

ÖKSÜZ İLÂÇLAR (ORPHAN DRUGS)

Hülya TURGUT*
Doç.Dr.Doğu NEBİOĞLU*

Öksüz ilâçlar, nadir görülen hastalıkların tedavisi ve önlenmesi için kullanılan ilâçlardır. Bu ilâçlar, yararları çok kesin olsa bile, kullanımlarının çok az olması nedeniyle ekonomik görülmeyip, geliştirilmeleri ve üretimleri açısından çoğunlukla ihmal edilmişlerdir. Bu nedenle "öksüz" deyimini, bunlar için kullanılacak en uygun deyimlerden biridir.

Eğer herhangi bir hastalık 200.000'den az sayıda insanı etkiliyorsa, aynı şekilde bu hastalıklar da öksüz, yetim hastalık olarak nitelendirilir. Bunların tedavisi için gerekli olan ilâçlar da işte öksüz ilâçlardır.

Yeterli tedavisi olmayan öksüz hastalık örneklerinin bazılarını şöyle sıralanabilir:

- Orak hücreli anemi
- Afrika'da görülen uyku hastalığı
- Narkolepsi
- Lateral sklerozis
- Lange sendromu
- Kistik fibrozis
- Dysautonomia
- Frederik ataksisi
- Gaucher hastalığı
- Joseph hastalığı
- Çoklu sklerozis

Günümüzde sadece ABD'de hasta popülasyonu 100.000'den az olan en az 2000 tane hastalık mevcuttur. Böyle olmasına rağmen binlerce Amerikalı bilim adamı, uzun yıllar bu hastalıkların tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi şansından yoksun bırakılmışlardır.

Bu nedenle ABD'de öksüz ilâçlar ve hastalıklar üzerine uzun bir süre gönüllü sağlık organizasyonları hizmet vermeye çalışmışlardır. Aslında bu hastalıkların tedavisi üzerine gerekli birikim, belli oranda üniversitelerde olmuştur. Fakat bilim adamlarının öne sürdükleri projelere gerekli finansman ya sanayinin konuya ilgi göstermemesi nedeniyle sağlanamamış, ya da üniversitelerin ve ilâç sanayinin birlikte iş yapamayacağı kadar geri planda kalmıştır. Oysa yıllar boyunca pek çok bilim adamı, hiçbir ticarî amaç gütmeyen, öksüz hastalıkların tedavi yöntemlerini ve ilâçlarını geliştirmek için çalış-



mışlar ve her şeye rağmen ortaya somut sonuçlar da koymuşlardır (TABLO I).

Potasyum sitrat, 1984 yılında ABD'de böbrek taşlarına karşı geliştirilen yeni bir öksüz ilâçtır. Böbrek taşı bulunan kişilerin % 50'sinden fazlasında, aynı zamanda idrar sitrat düzeyleri de düşük olup, çözünmeyen böbrek taşlarının oluşumuna hipositratüri durumu yol açar. Hipositratüri, asitin böbreklerden eliminasyonundaki defekt, yüksek miktarda hayvansal protein alımı, kronik diyare gibi çeşitli nedenlere bağlı olarak ortaya çıkabilir. Yeni bir öksüz ilâç olan Potasyum sitrat'ın yeni taşların oluşum hızını azaltma veya bazı durumlarda taşları tamamen yok etme yeteneği olduğu bulunmuştur.

Charles Pak ve arkadaşları, daha önce böbrek taşlarının alınması için 56 ameliyat geçirmiş 78 hastayı ortalama 1 yıl 8 ay boyunca Potasyum sitrat ile tedavi altına almışlardır. Tedaviden sonra sadece 9 ameliyat gerekmiştir; bunlar da daha önceden varolan taşlar içindir; yeni taşlar için hiçbir cerrahî işlem gerekmemiştir. Oysa böbrek taşı rahatsızlığı olan kişiler için doktorlar, daha ziyade cerrahî müdahaleyi tercih ettiklerinden bu bileşik, öksüz ilâç konumuna düşmüştür. Örnekte görüldüğü gibi, ekonominin dışında bazen de tercihler, bazı ilâçları öksüz ilâç konumuna getirmektedir.

