



**Sağlık Ekonomisi ve Politikası Çalışmaları- 2**

**Gen Tedavileri ve Geri Ödeme Kurumlarının Yeni Sınavı**

**Prof. Dr. Mehtap TATAR**

**Kasım 2017, Ankara**

## Gen Tedavileri Özelinde İleri Tıbbi Tedavi Ürünleri ve Geri Ödeme Kurumlarının Sınava

**Prof. Dr. Mehtap Tatar<sup>1</sup>**

### **GİRİŞ**

Son zamanlarda giderek artan bir sıklıkla duymaya başladığımız, bazı nadir görülen hastalıklar için gen tedavilerinin onaylanması haberleri, önümüzdeki yıllarda sağlık hizmetlerinin sunumu ve finansmanında da büyük bir değişimin habercisi olarak karşımıza çıkmakta. Gen tedavisi, esas olarak bireyin DNA'sına genetik bir müdahale ile 'şimdilik' nadir görülen hastalıkların tedavisinde kullanılan bir tedavi yöntemi. Tedavinin en önemli özelliği, bugüne kadar geliştirilen birçok tedaviden farklı olarak uzun dönemli, hatta çoğu zaman kesin tedavi sağlaması. Buradaki en önemli konu, tedavinin hangi hastalık ya da hastalar için olduğundan çok teknolojinin gelişimi. Daha önce, hem sağlık sektöründe hem de başka sektörlerde birçok örnekte olduğu gibi, teknolojinin gelişiminden sonra bir çok başka alana uyarlanması ve etki alanının genişlemesi mümkün. Bu nedenle, büyük bir ihtimalle gelecekte bu yöntemin sadece nadir görülen hastalıklar için değil daha sık görülen hastalıklar için de kullanılması söz konusu olacak.

Gen tedavileri, Avrupa Birliği kurallarına göre, somatik hücre tedavileri ve doku mühendisliği ürünleri ile birlikte İleri Tedavi Tıbbi Ürünleri(Advanced Therapy Medicinal Products-ATMPs) kategorisinde sınıflandırılmaktadır (Jorgensen, Kefalas, 2017). Bu ürünlerin tıp dünyasındaki ve uygulamadaki etkisinin yanı sıra sağlık ekonomisi ve sağlık politikası üzerindeki etkisinin de üzerinde durulması gerekmektedir. Bu çalışmada sadece gen tedavileri üzerinde durulmakla birlikte, esasen yapılan tartışmaların tamamı, sınıflama içindeki diğer ürünler için de geçerlidir. Bu ürünlerin gelişimi için gerekli araştırma, geliştirme ve üretim süreçlerinin daha karmaşık olması, üretim maliyetlerinin de yüksek olmasına ve bunun doğal bir sonucu olarak ister özel ister kamu olsun, tedaviyi geri ödeyen kurumların bütçelerinde de önemli bir yüke neden olmaktadır. Bu tedavilerin daha ileri aşamalara taşınması, yeni hastalıklar için çözüm üretilmesi, mevcut hastalıkların daha iyi tedavisinin sağlanması için ise teknolojiyi üreten firmaların maliyetlerinin karşılanabilmesi, yeni araştırmalar için finansal destek sağlanması ve finansal

---

<sup>1</sup> Polar Sağlık Ekonomisi ve Politikası Danışmanlık

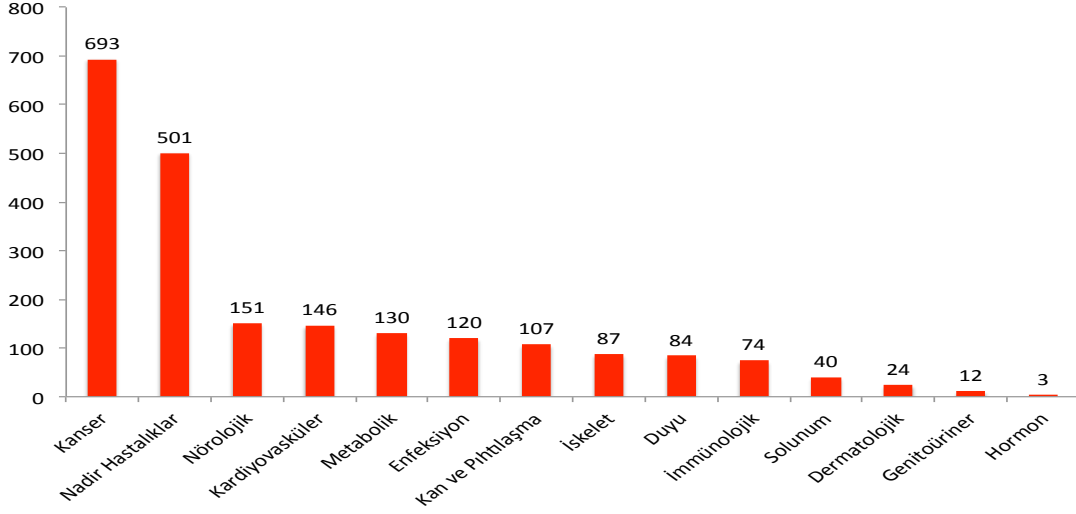
sürdürülebilirliği sağlayacak yöntemlerin geliştirilmesi gerekmektedir. Aşağıda da ayrıntılı olarak ele alınacağı üzere, mevcut geri ödeme yöntemlerinin ileri teknolojilerin geri ödenmesinde karşılaşılan sorunlara çözüm üretememesi nedeniyle yeni yöntem ve yaklaşımların geliştirilmesi zorunlu hale gelmektedir.

