

Rekabet Kurumu Başkanlığından,
(Yargı Kararı Üzerine)
REKABET KURULU KARARI

Dosya Sayısı : 2019-3-006 (Soruşturma)
Karar Sayısı : 24-29/700-295
Karar Tarihi : 11.07.2024

A. TOPLANTIYA KATILAN ÜYELER

Başkan : Birol KÜLE
Üyeler : Ahmet ALGAN (İkinci Başkan), Şükran KODALAK,
Hasan Hüseyin ÜNLÜ, Ayşe ERGEZEN, Cengiz ÇOLAK

B. RAPORTÖRLER: Emin Cenk GÜLERGÜN, Muhammed Ali BEKTEMUR,
Hafize KÖSE, Abdurrahim YİĞİTTEKİN

C. BAŞVURUDA

BULUNAN : - Av. Mustafa Ali ERDOST
Sezenler Cad. No:12/7 Sıhhiye Çankaya/Ankara

D. HAKKINDA SORUŞTURMA

YAPILANLAR : - Novartis Sağlık Gıda ve Tarım Ür. San. ve Tic. AŞ
Barbaros Mahallesi Mor Sümbül Sokak No: 7/3
Nidakule Ataşehir Güney B1 Ataşehir/İstanbul
- Roche Müstahzarları San. AŞ
Temsilcileri: Av. İlmütluhan SELÇUK, Av. Artun ATAK
Ebulula Mardin Cad. No:57 Akatlar Beşiktaş/İstanbul

- (1) **E. DOSYA KONUSU:** Roche Müstahzarları San. AŞ ile Novartis Sağlık ve Gıda Tarım Ürünleri San. ve Tic. AŞ'nin 4054 sayılı Kanun'un 4. maddesini ihlal ettiklerine ilişkin Rekabet Kurulunun 21.01.2021 tarihli ve 21-04/52-21 sayılı kararına karşı Ankara 13. İdare Mahkemesinde söz konusu Kurul kararının iptali talebiyle taraflarca açılan davalarda 30.12.2022 tarihli ve 2021/2091 E. 2022/2911 K. sayılı, 2022/2274 E. 2022/2912 K. sayılı iptal kararları verilmesi ve kararlara karşı Rekabet Kurumu tarafından istinaf başvurusunda bulunulması üzerine Ankara Bölge İdare Mahkemesi 8. İdari Dava Dairesinin 31.05.2024 tarihli ve 2023/561 E. 2024/1108 K. sayılı, 2023/548 E. 2024/1109 K. sayılı kararları ile temyiz yolu açık olmak üzere istinaf başvurusunun reddine karar verilmesi nedeniyle yeniden karar alınması.
- (2) **F. İDDİALARIN ÖZETİ:** Rekabet Kurumu (Kurum) kayıtlarına 22.01.2019 tarih ve 401 sayılı yazı ile yapılan başvuruda özetle;
- Metastatik kanserlerin tedavisinde kullanılmak üzere 2005 yılında Roche Müstahzarları Sanayi AŞ (ROCHE) tarafından ruhsatlandırılan Bevacizumab etkin maddeli *Altuzan* (Avastin)¹ adlı ilacın göz hekimleri tarafından yaşa bağlı sarı nokta hastalığı (YBMD) tedavisinde de göze enjeksiyon yoluyla kullanılabildiği, söz konusu ürünün 100 mg'lık kutusunun 938,85 TL fiyatla satıldığı ve bir kutunun 10-20 doz kullanım için yeterli olduğu,

¹ Türkiye dışında *Avastin* adıyla satışı yapılan ürün Türkiye'de *Altuzan* ismi ile piyasaya sürülmüştür. kararda *Avastin* ve *Altuzan* isimleri aynı ürünü ifade etmek için kullanılmıştır.

- Novartis AG tarafından 2008 yılından itibaren *Lucentis* isimli ilacın satışının gerçekleştirildiği, 10 mg ürünün satış fiyatının 2.701,29 TL olduğu, bu ilacın YBMD tedavisi için göze enjeksiyon yoluyla kullanıldığı, bir kutu ilacın tek doz kullanıma yeterli olduğu,
- Roche AG ve Novartis AG firmalarının göz hastalıklarında kullanılan *Altuzan* ve *Lucentis* isimli ilaçlardan daha pahalı olan *Lucentis*'in kullanımını yaygınlaştırmak amacıyla kartel faaliyetinde bulunarak haksız kazanç elde ettiği,
- Her iki ilacın satış fiyatları, mg değerleri ve bunlara bağlı olarak kaç doz kullanılabildikleri karşılaştırıldığında *Lucentis*'in *Altuzan*'dan 30-40 kat daha pahalı olduğunun görüldüğü,
- *Lucentis*'in YBMD tedavisi için kullanımının endikasyon² dahilinde olduğu; *Altuzan*'ın ise endikasyon dışı kullanıldığı, endikasyon dışı kullanımının Sağlık Bakanlığının Endikasyon Dışı Kullanım Kılavuzu'na göre düzenlendiği,
- Anılan Kılavuz'un Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) Ek Onayı Alınmadan Kullanılabilecek Endikasyon Dışı İlaç Listesinde (EDİL) belirtilen ilaçlar için TİTCK'den talepte bulunulmasına gerek olmadan hekim tarafından ilacın kullanabildiği,
- *Altuzan*'ın etkin maddesi olan Bevacizumab'ın bu listede yer aldığı, bu sebeple *Altuzan*'ın YBMD tedavisinde kullanımının yasal olduğu

belirtilmiştir. Başvuru sahibi tarafından ayrıca teşebbüslerin kartel oluşturduğu iddiasına ilişkin olarak sunulan bilgiler özetle;

- İtalyan Rekabet Otoritesinin (İRK) 27.02.2014 tarihli kararıyla³, Roche AG ve Novartis AG'nin Avrupa Birliğinin İşleyişine Dair Antlaşma'nın (ABİDA)⁴ 101. maddesini ihlal ederek İtalyan iştirakleriyle birlikte hukuka aykırı bir anlaşma yürüttüğünü tespit ettiği,
- Dosyanın özel sağlık kliniklerinden oluşan bir dernek ve İtalyan Oftalmoloji Derneği tarafından yapılan şikayet üzerine, Roche AG ve Novartis AG'nin çok daha pahalı bir ilaç olan *Lucentis*'in ticari performansı lehine avantaj elde etmek amacıyla *Avastin*'in kullanımını engellemek için birlikte hareket ettikleri iddiası ile başladığı,
- Roche Grubu'nun iştiraki olan Genentech Inc. (GENENTECH) isimli firmanın *Altuzan* ve *Lucentis*'i geliştirdiği; GENENTECH'in Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) *Altuzan* ve *Lucentis* ilaçlarının üzerindeki ticari haklarını koruduğu; ABD dışındaki ülkelerde ise kanser tedavisinde kullanılmak üzere *Altuzan*'ın ROCHE adına, YBMD tedavisinde kullanılmak üzere *Lucentis*'in Novartis Sağlık Gıda ve Tarım Ürünleri San. ve Tic. AŞ (NOVARTİS) adına ruhsatlandırılması amacıyla adı geçen teşebbüslere lisans verdiği,
- Avrupa İlaç Ajansının (*European Medical Agency* - EMA) *Altuzan*'ı kanser tedavisinde kullanılmak üzere 2005 yılında, *Lucentis*'i ise göze enjeksiyon yoluyla YBMD tedavisinde kullanılmak üzere 2007 yılında onayladığı,
- *Lucentis* onay almadan çok önce, *Altuzan*'ın göz içine enjekte edilmesi suretiyle YBMD tedavisinde endikasyon dışı kullanımının yaygınlaştığı,

² Endikasyon, kısaca, bir ilacın kullanılabileceği hastalık veya durumlar şeklinde tanımlanabilir. Herhangi bir hastalığa ilişkin izlenmesi gereken tedavi yöntemlerini ve tedavide sürecin gidişinin nasıl olacağı endikasyon çerçevesinde belirlenmektedir.

³ Autorità Garante della Concorrenza e del Mercato, decision no. 24823, proceedings 1760 Roche-Novartis/Farmaci Avastin e Lucentis, 27.02.2014.

⁴ Treaty on the Functioning of the European Union.

- *Lucentis* ve *Avastin* arasındaki fiyat farkı nedeniyle İtalyan Ulusal Sağlık Sistemi'nin, YBMD ve diğer göz hastalıklarını tedavi etmek için *Lucentis* yerine *Altuzan*'ı kullandığı,
- *Lucentis*'in ruhsat almasıyla *Altuzan*'ın endikasyon dışı oftalmik⁵ kullanımının azalmaya başladığı,
- Roche AG'nin *Altuzan*'ın YBMD tedavisinde etkinliğini destekleyen çalışmaların artmasına rağmen oftalmik uygulamalar için *Altuzan*'a ruhsat almadığı,
- 2011 yılının Haziran ayında Roche AG'nin, *Altuzan*'a ilişkin tüm bilgileri içeren resmi belge niteliğindeki Ürün Özellikleri Özeti'ni değiştirmesi için EMA'ya talepte bulunduğu, söz konusu talepte -ilgili hekimleri *Lucentis*'e yönlendirmek amacıyla- *Altuzan*'ın prospektüsüne ilacın oftalmik risklerini belirten bir cümle eklenmesi için başvuruda bulunduğu,
- Ancak EMA'nın hekimlere resmi bir uyarı gönderilmesine izin vermediği; ek olarak *Lucentis* ilacında yazılmayan sistemik riskleri tespit ederek her iki ürün açısından ürün özellikleri özetinde değişiklikler yaptığı,
- Şubat 2013'te İRK'nın Novartis AG, Roche AG, GENENTECH, Novartis Farma S.p.A. (Novartis İtalya) ve Roche S.p.A.'ya (Roche İtalya) soruşturma açtığı, Roche AG ve Novartis AG arasında rekabeti ihlal eden bir anlaşmanın varlığını tespit ettiği, bu sırada *Lucentis*'in ve *Altuzan*'ın endikasyon dışı kullanımı ile doğan pazar paylarının sırasıyla %50 ve %40 olduğu,
- İRK'nın, Roche AG ve Novartis AG'nin -kendi kazanç beklentileri doğrultusunda- *Lucentis*'in satışlarını artırmak için *Altuzan*'ın oftalmik kullanımının güvenliği ile ilgili endişeleri artırma ve yaygınlaştırma amacıyla olduklarını tespit ettiği,
- Otoritenin nihai kararında; Roche AG ve Novartis AG'nin İtalya iştiraklerinin icra kurulu başkanlarının aralarındaki e-posta görüşmelerinde, *Avastin*'in ürün özellikleri özetinin değiştirilmesi ile ortaya çıkan ürün farklılaşmasının yapaylığına atıf yapıldığı, Novartis AG tarafından bu amaca hizmet edecek bağımsız çalışmaların finanse edildiği, hasta gruplarıyla işbirliği yapılarak *Avastin*'in göz hastalıklarında kullanımıyla ilgili güvenlik endişeleri üretildiği ve yayıldığı,
- Novartis AG'nin iç belgelerinde, göz doktorlarının *Avastin* kullanırken kendilerini güvende hissetmelerinin şirket için risk olduğunun belirtildiği, *Lucentis* aleyhinde sunulan bağımsız karşılaştırmalı çalışmaların etkisinin şirketler tarafından başarılı bir şekilde en aza indirildiği şeklinde ifadelerin bulunduğu,
- *Lucentis* satışlarından; Novartis AG'nin doğrudan ve sahip olduğu Roche AG hisseleri aracılığıyla dolaylı olarak, Roche AG'nin ise iştiraki GENENTECH aracılığıyla sahip olduğu telif hakları kapsamında dolaylı olarak kazanç sağladığı, bu durumun karşılıklı çıkar ilişkisi oluşturduğu,
- İRK'nın, prospektüs değiştirmek için girişimlerde bulunulan 2011 yılının Haziran ayını ihlalin başlangıç tarihi olarak kabul ederek Novartis AG'ye 92.028.750 Euro, Roche AG'ye ise 90.593.369 Euro idari para cezası verdiği,
- Türkiye pazarında ise *Altuzan* isimli ilacın endikasyon dışı olarak YBMD tedavisinde kullanıldığı, Endikasyon Dışı İlaç Kullanımı Kılavuzu (EDİL Kılavuzu) kapsamındaki endikasyon dışı kullanımın yasal olduğu,

⁵ Tıbbi alanda "göze ait" anlamında kullanılmaktadır.

- ROCHE'un EMA'ya yaptığı başvurudaki talep ile aynı içerikteki başvuruyu 29.11.2016 tarihinde TİTCK'ye yaptığı, TİTCK'nin başvuruyu kabul ettiği⁶,
- Böylece *Altuzan*'ın prospektüsüne hekim ve hastaların kaygılarını artıracak gerçeğe aykırı bilgiler eklendiği, prospektüse eklenen bilgiler ile hastaların *Altuzan*'ın göz içine uygulanmasının önemli yan etkilere sebep olduğu düşüncesiyle tedirgin oldukları, *Altuzan* kullanımına bağlı bir sorun yaşandığında hastaların hekimleri suçladıkları, hekimlerin ise *Altuzan* kullanmaları ve sonrasında hasta sağlığının olumsuz etkilenmesi durumunda -prospektüs bilgilerindeki açık uyarıdan dolayı- yanlış müdahale (*malpractice*) davalarına maruz kalacakları endişesi taşıdığı,
- Türk Oftalmoloji Derneği'nin (TOD) Türkiye'deki göz hekimlerini temsil ettiği, anılan derneğin alanında söz sahibi olan tek dernek olduğu, TOD'un ülke çapında göz hekimlerine yönelik seminerler düzenlediği, seminerlerde *Altuzan* yerine *Lucentis*'in kullanılması gerektiğinin bildirildiği, *Altuzan* kullanılması halinde yanlış müdahale davalarına muhatap olunacağını telkin edildiği, bu seminerlerin sponsorunun NOVARTİS olduğu,
- TOD'daki söz konusu eylemlere karşı duran, alanında yetkin hekimlerin pasifize edildiği,
- İlaç mümessillerinin *Lucentis* kullanımı için telkinlerde bulunup *Altuzan* için hekimlerin kaygılarını artırdıkları,
- Sosyal Güvenlik Kurumu'nun (SGK) Sağlık Uygulama Tebliği (SUT) ile *Lucentis*'in ilaç geri ödeme sistemine dahil edildiği, *Altuzan*'ın ise daha ucuz iken geri ödeme kapsamında olmadığı,
- Bütün bu uygulamaların ROCHE ve NOVARTİS firmalarının kartel faaliyetlerini kolaylaştırdığı,
- ABD'deki Yaşa Bağlı Maküler Dejenerasyon Tedavi Denemelerinin Karşılaştırılması Çalışması (CATT Çalışması) ve İngiltere'deki Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related CNV Çalışması (IVAN Çalışması) ve ayrıca 2012 yılında EMA'nın bilimsel komitesi tarafından kabul edilen rapora göre *Altuzan* ve *Lucentis*'in güvenlik ve etkinlik profillerinin eşdeğer olduğu

şeklindedir.