1978 yılında Michigan Üniversitesi'ndeki bir grup bilim adamı, üniversitenin bu sorunu nasıl çözebileceğini tartışmak için toplanmışlardır. Böylece üniversite açısından önemli bir adım atmışlardır. Daha sonra öksüz ilâç sorunu üzerindeki ilginin artması üzerine, 1981 yılında büyük ilâç firmalarının üye olduğu, araştırma geliştirme kapasitesi bulunan Farmasötik İlaç Birliği de konuyla ilgili bir komisyon kurmuştur. Komisyon, öksüz ilâçların geliştirilmesine çare arayan bilim adamlarının başvurularının değerlendirilmesi için bir program başlatmıştır; bu program günümüzde de devam etmektedir.

1982 yılı baharında ise, Generic Pharmaceutical

* A.Ü. Eczacılık Fakültesi, Eczacılık Meslek Bilimleri Bölümü, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı.

TABLO I

<u>Öksüz Hastalık</u>	<u>Öksüz İlaç</u>	<u>Geliştirilenler</u>
Wilson hastalığı	Penisilamin, çinko	Walshe Brever ve arkadaşları
Sistinozis	Merkaptamin	Thoene, Schneider
Üre sentezindeki bozukluklar	Arginin benzoat	Batshaw ve Brusilov
Porfiriya	Metalloporfirin	Kappas ve arkadaşları
Böbrek taşılarına karşı	Potasyum sitrat	Charles Pak ve arkadaşları

<u>Proje</u>	<u>Desteklenen Kuruluş</u>
İtazimde fenfluraminin verimliliği ve güvenliği.	Kaliforniya Üniversitesi
Cerebellar bozukluklarda terapötik harmalin denenmesi.	Mt. Sinaï Tıp Okulu
Valin, izolösin, lösin: Fenil ketonüri için yeni bir tedavi.	Case Western Araştırma Üniversitesi
Çocukluk kurşun zehirlenmesinde: 2,3-dimerkaptopropan-1-Sülfonatin yararlılığı.	John Hopkins Üniversitesi
Resesiv distropik epidermolysis bullosa için Fenitoin,	Rockefeller Üniversitesi

Industry Association (GPIA), öksüz ilaçlar için bir enstitü kurmuştur. Bu enstitü, Farmasötik İlaç Birliği'nin komisyonuna göre daha az formaliteyi gerektiren biçimde organize edilmiştir.

Sanayinin bu başlangıç girişimleriyle birlikte, ABD hükümeti tarafından da 1982 yılında Orphan Ürünleri Enstitüsü kurulmuştur. Bu enstitü, hükümetin öksüz ilaçlarla ilgili bütün dallarından temsilcilere sahiptir. Enstitü, daha sonra öksüz ilaçların geliştirilmesini hızlandırmak için FDA içinde Öksüz İlaçlar Geliştirme Ofisi'ni kurmuştur. Son olarak FDA, öksüz ilaçların geliştirilmesi için sınırları 2000 ilâ 7000 dolar arasında değişen fonlardan yararlanabileceğini belirterek, başlangıçta 11 projenin finanse edilmesini kararlaştırmıştır.

Olumlu bir diğer gelişme ise, 1982 yılında nadir görülen hastalıklar için Ulusal Organizasyon'un kurulmasıdır. Ulusal Organizasyon, gönüllü sağlık organizasyonlarının bir koalisyonu olup, kuruluşun etkisi hemen hissedilmiştir. Bunun sonucu olarak Organizasyon'un ilgili komitesinin üyeleri, ABD'de parlamentoca kabul edilen Orphan İlaç Yasası'nın geçişine yardımcı olmakta büyük etkinlik göstermişlerdir.

4 Ocak 1983'te ABD tarafından çıkarılan Orphan İlaç Yasası ise, öksüz hastalıkların problemlerine yönelik atılan en doğru adım olmuştur.