### **Gen Tedavilerinin Gelişimi ve Mevcut Durum**

Gen tedavilerine olan ilgi özellikle basında çıkan ‘körlüğe çare bulundu’ gibi aslında her zaman tüm gerçeği yansıtmayan sansasyonel haberlerle artmakta ve bu haberler özellikle haberin kaynağı olan hastalıkla mücadele eden hasta ve yakınlarının beklentilerini artırmaktadır. Tedavilerin gelişimi ile ilgili süreç 2000’li yılların başında insan gen haritasının çıkarılması ile hızlanmış ve bu tarihten itibaren gen tedavisi ve kişiye özel tıp gibi konular tıp dünyasında ve sağlık hizmetlerinde geleceğin konuları olarak gündeme gelmiştir.

Gen tedavilerinde dönüm noktası, 2012 yılında Hollandalı UniQure adlı şirketin Avrupa İlaç Kurumundan (European Medicines Agency- EMA) ultra nadir kalıtsal bir hastalık olarak tanımlanan lipoprotein lipaz eksikliği için geliştirdiği Glybera adlı ürün için onay almasıdır (Brennan, 2014). En son olarak FDA tarafından Gilead’ın Büyük B Hücreli Lenfoma tedavisi için geliştirdiği Yescarta adlı ürün onay almıştır. Firmaların ürün hattında geliştirmek için çalıştığı çok sayıda ürün olmakla birlikte bundan sonra onay alması beklenen ürün, kalıtsal körlük için Spark Therapeutics tarafından geliştirilen Luxturna adlı üründür. Amerikan Tıp Birliği’ne göre, yaklaşık 4.000 hastalığın genlerle ilişkisi olup bunlar arasında kanser, AIDS, kistik fibroz, Parkinson hastalığı, Alzheimer, kardiyovasküler hastalıklar, artrit gibi geniş kitleleri etkileyen hastalıklar da bulunmaktadır. Yapılan tahminlere göre firmaların ürün hattında 1.500 adet gen tedavisi bulunmakta ve bunların 600’ü kanser, 500’ü ise nadir hastalıkları tedavi etmek üzere geliştirilmektedir. Aşağıdaki grafikte hastalık gruplarına göre çalışılan gen tedavileri sayıları sunulmaktadır. Bu tedavilerin 23’ü Faz III gelişim aşamasında olup önümüzdeki yıllarda en az 12-14 yeni gen tedavisinin (7-8 kanser tedavisi, 5-6 kanser dışı tedavi) onay alma sürecine girmesi beklenmektedir (Marsden ve diğerleri, 2017).

## Şekil 1: Hastalık Gruplarına Göre Üzerinde Çalışılan Gen Tedavileri



\* Grafikte, nadir hastalıklar ile ilgili çalışmalar aynı zamanda ilgili hastalık kategorisinde de sayıldığı için çifte sayım söz konusudur.

Marsden ve diğerleri, 2017

Bugüne kadar gündemde sıklıkla yer alan veya onaylanmış ya da onaylanma aşamasında olan tedavilerin temel özellikleri ve bu ürünler etrafında yapılan tartışmalar aşağıda özetlenmiştir.

**Glybera** : Yukarıda da belirtildiği üzere, uluslararası bir onay kurumu tarafından onay almış ilk gen tedavisidir. Hollandalı UniQure şirketi tarafından geliştirilmiş olup lipoprotein lipaz eksikliği tedavisinde endikedir. Lipoprotein lipaz eksikliği, vücuttaki yağları parçalama görevi olan lipoprotein lipaz genindeki eksiklik nedeniyle ortaya çıkan nadir bir hastalıktır. Hastaların çok katı bir düşük yağlı diyet takip etmeleri gerekmekte olup tekrarlayan pankreatit atakları geçirmeleri söz konusudur. Ürüne yöneltilen en büyük eleştiri, tedaviye ilişkin kanıtların sadece 27 kişiyi içeren ve kontrol grubu olmayan bir çalışmadan gelmesi ve ürünün endike olduğu hastalığın ölümcül bir hastalık olmayıp Glybera'nın hastaneye yatış sıklığını azaltmasıdır. Nitekim bu nedenlerle, ürün onay alırken firma tarafından yapılan başvurudan daha sınırlı bir kullanım alanında onay almıştır. Tedavi başına maliyeti 1 milyon \$ civarında olan ürün Almanya'da bir hasta için kullanılmış ve daha sonra kullanımdan çekilmiştir. Firma, FDA'nın daha ayrıntılı klinik veri talebinde bulunmasından sonra ABD'de onay alma planlarını askıya almış, Ekim 2017'de de EMA'da biten ruhsatını yenilemek için başvuruda bulunmamıştır. Ancak firmanın bu alandaki çalışmaları

devam etmekte olup 2017’de hemofili B için geliştirdiği bir tedaviye FDA tarafından ‘Breakthrough Therapy Designation’ statüsü verilmiştir (Corbett ve diğerleri, 2017).

