öksüz tıbbi ürün (OMP) adı verilen ilaçlara yönelik talepleri gözden geçirmektedir [24]. OMP tanımı alan bileşikler daha sonra, kanıtlanabilir etkinlik ve güvenliğe sahip olmaları durumunda resmi satış izni almak üzere Beşerî Tıbbi Ürünler Komitesi (CHMP) tarafından değerlendirilmektedir. Avrupa’da da, öksüz ilaç statüsüne sahip olduğu belirlenen bu ilaçlara yönelik teşvikler mevzuatlar ile artırılmıştır. OMP mevzuatı 2000 yılında yürürlüğe girmiş ve aynı yıl COMP kurulmuştur [25]. Ayrıca Avrupa Birliği Komisyonu tarafından, öksüz ilaçlar ve nadir görülen hastalıklar hakkında bilgi veren Orphanet adlı bir web sitesi oluşturulmuştur. Burada, ilaç endüstrisi tarafından ekonomik nedenlerle geliştirilmeyen ancak halk sağlığı için ihtiyaç duyulan ilaçlar ile birlikte, bir ilacın endikasyonları da ‘öksüz’ olarak kabul edilebilmektedir [26]. Son 20 yıl içerisinde, Avrupa’da OMP mevzuatı sayesinde 165’ten fazla öksüz ilaç onaylanmıştır [27].

Türkiye’de öksüz ilaçların resmi tanımı ve mevcut bir mevzuatı bulunmamakla birlikte, Avrupa Birliği Komisyonu tarafından nadir hastalıklar ve öksüz ilaçlar hakkında bilgi edinmek üzere veri tabanı olarak oluşturulan Orphanet’e 2007 yılında katılmıştır [28, 29]. Öksüz ilaçlar, gerektiğinde Türk Eczacıları Birliği (TEB)’nin koordinatörlüğü ile ithal olarak karşılanmaktadır. Türkiye’de bir öksüz ilacın kullanılabilmesi için birçok prosedür gerekmektedir. Kısaca bu aşamaları özetlersek; ilk olarak Sağlık Bakanlığına başvuru yapılması gerekmekte, bakanlık komisyonu tarafından uygun görülmesi durumunda

TEB'e başvuru yapılmakta ve TEB tarafından ilacın Yurt Dışı İlaç Listesine eklenmesiyle öksüz ilaç temini gerçekleştirilmektedir [28].

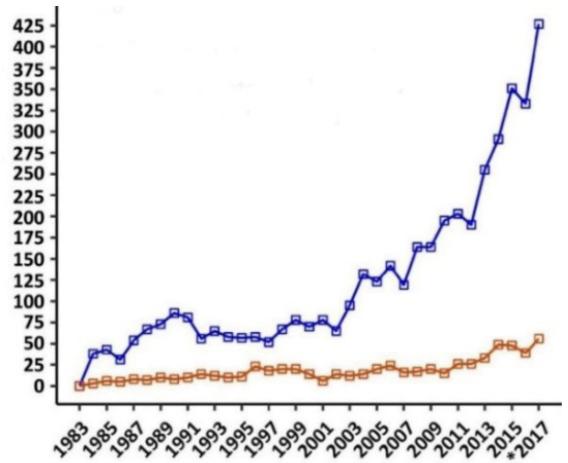
#### 4. Öksüz İlaçların Farmasötik Gelişmeler Üzerindeki Etkisi

Öksüz ilaçların, belirli hastalıklarda az ya da çok etkinliği kanıtlanmış bileşikler olduğu göz önüne alınırsa, bu moleküllerin yeni ilaç geliştirilmesi için öncü olması kaçınılmazdır. Moleküler tasarımda analogların geliştirilmesinde prototip olabileceği gibi, bu bileşikler aynı zamanda yeni ilaç hedefleri de sunabilmektedir. FDA tarafından 1983 ve 2017 yılları arasında onaylanan ve bu yıllar arasındaki dağılımları Şekil 1'de verilen, yeni etkin molekül (NME) olarak belirlenmiş toplam 667 adet ilacın, 176'sı öksüz ilaç olarak tanımlanmıştır [12].