- (3) **G. DOSYA EVRELERİ:** Kurum kayıtlarına intikal eden söz konusu başvuru üzerine hazırlanan 31.01.2019 tarih ve 2019-3-06/İİ sayılı İlk İnceleme Raporu, Rekabet Kurulunun (Kurul) 13.02.2019 tarihli toplantısında görüşülmüş ve 19-07/89-M sayı ile 4054 sayılı Rekabetin Korunması Hakkında Kanun'un (4054 sayılı Kanun) 40. maddesinin birinci fıkrası uyarınca önaraştırma yapılmasına karar verilmiştir.
- (4) Önaraştırma safhasında, 07.05.2019 tarihinde NOVARTİS ve ROCHE şirket merkezlerinde yerinde inceleme yapılmış ve teşebbüslerden bilgi talebinde bulunulmuştur. Önaraştırma sonucunda hazırlanan 10.06.2019 tarih ve 2019-3-006/ÖA sayılı Önaraştırma Raporu Kurulun 13.06.2019 tarihli toplantısında görüşülmüş ve 4054 sayılı Kanun'un 41. maddesi uyarınca, NOVARTİS ve ROCHE hakkında soruşturma açılmasına 19-21/307-M sayıyla karar verilmiştir.
- (5) 24.06.2019 tarihinde 4054 sayılı Kanun'un 43. maddesinin ikinci fıkrası uyarınca taraflara soruşturma açıldığına dair bildirimde bulunulmuş ve 30 gün içinde ilk yazılı

⁶ Yapılan incelemede, esas başvurunun 29.12.2011 tarihinde yapıldığı ve bunun TİTCK tarafından 30.05.2014 tarihinde onaylandığı tespit edilmiştir.

savunmalarını göndermeleri istenmiştir. Tarafların birinci yazılı savunmaları yasal süresi içinde Kurum kayıtlarına intikal etmiştir.

- (6) Soruşturma süresinin uzatılmasına ilişkin 12.11.2019 tarihinde hazırlanan 2019-3-006/BN-01 sayılı Bilgi Notu, Kurulun 14.11.2019 tarihli toplantısında görüşülerek 19-40/641-M sayıyla soruşturmanın, süresinin bitiminden itibaren altı ay uzatılmasına karar verilmiştir.
- (7) ROCHE tarafından yapılan ilk yazılı savunmaya ek olarak gönderilen ve içeriğinde, TİTCK ve Kamu Hastaneleri Genel Müdürlüğü (KHGM) ile ROCHE arasında yapılan yazışmalar ile *Altuzan*'ın intravitreal kullanımı sonucunda görme kaybı yaşayan hastalara ilişkin medyada çıkan haberlerin yer aldığı dilekçe ise 27.03.2020 tarih ve 3021 sayıyla Kurum kayıtlarına intikal etmiştir.
- (8) Soruşturma safhası sonunda hazırlanan 15.06.2020 tarih ve 2019-3-6/SR-01 sayılı Soruşturma Raporu NOVARTİS tarafından 17.06.2020 tarihinde tebellüğ edilmiştir. 15.06.2020 tarih ve 2019-3-6/SR-02 sayılı Soruşturma Raporu ise ROCHE tarafından 17.06.2020 tarihinde tebellüğ edilmiştir.
- (9) Teşebbüsler tarafından ikinci yazılı savunmanın hazırlanabilmesi için 4054 sayılı Kanun'un 45. maddesi uyarınca savunma süresinin bir katına kadar uzatılması talep edilmiştir. Kurulun 09.07.2020 tarih ve 20-33/423-M ve 20-33/424-M sayılı kararları ile tarafların ikinci yazılı savunma süreleri bitiminden itibaren 30 gün uzatılmış ve anılan teşebbüslerin ikinci yazılı savunmaları 17.08.2020 tarihinde Kurum kayıtlarına intikal etmiştir. Tarafların ikinci yazılı savunmaları çerçevesinde hazırlanan 15.09.2020 tarihli, 2019-3-6/EG-01 sayılı (NOVARTİS) ve 2019-3-6/EG-02 sayılı (ROCHE) Ek Görüşler, Kurul üyeleri ve ilgili teşebbüslere tebliğ edilmiştir.
- (10) Ek Görüşü takiben gönderilen üçüncü yazılı savunmalar ise NOVARTİS tarafından 16.11.2020 tarih ve 12335 sayı ile, ROCHE tarafından 16.11.2020 ve 12323 sayı ile Kurum kayıtlarına iletilmiştir.
- (11) Sözlü savunma toplantısı, 12.01.2021 tarihinde web üzerinden canlı (online) olarak gerçekleştirilmiştir.
- (12) Kurul; yürütülen soruşturma ile ilgili olarak düzenlenen Soruşturma Raporu'na, Ek Görüş'e, toplanan delillere, yazılı ve sözlü savunmalara ve incelenen dosya kapsamına göre 21.01.2021 tarih ve 21-04/52-21 sayı ile nihai kararı tesis etmiştir. Söz konusu kararda, NOVARTİS ve ROCHE'un 4054 sayılı Kanun'un 4. maddesini ihlal ettiklerine ve bu nedenle, 4054 sayılı Kanun'un 16. maddesinin üçüncü fıkrası ve Ceza Yönetmeliği'nin 5. maddesinin birinci fıkrasının (a) bendi ve ikinci fıkrası ile üçüncü fıkrasının (b) bendi hükümleri uyarınca 2019 mali yılı sonunda oluşan ve Kurul tarafından belirlenen yıllık gayri safi gelirlerinin takdiren % (.....)'i oranında olmak üzere, NOVARTİS'e 165.464.716,48 TL, ROCHE'a 112.972.552,65 TL idari para cezası verilmesine karar verilmiştir.
- (13) Kurulun 21.01.2021 tarih ve 21-04/52-21 sayılı kararı; Ankara 13. İdare Mahkemesinin 30.12.2022 tarihli 2021/2091 E. ve 2022/2911 K. sayılı ve 2022/2274 E. ve 2022/2912 K. sayılı kararları ile iptal edilmiştir.
- (14) Ankara 13. İdare Mahkemesinin kararlarına karşı istinaf kanun yoluna başvurulmuştur. Ankara Bölge İdare Mahkemesi (BİM) 8. İdari Dava Dairesinin 31.05.2024 tarihli 2023/561 E. ve 2024/1108 K. sayılı ve 2023/548 E. ve 2024/1109 K. sayılı kararlarında Ankara 13. İdare Mahkemesince verilen 30.12.2022 tarihli ve 2021/2091 E. 2022/2911 K. sayılı ve 2022/2274 E. 2022/2912 K. sayılı kararların sonucu itibarıyla usul ve esasa uygun olduğuna ve istinaf talebinin reddine karar verilmiştir.

- (15) Söz konusu kararlar üzerine hazırlanan 10.07.2024 tarih ve 2019-3-006/BN-13 sayılı Bilgi Notu görüşülerek karara bağlanmıştır.
- (16) **H. RAPORTÖR GÖRÜŞÜ:** İlgili Bilgi Notu'nda; Ankara Bölge İdare Mahkemesi 8. İdari Dava Dairesinin 31.05.2024 tarihli ve 2023/561 E. 2024/1108 K. sayılı ve 2023/548 E. 2024/1109 K. sayılı kararlarında değerlendirildiği üzere, NOVARTİS ve ROCHE'un 4054 sayılı Kanun'un 4. maddesini ihlal ettiği, ancak söz konusu ihlalin 03.09.2015 tarihinde başladığının ve 22.03.2019 tarihinde bittiğinin kabul edilmesi gerektiği, dolayısıyla, 4054 sayılı Kanun'un 16. maddesinin üçüncü fıkrası ve Ceza Yönetmeliği'nin 5. maddesinin birinci fıkrasının (a) bendi ile ikinci fıkrası uyarınca %(.....) olarak belirlenen temel para cezası oranının Ceza Yönetmeliği'nin 5. maddesinin üçüncü fıkrasının (a) bendi uyarınca yarısı oranında artırılarak NOVARTİS ve ROCHE'a 2019 yılı sonunda oluşan gayri safi gelirlerinin %(.....)'sı oranında idari para cezası uygulanması gerektiği ifade edilmiştir.

I. İNCELEME, GEREKÇE VE HUKUKİ DAYANAK

I.1. Soruşturma Tarafları

I.1.1. NOVARTİS

- (17) Çok uluslu bir holding şirketi olan Novartis AG; ilaç, göz sağlığı, jenerik ilaçlar, hayvan sağlığı, tüketici sağlığı ve aşı olmak üzere altı alanda faaliyet göstermektedir. Novartis AG, Türkiye'de NOVARTİS aracılığıyla faaliyetlerini sürdürmektedir.
- (18) Halihazırda NOVARTİS'in ilaç, aşı ve tüketici sağlığı olmak üzere başlıca üç faaliyet alanı bulunmaktadır. Tüketici sağlığı ürünleri, reçetesiz ilaçlar bölümü ve hayvan sağlığı bölümünden oluşmaktadır.
- (19) Novartis AG, Roche Grubu'nun holding şirketi olan İsviçre'deki Roche AG şirketinde, kontrol sahibi olmayan bir azınlık payına sahiptir. Teşebbüs temsilcilerince sunulan bilgilere göre, Novartis AG oy hakkına sahip hisselerin %(.....)'ünü elinde bulundurmaktadır. Oy hakkına sahip olmayan hisseler de dikkate alındığında, Novartis AG'nin sahip olduğu hisseler Roche AG sermayesinin %(.....)'sine karşılık gelmektedir. Dolayısıyla Novartis AG'nin, Roche AG'nin dağıtılabilir net karı içindeki payı da %(.....)'dir. Ayrıca, Novartis AG'nin Roche AG'deki azınlık hissesinin, Roche Grubu'nun faaliyetlerini doğrudan veya dolaylı olarak etkileyecek nitelikte olmadığı, her iki grubun birbirinden tamamen bağımsız olduğu ve bu durumun Avrupa Komisyonunun⁷ *Novartis/Chiron* kararında teyit edildiği belirtilmiştir.

I.1.2. ROCHE

- (20) Roche AG, Roche Grubu şirketlerinin nihai ana şirketi olup hisseleri Zürich'te SIX İsviçre Borsası'na kayıtlıdır. İsviçre kanunlarına göre kurulmuş olan Roche AG; her türlü kimyevi beşeri ilaç ve ilaç aktif maddesi, güzellik müstahzaratı, veteriner mamulleri, zirai mücadele ve ilaçlama mamulleri, yem vitaminleri, besin esansları ve gübreleme maddelerinin üretimi ve pazarlanması faaliyetlerini yürütmektedir.
- (21) Roche AG çoğu esasen Roche Grubu'nun kurucuları olan Hoffman ve Oeri ailelerinin üyelerinden oluşan bir grup tarafından kontrol edilmektedir. Hoffmann ve Oeri ailelerinin üyeleri Roche AG bünyesinde %(.....) oranında oy hakkını haiz hisseye sahiptir. 1948 tarihinde imzalanan ve yürürlüğe giren sözleşmeye göre bu hissedarlar grubu hisseleri oranında sahip oldukları oy haklarını müştereken kullanmaktadır. Bu hissedar grubunun eski bir üyesi olan Maja Oeri mevcut durumda Roche AG'de oy hakkına haiz

⁷ COMP/M.4049, *Novartis/Chiron*, 06.02.2006, para. 28.

%(.....) oranında hisseye sahiptir ve bu kapsamda oy hakkını bağımsız bir şekilde kullanabilmektedir.

- (22) Novartis AG, 2001-2007 yılları arasında Roche AG'nin oy hakkına sahip hisselerinin %(.....)'ünü satın almıştır. Oy hakkına sahip olmayan hisseler de dikkate alındığında, Novartis AG'nin sahip olduğu hisseler Roche AG sermayesinin %(.....)'sine karşılık gelmektedir. Ancak, şirketin %(.....) oranındaki sermayesi oy hakkına haiz olmayan hisselerden oluşmaktadır.
- (23) Roche AG'nin Hoffmann ve Oeri aileleri, Maja Oeri ve Novartis tarafından sahip olunanlar dışındaki diğer hisseleri küçük hissedarlar elindedir. Novartis AG sahip olduğu hisseler vesilesiyle Roche AG üzerinde herhangi bir kontrol hakkına sahip değildir ve Roche AG, Hoffmann ve Oeri ailelerinin kontrolü altında bulunmaktadır.
- (24) Roche AG'nin ortaklık yapısına aşağıda yer verilmektedir:

Tablo 1- Roche AG'nin Ortaklık Yapısı

Hissedarlar	Oran (%)
Roche Holding Ltd	(.....)
F. Hoffmann-La Roche Ltd	(.....)
Roche Finanz AG	(.....)
Biopharm AG	(.....)
Phaor AG	(.....)
TOPLAM	100,000
Kaynak: Teşebbüsten Gelen Bilgiler	

- (25) Roche Grubunun Türkiye'de üç iştiraki bulunmaktadır: ROCHE, Roche Diagnostics Turkey AŞ, İnfogenetik Moleküler Bilgi Hizmetleri AŞ (INFOGENETİK).
- (26) ROCHE, Roche Grubu'nun beşeri tıbbi müstahzar ürünlerin Türkiye piyasalarında pazarlamasından, satışından ve dağıtımından sorumlu yerel şirkettir. ROCHE'un %(.....) oranında hissesine sahip olduğu INFOGENETİK'in ise tıbbi müstahzar satış ve dağıtımı konusunda herhangi bir faaliyetinin bulunmadığı ifade edilmektedir.