Glybera’nın maliyet etkililiği Han ve Ni tarafından (2015) geliştirilen bir Markov modeli ile değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonucunda ilave maliyet etkililik oranı 51.789£/QALY olarak bulunmuş ve ürün fiyatının yüksek olmasına karşın hiç tedavinin olmaması ile karşılaştırıldığında maliyet etkili bir seçenek olduğu sonucuna varılmıştır. Ancak bu sonuca karşın, sağlık otoritelerinin değerlendirmeleri çok daha farklı parametrelere bağlı olabilmekte ve değerlendirmeler değişebilmektedir. Örneğin Glybera için Fransız sağlık teknolojisi değerlendirme kurumu olan HAS (Haute Authorite de Sante) pankreatit vakalarında ve trigliserit üzerinde orta derecede etkisi olduğu ancak bu etkinin orta ve uzun dönemde sürdürülebilir olmadığı, birinci sonlanım noktasının (trigliserit düzeyinde azalma) tartışmalı olduğu ve kısa ve orta dönemdeki güvenlik verilerinin belirsizliği nedenleriyle ürünün Fransa’da geri ödenmesi için gerekli şartların oluşmadığı sonucuna varmıştır (Touchot, Flume, 2017).

**Luxturna:** Spark Therapeutics tarafından geliştirilen Luxturna RPE65 mutasyonunun neden olduğu kalıtsal retinal hastalığın tedavisinde endikedir. Yapılan nc Faz III çalışmasının sonuçlarına göre tedavi uzun süreli olarak retinal duyarlılığı geliştirerek hastalarda gelişmiş fonksiyonel görüşü sağlamaktadır. Firma, FDA başvuruları için süreci başlatmış olup Ekim 2017’de FDA Danışma Kurulunun onaylama nerisi oy birliği ile kabul edilmiş ve 2018 başında onay sürecinin tamamlanması beklenmektedir. Hastalığın ABD ve Avrupa’da yaklaşık 3.500 kişiyi etkilediği öngörülmektedir.

**Strimvelis:** GlaxoSmithKline (GSK) tarafından üretilen Strimvelis EMA tarafından onay verilen ikinci gen tedavisi olup adenz deaminaz eksikliğinden ortaya çıkan ağır kombine immün yetmezlik tedavisinde endikedir. Strimvelis’in önemli bir özelliği onay alan ilk otolog ex vivo gen tedavisi olması ve üretilmesinde bir yardım kuruluşu olan ve nadir hastalık araştırmalarına katkıda bulunan Fondazione Telethon’un rol almış olmasıdır (Monaco, Faccio, 2017). rn, Mayıs 2016’da onay almış olup ilk hastasını 2017 Mart ayında tedavi etmiştir. GSK, tedavinin uygulamasının özel evre şartları gerektirmesi nedeniyle sadece İtalya Milan’daki merkezinde uygulanmasını

uygun görmüş ve Avrupa Birliği üyesi ülkelerdeki hastaların tedaviye sınırlar arası sağlık hizmeti programı çerçevesinde erişebileceğini bildirmiştir. Hastalığın Avrupa’da yılda 15 hastayı etkilediği belirtilmektedir.

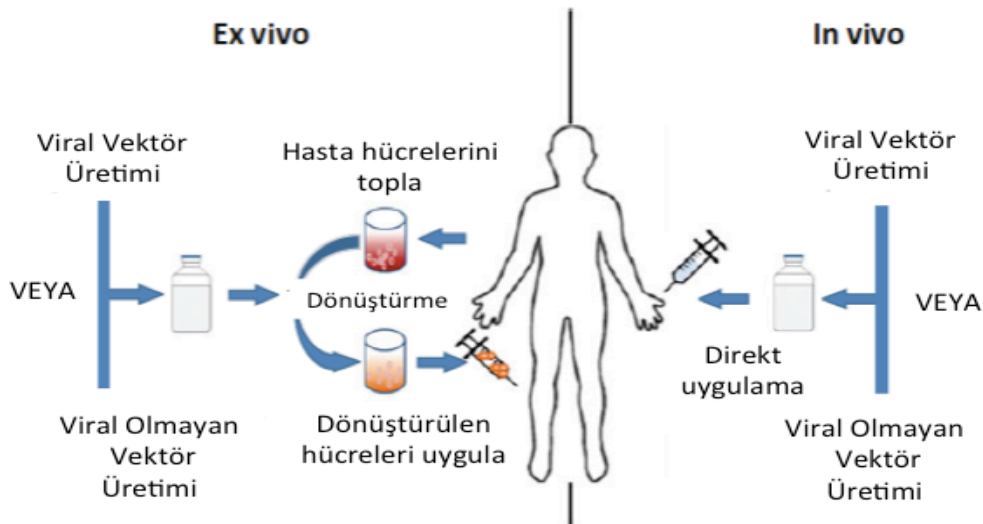
**Kymriah** : Novartis tarafından kullanıma sunulan Kymriah FDA’dan onay alan ilk gen tedavisi olup 25 yaşından küçük refrakter veya ikinci ya da daha sonraki evrede nüksetmiş B-bücre akut limfoblastik lösemide endikedir. Kymriah bir kimerik antijen reseptör T hücre tedavisi (CAR-T) olup vücudun kendi immün hücrelerini yeniden programlayarak malin hücreleri tanımaları ve saldırmalarını sağlamaktadır. Hastanın kendi T-hücreleri (lenfosit) kan dolaşımından alınmakta ve laboratuvarında kanser hücrelerine saldırmak üzere modifiye edilerek hastaya geri verilmektedir. Bu süreç yaklaşık 22 gün sürmektedir. Ürünün etkililiği 63 pediatrik ve genç yetişkin hastadan oluşan çok merkezli bir klinik çalışma ile değerlendirilmiş ve tedaviden sonra üç ay içinde remisyon oranının %83 olduğu bulunmuştur. Ancak ürünün sitokin salınım sendromu ve nörolojik olaylar gibi hayatı tehdit edebilen yan etkilerinin ortaya çıkabileceği belirtilmektedir.