**Şekil 1.** Her yıl onaylanan NME sayıları [12]; FDA tarafından onaylanan NME'lerin toplam sayısı mavi, Öksüz ilaç olarak belirlenmiş NME'lerin sayısı, turuncu renkte gösterilmiştir.

FDA tarafından yıllık verilen öksüz ilaç statüsünün sayısındaki artışla ilişkili olarak, 2002 yılında 60 olan sayının, 2010 yılında 200'ü geçtiği ve Kasım 2017 itibarıyla 427'ye kadar yükselmeye devam ettiği Şekil 2'de gösterilmiştir. Onaylanan tüm NME'ler içerisindeki oranına bakıldığında, 2014 yılında FDA onaylı tüm NME'lerin %55'ini öksüz ilaçlar oluştururken, bu oranın 2015-2017 aralığında %43-44 civarında olduğu görülmektedir [12]. 2021 yılında ise, FDA tarafından onaylanan 50 yeni ilaç içerisinde 26'sının (%52) öksüz ilaç olduğu bildirilmiştir [30].



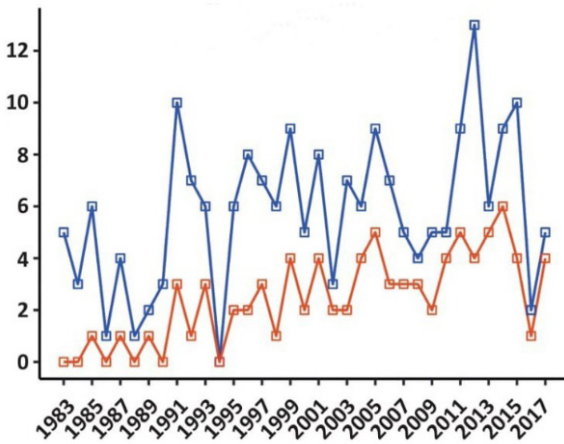
**Şekil 2.** FDA tarafından toplam tanımlanan öksüz ilaç sayısı (mavi renk) ve kullanımı onaylanan öksüz ilaç sayısı (turuncu renk) [12].

Ayrıca, 1983 ve 2017 yılları arasında onaylanan NME'lerin 202 tanesi, 375 adet yeni ilaç hedefi oluşturmuştur. Bu yeni ilaçlar, daha önce kullanılmayan 155 moleküler yöreyi hedeflemekte ve yeni etki mekanizmalarına sahip olan bu ilaçların da 85 tanesinin öksüz ilaç olduğu görülmektedir. İnsan-genom ürünlerini hedefleyen NME'lerin yıllık onaylarının sayısı ile birlikte, öksüz olarak belirlenen ilaçların onaylanmış NME'ler içerisindeki oranı da giderek artmaktadır (Şekil 3). Öksüz ilaç programının, yeni insan genom hedefleri oluşturmada kritik hale geldiği ve klinik çalışmalarda potansiyel olarak yeni ilaç hedeflerinin araştırılmasına önemli ölçüde katkıda bulunduğu görülmektedir. Bu nedenle, ilaç endüstrisinde klinik çalışmalarda öksüz ilaçlara olan ilgi de giderek artmaktadır [12].

Öksüz ilaçların bulunduğu 657 denemeyi içeren, 2663 özgün klinik çalışmalarda yer alan öksüz ilaçların, daha önce onaylanmış tıbbi ürünler tarafından hedef alınmamış 337 yeni hedefle etkileşim yoluyla etkilerini gösterdiği ve bu yeni hedeflerden ise 191'inin sadece öksüz ilaçlar tarafından etkilendiği tespit edilmiştir [12].