I.2. Teşebbüsler, Teşebbüs Birlikleri, Hastaneler ve Kamu Kurumlarından Elde Edilen Bilgi ve Belgeler⁸

- (27) Dosya kapsamında önaraştırma ve soruşturma sürecinde NOVARTİS ve ROCHE'da yerinde incelemeler gerçekleştirilmiş, ayrıca tarafların yanı sıra IQVIA Tıbbi İstatistik Ticaret ve Müşavirlik Ltd. Şti. (IQVIA), Bayer Türk Kimya Sanayi Ltd. Şti. (BAYER), Allergan İlaçları Ticaret AŞ (ALLERGAN), Sanofi İlaç Sanayi ve Ticaret AŞ (SANOFİ), Araştırmacı İlaç Firmaları Derneği (AİFD) ve TOD'dan, göz tedavileri hizmeti sunan bazı kamu hastanelerinden ve özel hastanelerden, ilgili kamu otoriteleri olan SGK ve TİTCK'den bilgi istenmiştir. Edinilen bilgi ve belgelere ilişkin tespitlere aşağıda yer verilmektedir.

I.2.1. NOVARTİS

I.2.1.1. Yerinde İncelemede Bulunan Belgeler

I.2.1.1.1. Kamu Kurumlarına Yapılan İtirazlara İlişkin Belgeler

- (28) AİFD Sağlık Politikası Direktörü (.....)'dan 28.01.2019 tarihinde ALLERGAN, BAYER, ROCHE ve NOVARTİS yetkililerine gönderilen e-postada SGK'nin 28.12.2018 tarihinde

⁸ Tespitlerde yer alan belgelere orijinal halleri ile yer verilmiş, yazım hataları ve anlatım bozuklukları düzeltilmemiştir.

SUT'ta yapılan değişiklikle ilgili olarak TOD'dan görüş alındığı ifade edilmiştir. Söz konusu e-posta ekinde yer alan görüşte;

“Bilindiği gibi Ranibizumab (Lucentis, Novartis) ve Aflibercept (Eylea, Bayer) ülkemizde bulunan intravitreal kullanılabilen ruhsatlı anti-VEGF ürünleridir. Bevacizumab (Altuzan, Roche) ise ruhsatlı bir ürün olmayıp, prospektüsünde “intravitreal kullanım için uygun değildir” ibaresi bulunmaktadır. Yani endikasyon dışı (off-label) ilaç olmanın ötesinde göz içi kullanımda potansiyel riskleri vurgulanmaktadır.”

denilmiş; metnin son paragrafında ise;

“Türk Oftalmoloji Derneği Merkez Yönetim Kurulu bahsi geçen gelişme üzerine ilgili 3 biriminden (Tıbbi Retina, Vitreo-Retinal Cerrahi ve Uvea-Behçet Birimleri) görüş almış ve bu değerlendirmelere göre hemen tamamen fikir birliği halinde olmak üzere birimler, etkinlik açısından tebliğde belirtilen hastalıklar arasında farklılıklar olmakla birlikte ruhsatlı ürünler kadar olmasa da bevacizumab'ın etkin bir ürün olduğunu, tebliğde yer alan ve tedavi algoritmalarında belirtilen bevacizumab'ın kontrendike olduğu durumlar cümlesinin açık olmadığını, Türkiye’de ilacın bölünmesine yönelik compounding pharmacy olmaması nedeni ile ve yine tebliğde belirtilen doza (1.25 mg/0.1 ml, bu daha sonra 1.25 mg/0.05 ml. olarak kurumca düzeltilmiş) ulaşmak için, ilacın bölündükten sonra iki kere dilue edilmesi gerektiğini bunun özellikle endoftalmi riski yönünden hasta ve hekim riskleri doğuracağını yani güvenlik sorunu olduğunu, işlevsellik açısından 3. basamak sağlık hizmeti veren kurumlarda zaten yoğun olan ameliyathane koşullarını daha da zorlaştıracığını ve blokaj yaratacağını bildirmişlerdir. Birimlerimiz ayrıca 4 hastalık konusunda uygulama algoritması veren, tebliğin 4.2.33 -A, B, C ve D maddelerini de güncel bilimsel tedavi yaklaşımlarına son derece aykırı bulmuşlardır.”

ifadeleri yer almıştır.

- (29) NOVARTİS Ülke Hukuk ve Uyumluluk Direktörü (.....)’tan NOVARTİS Ülke İlaç Geliştirme Koordinatörü (.....)’na 09.01.2019 tarihinde gönderilen “FW: SGK itiraz dilekçesi” başlıklı e-posta ekinde yer alan ve SGK’ye hitaben yazılan dilekçede;

“Aşağıda açıklanan sebeplerden ötürü, göz hastalıkları için onaylı ve güvenliliği klinik çalışmalar ile sabit etken maddeleri içeren ürünler mevcut iken, göz hastalıkları açısından kullanım için onaylı olmayan ve göz alanında kullanımına ilişkin herhangi bir klinik çalışma bulunmayan Bevasizumab etken maddesinin zorunlu ilk derece tedavi olarak geri ödemeye alınması hukuka aykırıdır ve hasta sağlığı açısından çok ciddi riskler doğurmaktadır.”

denilmiş ve iddia edilen riskler:

- (i) Göz Hastalıkları İçin Klinik Çalışması ve Ruhsat Onayı Bulunmadığı için Endikasyon Dışı Kullanılan Etken Maddenin İlk Basamak Zorunlu Tedavi Olarak Kabul Edilmesi Mevzuata Aykırıdır
- (ii) Halk Sağlığı Riskleri ve Diğer Ülkelerde Yaşanan Gerçek Vakalardan Örnekler
- (iii) SUT Madde 4.2.33 Altında Öngörülen Düzenlemenin Tıbbi Deontoloji Nizamnamesi’ne Aykırı Olması ve Hekimler Nezdinde Mesleki Sorumluluk Risklerine Sebebiyet Vermesi”

ana başlıkları altında incelendikten sonra SUT’un 4.2.33. maddesinin değiştirilmesine dair yapılan işlemin halk sağlığı ile hasta güvenliği açısından tehlike arz ettiği ifade

edilmiş ve idari işlemin ivedilikle kaldırılmasını talep edilmiştir. SGK tarafından bu yönde işlem tesis edilmemesi durumunda göz hastalıklarının tedavisinde kullanımı hastalar açısından ciddi sağlık riski teşkil eden *Bevacizumab* etkin maddeli ürünlerin intravitreal kullanımına imkân veren bu düzenlemenin yürütmesinin durdurulması ve iptali için hukuki yollara başvurulacağı belirtilmiştir.

- (30) AİFD Sağlık Politikası Direktörü (.....)'dan ALLERGAN, NOVARTİS, BAYER ve ROCHE yetkililerine 28.02.2019 tarihinde gönderilen e-posta eklerinden ilkinde; AİFD tarafından SGK Genel Sağlık Sigortası Genel Müdürlüğüne hitaben yazılan 19.02.2019 tarihli dilekçe yer almaktadır. Bu dilekçede;

“(...) Bireysel olmayan, sistematik bir endikasyon dışı ilaç kullanımı, ilaca ilişkin sorumluluklar başta olmak üzere ilaç mevzuatı bakımından pek çok yasal belirsizliğe ve hukuka aykırılıklara neden olmaktadır. (...)”

denilmiş, olası olumsuzluklar “1.İlaç mevzuatı bakımından” ve “2.Hasta hakları bakımından” başlıkları altında incelenmiş, son olarak;

SUT'un “Göz hastalıklarında ilaç kullanım ilkeleri başlıklı” 4.2.33. maddesinin;

“4.2.33.A – Yaş tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu tedavisinde kullanılan ilaçların kullanım ilkeleri

4.2.33.B - Retina ven tıkanıklığı ve santral retinal ven tıkanıklığında ilaç kullanım ilkeleri

4.2.33.C- Patolojik miyopiye (PM) bağlı koroidal neovaskülarizasyondan (KNV) kaynaklanan görme bozukluğunun tedavisinde ilaç kullanım ilkeleri

4.2.33.D – Diyabetik maküler ödem (DMÖ)’den kaynaklanan görme bozukluğu tedavisinde kullanılan ilaçların kullanım ilkeleri”

başlıklı alt bentlerinin yeniden değerlendirilerek iptal edilmesi talep edilmiştir.

- (31) Aynı e-postanın ikinci ekinde; SGK Genel Sağlık Sigortası Genel Müdürlüğü’nden AİFD’ye hitaben yazılan 20.02.2019 tarihli cevabi yazı yer almaktadır. Söz konusu yazıda;

“(...) Kurumumuzca bedeli ödenecek ilaç listesi “Tıbbi ve Ekonomik Değerlendirme Komisyonu” ve “Ödeme Komisyonu”ndan alınan kararlar çerçevesinde belirlenmektedir. Komisyonlarda Kurumumuz yetkilileri ile birlikte Strateji ve Bütçe Başkanlığı, Hazine ve Maliye Bakanlığı ile Sağlık Bakanlığı temsilcileri bulunmakta olup konusunda akademik uzman hekim görüşleri de dikkate alınarak iş ve işlemler yürümektedir... Sağlık Uygulama Tebliği düzenlemeleri de bu çerçevede yapılmıştır”.

ifadesi yer almaktadır.

1.2.1.1.2. Diğer Belgeler

- (32) NOVARTİS Oftalmoloji İş Birimi Direktörü (.....)'dan NOVARTİS Ülke Hukuk ve Uyumluluk Direktörü (.....)'a 08.01.2019 tarihinde gönderilen “RE: SGK itiraz dilekçesi” başlıklı e-postada aşağıdaki ifade yer almaktadır:

“b.SUT’ta ilacın hazırlanması şeklinde ifade edilen kısmın kontaminasyon riski yaratarak endoftalmi olasılığını artırdığı ve bu riskin, tamamen hazırlayan kişiye yıkıldığına, malpraktis gibi konularda hekimi zor durumda bırakacağına nasıl yer verebiliriz?”

- (33) Yerinde incelemede alınan “Avastin ile ilgili Süleyman Kaynak öneri Yazısı” başlıklı Word dosyasının 14. paragrafında ilacın ABD’de kullanımıyla ilgili olarak aşağıdaki ifade yer almaktadır:

“İkincisi, bu molekül göz içi kullanım için üretilmemiştir ve tüm dünyada göz içi kullanımı ruhsatsız olup, endikasyon dışı statüde bazı ülkelerde kullanılmaktadır. Bu ülkelerden birisi de Amerika Birleşik devletleridir. ABD’de, bu kullanımın yaygınlığının iki nedeni vardır. Birincisi, ABD Yüksek Mahkemesi, ruhsatsız ilaç kullanımını yasal hale getiren bir içtihat yayınlamıştır. Bu içtihata dayalı olarak ilaç kullanımı hasta ile hekim arasındaki hukuki bağlantı çerçevesinde kalmıştır (5). Bu durumda da, özellikle Amerika’daki sağlık sistemindeki özel sigorta şirketleri, hekimlerle anlaşma yaparken, daha uygun fiyatlı hasta hizmeti veren hekimlerle daha sık ve kolay anlaşma eğilimine girerek, hekimleri ilaç dahil hizmetlerde daha düşük fiyatlarla hizmete zorlamaktadır.”

- (34) NOVARTİS Medikal Müdürü (.....)’dan NOVARTİS Retina Ürün Uzmanı (.....)’ye 03.09.2015 tarihinde gönderilen “Re: Viyana ASRS 2015 medikal notları Trabzon KTÜ avastin kullanımı hakkında” konulu e-postada aşağıdaki ifade yer almaktadır:

“Bu hafta Trabzon KTÜ Tıp Fakültesinde yapmış olduğumuz ikili ziyaret esnasında aylık 100 civarında Avastin kullandıklarını aktarmıştım. Sizin paylaştığınız verilere bakıldığında meksikada 27 endoftalmi vakası olduğunu vurguladınız. Dahili bildiri olduğu için bu verileri klinikte ki hekimlerimiz ile nasıl paylaşabiliriz.”

- (35) NOVARTİS Bölgesel Medikal Müdürü (.....)’dan NOVARTİS Bölgesel Medikal Direktörü (.....)’a 22.03.2019 tarihinde gönderilen “Kayseri Erciyes Üniversitesi PFS Ranibizumab güvenlilik ve etkinlik sunumu” başlıklı e-postada aşağıdaki ifadeler yer almaktadır:

“Bugün Erciyes Üniversitesinde yaptığımız sunumda 20 hekimimize PFS etkinlik güvenlilik ve avantajlarını anlatma fırsatını bulduk. Sunum sonrasında bazı hekimlerimizden gelen belli başlı itirazlar aşağıdaki gibiydi;

- 1- Bakanlık bu kararda geç bile kaldı biz zaten bevasizumabı uyguluyorduk; Bakanlığın bu konudaki kararının endikasyon dışı bir ilaç hakkında olduğunun altını çizdim. SGK uygulamalarının ve ilaç endikasyonunun farklı bakanlıklar tarafından verildiğini belirttim. Hekim’in tedavide seçim yapma hakkına müdahale edilmekte olduğunu söyledim. Bir hekimimiz, illaki endikasyonun şart olmadığını ! yeterli klinik çalışma varsa kendisinin tatmin olabileceğini ve bevasizumabla da yapılmış bazı çalışmalar olduğunu söyledi. Bu anlamda klinik çalışmalarla ikna oluyorsanız en fazla çalışmayı Ranibizumab’ın yaptığını klinik etkinlik ve güvenlikte bu tatmini en fazla Ranibizumabın sağladığını söyledim.
- 2- Devlete tedavi maliyeti çok yüksek aynı şeyi bevasizumabla daha düşük maliyetle yapıyorsak neden uygulamayalım? Bevasizumab’ın compound pharmacy ile dahi yeterli şekilde bölünemediğini, 1/2000 hastada endoftalmiye sebep olduğunu bu riskin PFS Ranibizumabda 40000 hastada 1 olduğunu gösterdim. Endoftalmi maliyetlerinin ve vakalarının ülkemizde yeterli kayda alınmadığını bu oranın yurt dışında yapılan çalışmalarından (Fransa ve ABD) örnekler gösterdim. Compound pharmacy nin etkin olmadığı bir ülkede ne derece efektif ve güvenli bölebilirsiniz ve bunu yakınlarınıza yapar mısınız diye sordum?
- 3- Bevasizumab etkinliğinin neredeyse ranibizumab kadar olduğuna ilişkin çalışmalar var. Bunun üzerine israilde yapılan DERBI çalışmasını örnek

göstererek Bevasizumab sonrası kötüleşen DMÖ hastalarını ranibizumab tedavisiyle düzeltildiğini gösterdim.