**Yescarta**: Gilead tarafından kullanıma sunulan Yescarta, nüks ya da refrakter büyük B hücreli lenfoması olan yetişkin hastalarda endike olup FDA tarafından onay almıştır. Ürünün kullanılabilmesi için iki ya da daha fazla sistemik tedavinin alınmış ve tedavinin başarısız olması gerekmektedir. Kymriah’da olduğu gibi Yescarta da bir kimerik antijen reseptör T hücre tedavisi olup hastadan alınan hücrelerin laboratuvarında modifiye edildikten sonra hastaya verilmesi ile uygulanmaktadır. Tedavi uygulanmadan 3 gün önce hasta hazırlık amacıyla kemoterapi almaktadır. En ciddi yan etkileri sitokin salınım sendromu ve nörolojik bozukluklar olup ürünün kullanıldığı merkezlere bu konularda bir risk değerlendirme ve çözümleme programından geçtikten sonra ürünü kullanma yetkisi verilmesi söz konusudur. Yescarta’yı daha önceki ürünlerden ayıran en önemli özellik, çok daha fazla sayıda hastayı etkileyen bir tedavi olmasıdır. Yaygın büyük B hücreli lenfoma, non-Hodgkin lenfomanın en agresif türlerinden olup her beş vakadan üçünde görülmektedir. ABD’de bu tedavi için her yıl 7.500 hastanın var olduğu öngörülmektedir.

## Gen tedavileri etki mekanizması

Gen tedavisi en genel anlamıyla bireyin gen tanımını değiştirerek hastalığı önleme ve tedavi etmeyi amaçlayan bir tedavi yaklaşımıdır. Genler, insan vücudunun normal fonksiyonlarını yerine getirebilmesi için zorunlu olan proteinlerin yapılabilmesi için gerekli bilgileri içeren DNA'lardan oluşur. Bazı gen mutasyonları bu proteinlerin doğru bir şekilde oluşmaması (ya da hiç oluşmaması) ile sonuçlanabilir ve kalıtsal bozukluklara neden olabilir. Gen tedavisi, yeniden normal fonksiyonlarına dönmesi amacıyla fonksiyonel olmayan genleri onararak, devre dışı bırakarak veya değiştirerek çalışır. Tipik olarak, genellikle hastalık yapmaması için modifiye edilmiş bir virüs olarak şekillendirilen bir taşıyıcı (vektör) insan dokusuna ya enjeksiyon yoluyla ya da insan vücudu dışında laboratuvar ortamında iletilir (Marsden ve diğerleri, 2017). İnsan dokusuna iletdikten sonra virüs kendi genetik materyalini insan hücrelerine entegre eder. Tedavinin başarılı olması durumunda yeni genin doğru fonksiyonları olan protein üretmesi söz konusudur (Marsden ve diğerleri, 2017). Gen tedavisi, genin doğru işleyen bir kopyasını oluşturduğu için tam ya da çok uzun süreli tedavi sağlayabilir. Aşağıdaki şekilde, tedavinin işleyiş şekli sunulmaktadır.