Bu yasanın amacı, aşılarda da dahil nadir görülen

hastalıklar ve sendromlar için ilaçlar ve biyolojik maddelerin geliştirilmesini kolaylaştırmaktır. Bu amaçla ulaşmak için yasada şu ana unsurlar yer almaktadır:

- 1- Öksüz ilaçların araştırılması ve geliştirilmesi için vergi indirimi getirilmiştir.
- 2- Çalışma protokollerinin geliştirilmesine yardım edilecektir.
- 3- Patent verilmeyen ürünlerin imalatçıları için, fazladan dağıtım hakları getirilmiştir.
- 4- Bakanlığın çalışmaları ile özel sektörün çalışmalarını koordine etmek için, Orphan Ürünleri Enstitüsü görevini sürdürecektir.
- 5- Araştırma altındaki öksüz ilaçların pazarlama izni alınmaksızın, doktorlara ve hastalara ulaştırılması kolaylaştırılacaktır.

Yasanın, öksüz ilaçların geliştirilmesi açısından hemen olumlu sonuçları alınmaya başlanmıştır. Bunun somut örneği olarak son zamanlarda, ortaklaşa yürütülen bir kampanya başlatılmış ve kampanyaya ilaç sanayiinden, devlet kuruluşlarından ve üniversiteden pek çok bilim adamı katılmıştır. Bu kampanya sonunda 196 bileşik, öksüz ilaç olarak geliştirilmek üzere incelemeye alınmıştır. İncelenen 196 bileşiğin 134'ünün, öksüz hastalıklar için gerekli ilaç olarak kullanılabileceği belirlenerek, bunların 47'sinin ABD'de kullanımı onaylanmıştır.

ÖKSÜZ İLÂÇLARIN GÜNÜMÜZDEKİ DURUMU

İlaç geliştirmede genel olarak 3 temel kaynak kendisini hissettirmektedir.

- 1- Devlet eliyle kurulan araştırma enstitüleri,
- 2- Üniversiteler ve kâr amacı gütmeyen araştırma merkezleri,
- 3- İlaç endüstrisinin kendi araştırma üniteleri.

Günümüzde geliştirilen ve üretilen ilaçların çok büyük bir kısmı, sanayi eliyle olmaktadır (Almanya, ABD, Japonya'da olduğu gibi). Ancak bütün gelişmişliğine rağmen sanayi, yukarıda sıraladığımız ve benzeri öksüz hastalıkların tedavisi için gereken ilaçların üretimine yanaşmamaktadır. Bunun nedenleri ise şöyle sıralanabilir:

1- Öksüz ilaçların araştırma ve geliştirme maliyeti, satışlardan elde edilecek geliri aşmaktadır. Bu nedenle, bu ilaçlara yatırım yapılmamaktadır.

2- Bu ilaçlar ile insanlarda klinik denemeler yapmak güçtür; çünkü bu hastalıklara sahip çok az sayıda insan vardır.

3- Öksüz ilaçların çoğuna patent verilmemektedir ve dış pazarlama ayrıcalıklı imalâtlara ulaşmamaktadır.

Öksüz ilaçlar ile ilgili olarak ABD'de çıkarılan, yukarıda sözünü ettiğimiz yasanın bu sorunlara belli oranda çözüm getireceği düşüncesi, bugün için de ağırlığını korumaktadır. Ancak bu kez de üniversiteler ve bilim dünyasına baktığımızda, bazı ilginç gelişmelerle karşılaşmaktayız. Son iki yılda pek çok araç-gereç desteği, öksüz ilaç araştırma ve geliştirmesini sağlamak amacıyla yerine ulaştırılmıştır. Günümüzde öksüz ilaç araştırmalarının dengeli bir hızla sürmesi beklenirken, şimdi de başlangıçtaki tersi bir sorunla karşılaşmıştır. Yeterli miktarda maddi destek vardır; bu kez üniversitelerdeki bilim adamlarının bu konuya ilgileri son derece azdır; hareketi başlatacak güç istekli değildir.