- 4- CATT Çalışmasında Bevasizumab o kadar da fazla yan etki göstermemiş diye biliyorum.; Bu hekimimize klinik çalışma şartlarında steril hazırlanmış Bevasizumab'ın bizim kliniklerimizde rastgele ve hijyenik olmayan koşullarda bölünen Bevasizumab ile karşılaştırmaması gerektiğini söyledim. Buna rağmen ilk 2 sene içerisinde Gastrointestinal kanamaların Bevasizumab grubunda yüksek olduğunu ve PRN kolda ranibizumab kadar etki gösteremediğini belirttim.

Bir hekimimiz, Yerli ilaç firmalarının belki ülke ekonomisine bu açıdan faydalı olabileceğini belirtti; Yerli ilaç firmaları alınan karara binaen ARGE çalışmaları yapmak yerine, compound pharmacy ile Bevasizumab'ı biz böleriz yarışında olduğunu, oysa compound pharmacy de de bevasizumab'ın eşit molar konsantrasyonlarda enjektörlere tam dağılımının yapılamadığı yayını gösterdim.

Bir board hekimimiz (Prof) yakın zamanda zorunluluktan ötürü Bevasizumab kullandığını ancak 5 gün sonra endoftalmi vakası yaşadığını, bu durumu Ranibizumab tedavisi ile devam edince düzelttiğini belirtti. (Defans soruları bir anda durdu)

Her anlamda çok güzel bir toplantıydı Başta (.....) bey olmak üzere (.....) yapmış olduğu mükemmel organizasyon için çok teşekkür ederim. Hekimlerin profesyonel anlamda neden PFS ranibizumab'ı tercih edeceklerine ilişkin bilimsel bir paylaşım oldu.”

- (36) NOVARTİS Bölgesel Medikal Müdürü (.....)'den NOVARTİS Oftalmoloji İş Birimi Direktörü (.....) ve bazı NOVARTİS çalışanlarına 12.10.2018 tarihinde gönderilen “Bevacizumab hakkında” konulu e-postada aşağıdaki ifade yer almaktadır:

“Merhabalar,

Bevacizumab ile ilgili sıcak gündeme ait bir pubmed araştırması yaptım. Özellikle gelişmekte olan bazı ülkelere ait makalelerde (2017-2018) Bevacizumab kullanımının ucuz olduğu ve uygun steril şartlarda uygulanırsa endoftalmi gelişim riskinin diğer anti-VEGF'lere benzer olduğuna ait açıklamalar bulunmakta. Bakanlık bu tarz yayınlardan destek almaya çalışıyor olabilir. Altta bahsettiğim makalelere ait linkleri bulabilirsiniz.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28724817>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28724808>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30127831>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30069864>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29437495>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29380769>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29217032>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28099318> ”

Ancak klinik çalışmalarda ve klinik tecrübelerde durum bunun tersi ve bununla ilgili makaleleri de ekte bilgilerinize iletiyorum. Türkiye şartları düşünüldüğünde Bevacizumab'ın SUT'a eklenerek rutin kullanılmaya sokulması pek çok sıkıntıyı da beraberinde getirecektir.”

- (37) NOVARTİS Pazarlama Erişim Müdürü (.....)'den NOVARTİS Pazarlama Erişim Direktörü (.....)'e 06.03.2019 tarihinde önderilen “FW: Mart 2019 bakanlık sunum taslağı - medikal kısım” e-posta ekinde yer alan sunumun 4. sayfasında aşağıdaki ifade yer almaktadır:

“Bevasizumab kullanılan İsrail’de, gelişen yan etkilerin Bevasizumab’ın enjektöre çekilerek hazırlanma sürecinde yaşanan aksaklıklar nedeniyle ve hazırlayan eczane sorumluluğunda olduğu yayınlanmıştır.

ABD’de, Bevasizumab’ın onaylı seçenekleri olan Ranibizumab veya Aflibercept yerine tercih edilmesi durumunda, tüm süreçlerin kontrol, takip ve kayıt altında olması gerektiği USP <797> kılavuzundaki gibi resmi düzenleme ile belirlenmiştir.

Ayrıca, bu önlemlere rağmen hastada gelişebilecek tüm yan etkilerin ABD sağlık otoritesine bildirim talebi edilmektedir.”

- (38) NOVARTİS Pazarlama Erişim Müdürü (.....)’den NOVARTİS Pazarlama Erişim Direktörü (.....)’e 03.04.2019 tarihinde gönderilen “FW: Outlook Therapeutics Announces FDA Acceptance of IND for ONS-5010” konulu e-postada aşağıdaki ifade yer almaktadır:

“Fatih Bey,

Outlook Therapeutics isimli bir firma bevasizumab (Avastin) oftalmik formülasyonu için FDA’e başvuruda bulunmuş.

Haberin link ve detaylarını aşağıda yer almakta.

<http://www.globenewswire.com/news-release/2019/04/01/1790614/0/en/Outlook-Therapeutics-Announces-FDA-Acceptance-of-IND-for-ONS-5010.html>”

- (39) NOVARTİS Pazarlama Erişim Müdürü (.....)’den NOVARTİS Pazarlama Erişim Direktörü (.....) ve bazı NOVARTİS çalışanlarına 28.01.2019 tarihinde “FW: TOD duyuru, birim görüşleri ve diğer itiraz dokümanları” başlıklı e-postada;

“SGK ile Görüşme

23.01.2019 günü alınan randevu sonrasında SGK’da (.....) (Genel Sağlık Sigortası Genel Müdürü), (.....) (SGK İlaç Dairesi Başkanı) ve (.....) (SGK Mevzuat Şubesi Başkanı) ile yapılan toplantıya TOD MYK’ı temsilen TOD Genel Sekreteri (.....) (ben) ve TOD Tıbbi Retina Birimini temsilen (.....) katılmışlardır. Bir saat 45 dakika süren toplantıda ilgili mevzuat bütün yönleri ile ele alınmış ve tartışılmıştır. Bu toplantıda SGK Bürokratları hiçbir tıbbi konuda Sağlık Bakanlığı danışmanlığı olmadan karar almadıklarını, tüm hazırlığın Sağlık Bakanlığında kurulan ve 3 Göz Doktorundan oluşan bir bilimsel kurulca kendilerine önerildiğini, Sağlık Bakanlığında gelen raporda bevacizumab’ın ruhsatlı ürünlerle etkinlik ve güvenilirlik farkının olmadığını, zaten Göz doktorlarınca yoğun olarak reçete edildiğini ve yurt dışında önemli ülkelerde de yaygın kullanıldığını, Altuzan ürününün sadece tek hastaya kullanılsa bile yine de kuruma maliyetinin ruhsatlı ürünlere göre yarı yarıya az olduğunu belirtmişlerdir. Bu noktada TOD temsilcileri olarak Sağlık Bakanlığınca verilen bilgilerin doğru olmadığını, ruhsatlı ürünlerle 7.500-39.000 enjeksiyonda bir olan endoftalmi olasılığını, compounding pharmacy ile hazırlanmış bevacizumab’larda bile 2000’de bire çıktığını ancak şu andaki haliyle ülkemizde uygulanacak durumda 425’de bire kadar yükseldiğini bunun birimlerimizden aldığımız literatür bilgisi olduğunu belirttik. Ayrıca hazırlama halinde enjeksiyon materyaline karışan silikon partiküllerin yarattığı göz içi reaksiyonları ve bevacizumab’ın diğer ruhsatlı ürünlere göre kana karışma oranının yüksekliğini ve tromboemboli, serebro vasküler olay ve ölüm risklerini anlattık.”

ifadelerine yer verilmiştir.

I.2.1.2. Yazıyla İstenen Bilgiler

(40) NOVARTİS'e 20.04.2020 tarih ve 5653 sayı ile gönderilen bilgi talebi yazısına istinaden, 05.05.2020 tarih ve 4158 sayı ile Kurum kayıtlarına intikal eden cevabi yazıda teşebbüs vekili tarafından özetle;

- SUT'un "Göz Hastalıkları İlaç Kullanım İlkeleri" başlıklı 4.2.33 maddesi 28.12.2018 tarihinde yapılan değişiklik ile göz hastalıkları için ruhsatlı olmayan bir onkoloji ürünü olan Bevacizumab etkin maddeli ilacın geri ödeme sistemi dahilinde oftalmoloji endikasyonları olan yaş tip YBMD, DMÖ, retine ven tıkanıklığı ve santral retinal ven tıkanıklığı ve patolojik miyopiye bağlı koroidal neovaskularizasyon tedavisinde ilk basamak tedavi olarak kullanılmasının zorunlu hale getirildiği,
- NOVARTİS'in; anılan kısıtlamanın başta Anayasa, 19.01.2005 tarihli 25705 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği, Sağlık Bakanlığı tarafından düzenlenen ve zaman içerisinde değişiklikler yapılan EDİL Kılavuzu, 10.02.2016 tarihli 29620 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan Sosyal Güvenlik Kurumu Geri Ödeme Yönetmeliği, 01.08.1998 tarihli 23420 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan Hasta Hakları Yönetmeliği, 19.02.1960 tarihli 10436 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan Tıbbi Deontoloji Nizamnamesi olmak üzere yasal düzenlemelere ve emsal Danıştay kararlarına aykırı olduğunu düşündüğü,
- NOVARTİS'in özellikle SGK'nin geri ödeme mevzuatında yapılan düzenleme ile ilaçların endikasyon dışı kullanımını zorunlu ilk basamak tedavi haline getiren bu idari kararın Sağlık Bakanlığının düzenleyici sistemini zayıflattığı kanaatinde olduğu,
- Anılan idari işlemin açıkça hukuka aykırı olduğu ve telafi edilemez zarar doğurduğu, NOVARTİS'in bu nedenle anılan idari işlemin yürütülmesinin durdurulması ve işlemin iptali istemiyle 12.04.2019 tarihinde Danıştay nezdinde iptal davası açtığı,
- Davanın ön incelemesinin ardından Danıştay 10. Dairesi tarafından, dava dilekçesinde NOVARTİS tarafından davalı olarak eklenen SGK'ye ek olarak Sağlık Bakanlığının da davaya ikinci davalı olarak dâhil edildiği, yürütmeyi durdurma talebinin değerlendirilmesinin davalı idarelerin savunmalarının mahkemeye sunulmasından sonra yapılacağına bildirildiği

ifade edilmiştir.

(41) NOVARTİS'in 04.06.2020 tarih ve 6993 sayı ile gönderilen bilgi talebi yazısına istinaden; 09.06.2020 tarih ve 5473 sayı ile Kurum kayıtlarına intikal eden cevabi yazısında NOVARTİS'in pazarlama stratejisine ilişkin olarak özetle;

- Beşeri tıbbi ürünler ile ilgili Türkiye pazarında gerçekleştirilen tüm faaliyetlerin Sağlık Bakanlığına bağlı TİTCK tarafından düzenlendiği, ayrıca AİFD ve diğer sivil toplum kuruluşlarının belirlediği çeşitli sektör kuralları ile ilaç firmalarının iç politika ve prosedürlerinin dikkate alındığı,
- Tanıtım faaliyetlerinin kapsamının oldukça dar olduğu ve sponsorluklar ile toplantılar gibi bazı tanıtım faaliyetlerinin TİTCK'nin ön onayına tabi olduğu,
- (.....),
- (.....),
- (.....),
- (.....),
- (.....),
- (.....),

- (.....)

ifade edilmiştir.

- (42) NOVARTİS'e ayrıca endikasyon dışı kullanılan beşeri ilaçlarına ilişkin bilgi edinmek amacıyla çeşitli sorular sorulmuş; teşebbüs tarafından özetle;

- TİTCK Beşeri Tıbbi Ürünlerin Tanıtım Faaliyetleri Hakkında Yönetmelik (Tanıtım Yönetmeliği) uyarınca ilaçların sağlık meslek çalışanlarına yönelik tanıtımının ancak ruhsat çerçevesinde onaylanan kullanım alanları/KÜB ve KT çerçevesinde gerçekleştirilebildiği, bu durumun iki istisnası⁹ olduğu,
- AİFD İyi Tanıtım İlkeleri'nin (AİFD İlkeleri) Tanıtım Yönetmeliği'nde düzenlenen endikasyon dışı tanıtım yasağının nasıl yorumlanması ve uygulanması gerektiği hakkında detaylı bir kılavuz niteliği taşıdığı,
- İlaçların sadece onaylı endikasyonları kapsamında tanıtılmasına ilişkin kuralların NOVARTİS'in (.....) ve prosedürlerinde de yer aldığı,
- Dolayısıyla Tanıtım Yönetmeliği, AİFD İlkeleri ve (.....) uyarınca NOVARTİS'in tüm ilaçları onaylanmış endikasyonlarına göre tanıtılabildiği, ilacın onaylanmadığı endikasyonlar için herhangi bir pazarlama faaliyetinin yapılamadığı,
- Bu durumun temel gerekçelerinin ilaçların klinik çalışmalar ile bilimsel olarak kanıtlanmış spesifik kullanım alanlarına göre risk/fayda profilleri göz önünde bulundurularak ruhsatlandırılması gerekliliği ile ilaçların onaylanmış alanlar dışındaki herhangi bir kullanımının hasta güvenliği ve tıbbi tedavinin kalitesinin sağlanması için ilgili sağlık otoritelerinin kontrolünde sınırlandırılması gerekliliği olduğu,
- NOVARTİS'in son on yıl içerisinde herhangi bir ilacının endikasyon dışı kullanımını caydırmak ya da teşvik etmek amacıyla herhangi bir girişimde bulunmadığı,
- NOVARTİS'in *Bevacizumab*'ın endikasyon dışı kullanımına karşı değil, ilk basamak tedavide zorunlu olarak kullanılmasını düzenleyen SGK mevzuatına karşı yasal hakkını kullanarak Danıştay nezdinde dava açtığı

ifade edilmiştir.