Klinik çalışmalarda, öksüz ilaçlar şu anda gelişmekte olan yenilikçi ilaç sınıflarının birçoğunda öne çıkmaktadır. İlaç hedef alanının genişletilmesine çok önemli katkı sağlayan alanlardan biri olan kanser araştırmalarında, yenilikçi antineoplastik tedavilerin de önemli bir bölümünü öksüz ilaçlar oluşturmaktadır. Klinik çalışmalarda henüz tanımlanmamış yeni 122 ilaç hedefi olan, 62 adet antineoplastik ajanın olduğu ve bunların %75'inin (43 ilaç) öksüz ilaç statü-

süne sahip olduğu tespit edilmiştir. Yine genel olarak küçük molekül ağırlıklı bileşiklerin, 1983 ve 2019 yılları arasında 5099 öksüz ilacın %59'unu (3010) oluşturduğu ve yeni FDA onaylı ilaçlar arasında yer alan antikörlerin oranının da artış gösterdiği bildirilmiştir [12]. Ayrıca klinik çalışmalarda antienflamatuvar, antidiyabetik, anti-alzheimer ve diğer birçok spesifik yaygın hastalık türünde etkili olan öksüz ilaçlar olmakla birlikte, Duchenne musküler distrofi, orak hücre hastalıkları, amiotrofik lateral skleroz ve mukopolisakkaridoz gibi nadir hastalıklar için de öksüz ilaçların yeri çok önemlidir [12].

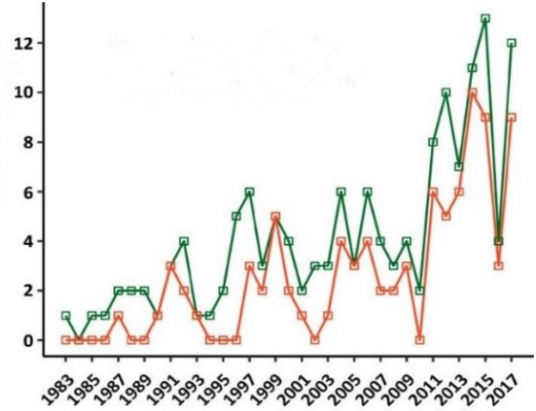


**Şekil 3.** Her yıl yeni ilaç hedeflerini kullanan onaylanmış NME sayısı [12]; yeni insan genom proteinleri hedefleyen FDA onaylı ilaçların toplam sayısı mavi, yeni hedeflerden yararlanan FDA onaylı öksüz ilaç sayısı ise turuncu renkte gösterilmiştir.

Çeşitli alanlarda etkili olabilen öksüz ilaçlar olmakla birlikte, öksüz ilaç statülerinde, en sık görülen ve en çok etkili olunan ilk üç terapötik alanın onkoloji (%37), nöroloji (%13) ve enfeksiyöz hastalıklar (%9) olduğu bildirilmektedir (Tablo 1). Buna karşın öksüz ilaçlar içerisinde en fazla kullanım onayı alan ilaçların en az bir endikasyonunun bulunduğu terapötik alanların, endokrinoloji (%30), hematoloji (%26), immünoloji (%22), farmakoloji ve toksikoloji (%21) ile enfeksiyöz hastalıklar (%18) olduğu belirtilmektedir [31].

Farmasötik ürün gelişiminde kanser araştırmalarının, çok önemli bir yerinin olduğu bilinmektedir. FDA tarafından NME olarak onaylanan bileşikler içerisinde de en fazla antikanser ajanlar tanımlanmaktadır. Tablo 1'de 2019 yılına kadar öksüz ilaç statüsü alan ilaçların yaklaşık %37'sini antineoplastik ajanların oluşturduğu görülmektedir. 1983-2017 Yılları arasında

onaylanmış tüm farmakolojik ürünler içerisinde ise, yaklaşık %22'sini (147 adet) antikanser ilaçların oluşturduğu ve bu ilaçların da %60'ının (88 adet), tanımlanmış nadir bir kanser alt tipini tedavi ettikleri için öksüz ilaç statüsüne sahip olduğu bildirilmektedir (Şekil 4). Antineoplastik öksüz ilaç oranının tüm klinik antikanser ajan çalışmalarının içerisinde, üçte bir oranında olduğu belirtilmektedir [12].