### Şekil 2: Gen Tedavisi İşleyiş Mekanizması



Thorne ve diğerleri, 2016

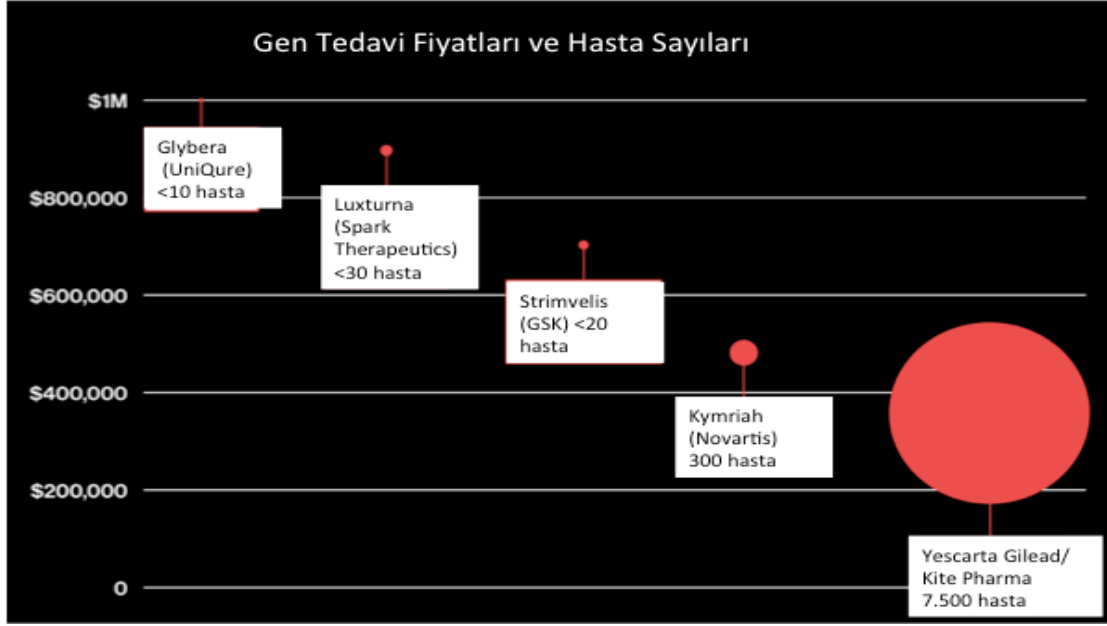
## Gen tedavileri maliyetler

İlaç firmalarının nadir hastalıklar için yaptıkları yatırımın geri dönüşü ile ilgili endişeleri 1983 yılında ABD’de çıkarılan nadir hastalıklar yasası ile giderilmiş ve izleyen yıllarda diğer ülkelerde de yapılan düzenlemelerle geri ödeme kurumları bu ürünleri ödeme kapsamına alınca, firmalar açısından az sayıda hastayı etkileyen bu hastalıklar için ilaç geliştirmek iyi bir iş modeli haline gelmiştir. Ancak bu model içindeki en önemli parametre, daha az sayıda hasta grubuna hitap etmesine karşın ürünün hastanın yaşamı süresi boyunca kullanılması olmuştur. Bir başka ifadeyle, hasta sayısının az olmasına karşın, fiyatların yüksek olması ve hastalarda sürekli kullanılması, firmaların bu ürünler için yatırım yapmalarının yolunu açmıştır. Örneğin dünyanın en pahalı ilacı olarak ünlenen Soliris (eculizimab, Alexion Pharma) İngiltere’de yılda 20-30 kişiyi etkileyen atipik hemolitik üremik sendrom tedavisinde kullanılmakta ve ilk yıl için hasta başına 340.200£, izleyen yıllarda 327.600£ maliyeti bulunmaktadır. İlaç hastanın yaşam süresi boyunca kullanıldığı için toplam maliyet 1 milyon \$ geri dönüş eşiğinin üzerine çıkmaktadır. İngiltere’de NICE bu tedavileri incelerken mevcut inceleme yöntem ve kriterlerinin dışına çıkarak ürünleri Yüksek Derecede Uzmanlaşmış Teknoloji Değerlendirme Programı ile değerlendirmiş ve diğer ürünlerden istenen maliyet etkililik analizlerini istememiş ve belirlenmiş eşik değerleri göz önüne almamıştır. Ancak bu şekilde, Soliris ve benzeri ürünlerin İngiliz Ulusal Sağlık Sistemi kapsamı içine alınması önerilebilmiştir (Carr, Bradshaw, 2016).

Ancak gen tedavilerinin en önemli özelliği hasta için bir kere kullanılarak tedavi sağlanması ya da kullanılan tedavinin çok uzun süre etkisini korumasıdır. Bu da firmaların Ar-Ge faaliyetlerinde bu ürünlere yatırım yapmasının önündeki en önemli soru işaretlerinden birini ortaya çıkarmaktadır (Brennan, Wilson, 2014). EMA tarafından ilk onaylanan ürün olan Glybera tedavi başına 1 milyon doların üzerinde fiyatı ile dünyanın en pahalı ilaçları listesinde birinci sırayı almıştır. Firma, Avrupa’da bu ürünü kullanabilecek toplam 400-500 hasta olduğunu öngörmüştür. Aşağıdaki grafikte ürünlerin fiyatları ile hasta sayıları sunulmaktadır.