1.2.2. ROCHE

1.2.2.1. Yerinde İncelemede Bulunan Belgeler

1.2.2.1.1. Kamu Kurumlarına Yapılan İtirazlara İlişkin Belgeler

- (43) TİTCK'den ROCHE'a gönderilen 05.11.2018 tarih ve 77893119-000-E.191660 sayılı yazıda;

"Ruhsatlarına sahip olduğunuz "ALTUZAN 400 mg/16 ml Konsantre İnfüzyon Çözeltisi" ve "Altuzan 100 mg/4 ml Konsantre İnfüzyon Çözeltisi" isimli ürünlerin intravitreal kullanım durumu "Beşeri Tıbbi Ürün Klinik Değerlendirme Komisyonu" tarafından incelenmiştir.

Söz konusu ürünün Kısa Ürün Bilgisinde 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri bölümünde "Intravitreal kullanım" başlığı altında "ALTUZAN intravitreal kullanım için uygun değildir." şeklinde bilgi olmasına karşın, uluslararası kurum ve kuruluşların bu kullanıma imkân sunan güncel kararlar almış olması ve klinik pratikte karışıklıklara sebebiyet vermemesi için, ürünün intravitreal kullanımını

⁹ Bu istisnalar i) uluslararası kongrelerde yapılacak tanıtımlar ile hekim/dış hekimi/eczacının yazılı isteği üzerine ruhsat/izin sahibinin bilim servisi tarafından bizzat yapılan bilgilendirmelerdir. İlgili mevzuat için bkz. Beşeri ve Tıbbi Ürünlerin Tanıtım Faaliyetleri Hakkında Yönetmelik madde 6.

ilgilendiren kısıtlayıcı ifadelerin çıkartılarak tüm KÜB/KT'nin bu doğrultuda yeniden düzenlenmesi gerekmektedir.

Ürüne ait işlemlerin sürdürülebilmesi için, belirtilen düzeltmeleri içerecek şekilde hazırlanan ve değişikliklerin renkli gösterildiği birer çalışma kopyası, birer renksiz temiz kopya olacak şekilde, ikişer adet KÜB ve KT örneklerinin SmPC ve PIL ile birlikte incelenmek üzere tarafımıza gönderilmesi hususunda bilginizi ve gereğini rica ederim.”

ifadelerine yer verilmiştir.

- (44) TİTCK'den ROCHE'a gönderilen 22.11.2018 tarih ve 77893119-000-E.203146 sayılı yazıda:

“Ruhsatlarına sahip olduğunuz “ALTUZAN 400 mg/16 ml Konsantre İnfüzyon Çözeltisi” ve “Altuzan 100 mg/4 ml Konsantre İnfüzyon Çözeltisi” isimli ürünlere ilişkin ilgi yazımız gerekliliklerinin 03.12.2018 tarihine kadar yerine getirilmesi hususunda bilginizi ve gereğini rica ederim.”

ifadesine yer verilmiştir.

- (45) 23.11.2018 tarihinde ROCHE tarafından TİTCK İlaç Ruhsatlandırma Dairesi Klinik Değerlendirme Birimine gönderilen “ALTUZAN 100 mg/4 ml konsantre infüzyon çözeltisi, ALTUZAN 400 mg/16 ml konsantre infüzyon çözeltisi, intravitreal kullanım durumu hakkında Kurum taleplerine yanıt (Ref. No.: R792)” konulu yazıda:

“İthal ruhsatlarına sahip olduğumuz ALTUZAN 100 mg/4 ml konsantre infüzyon çözeltisi ve ALTUZAN 400 mg/16 ml konsantre infüzyon çözeltisi adlı ürünlerimiz için ilgi yazılarınız ile ürünlerimizin KÜB Özel Kullanım Uyarıları ve Önlemleri bölümünde yer alan ‘Altuzan intravitreal kullanım için uygun değildir.’ ifadesinin ve ürünlerin intravitreal kullanımını kısıtlayan ifadelerin çıkarılarak KÜB-KT dokümanlarının yeniden düzeltilmesi talep edilmiştir.

Altuzan adlı ürünümüz özel olarak onkoloji endikasyonlarında intravenöz olarak kullanılması için geliştirilmiş ve otoriteler tarafından bu şekilde onaylanmıştır. Ürünümüz intravitreal kullanım için geliştirilmemiş, intravitreal kullanımda etkililiği ve güvenliliği hakkında çalışma yapılmamış olup intravitreal kullanım için hiçbir ruhsat otoritesine başvuru yapılmamış ve onay alınmamıştır.

Ek olarak, Altuzan intravitreal kullanım için geliştirilmediğinden herhangi bir koruyucu içermemektedir. Bu durum, ürünün birden fazla hastaya küçük dozlarda kullanılması sebebiyle sterilitésinin bozulmasına ve böylelikle lokal göz enfeksiyonlarına neden olabilmektedir. Ürünümüz dünyanın hiçbir yerinde intravitreal kullanım için onaylı olmadığından KÜB-KT dokümanları intravitreal kullanım için gerekli saklama ve kullanım uyarılarını içermemektedir. Endikasyon dışı intravitreal kullanıma ilişkin olarak bildirilen, bazıları ölüme yol açabilen endoftalmit ve intraokuler enflamasyonu da içeren advers etkilere ait güvenlik uyarıları KÜB-KT dokümanlarında yer almaktadır.

Ürünümüz çeşitli göz hastalıklarının tedavisi için “TİTCK Ek Onayı Alınmadan Kullanılabilecek Endikasyon Dışı İlaç Listesi”nde bulunmaktadır. Ancak ürünümüzün intravitreal kullanımı yoluyla yürütülen bir çalışma olmadığından, onaylı bir endikasyonu bulunmamaktadır. Bu nedenle, ürün bilgilerinden intravitreal kullanımı kısıtlayıcı ifadelerin kaldırılması hususu, endikasyon dışı kullanımı tanıma algısı yaratabilecektir.

İşbu nedenlerle, ürün bilgilerinden “Altuzan intravitreal kullanım için uygun değildir.” ifadesinin kaldırılmaması gerektiği düşüncesindeyiz.

Konuyla ilgili daha detaylı açıklamaları içeren, global merkezimizden alınan deklarasyon mektubu iş bu yazımız ekinde sunulmaktadır.”

ifadelerine yer verilmiştir.

- (46) Yukarıdaki yazıda bahsi geçen ve global merkezden alınacağı ifade edilen deklarasyon mektubunda aşağıdaki ifadelere yer verilmiştir:

“Although we are aware of the off-label use of ALTUZAN in the eye, we have never endorsed or recommended this off-label use due to the known serious adverse events. Therefore, we cannot endorse, promote, recommend or, in any way, support this practice. Considering the potential safety concerns mentioned above, it is important the product labeling continues to inform prescribers that ALTUZAN was not formulated for intravitreal use and therefore this area of use is not approved. Removing this statement could imply that Roche is promoting off-label use, and Roche does not agree with, endorse, or promote the intraocular off-label use of ALTUZAN in the eye.”

“ALTUZAN’ın gözde endikasyon dışı kullanımının bilincinde olmamıza rağmen, bilinen ciddi yan etkiler nedeniyle bu endikasyon dışı kullanımı hiçbir zaman onaylamadık ve önermedik. Bu yüzden, bu uygulamayı hiçbir şekilde onaylayamayız, teşvik edemeyiz veya öneremeyiz. Yukarıda açıklanan güvenlik endişeleri düşünüldüğünde, ürün tanıtımı süreçlerinde ürünü reçete edenleri ALTUZAN’ın intravitreal kullanım için geliştirilmediği ve bu yüzden bu alanda kullanımının onaylanmadığı konusunda bilgilendirmeye devam etmek önemli. Aksi bir tutum, Roche’unbu ürünün endikasyon dışı kullanımını teşvik ettiği şeklinde anlaşılabilir ve Roche ALTUZAN’ın gözde intra oküler endikasyon dışı kullanımına katılmaz, bunu onaylamaz ve teşvik etmez.”¹⁰

- (47) TİTCK’dan ROCHE’a gönderilen 18.12.2018 tarih ve 77893119-000-E.223431 sayılı yazıda:

“Ruhsatlarına sahip olduğunuz “ALTUZAN 400 mg/16 ml Konsantre İnfüzyon Çözeltisi” ve “Altuzan 100 mg/4 ml Konsantre İnfüzyon Çözeltisi” isimli ürünlere ilişkin ilgi (a) itiraz yazınız ve ekleri “Beşeri Tıbbi Ürün Klinik Değerlendirme Komisyonu” tarafından incelenmiş olup; ilgi (b) yazımız gerekliliklerinin 5 iş günü içerisinde yerine getirilmesi hususunda bilginizi ve gereğini rica ederim.”

ifadelerine yer verilmiştir. Bu ifadelerden; TİTCK tarafından, ROCHE’un itirazının zımni olarak kabul edilmediği anlaşılmaktadır.

- (48) Bunun üzerine 20.12.2018 tarihinde ROCHE tarafından TİTCK İlaç Ruhsatlandırma Dairesi Klinik Değerlendirme Birimine gönderilen “ALTUZAN 100 mg/4 ml konsantre infüzyon çözeltisi, ALTUZAN 400 mg/16 ml konsantre infüzyon çözeltisi, Intravitreal kullanım durumu hakkında Kurum taleplerine yanıt (Ref. No: R860)” konulu yazıda:

“İlgi a) 22 Kasım 2018 tarih ve E.203146 sayılı yazınız

b) 05 Kasım 2018 tarih ve E.191660 sayılı yazınız

c) 23 Kasım 2018 tarih ve E.332447 sayılı yazınız

d) 18 Aralık 2018 tarih ve E.223431 sayılı yazınız

İthal ruhsatlarına sahip olduğumuz ALTUZAN 100 mg/4 ml konsantre infüzyon çözeltisi ve ALTUZAN 400 mg/16 ml konsantre infüzyon çözeltisi adlı ürünlerimiz için ilgi a) ve b) yazılarınız ile ürünlerimizin KÜB Özel Kullanım Uyarıları ve Önlemleri bölümünde yer alan ‘Altuzan intravitreal kullanım için uygun değildir.’

¹⁰ Dosya kapsamında Türkçe’ye çevrilmiştir.

ifadesinin ve ürünlerin intravitreal kullanımını kısıtlayan ifadelerin çıkarılarak KÜB-KT dokümanlarının yeniden düzeltilmesi talep edilmiş, ilgi c) yazımızla ürünümüzün intravitreal kullanım için uygun olmadığına dair itiraz ve açıklamalarımız sunulmuştur.

İlgi d) yazınızla, itirazımızın uygun bulunmadığı ve ilgi a) ve b) yazı gerekliliklerinin 5 iş günü içerisinde yerine getirilmesi talebi tarafımıza bildirilmiştir.

Global merkezimiz tarafından konu ile ilgili detaylı incelemenin ve hazırlıkların sürdürülmesi gerektiğinden 31 Ocak 2019 tarihine kadar ek süre talep etmekteyiz.”

ifadelerine yer verilmiştir.

- (49) ROCHE İlaç Birimi Düzenleyici İşler Uzmanı (.....) tarafından ROCHE yetkililerine gönderilen 04.01.2019 tarih ve “Altuzan Intravitreal Kullanım Yazışmaları” konulu e-postada;

“Merhabalar,

Bildiğiniz üzere Bakanlık Altuzan KÜB-KT dokümanlarından Altuzan'ın intravitreal kullanımını kısıtlayan ifadelerin kaldırılmasını talep etmişti ve biz de buna itirazımızı sunmuştuk.

Buna karşılık Bakanlık itirazımızı reddedip uygulamaya geçmemizi talep etti, biz de globalde değerlendirme sürecinin tamamlanması için 31 Ocak tarihine kadar ek süre talep etmişti. Süre talebimize henüz yanıt almamışken Altuzan söz konusu endikasyonlar için geri ödeme listesine alındı.

Konuyla ilgili yazışmaları ve yazışma geçmişini içeren Word dokümanını ekte bulabilirsiniz, ...”

ifadelerine yer verilmiştir. Bu e-postadan, TİTCK'nin ROCHE'un süre uzatım talebini zımni olarak reddettiği ve bu doğrultuda Altuzan'ın söz konusu endikasyonlarda endikasyon dışı (off-label) kullanımı için geri ödeme listesine alındığı anlaşılmaktadır.