**Şekil 4.** FDA tarafından onaylanan antineoplastik ajanların sayıları [12]; kanser tedavisi için yılda onaylanan bileşik sayıları yeşil renkte, kanser tedavisi için öksüz ilaç olarak tanımlanan ilaçların sayıları turuncu renkte gösterilmiştir.

Öksüz antineoplastik ajanların geliştirilmesinin, dünya çapında öksüz ilaç olarak tanımlanmış ilk beş onkoloji ürünün dördü (enalidomide, nivolumab, pembrolizumab ve ibrutinib) göz önüne alındığında, ilaç şirketleri için de büyük ekonomik kazanç sağlayacağı düşünülmektedir [32]. Birçok öksüz ilacın, pazar ayrılması, iyi fiyatlandırma, birden fazla endikasyon tanımlama gibi çeşitli faktörlerin bir araya gelmesiyle gelecekte 'gişe rekorları kıran' statüye sahip olabileceği öngörülmektedir [33]. Ayrıca, bu ilaçlar içerisinde, 2022 yılında en çok satılacağı öngörülen 20 onaylı öksüz ilaçtan, 16'sını öksüz antineoplastik ajanlar oluşturmaktadır [34].

Öksüz ilaçlar üzerinde yapılan klinik çalışmalarda başarı oranının artması ve yasal düzenlemelerin ilaç şirketlerine finansal açıdan da büyük getirileri olmuştur. Öksüz ilaç geliştirilmesinde öncü şirketlerden olan Evaluate Pharma'nın Şubat 2017 tarihli Öksüz İlaç Raporu'na göre, öksüz ilaçların ortalama yıllık büyüme oranının 2017 yılından 2022 yılına kadar %11,1 kadar artacağı tahmin edilmektedir. Aynı dönemler arasında diğer ilaçlar için %5,3 oranında artış beklenmesi göz önüne alındığında, öksüz ilaç büyüme oranının çok daha fazla olduğu görülmektedir.

**Tablo 1.** Terapötik alana göre, 1983-2019 yılları arasında FDA tarafından öksüz ilaç olarak tanımlanan ve kullanımı onaylanan ilaçların sayısal verileri [31].

| Terapötik alan                                      | Tanımlanan öksüz ilaç sayısı | Tüm tanımlanan öksüz ilaçlar içindeki yüzdesi | En az bir onay alan ilaç sayısı | En az bir onay alan ilaçlar içindeki yüzdesi |
|---|------------------------------|---|---------------------------------|--|
| Onkoloji  | 1910                         | 37  | 267                             | 14   |
| Nöroloji  | 674                          | 13  | 69                              | 10   |
| Enfeksiyöz hastalıklar                              | 436                          | 9   | 79                              | 18   |
| Metabolizma   | 280                          | 5   | 45                              | 16   |
| Hematoloji  | 254                          | 5   | 65                              | 26   |
| Gastroenteroloji                                    | 195                          | 4   | 17                              | 9  |
| Oftalmoloji   | 153                          | 3   | 16                              | 10   |
| Endokrinoloji                                       | 140                          | 3   | 42                              | 30   |
| Romatoloji  | 119                          | 2   | 19                              | 16   |
| Dermatoloji   | 94                           | 2   | 5                               | 5  |
| Farmakoloji ve toksikoloji-zehirlenme ve şelatörler | 87                           | 2   | 18                              | 21   |
| İmmünoloji  | 54                           | 1   | 12                              | 22   |
| Nefroloji ve üroloji                                | 54                           | 1   | 9                               | 17   |
| Kardiyoloji   | 41                           | 1   | 7                               | 17   |

Aynı raporda dünya genelinde reçeteli ilaç satışlarının 2022 yılına kadar 1,06 trilyon dolara ulaşacağı ve öksüz ilaçların, bu satışlardaki artışın yaklaşık üçte birine (%32) katkıda bulunacağı tahmin edilmektedir [33]. Aynı şirketin 2022 raporunda ise, 2026 yılına kadar öksüz ilaçların tüm reçeteli ilaç satışlarının beşte birini oluşturacağı ve en iyi 10 öksüz ilacın her birinin değerinin 3 milyar dolar ile 13 milyar dolar arasında olacağını beklendiği bildirilmiştir [35].