**Şekil 3: Gen Tedavi Fiyatları ve Hasta Sayıları**



<https://www.technologyreview.com/s/609197/tracking-the-cost-of-gene-therapy/>

Ancak bu maliyetler ile ilgili değerlendirme yapılırken göz önüne alınması gereken önemli bir konu, bu maliyetlerin sadece ürünün uygulama maliyeti olduğu, hastanede yatış ya da hastada daha sonra gelişen komplikasyonların tedavisi için gelişecek maliyetleri kapsamadığıdır. Bu tedavilerin yaşamı tehdit edecek komplikasyonlara neden olması ve uzun süreli hastaneye yatış ve pahalı tedavileri gerektirmesi olasılığı göz ardı edilemeyecek kadar büyüktür. O nedenle, geri ödeme kurumlarının karar sürecinde tedavilerin fiyatı ile belirlenen maliyetlerin yanı sıra ürünü kullanan hastaların ihtiyaç duyacağı diğer sağlık hizmetlerinin maliyetinin de mutlaka göz önüne alınması gerekmektedir. Örneğin, yukarıda da belirtildiği üzere, Kymriah ve Yescarta ölümcül ve hastanede hem normal serviste hem de yoğun bakımda uzun süreli yatışı gerektiren sitokin salınım sendromuna neden olabilmektedir. Bu nedenle bu tedavilerin geri ödeme kararlarında sadece ürünün maliyeti değil ortaya çıkması olası yan etkilerin tedavisi için yüz yüze kalınan maliyetler de göz önüne alınmalıdır.

### **Gen tedavileri ödeme mekanizmaları**

Yukarıda da ifade edildiği üzere, ileri tedavi tıbbi ürünlerin içinde yer alan gen tedavilerinin geri ödeme kapsamına alınması, ister özel isterse kamu sektöründe olsun bir çok geri ödeme kurumunun gündeminde olan ya da yakında gündemine girecek

önemli bir konu olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu ürünlerin geri ödeme kapsamına alınmasına ilişkin kararlarda benimsenebilecek ödeme mekanizmalarına geçmeden önce bu ürünleri diğerlerinden ayıran önemli özellikleri belirlemek gerekmektedir.

***Tedavilerin etkililiğine ilişkin kanıtlar:*** Geri ödeme kurumlarının gen tedavileri ile ilgili olarak karşı karşıya kaldıkları önemli problemlerden biri, bu ürünlerin geri ödeme kapsamına alınması için sunulan dosyalardaki kanıtlarla ilgilidir. Bu tür ürünlerin geri ödeme dosyalarında tıbbi etkililik için sunulan kanıtlar genel olarak küçük, tek kollu, erken faz klinik çalışmalardan oluşmaktadır. Ancak bu ürünleri kullanacak hasta nüfusunun az olması iki kollu, karşılaştırmalı analizlerin yapılmasını mümkün kılmamaktadır. Buna ilave olarak, alternatif tedavinin olmadığı durumlarda, yaşamı tehdit eden ve çok ciddi hastalıklarda hastaları kontrol grubuna randomize etmek de etik olarak problemleri bir konudur (Corrbett ve diğerleri, 2017).

***Tedavi maliyetinin yıllara dağılımı:*** Diğer ürünlerde tedavinin maliyeti aylara ve yıllara bölünebilirken gen tedavilerinde, günümüzde uygulanan geri ödeme yöntemlerinin uygulanması durumunda bu maliyet tedavinin başlangıcında bir kere ve yüksek bir maliyet olarak ortaya çıkmaktadır (Carr, Bradshaw, 2016).

***Tedavinin devamlılığı:*** Diğer ürünlerde, tedavinin etkililiğini kaybetmesi, yeni ve daha ucuz alternatiflerin ortaya çıkması, hastalık durumunun değişmesi ya da hastanın ölmesi durumunda tedavi kesilmekte ancak tek bir kez yapılan gen tedavilerinde tedaviyi bırakmak ve bugünkü geri ödeme modelleri içinde maliyet tasarrufu sağlamak mümkün olmamaktadır (Carr, Bradshaw, 2016). Ancak burada vurgulanması gereken önemli bir nokta da tedavinin başarılı olması ve hastanın yaşam beklentisinin uzun olması durumunda, gen tedavisi ile, yaşam süresince yapılması gereken diğer sağlık harcamalarının engellenmesidir. Bu noktada en önemli konulardan biri hastanın tedaviye nasıl yanıt verdiği.

Zaman içinde, teknolojinin gelişimi ile birlikte, tedavilerden yararlanan hasta sayısı artması ve piyasadaki rekabet artması ile birlikte maliyetlerin düşmesi beklenmekle birlikte, mevcut geri ödeme yöntemleri ile geri ödeme kurumlarının bu tedavilerin maliyetlerini karşılayabilmesi mümkün görünmemektedir(Carr, Bradshaw, 2016). Bu durumda yeni ödeme modellerinin tartışılması ve geliştirilmesi kaçınılmaz

görülmektedir. Aslında, literatür incelendiğinde günümüzde ileri tedavi tıbbi ürünler dışındaki ürünler için de bir çok sağlık sisteminde tartışılan değer bazlı ödeme modelleri gen terapileri kapsamında da tartışılmaktadır.