- (50) AİFD Pazara Erişim Direktörü (.....) tarafından 03.01.2019 tarihinde ALLERGAN çalışanı (.....)'e, BAYER çalışanı (.....)'a, NOVARTİS Pazar Erişim Direktörü (.....)'e, ROCHE Pazar Erişim ve Kamu İlişkileri Direktörü (.....)'a gönderilen “Off label ürünlerin zorunlu kullanımı” konulu toplantı” konulu e-postada;

“Herkes merhaba,

Sizlerin de bildiği üzere geçen hafta yayımlanan SUT ile “off label ürünlerin zorunlu kullanımı” gündeme geldi. Bu konuda AİFD olarak çalışma yapmak amacıyla konu ile ilgili üyelerimizin hem Market Access hem de Regulatory direktörleri ile birlikte bir toplantı düzenlemek istiyoruz. Bizim yarın MA SMC toplantımız olmasından yararlanarak, SMC toplantısı sonrası Regulatory ekibinin de katılımıyla yarın saat 13:00'de AİFD ofisinde toplanacağız. Bu kadar son anda organize olduğumuz için özür dilerim, umarım herkesin takvimine uyar. (.....) Hanım Regulatory ekibiyle ayrıca iletişime geçecek. ...”

ifadelerine yer verilmiştir.

- (51) ROCHE Sağlık Ekonomisi ve Pazar Erişim Müdürü (.....) tarafından 09.01.2019 tarihinde ROCHE yetkililerine gönderilen e-posta aşağıdaki gibidir:

“<https://www.mdmag.com/medical-news/use-of-bevacizumab-for-amd-resulted-in-savings-of-173b-for-medicare-patients>

Best wishes,

(.....), Ph.D.

Health Economics & Market Access Manager

- (52) E-postadaki internet adresine erişim sağlandığında, bu adreste “AMD tedavisinde *Bevacizumab* kullanımı sağlık hizmeti harcamaları ile hastaların harcamalarında 17.3 milyar USD tasarruf sağladı (*Use of Bevacizumab for AMD Resulted in Savings of \$17.3B for Medicare, Patients*)” başlıklı bir yazının yer aldığı, bu yazıda Amerikan Oftalmoloji Dergisinde yayımlanan “*Estimating Medicare and Patient Savings from the use of bevacizumab for the treatment of exudative age-related macular degeneration*” başlıklı makalenin ana hatlarıyla anlatıldığı görülmektedir¹¹. Bahse konu makalede, geçmişe dönük eğilim analizleri yapılarak ABD’de YBMD tedavisinde 2008 yılından 2015 yılına kadar *Ranibizumab* ve *Aflibercept* yerine *Bevacizumab* kullanılmasıyla sağlanan tasarruf tutarı 17,3 milyar USD olarak tahmin edilmiştir. Hatta yalnızca AMD tedavilerinde değil, DMÖ’ye *retinal vein occlusion* tedavilerinde de *Bevacizumab* kullanımı ile sağlanan tasarruf çalışma kapsamında incelenmiş ve tahmin edilmiş olsaydı, toplam tasarruf miktarının 17,3 milyar USD’yi geçeceğine değinilmiştir.

- (53) ROCHE Düzenleyici İşler, Pazara Erişim, Fiyatlandırma ve Devlet İşleri Direktörü (.....) tarafından ROCHE yetkililerine gönderilen 28.01.2019 tarih ve “Fwd: Off-label-AIFD itiraz yazısı-TOD görüşü” konulu e-postada;

“AİFD’nin itiraz yazısını ve TOD’dan alınan gorusu paylaşıyorum.

Bu surecte Roche olarak global’den gelen tekrardan itiraz edilsin gorusune istinaden gecen hafta itirazimizi TITCK ya sunduk.”

ifadelerine yer verilmiştir. Bu e-postadan ROCHE’un iradesinin global şirketin iradesi üzerine şekillendiği, itirazların globalin kararıyla yapıldığı anlaşılmaktadır.

- (54) Bu belgenin eklerinde görüldüğü üzere, ROCHE, AİFD aracılığıyla TOD’a 23.01.2019 tarihinde bir yazı göndererek TOD’dan bilimsel görüş talep etmiştir. Bu görüş talebi yazısı aşağıdaki gibidir:

“Sn. Dr. (.....)

28.12.2018 tarihli 30639 Sayılı 1. Mükerrer Resmi Gazete’de yayımlanan Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Uygulama Tebliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Tebliğ ile, Sağlık Uygulama Tebliği’Nin “Göz hastalıkları ilaç kullanım ilkeleri” başlıklı 4.2.33 ve maddenin alt bentlerinde (4.2.33.A – Yaş tip yaşa bağlı macula dejenerasyonu tedavisinde kullanılan ilaçların kullanım ilkeleri, 4.2.33.B – Retine ven tıkanıklığı ve santral retinal ven tıkanıklığında ilaç kullanım ilkeleri, 4.2.33.C – Patolojik miyopiye (PM) bağlı koroidal neovaskülarizasyon (KNV) kaynaklanan görme bozukluğunun tedavisinde ilaç kullanım ilkeleri, 4.2.33.Ç – Diyabetik Maküler Ödem (DMÖ)’den kaynaklanan görme bozukluğu tedavisinde kullanılan ilaçların kullanım ilkeleri) değişiklik yapılmıştır.

Yapılan değişiklikle, Bevacizumab (endikasyon dışı kullanım), Ranibizumab, Aflibersept, Dekametazon, Intravitreal implant ve Verteporfin etkin maddelerini içeren ilaçların, 3. Basamak sağlık kurumlarında 3 göz hastalıkları uzman hekiminin yer aldığı 3 ay süreli sağlık kurulu raporuna istinaden göz hastalıkları uzman hekimlerince uygulanması ve ancak ilgili maddede belirtilen kurallara uygun olarak reçete edilmesi halinde Sosyal Güvenlik Kurumu tarafından karşılanacağı belirtilmiştir.

İlgili reçeteleme koşulları, tedaviye ilk başlayan hastalarda ve halihazırda

¹¹ Rosenfeld P. J., M.A. Windsor, W. J. Feuer, S.J.J. Sun, K.D. Frick, E.A. Swanson, D. Huang (2018), “Estimating Medicare And Patient Savings From The Use Of Bevacizumab For The Treatment Of Exudative Age-Related Macular Degeneration”, American Journal of Ophthalmology, Vol. 191, s. 135-139.

bevacizumab dışında, ruhsatlı endikasyon için kullanılan ilaçlarla tedavileri devam etmekte olan hastalar için düzenlenmiştir.

Söz konusu düzenleme ile bir ilacın endikasyon dışı kullanımı, mevcut, ruhsatlı tedavi alternatifleri varken, ilk basamakta zorunlu tutulmuştur. Aynı şekilde ruhsatlı endikasyonu dahilinde tedavisi devam eden hastalarda da ilaç değişimi gerekmesi halinde, yine ruhsatlı tedavi alternatifleri olduğu halde, endikasyon dışı ilaç kullanımı zorunlu tutulmuş,; bu kurallara uyulmaması halinde ödeme yapılmayacağı da düzenleme altına alınmıştır.

Ayrıca mevcut ruhsatlı bevacizumab etkin maddesini içeren ilacın, SUT 4.2.33 maddesinde önerilen yükleme dozunda ruhsatlı bir dozu da bulunmamaktadır.

Yukarıda yer verilen bilgiler çerçevesinde ilgili endikasyonda ruhsatlı alternative ürünler mevcutken, SUT'ta belirtilen uygun yükleme dozu ve konsantrasyonunda ruhsatlı olmayan bevacizumab etkin maddeli ilacın, endikasyon dışı olarak ilgili göz hastalıklarında (geri ödenmeme tehdidi altında) zorunlu kullanımının, uygulamanın yapılacağı hastalar ve bu tür bir uygulamayı yapacak hekimler bakımından yaratacağı olası risklerin değerlendirilmesine yönelik Türk Oftalmoloji Derneği tarafından hazırlanacak bilimsel görüşü talep etmekteyiz.

Gereğini bilgilerinize arz ederiz.

Saygılarımla,

(.....)

Genel Sekreter ”

ifadelerine yer verilmiştir.

- (55) Bu yazıya cevaben TOD ise 26.01.2019 tarihinde AİFD'ye bilimsel görüş göndermiştir. TOD'un görüş yazısı aşağıdaki gibidir:

“Sayın (.....)

Araştırmacı İlaç Firmaları Derneği Genel Sekreteri

Sosyal Güvenlik Kurumu 28.12.2018 tarihinde Sağlık Uygulama Tebliğinde (SUT) yaptığı değişiklikle 25. Maddesinde Göz Hastalıklarında başlıca Bevacizumab (Avastin veya Altuzan, Roche), Ranibizumab (Lucentis, Novartis), Aflibercept (Eylea, Bayer) gibi anti-VEGF tedavilerin 3. Basamak Sağlık Kurumlarında kullanımı ve geri ödenmesini düzenlemiştir. Tebliğ'in temel özelliği geri ödemenin yapılabilmesi için bevacizumab'ın öncelikli tedavi olması ve ilk 3 uygulama için (yükleme dozu) zorunlu kılınmasıdır (Madde 5). Ayrıca tedavisi ruhsatlı ürünlerle devam eden olgularda bu ürünler arasında değişim yapılacağına yine bevacizumab'a geçilmesi şart koşulmaktadır (Madde 4). Bunun dışında, farklı 4 durum için (Yaşa Bağlı Maküla Dejeneresansı, Diabetik Maküla Ödemi, Retina Ven Tıkanıklığı ve Dejeneratif Miyopi) için tedavi seçeneklerini sıralayan birer algoritma önerilmekte ve bu plan dahilinde hareket edildiğinde SGK ödemesi yapılacağı zikredilmektedir (Madde 4.2.33 -A, B, C ve D). Yine aynı tebliğde bevacizumab'ın ameliyathane koşullarına steril şartlarda hazırlanması öngörülmekte, bu hazırlığı kimin yapacağı belirtilmemekte, pratik anlamda doktor tek sorumlu halde bırakılmaktadır (Madde 4). Son olarak Tebliğin 45. Maddesi 25. Maddede belirtilen Göz Hastalıkları ile ilgili uygulamanın 1 ay sonra başlayacağını belirtmektedir ki buna göre uygulama 28 Ocak 2019 tarihinde başlayacaktır.

Bilindiği gibi Ranibizumab (Lucentis, Novartis) ve Aflibercept (Eylea, Bayer) ülkemizde bulunan intravitreal kullanılabilen ruhsatlı anti-VEGF ürünleridir. Bevacizumab (Altuzan, Roche) ise ruhsatlı bir ürün olmayıp, prospektüsünde

“intravitreal kullanım için uygun değildir” ibaresi bulunmaktadır. Yani endikasyon dışı (off-label) ilaç olmanın ötesinde göz içi kullanımda potansiyel riskleri vurgulanmaktadır.

Sağlık Bakanlığı mevzuatında, endikasyon dışı ilaç kullanımı ise önemli şartlara bağlanmıştır. Örneğin Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) in Ekonomik Araştırmalar ve Bilgi Yönetimi Başkan Yardımcılığı tarafından yayınlanan 17.05.2013 tarihli duyuruda “Ruhsatlı tedavi seçeneği varken, onaylı endikasyon ve standart doz dahilinde ilaçla tedavisi mümkün olan hastalar için endikasyon dışı ilaç kullanımı önerilmez.” cümlesi ile net bir sınırlama getirilmiştir.

Yine daha sonra yayınlanmış bulunan TİTCK Endikasyon Dışı İlaç Kullanımı Kılavuzu Genel Esasları içeren Madde 4-(1), “Ülkemizde onaylı endikasyon dâhilinde ilaçla tedavisi mümkün olan hastalıklar için endikasyon dışı ilaç kullanımına izin verilmez. Ancak, bilimsel veriler doğrultusunda belirgin avantaj sağlayan tedavi seçenekleri olması durumunda, endikasyon dışı ilaç kullanım talebi Kurum tarafından değerlendirilir” diyerek aynı kuralı bir genel esas olarak belirttikten sonra, yazının ekinde yer alan TİTCK Ek onayı alınmadan kullanılabilecek endikasyon dışı ilaçlar listesinde ilginç bir şekilde bevacizumab’a yer verilmiştir. Yani ruhsatlı ürünler olmasına rağmen endikasyon dışı bakanlık izni olmadan reçetelendirilebilir ilaçlar içine bevacizumab konulmak suretiyle tebliğ en başta belirtilen kendi temel esasları ile çelişkili hale getirilmiştir.

TOD Merkez Yönetim Kurulu bahsi geçen gelişme üzerine ilgili 3 biriminden (Tıbbi Retina, Vitreo-Retinal Cerrahi ve Uvea-Behçet Birimleri) görüş almış ve bu değerlendirmelere göre hemen tamamen fikir birliği halinde olmak üzere birimler, etkinlik açısından tebliğde belirtilen hastalıklar arasında farklılıklar olmakla birlikte ruhsatlı ürünler kadar olmasa da bevacizumab’ın etkin bir ürün olduğunu, tebliğde yer alan ve tedavi algoritmalarında belirtilen bevacizumab’ın kontrendike olduğu durumlar cümlesinin açık olmadığını, Türkiye’de ilacın bölünmesine yönelik compounding pharmacy olmaması nedeni ile ve yine tebliğde belirtilen doza (1.25 mg/0.1 ml, bu daha sonra 1.25 mg/0.05 ml. olarak kurumca düzeltildi) ulaşmak için, ilacın bölündükten sonra iki kere dilue edilmesi gerektiğini bunun özellikle endoftalmi riski yönünden hasta ve hekim riskleri doğuracağını yani güvenlik sorunu olduğunu, işlevsellik açısından 3. basamak sağlık hizmeti veren kurumlarda zaten yoğun olan ameliyathane koşullarını daha da zorlaştıracağını ve blokaj yaratacağını bildirmişlerdir. Birimlerimiz ayrıca 4 hastalık konusunda uygulama algoritması veren, tebliğin 4.2.33 -A, B, C ve D maddelerini de güncel bilimsel tedavi yaklaşımlarına son derece aykırı bulmuşlardır.

TOD MYK 25.01.2019 günü SGK’a ve Sağlık Bakanlığına Sayın Genel Başkanımızın imzası ile itirazı dilekçeleri vermiş ayrıca bu süreçte iki farklı mevzuatla karşı karşıya kalan meslektaşlarımızın nasıl hareket etmeleri gerektiğine dair Sağlık Bakanlığından danışma talep etmiştir.

...

Prof.Dr. (.....)