Yine dünya genelinde yapılan çalışmalarda, 2024 yılında öksüz ilaç satışlarının 242 milyar dolara ulaşacağı ve öksüz ilaçların reçeteli ilaç satışlarının %20,3'ünü kapsayacağı öngörülmektedir. [36].

Başka bir raporda da, 2020 yılında 140 milyar dolar olan küresel öksüz ilaç pazar büyüklüğünün, %11,8'lik bir yıllık büyüme oranı kaydederek 2030 yılına kadar 435,68 milyar dolara ulaşması beklenmektedir [37].

Bu raporlar doğrultusunda öksüz ilaç üretiminin, ilerleyen süreçlerde ilaç endüstrisi adına daha kazançlı bir duruma geleceği ve bununla birlikte öksüz

ilaçların geliştirilmesi üzerine yapılan klinik çalışmaların ve terapötik kullanım onaylarının daha da artacağı düşünülmektedir.

## 5. Sonuç

Genetik ve moleküler patolojideki gelişmeler nedeniyle nadir hastalıkların sayısının artması, beraberinde nadir hastalıklarda kullanılan öksüz ilaçların geliştirilmesinin önemini de büyütmektedir. Öksüz ilaç statülerinin son kırk yıllık analizi de, özellikle çıkan yasalarla birlikte, nadir hastalıklara yönelik ilaç geliştirilmesi üzerine olan çalışmaların arttığını ortaya koymaktadır. Öksüz İlaç Yasası'nın (ODA) yürürlüğe girmesinden günümüze kadar, 5000'den fazla ilacın ve biyolojik ürünün öksüz ilaç statüsü alması ve özellikle 1990 ve 2010 yılları arasında verilen öksüz ilaç statülerinin sayısının dört katından fazla artması, endüstrinin, nadir hastalıklarda kullanılan ilaçlara olan ilgisinin artış oranını göstermektedir. Öksüz ilaçlar üzerine yapılan nicel analizlere göre, sadece son on yıl içinde, nadir hastalık ilaçlarının tanımları ve onayları neredeyse üç katına çıkmıştır. AB ve

Japonya öksüz ilaç programlarının verileri de, nadir hastalıklarda etkili bu ilaçların gelişimindeki son artışların uluslararası olduğunu göstermektedir.

Tanımlanan öksüz ilaçlar arasında, en çok nörolojik, onkolojik ve pediatrik dönemde başlayan hastalıklara yönelik ilaçların artışı dikkat çekmektedir. Günümüze kadar 7000'den fazla farklı nadir hastalık tanımlanmış olsa da, klinik çalışmalarda öksüz ilaçların yaklaşık yarısı, 538 farklı spesifik nadir kanser alt tipinden birinin tedavisi için geliştirilmiştir. Kanser hastalıklarının tedavisi için geliştirilen bu öksüz ilaçlar gibi, öksüz ilaçlar üzerine yapılan klinik çalışmaların artması, tedavisi olmayan birçok hastalığın tedavisi için öncü olarak, etkili yeni ilaçların geliştirilmesine de katkıda bulunacaktır. Yapılmış olan ön klinik çalışmalardan dolayı, öksüz ilaçların başarı olasılığının daha yüksek olması ile birlikte, diğer ilaçlara kıyasla önemli ölçüde daha kısa bir klinik araştırma süresi öngörülmektedir. Bunun yanı sıra, öksüz ilaçların geliştirilmesine yönelik yapılan yasalar ile sağlanan teşvikler, ilacın piyasaya sürülmesi için gereken ekonomik desteği sağlamakta ve öksüz ilaç araştırmalarının ilerlemesine katkıda bulunmaktadır. Bu nedenle öksüz ilaç statüleri, hem klinik Ar-Ge hem de ilaç endüstrisi için finansal getiri açısından önemli olmaktadır. Sayısal verilere bakıldığında da, ilerleyen süreçlerde öksüz ilaç sınıfının diğer ilaç sınıflarından daha fazla ekonomik getirilerinin olacağını tahmin edildiği görülmektedir. Bu sonuçlar, geçmiş dönemlerde ilaç araştırma ve geliştirme çalışmalarında göz ardı edilen öksüz ilaçların, yeni ilaç geliştirilmesindeki yerinin ve öneminin giderek daha da fazla artacağını göstermektedir.