Değer bazlı ödeme modelleri, performans bazlı risk paylaşım anlaşmaları, sonuç bazlı geri ödeme, kanıta dayalı ödeme, yönetimli erişim modelleri gibi farklı şekillerde adlandırılmakla birlikte özünde ürünün geri ödemesinin belirlenmiş bir nüfus ve süre için önceden belirlenmiş sonuç kriterlerine göre yapıldığı yöntemlerdir. Ancak bu ödeme yöntemlerinde kritik nokta, sonuç kriterlerinin belirlenmesi ve bunların ölçülmesidir. Sağlık hizmetlerinde 'değer' kavramının nasıl tanımlanacağına ilişkin ayrıntılı bilgiye bu serinin birinci çalışmasından ulaşılabilir (Tatar, 2017 <http://polarsaglik.com/uploads/polar/ilac-Fiyat-ve-Geri-odeme-Politikalarinda-Deger-Kavrami.pdf>).

Gen tedavilerinin geri ödenmesinde tartışılan modellerden biri, tedavi maliyetlerini yıllar içine yayarak hastanın tedaviye verdiği yanıtı göre ödeme yapmaktır. Bu model ile, hastanın tedaviye verdiği yanıtın durması durumunda firmaya tüm maliyetin ödenmemesi söz konusudur. Geri ödeme kurumu ile firma, ödemenin yapılacağı bir zaman limiti üzerinde anlaşır, hastanın tedaviye verdiği yanıtın devam etmeme durumunda ödemenin kesilmesi ve dolayısıyla maliyetin tamamının karşılanmaması şeklinde bir ödeme planı geliştirilebilir. Ancak bu uzlaşma esnasında firma önemli bir risk üstlendiği için ürünün klinik çalışmalarının tasarımı ve değerlendirmesi firma açısından çok önemli bir konu haline gelmektedir. Bu konuda ilk adım Novartis tarafından Kymriah için yapılmış ve firmanın Medicare ve Medicaid ile yaptığı pazarlıkta, ürünün kullanılmaya başladıktan bir ay sonra kanserin remisyona girmesi durumunda firmaya ödeme yapılması kararlaştırılmıştır. Ancak bu noktada yapılan en önemli akademik tartışma, tedavinin başlamasından bir ay sonra remisyona giren ve tüm ödemesi yapılan bir hastanın kanserinin bir yıl sonra nüksetmesi durumunda ne olacaktır. Bu durumda da Strimvelis için İtalya sağlık otoritesi ile yapılan anlaşma benzeri anlaşmalar gündeme gelmektedir. Anlaşmaya göre, 594.000£ fiyatı olan bu ürünün tedavi etkisi yaratmaması durumunda GSK bu miktarı sağlık otoritesine geri ödemektedir (Driscoll ve diğerleri, 2017).

Gen tedavilerinin fiyatlandırılmasında kullanılabilir bir alternatif yöntem olarak, yeni ürünün mevcut ve halen geri ödeme kurumlarının ödeme kapsamında olan tedavilerin fiyatı ile karşılaştırılması önerilmiştir. Bu yöntemde, karşılaştırma tedavisi olarak gündeme en çok gelen tedavi organ transplantasyonudur. Bu tedavinin de sadece bir kere yapılması ve tedavi maliyetinin yüksek olması nedeniyle hem ABD hem de Batı Avrupa'daki birçok sağlık sisteminde fiyatlandırmada bir karşılaştırma noktası olarak kullanılabilirliği kabul edilmiştir. Buna karşı çıkanlar ise organ nakillerinin kanıtlanmış bir tıbbi etkililiğinin olduğunu ancak gen tedavilerinin etkililiğinin henüz çok tartışmalı olduğunu öne sürmektedir (Carr, Bradshaw, 2016).

Son olarak, İngiltere'de 1 Nisan 2017 yılından itibaren uygulamaya konan 'Net Bütçe Etkisi' modelinin gen tedavileri de dahil ileri teknoloji ve pahalı bütün tedavilerin geri ödemesinde kullanılabilirliği öngörülmektedir. Bu modelin gelişimi için 2016 yılında NICE tarafından bir tartışma süreci başlatılmış ve yılda 20 milyon £ net bütçe etkisi eşik değeri olarak kabul edilmiştir. Buna göre, herhangi bir ürünün bütçe etkisinin ilk üç yılın herhangi birinde bu eşik değeri aşması durumunda, bütçe etkisini yönetebilmek amacıyla firma ile gizli iskonto anlaşmaları yapılması ya da ürünün üç yıl boyunca aşamalı olarak sistem içine alınması söz konusudur (Jorgensen, Kefalas, 2017).

Yukarıda yapılan tartışmalarda da görüldüğü üzere, bugün belki sınırlı sayıda hastanın tedavisinde kullanılan ancak gelecekte daha çok hastalık ve hasta için kullanılma potansiyeli olan ileri teknoloji ürünlerin geri ödemesi hem teknolojiyi üreten firmaların hem de geri ödeme kurumlarının önemli gündem maddelerinden biridir. Firmalar, klinik çalışmalara başladıkları ilk andan itibaren geri ödeme kurumlarının beklentilerini ve bu beklentileri nasıl karşılayabileceklerini detaylandırmalı ve klinik çalışma tasarımlarını da buna göre yapmalıdır.