TOD Genel Sekreteri

MYK Adına”

- (56) AİFD Sağlık Politikası Direktörü (.....) tarafından 28.02.2019 tarihinde ALLERGAN teşebbüsünün iki çalışanına, BAYER teşebbüsünün iki çalışanına, NOVARTİS Ruhsatlandırma Departman Müdürü (.....)’na, NOVARTİS Pazar Erişim Direktörü

(.....)'e, ROCHE Pazar Erişim ve Kamu İlişkileri Direktörü (.....)'a gönderilen “Off-label-AIFD itiraz yazısı-SGK cevabı” konulu e-postada;

“Günaydın,

SGK’ya sunulan off-label ile ilgili itiraz yazımıza SGK’dan cevap gelmiştir.

Cevap yazısını ekte bulabilirsiniz. İngilizce tercümesi ile birlikte hukuk değerlendirme sürecini hemen başlattık.

Yarın yapılacak Yönetim Kurulu Toplantısında da ayrıca değerlendirilecek.

...”

ifadelerine yer verilmiştir. Bu e-postanın ekinde yer alan ve SGK Genel Sağlık Sigortası Genel Müdürlüğü tarafından 20.02.2019 tarih ve 89843079-641.04-E.2891617 sayı ile AIFD’ye gönderilen cevabi yazıda; 28.12.2018 tarihli Resmi Gazete’de yayımlanarak 28.01.2019 tarihinde yürürlüğe giren Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Uygulama Tebliği düzenlemelerinin ilgili mevzuat çerçevesinde yapıldığı ifade edilmiştir.

1.2.2.1.2. Diğer Belgeler

- (57) ROCHE Satış Gücü Etkinlik Analisti (.....)’dan ROCHE Pazarlama Direktörü (.....) ve Satış Gücü Etkinlik Uygulama Yöneticisi (.....)’e 11.02.2019 tarihinde gönderilen “Fwd: Türkiye Pazarı ilk 10 Ürün” konulu e-posta aşağıdaki gibidir:

“(.....) merhaba,

Türkiye pazarındaki ilk 10 ürünün hastane ve eczane kırılımlarıyla satış verilerini ekteki dosyada bulabilirsin. (2014-2018 yılları arasındaki)

...

“(.....) SFE Analyst”

- (58) Bu e-postanın ekinde yer alan Excel dosyasında; 2018 yılında, satış verilerine göre Türkiye’de ilk on ürün arasından *Altuzan*’ın hastane kanalında (.....) sırada olduğu, *Lucentis*’in ise eczane kanalında (.....) sırada olduğu ve *Altuzan*’ın hastane ve eczane kanalı birlikte ele alındığında (.....) sırada olduğu görülmektedir.
- (59) “Lucentis Değer Önerisi Kampanya Planı (*Lucentis Value Proposition Campaign Plan*)” isimli Excel dosyasında; Lucentis’in pazarlama politikası, nasıl bir marka algısı yaratacağı, 2019 yılının Nisan ayında başlatacağı değer önerisi kampanyasının kapsamı, kampanyanın başarı metriklerinin neler olduğu, kampanyada kimlerin hangi sıfatla görevli oldukları, bu kişilerin iletişim bilgileri, pazarlama faaliyetlerinde hedef kitlelere hangi kanallar aracılığıyla ulaşılacağı, 2019 yılının hangi dönemlerinde hangi aksiyonları alacağı, markanın amaçları ile tüketicilere ve doktorlara vereceği mesajlar yer almaktadır.

1.2.2.2. Yazıyla İstenen Bilgiler

- (60) ROCHE tarafından gönderilen, 27.03.2020 tarih ve 3021 sayı ile Kurum kayıtlarına intikal eden cevabi yazıda ROCHE’un Sağlık Bakanlığı ile *Altuzan*’ın intravitreal kullanımına ilişkin yapılan yaptığı yazışmalara yer verilmiş, ilgili yazılar aşağıdaki gibi özetlenmiştir:
- 05-22 Kasım 2018 tarihli yazılar ile Bakanlık tarafından “*Altuzan intravitreal kullanım için uygun değildir*” ibaresinin çıkarılması talebi üzerine ROCHE tarafından 23.11.2018 tarihinde aşağıda belirtilen yazı paylaşarak Bakanlığın talebine itiraz edilmiştir. Konuyla ilgili ROCHE’un global merkezinden alınan deklarasyon mektubunun varlığına işaret edilmiştir:

“Altuzan adlı ürünümüz özel olarak onkoloji endikasyonlarında intravenöz olarak kullanılması için geliştirilmiş ve otoriteler tarafından bu şekilde onaylanmıştır. Ürünümüz intravitreal kullanım için geliştirilmemiş, intravitreal kullanımda etkililiği ve güvenliliği hakkında çalışma yapılmamış olup intravitreal kullanım için hiçbir ruhsat otoritesine başvuru yapılmamış ve onay alınmamıştır.

Ek olarak, Altuzan intravitreal kullanım için geliştirilmediğinden herhangi bir koruyucu içermemektedir. Bu durum, ürünün birden fazla hastaya küçük dozlarda kullanılması sebebiyle sterilitesinin bozulmasına ve böylelikle lokal göz enfeksiyonlarına neden olabilmektedir. Ürünümüz dünyanın hiçbir yerinde intravitreal kullanım için onaylı olmadığından KÜB-KT dokümanları intravitreal kullanım için gerekli saklama ve kullanım uyarılarını içermemektedir. Endikasyon dışı intravitreal kullanıma ilişkin olarak bildirilen, bazıları ölüme yol açabilen endoftalmit ve intraoküler enflamasyonu da içeren advers etkilere ait güvenlik uyarıları KÜB-KT dokümanlarında yer almaktadır.

Ürünümüz çeşitli göz hastalıklarının tedavisi için “TITCK Ek Onayı Alınmadan Kullanılabilecek Endikasyon Dışı İlaç Listesi”nde bulunmaktadır. Ancak ürünümüzün intravitreal kullanımı yoluyla yürütülen bir çalışma olmadığından, onaylı bir endikasyonu bulunmamaktadır. Bu nedenle, ürün bilgilerinden intravitreal kullanımı kısıtlayıcı ifadelerin kaldırılması hususu, endikasyon dışı kullanımı tanıtmaya algısı yaratabilecektir.

İşbu nedenlerle, ürün bilgilerinden “Altuzan intravitreal kullanım için uygun değildir.” ifadesinin kaldırılmaması gerektiği düşüncesindeyiz.

Konuyla ilgili daha detaylı açıklamaları içeren, global merkezimizden alınan deklarasyon mektubu iş bu yazımız ekinde sunulmaktadır.”

- 18.12.2018 tarihli yazı ile Bakanlık tarafından ROCHE’un itirazının uygun bulunmadığı, 05.11.2018 ve 22.11.2018 tarihli yazılarda belirtilen gerekliliklerin beş gün içinde yerine getirilmesi gerektiği ifade edilmiştir. Bunun üzerine 20.12.2018 tarihli ROCHE tarafından Bakanlığa gönderilen yazıda, ROCHE’un global merkezinin konu ile ilgili detaylı incelemelerinin devam ettiğinden bahisle 31.01.2019 tarihine kadar ek süre verilmesi talep edilmiştir. Bu talep 04.01.2019 tarihli Bakanlık yazısı ile kabul edilmiştir.
- 23.01.2019 tarihli yazı ile ROCHE tarafından aşağıda yer verilen ifadelerle Bakanlık talebine tekrar itiraz edilmiş olup ROCHE global merkezinden gönderilen başka bir deklarasyon mektubu sunulmuştur:

“Altuzan adlı ürünümüz özel olarak onkoloji endikasyonlarında intravenöz olarak kullanılması için geliştirilmiş ve otoriteler tarafından bu şekilde onaylanmıştır. Ürünümüz intravitreal kullanım için geliştirilmemiş, intravitreal kullanımda etkililiği ve güvenliliği hakkında herhangi bir çalışma yapılmamış olup intravitreal kullanım için hiçbir ruhsat otoritesine başvuru yapılmamış ve onay alınmamıştır.

Ürün KÜB-KT dokümanlarımızda intravitreal kullanıma ilişkin olarak yer alan ifade, ürünümüzün intravitreal kullanımda dünyadaki hiçbir otorite tarafından onaylı olmamasına ve söz konusu kullanımı destekleyecek ilgili etkililik ve güvenlilik verisinin bulunmamasına bağlıdır. Söz konusu ifadenin kaldırılması, firmamızın intravitreal kullanımla ilgili yeni etkililik ve

güvenlilik verilerine sahip olduğunu düşündüreceğinden, hekimleri ve hastaları bu kullanımın güvenli olduğuna dair yanlış yönlendirebilecektir. Ürünümüzün intravitreal kullanımı ile ilgili olarak uluslararası otoritelerde yürürlükte olan uygulamaları açıklamak isteriz.

FDA ürün bilgisi dokümanları, Altuzan'ın intravitreal kullanımına ilişkin bilgi içermemektedir. FDA, ürün bilgilerindeki olan ve 'intravitreal kullanıma ilişkin yan etkiler' bölümünün, onaylı olmayan bir endikasyona ait güvenlik verilerinin ürün bilgilerinde olmasının, onaylı olmayan bir endikasyonun indirekt promosyonu olarak sayılabileceğinden kaldırılmasını talep etmiş ve söz konusu bölüm işbu nedenle kaldırılmıştır. Altuzan'ın intravitreal kullanımı FDA tarafından onaylı değildir.

NICE tarafından, Yaşa Bağlı Maküler Dejenerasyon hastalığı için yayınlanan rehberde ürünümüzün etkin maddesi 'bevasizumab' listelenmesine rağmen, "Bevasizumab bu endikasyon için İngiltere'de onay sahibi değildir ve ilaç ve Sağlık Ajansı (MHRA) tarafından bu endikasyon için onaysız ilaç olarak değerlendirilebilir. Bu rehber, ürünün İngiltere ruhsatının kapsamı dışında bir bilgi verebilir ancak bu ürünün kullanılmasına veya onaylanmasına dair bir tavsiye değildir." ifadesi yer almaktadır. Böylelikle, hekimlere Altuzan'ın intravitreal kullanım için onaylı olmadığı bilgisi verilmektedir. NICE, bir ruhsatlandırma kurumu olmadığından rehberde yer alan söz konusu ifadeler, intravitreal kullanım onayı olarak kabul edilememektedir.

EMA ürün bilgisi dokümanları, söz konusu kullanım onaylı olmadığından, KÜB-KT dokümanlarımızla uyumlu olarak, "Altuzan intravitreal kullanım için uygun değildir." ifadesini içermektedir.

İşbu nedenlerle, ürün bilgilerinden "Altuzan intravitreal kullanım için uygun değildir." ifadesinin kaldırılmaması gerektiği düşüncesindeyiz.

Konuyla ilgili daha detaylı açıklamaları içeren, global merkezimizden alınan deklarasyon mektubu işbu yazımız ekinde sunulmaktadır."

- 01.02.2019 tarihli Bakanlık yazısı ile ROCHE'un ikinci itirazı kabul edilmemiş ve gerekliliklerin beş işgünü içerisinde yerine getirilmemesi halinde ürünlerin ruhsatlarının askıya alınmasının söz konusu olduğu bildirilmiştir. 05.02.2019 tarihli yazı ile ROCHE tarafından KÜB-KT dokümanları incelemeye sunulmuştur.
 - Son olarak 01.03.2019 tarihli Bakanlık yazısı ile oftalmoloji ile ilgili herhangi bir endikasyon onaylı olmadığından KÜB - Bölüm 4.4 ve KT - Yan etkiler bölümlerinin ve sistemik etkiler/yan etkiler ile ilgili ifadelerin çıkarılması talep edilmiştir. 15.03.2019 tarihli yazı ile gerekli düzenlemeler Klinik Değerlendirme Birimine sunulmuş ve başvuru 10.05.2019'da onaylanmıştır.
- (61) 20.04.2020 tarih ve 5654 sayı ile gönderilen bilgi talebi yazısına istinaden, ROCHE'un 04.05.2020 tarih ve 4155 sayı ile Kurum kayıtlarına intikal eden cevabi yazısında, ROCHE'un 28.12.2018 tarihi itibarıyla yapılan düzenlemeler ve bu düzenlemelere ilişkin SGK'nin 25.01.2019 tarihinde yayınlamış olduğu "2018/1. Dönem İlaç Geri Ödeme Komisyonu Kararlarına İstinaden Yapılan Düzenlemeler Hakkında Duyuru"da;
- Göz içi tedavileri açısından halen tedavi görmekte olan hastaların yapılan düzenleme öncesindeki mevcut raporlarının süresi sonuna kadar geçerli olduğu,
 - 28.01.2019 tarihinden önce Ranibizumab veya Aflibercept ile tedavisi başlamış ve cevap alınarak halen devam tedavisi uygulanan hastalarda, bu etkin maddeli ilaçlar ile tedaviye devam edilmesin mümkün olduğu,

- Bevacizumab, Ranibizumab, Aflibersept, Deksametazon intravitreal implant ve Verteporfin etkin maddeli ilaç kullanımlarında başlangıçta üç ay, devam tedavisi için birer ay süreli sağlık kurulu raporları düzenleneceği, SUT'un 4.2.33. maddesinin ikinci ve üçüncü fıkralarında yer alan kriterlerin her raporda belirtileceği,
- Birden fazla hastaya kullanım söz konusu olduğu takdirde o gün içinde uygulama yapılan en son hasta adına ilacın tamamının fatura edilmesi, uygun koşullarının sağlanamadığı durumlarda her hasta için tek flakon ilaç kullanılarak fatura edilmesi hususlarının mümkün olduğu

belirtilmiştir.

(62) Aynı yazıda ROCHE tarafından SUT'un "Göz hastalıkları ilaç kullanım ilkeleri" başlıklı 4.2.33. maddesi ve bu maddenin alt bentlerinde 28.12.2018 tarihinde yapılan ve 28.01.2019'da yürürlüğe giren değişikliklerle ilgili olarak yargı yoluna gidilmediği belirtilmiştir.