Son zamanlarda yapılan bir araştırmaya göre, 1950 bilim adamının 35'inin araştırmamış, fakat bu amaca yönelik projelerinin olduğu belirlenmiştir. Bu 35 rakamı düşük gibi gelse bile, kaçırılmış şanslar için büyük bir sayıdır. Burada olumsuzluğu yaratan başlıca nedenler şunlardır:

Bilimsel ün kazanma, yavaş seyreden yeni bir tedavi araştırmasından çok, yeni biyolojik prensipleri ortaya çıkarmakla elde edilmektedir. Örneğin, bilim adamlarının şu sıralardaki tercihleri, kendilerini AIDS hastalığı üzerinde araştırma yapmaya yönlendirmektedir ki, kendi mantığı içinde bu da gayet doğaldır.

Öksüz hastalıkların çoğunun tedavisinin geliştirilmesi için, bunların altında yatan moleküler biyo-

lojik mekanizma hakkında daha çok bilgi edinilmesi gereği de önemli bir diğer sorundur. Aslında hiç kimse hastalığın mekanizması hakkında ne kadar çok şey öğrenilirse, tedaviyi düzenleme şansının da o kadar iyi olacağını inkâr edemez. Ancak yine de bu konuda başta ileri sürdüğümüz esas nedenleri doğrulayan bulgular vardır. Orak hücreli aneminin moleküler mekanizması ve genetik temeli hakkındaki bilgiler oldukça fazladır. Buna karşın henüz etkin bir tedaviye sahip değildir. Aksine, hâlâ biyokimyasal mekanizmaları tam anlayamamış olan diyabet ve esansiyel hipertansiyon için ise, oldukça etkin tedavi yöntemleri ve çok sayıda ilaç geliştirilmiş bulunmaktadır.

ÖKSÜZ İLÂÇLARIN GELECEĞİ

Öksüz ilaçların geliştirilmesinde 3 ana faktör gereklidir: Para, temel ihtiyaçlar ve insan.

Para ve temel ihtiyaçlar devlet ya da fonlar vasıtasıyla mutlak temin edilmelidir. İnsan faktörü olarak da, üniversitelerdeki bilim adamları öksüz ilaç ve hastalıklar için yönlendirilip, desteklenerek tedavi projelerinin geliştirilmesi sağlanmalıdır.

Öksüz ilaçlar ile ilgili geçmişteki deneyimler ve gelişmelere baktığımızda, gelecekte öksüz ilaç olarak geliştirilen ve bu amaçla kullanılması düşünülen bir bileşiğin, ABD'de olduğu gibi bu amaca yönelik olarak kurulan kurumlardan destek görebilmesi için, ilacı geliştiren kişi ya da kurumların da bu konuda bazı bilgi verici araştırmaları önceden yapıp, sonuçlarını derleyerek bu kurumlara bildirmesi öksüz ilaçların gelişimi açısından çok önemli katkılar sağlayacaktır. Bu kapsamda ilâca ait derlenmesi gerekli bilgiler şöyle sıralanabilir:

- İlacın tasarlama kullanımı için öne sürülen veri veya veriler,
- İlacı kullanacak kesimin büyüklüğü,
- İlacın geliştirilmesi ve dağıtımı için hesaplanmış maliyetler ve hesaplanmış satış gelirleri,
- Bileşiğin klinik veya klinik dışı kullanımı için gerekli öneriler,
- Bileşiğin güvenlik ve verimliliğini sağlamaya yönelik ayrıntılı bir çalışma planı,
- Öne sürülen klinik denemeler için eğer hazırsa protokoller.

Bütün bunlardan sonra bize göre, sayıları çok fazla olmamakla birlikte, geçmişte bazı bilim adamlarının tedavi konusundaki fikirleri eyleme dönüştürülmüş olsaydı, öksüz hastalığı olan milyonlarca kişinin acısını azaltmak konusunda çok şeyler yapılırdı. Daha da geç kalmadan şimdi, bu programların oluşturulması, birer görev olarak kabul edilip, bu konuda her kesim, üzerine düşeni olabildiğinden de fazlaca yerine getirmelidir. □

* Not : Bu yazı, Ecz. Hülya Turgut'un Doç.Dr. Doğu Nebioğlu tarafından yönetilen aynı başlıklı Yüksek Lisans Semineri'nden derlenmiştir.