## Çıkar Çatışması

Yazarlar arasında herhangi bir konuda çıkar çatışması bulunmamaktadır.

## Araştırmacıların Katkı Beyanı

Tasarım –Ö.T. ; Literatür Tarama, Veri Toplama ve Kaynaklar - A.A. ; Yorumlama, Yazma ve Düzenleme – Ö.T, A.A.

## Referanslar

1. Azie N, Vincent J. Rare Diseases: The Bane of Modern Society and the Quest for Cures. *Clin Pharmacol Ther.* 2012;92(2):135-139.
2. Wirtz VJ. Priority medicines for Europe and the World: setting a public-health-based medicines development agenda. *J Pharm Policy Pract.* 2015;8(S1).
3. Anderson M, Elliott EJ, Zurynski YA. Australian families living with rare disease: experiences of diagnosis, health services use and needs for psychosocial support. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8(1).
4. Pak Güre MD, İnce Ö. Examining of Health Policy in Rare Diseases in Terms of Historical Perspective in Turkey. *JHSAM* 2021;7(14): 62-71.
5. Aronson JK. Rare diseases and orphan drugs. *Brit J Clin Pharmacol.* 2006;61(3):243-245.
6. Dellve L, Samuelsson L, Tallborn A, Fasth A, Hallberg LRM. Stress and well-being among parents of children with rare diseases: a prospective intervention study. *J Adv Nurs.* 2006;53(4):392-402.
7. Taruscio D, Capozzoli F, Frank C. Rare diseases and orphan drugs. *Ann Ist Super Sanita.* 2011;47(1):83-93.
8. Orofino J, Soto J, Casado MA, Oyagüez I. Global Spending on Orphan Drugs in France, Germany, the UK, Italy and Spain during 2007. *Appl Health Econ Health Policy.* 2010;8(5):301-315.
9. FDA. Designating an Orphan Product: Drugs and Biological Products. [2022 May 12]. Available from: <https://www.fda.gov/industry/developing-products-rare-diseases-conditions/designating-orphan-product-drugs-and-biological-products>.
10. Drummond MF, Wilson DA, Kanavos P, Ubel P, Rovira J. Assessing the economic challenges posed by orphan drugs. *Int J Technol Assess.* 2007;23(1):36-42.
11. Franco P. Orphan drugs: the regulatory environment. *Drug Discov Today.* 2013;18(3-4):163-172.
12. Attwood MM, Rask-Andersen M, Schiöth HB. Orphan Drugs and Their Impact on Pharmaceutical Development. *Trends Pharmacol Sci.* 2018;39(6):525-535.
13. Giannuzzi V, Conte R, Landi A, Ottomano SA, Bonifazi D, Baiardi P, Bonifazi F, Ceci A. Orphan medicinal products in Europe and United States to cover needs of patients with rare diseases: an increased common effort is to be foreseen. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1).
14. Scott DL, Alder S, Usui E, Lui K. Orphan Drug Programs/Policies in Australia, Japan, and Canada. *Drug Inf J.* 2001;35(1):1-16.