Geri ödeme kurumlarının en önemli beklentisi, ilgili endikasyondaki hasta sayısı ve ürünün gerçek hayattaki performansıdır. Bu durumda, hasta kayıtlarının oluşturulması ve teknoloji ile ilgili olarak yeni yaklaşımların geliştirilmesi kritik bir rol oynamaktadır. Hasta sayılarının az olması nedeniyle nadir hastalıklar ile ilgili kayıtların oluşturulması diğerleri ile karşılaştırıldığında daha güç olmaktadır. Buna ilave olarak, bu hastalıklarla ilgili genel olarak standart ya da genel kabul görmüş

standart tedavi protokollerinin olmaması, sonuçların izlenmesi için valide edilmiş biomarkerlerin bulunmaması da nadir hastalıkların hasta kayıtçılığında karşılaşılan problemlerdir. Bu nedenle 2012 yılında ABD, Kanada ve İngiltere'deki nadir hastalık örgütleri, nadir hastalı kayıtçılığında izlenmesi gereken ilkeleri belirlemişlerdir (Steinhagen-Thiessen ve diğerleri, 2017). Performansa dayalı bir geri ödeme sisteminin benimsenmesi durumunda gerçek kayıt verileri ürünün klinik etkililiğine ilişkin veriler çok daha önemli hale gelecektir.

Gen tedavisi ve bunların nasıl geri ödeneceği konusu Türkiye için de çok yakın zamanda Sosyal Güvenlik Kurumunun (SGK) gündemine girmesi gereken bir konudur. Türkiye'de akraba içi evlilik oranının yüksek olması, genetik hastalıkların daha yaygın olarak görülmesine neden olabilmektedir. Bu da Türkiye için konunun ne denli önemli olduğunu bir kez daha ortaya koymaktadır. Bugün, bazı nadir görülen hastalıklar için geliştirilen tedavi ürünlerinin SGK tarafından geri ödeme kapsamına alınması için medyada sıklıkla karşılaştığımız yayınların, gen tedavilerinin gelişmiş sağlık sistemlerinde daha yaygın kullanılmaya başlanması ile artması ve kuruma bu yönde bir baskı söz konusu olacaktır. Bu durumda SGK, değer bazlı ödeme modellerinin bu ürünler için nasıl işleyeceği konusunda çalışmaları yapmaya şimdiden başlamak durumundadır.

## **Kaynaklar**

Brennan, T.A.; Wilson, J.M.; (2014), 'The special case of gene therapy pricing', Nature Biotechnology, 32(9): 874-876.

Carr, D.C.; Bradshaw, S.E., (2016), 'Gene therapies: the challenge of süper-high-cost treatments and how to pay for them', Regen. Med. DOI: 10.2217/rme-2016-0010  
Corbett, M.S., ve diğerleri, (2017), 'Innovative regenerative medicines in the EU: a better future in evidence?', BMC Medicine, 15(49).

Driscoll, D ve diğerleri, (2017), 'Concise Review: The High Cost of High Tech Medicine: Planning Ahead for Market Access', Stem Cells Translational Medicine, 6: 1723-1729.

Han, X.; Ni, W, (2015), 'Cost-Effectiveness Analysis of Glybera for The Treatment of Lipoprotein Lipase Deficiency', Value in Health, 18: A335-A766.

Jorgensen, J.; Kefalas, P.; (2017), ‘Annuity payments can increase patient Access to innovative cell and gene therapies under England’s net budget impact test’, Journal of Market Access and Health Policy, 5.

Marsden, G., ve diğeri, (2017), Gene Therapy: Understanding the Science, Assessing the Evidence and Paying for Value, Institute for Clinical And Economic Review & Office of Health Economics.

Monaco, L.; Faccio, L., (2017), ‘Patient-driven search for rare disease therapies: the Fondazione Telethon success story and the strategy leading to Strimvelis’, EMBO Molecular Medicine, 9(3).

Steinhagen-Thiessen, E., ve diğeri, (2016), ‘The role of registries in rare genetic lipid disorders: Review and introduction of the first global registry in lipoprotein lipase deficiency’, Atherosclerosis, 262:146-153.

Tatar, M. (2017), İlaçta Fiyatlandırma ve Geri Ödeme Politikalarında Değer Kavramı, Polar Sağlık Ekonomisi ve Politikası, Sağlık Ekonomisi ve Politikası Çalışmaları -1 <http://polarsaglik.com/uploads/polar/ilac-Fiyat-ve-Geri-odeme-Politikalarinda-Deger-Kavrami.pdf>

Thorne, B., ve diğeri, (2016), ‘Gene Therapy’, Adv Biochem Eng Biotechnol, DOI: 10.1007/10\_2016\_53.

Touchot, N.; Flume, M., (2017), ‘Early Insights from Commercialization of Gene Therapies in Europe’, Genes, 8. DOI:10.3390/genes8020078