15. O'Connor DJ. Orphan drug designation – Europe, the USA and Japan. *Expert Opin Orphan D*. 2013;1(4):255-259.
16. Çoban Aİ, Tunca AB vd. Tüm Yönleriyle Nadir Hastalıklar: Nobel Akademik Yayıncılık; Ankara , Türkiye, 2019.
17. Haffner ME, Whitley J, Moses M. Two decades of orphan product development. *Nat Rev Drug Discov*.2002;1(10):821-825.
18. Cheung RY, Cohen JC, Illingworth P. Orphan drug policies: implications for the United States, Canada, and developing countries. *Health Law J*. 2004;12:183-200.
19. Wellman-Labadie O, Zhou Y. The US Orphan Drug Act: Rare disease research stimulator or commercial opportunity? *Health Policy*. 2010;95(2-3):216-228.
20. FDA. Results for Approved Products. [2022 May 12]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/ood/listResult.cfm>.
21. Pryde DC, Groft SC. Chapter 1. Definitions, History and Regulatory Framework for Rare Diseases and Orphan Drugs. In: Pryde DC (eds), *Orphan Drugs and Rare Diseases*, Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK. 2014. pp 3-31.
22. Sakushima K, Takeda H, Aoi Y. Orphan drug designation and development in Japan: 25 years of experience and assessment. *Nat Rev Drug Discov*. 2021;20(12):893-894.
23. Grogan P: Therapeutic Goods Administration Orphan Drugs Program: Discussion paper, 2015.
24. European regulation on orphan medicinal products. 10 years of experience and future perspectives. *Nat Rev Drug Discov*. 2011;10(5):341-349.
25. Joppi R, Bertele V, Garattini S. Orphan drugs, orphan diseases. The first decade of orphan drug legislation in the EU. *European Journal of Clinical Pharmacology*. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;69(4):1009-1024.
26. Singh J. The portal for rare diseases and orphan drugs. *J Pharmacol Pharmacother*. 2013;4(2):168-169.
27. Ürek D , Karaman S. Önemli Bir Halk Sağlığı Sorunu Olarak Nadir Hastalıklar Ve Yetim İlaçlar. *Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi*. 2019;22(4):863-878.
28. Kılıç P, Koçkaya G, Yemşen Ö, Tan C, Öztunca FH, Aksungur P, Kerman S. Orphan drug regulations in Turkey. *J Pharm Health Serv Res*. 2013;4(3):151-153.
29. Orphanet. Orphanet Türkiye websayfası giriş noktası. [2022 March 12]. Available from: <http://www.orpha.net/national/TR-TR/index/orphanet-t%C3%BCrkiye/>.
30. FDA. Advancing Health Through Innovation: New Drug Therapy Approvals 2021. [2022 May 13]. Available from: <https://www.fda.gov/media/155227/download>.
31. Miller KL, Fermaglich LJ, Maynard J. Using four decades of FDA orphan drug designations to describe trends in rare disease drug development: substantial growth seen in development of drugs for rare oncologic, neurologic, and pediatric-onset diseases. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1).
32. Iervolino A: World Preview2017,Outlook to 2022 In. Edited by Urquhart L, 10th edn: EvaluatePharma; 2017.
33. Williams C. Chapter 4. Treating Rare Diseases: Business Model for Orphan Drug Development. In: Thurston D (eds) *Orphan Drugs and Rare Diseases*, Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK. 2014. pp 83-115.
34. Hadjivasiliou A: Orphan Drug Report 2017. In., 4th edn: EvaluatePharma; 2017.
35. Pomeranz K: Orphan Drug Report 2019. In. Edited by Urquhart L, 6th edn: EvaluatePharma; 2019.
36. Orphan Drug Report 2022. [2022 May 12]. Available from: Orphan Drug 2022 Report | Evaluate.
37. Orphan Drugs Market: Global Industry Trends, Share, Size, Growth, Opportunity and Forecast 2022-2027. [2022 May 13]. Available from: <https://www.researchandmarkets.com/reports/5547179/orphan-drugs-market-global-industry-trends>