(63) 04.06.2020 tarih ve 6994 sayı ile gönderilen bilgi talebi yazısına istinaden; ROCHE'un 09.06.2020 tarih ve 5474 sayı ile Kurum kayıtlarına intikal eden cevabi yazısında özetle;

- (.....),

- (.....)

ifade edilmiştir.

(64) Aynı yazıda ROCHE tarafından Bevacizumab etkin maddeli *Altuzan* haricinde Bakanlıktan onay alınmadan kullanılan *Pegasys, Cellcept, Mabthera, Actemra, Tamiflu, Roferon, Xeloda* olmak üzere toplamda yedi adet ürünü olduğu, ek onay alınarak endikasyon dışı kullanılan beşeri ilaç ürünlerinin de 31 adet olduğu belirtilmiştir. Endikasyon dışı kullanılan beşeri tıbbi ürünlere ilişkin yürüttüğü herhangi bir pazarlama stratejisinin bulunmadığı belirtilmiştir.

(65) Ek olarak ROCHE, endikasyon dışı kullanılan ürünlerinin kullanımını teşvik etmeye yahut caydırmaya yönelik olarak kamu kurum ve kuruluşları ile mahkemeler nezdinde son 10 yıl içerisinde başlattığı herhangi bir girişimin bulunmadığını ifade etmiştir.

(66) Ayrıca ROCHE'un ruhsatlı olan bir beşeri ilaç ürünü karşısında, rakiplerinin endikasyon dışı kullanılan herhangi bir ilacının kullanımını engellemeye yönelik kamu kurum ve kuruluşları ile mahkemeler nezdinde son 10 yıl içerisinde başlatılan herhangi bir girişimi olmadığı, bunun yanında rakiplerinin de ROCHE'un endikasyon dışı kullanılan ilaçlarına karşı benzer bir süreç yürütmediği belirtilmiştir.

(67) Yazının devamında, 30.05.2014 tarihinde onaylanan KÜB/KT değişikliği sürecinin, ROCHE'un 29.12.2011 tarihli başvurusuyla başladığı belirtilmiştir. Yazıda yapılan açıklamalara ve ekte sunulan belgelere göre sürecin gelişimi aşağıdaki gibi olmuştur.

(68) ROCHE'un 29.12.2011 tarihli yazısı ile *Altuzan* KÜB ve KT bilgilerinde orijinal referans belgeler doğrultusunda olacağı belirtilerek değişiklik yapılması talep edilmiş, KÜB ve KT için referans belgelerin sırasıyla CDS 24.0 (*Core Data Sheet Version 24.0*) ve EU PIL olduğu belirtilmiştir. Değişiklik talebinine ve referans teşkil eden belgelere göre;

- KÜB'un referans belgesi olan ve yazının ekinde sunulan CDS.24.0 belgesinde,
 - o 2.2. ve 4.2. kısımlarda, *Avastin*'in intravitreal kullanım için formüle edilmediği ifadesi bulunmakta,
 - o 2.4.1. maddede, "Onaylı olmayan intravitreal kullanımın ardından ciddi göz enfeksiyonlar" başlığının altında kısa açıklamaya yer verilmekte ve

- 2.6.2. kısımda, “Pazarlama sonrası bildirilen advers reaksiyonlar” tablosunda, “Göz hastalıkları (onaylı olmayan intravitreal kullanımda raporlanan)” satırında açıklama ve bazı istatistikler sunulmaktadır.
- Diğer yandan, ROCHE’un KÜB’de yapılmasını talep ettiği değişiklikler ise;
 - 4.2. maddeye, “ALTUZAN intravitreal kullanım için uygun değildir.” ifadesinin eklenmesi,
 - 4.4. ve 4.8. maddelerin, CDS 24.0 belgesinin 2.4.1. ve 2.6.2. maddelerindeki gibi düzenlenmesi,
 - Son olarak 6.6. maddesine, “ALTUZAN intravitreal kullanım için formüle edilmemiştir.” ibaresinin dâhil edilmesi yönünde olmuştur.
- (69) KT’nin referans belgesi olduğu belirtilen EU PIL’de (onay tarihi 24.11.2011) ise, *Avastin*’in kanser tedavisindeki onaylı kullanımı dışında, göz içine doğrudan enjekte edildiğinde ortaya çıkabilecek yan etkiler sayılmaktadır. *Altuzan*’ın KT’inde yapılması talep edilen değişiklik de bu yöndedir.
- (70) Orijinal referans belgelerde, *Altuzan*’ın intravitreal kullanım için uygun olmadığına dair bir ifade yokken, KÜB’ün 4.2. maddesine bu yönde bir ibare eklenmesinin istenmesi dikkat çekmektedir. Bu tespit, değerlendirme bölümünde tartışılacaktır.
- (71) Diğer yandan, 29.12.2011 tarihli başvurunun ardından, ROCHE’un 24.01.2012 ve 29.04.2012 tarihli yazıları ile diğer endikasyonlarla ilgili yaptığı başvurular da, 29.12.2011 tarihli başvuruya aynı süreç dahilinde değerlendirilmiştir.

1.2.3. BAYER

- (72) BAYER tarafından 08.05.2020 tarih ve 4331 sayıyla gönderilen cevabi yazıda özetle aşağıdaki hususlar ifade edilmiştir:
 - 28.12.2018 tarihli SUT değişikliğine karşı atılabilecek idari ve yasal adımları değerlendirmek amacıyla ilk olarak 02.11.2018 tarihinde BAYER ve NOVARTİS yetkilileri arasında bir görüşme gerçekleştirildiği, bu görüşmenin akabinde AİFD bünyesinde sırasıyla 09.11.2018, 04.01.2019, 11.01.2019, 18.01.2019, 08.02.2019 ve 01.03.2019 tarihlerinde olmak üzere toplamda altı toplantı gerçekleştirildiği ifade edilmiştir. Anılan görüşme ve toplantıların ayrıntılarına ise aşağıda yer verilmektedir:
 - a. BAYER İlaç Bölümü Başkanı (.....) ile NOVARTİS İlaç Genel Müdürü (.....) ile arasında gerçekleşen 02.11.2018 tarihli iletişimde (.....), ilaçların ruhsat dışı kullanımına doğrudan karşı olmamakla beraber ilgili düzenlemenin doktorların karar verme özgürlüğünü sınırlandıracak olması ve hastalar için risk oluşturması nedeniyle çekinceleri olduğunu belirtmiş ve taraflar AİFD bünyesinde teşebbüslerin hukuk müşavirlerinin de katılımı ile getirilen yeni yasal düzenleme ile ilgili görüşlerini “*hukuka en uygun yöntem çerçevesinde*” paylaşmayı değerlendirmiştir.
 - b. Bu doğrultuda BAYER Hukuk Müşaviri (.....) tarafından, ilgili BAYER çalışanlarına sürecin en başında, rakiplerle ya da AİFD yetkilileri ile yapılacak her türlü olası yazılı ya da sözlü iletişimde gözetilmek üzere, rekabet hukuku kurallarını hatırlatan bir bilgilendirme notu paylaşılmıştır (01.11.2018 ve 02.11.2018 tarihli e-postalar).
 - c. Bu çerçevede 09.11.2018 tarihinde yukarıda özetlenen SUT değişikliklerini görüşmek üzere AİFD, NOVARTİS ve BAYER yetkililerinin ve hukuk müşavirlerinin katılımı ile bir toplantı düzenlenmiştir. Toplantıya BAYER ve NOVARTİS’in hukuk müşavirlerinin yanı sıra AİFD Genel Sekreteri (.....), AİFD

Genel Sekreter Yardımcısı (.....) ve AİFD'in rekabet hukuku danışmanı da katılım sağlamış ve toplantının başlamasından önce AİFD rekabet hukuku danışmanı tarafından katılımcılara rekabet hukuku hassasiyetleri yeniden hatırlatılmıştır. Aynı şekilde BAYER İlaç Bölümü Müdürü (.....), toplantının en başında, amacın kesinlikle ticari konuları görüşmek olmadığını, sadece Yeni Tebliğ ile ilgili görüşlerin paylaşılması olduğunu vurgulamıştır. Söz konusu toplantıda Yeni Tebliğ'in olası etkileri ve Yeni Tebliğ'e karşı alınabilecek olası aksiyonlar hakkında fikir alışverişinde bulunulmuş ve teşebbüslerin Yeni Tebliğ'e karşı münferit olarak dava açabileceklerinin altı çizilmiştir. Toplantının akabinde BAYER Hukuk Müşaviri (.....) tarafından bir toplantı notu hazırlanmış ve bu toplantı notu BAYER Pazar Erişim Müdürü (.....)'a ve BAYER İlaç Bölümü Müdürü (.....)'e iletilmiştir.

- d. 04.01.2019 tarihli AİFD "Market Access SMC" toplantısında Yeni Tebliğ ile getirilen ruhsat dışı ürünün kullanımının zorunlu hale getirilmesine yönelik düzenlemeye ilişkin bir görüşme yapılmadığı anlaşılmaktadır. Toplantı notlarından ve ilgili sunumdan görülebileceği üzere bu konunun sadece konu ile ilgili üye firmalarca çalışma grubu seviyesinde değerlendirilmesine karar verilmiştir. Bu toplantının hemen akabinde, aynı gün öğleden sonra gerçekleştirilen ruhsat dışı ürünlerin zorunlu kullanımına yönelik toplantıya BAYER'den (.....) ve (.....)'in katıldığı bilinmektedir. Söz konusu toplantının katılımcı listesi ya da toplantı tutanağı AİFD tarafından sirküle edilmemiştir. BAYER çalışanlarından alınan bilgiye göre; söz konusu toplantıda genel olarak SUT değişiklikleri hakkında görüşülmüş ve AİFD'nin sürece yasal yollardan dâhil olması gerektiği ifade edilmiştir.
- e. 11.01.2019, 08.02.2019 ve 01.03.2019 tarihlerinde AİFD bünyesinde Yönetim Kurulu toplantıları düzenlenmiştir. Ancak (.....) söz konusu tarihlerde yönetim kurulu üyesi olmadığı için bu toplantılara BAYER tarafından katılım sağlanmamıştır. Ancak 11.01.2019 tarihinde gerçekleştirilen AİFD Yönetim Kurulu toplantısı sonrası AİFD tarafından telekonferans düzenlenmiştir. Görüşmeye BAYER adına Pazar Erişim Müdürü (.....) katılmıştır. Söz konusu telekonferansta, katılımcılara AİFD tarafından SGK'ye itiraz başvurusunda bulunulmasına yönelik karar alındığına dair bilgi verilmiş ve itirazın bilimsel görüşlerle desteklenmesi gerektiği hakkında görüşülmüştür. Söz konusu telekonferansın katılımcı listesi ve notu bulunmamaktadır.
- f. Dr. Viktor GEISLER 18.01.2019 tarihinde¹² AİFD bünyesinde gerçekleştirilen genel müdürler toplantısına katılmıştır. İlgili toplantıda AİFD, ruhsat dışı ürünün kullanımının zorunlu hale getirilmesine yönelik düzenlemeye karşı olduklarını, bu konuda atılacak yasal adımlar konusunda çalışmalar yürütüldüğünü ve aynı zamanda bu konuda TOD'dan ve/veya bir uzman hekimden medikal/klinik görüş talep edileceğini ifade etmiştir. Söz konusu toplantının akabinde, 23.01.2019 tarihinde AİFD tarafından TOD'dan bilimsel görüş talep edilmiş ve bu talebe istinaden TOD, 26.01.2019 tarihli görüş yazısını AİFD'ye iletmıştır.
- g. 01.03.2019 tarihinde gerçekleştirilen AİFD Yönetim Kurulu toplantısı sonrası AİFD tarafından düzenlenen telekonferans görüşmesine de BAYER adına Pazar Erişim Müdürü (.....) katılmıştır. Söz konusu telekonferansta AİFD yetkilisince aynı gün yapılan AİFD yönetim kurulu toplantısında alınan kararlar hakkında bilgi verilmiş, AİFD'nin Yeni Tebliğ aleyhine dava açmayacağı ancak üye firmalarca dava açılması halinde davaya katılabileceği yönündeki kararı aktarılmıştır.

¹² 18.01.2019 olan toplantı tarihi toplantı tutanağında sehven 19.01.2019 olarak belirtilmiştir.

- h. Son olarak, Yeni Tebliğ ile getirilen değişikliklerin bilimsel/medikal olarak değerlendirilmesi amacı ile BAYER tarafından 12.01.2019 tarihinde İzmir ve 13.01.2019 tarihinde Ankara'da olmak üzere oftalmoloji uzmanı hekimlerin katılımı ile iki bilimsel toplantı düzenlenmiştir. Söz konusu toplantıların düzenlendiği yer, tarih, gündem ile katılımcı listesi ve toplantılar sırasında kullanılan sunum metni BAYER tarafından gönderilmiştir.
- i. Ayrıca Bayer Yeni Tebliğ'in iptali amacı ile muhtelif zamanlarda SGK yetkilileri, bazı bürokratlar ve hekimler ile organize toplantılar niteliğinde olmayan birebir görüşmelerde bulunmuştur.
- İlgili SUT değişikliğine karşı BAYER tarafından iki ayrı dava açıldığı ve SGK'ya itiraz edildiği belirtilmiştir. Anılan dava ve itirazların ayrıntıları ise aşağıdaki gibidir:
 - a. 28.01.2019 tarihinde, Yeni Tebliğ'de tesis edilen değişiklikleri geri alınması için SGK'ya başvurulmuştur. Ayrıca Sağlık Bakanlığı'na, Hazine ve Maliye Bakanlığına, Cumhurbaşkanlığı Strateji ve Bütçe Başkanlığına ve Cumhurbaşkanlığı Sağlık ve Gıda Politikaları Kuruluna da başvuruda bulunulmuştur. SGK 25.01.2019 tarihinde geri alma talebini reddetmiştir.
 - b. Red kararının ardından SGK, 05.03.2019 tarihli 2018/1 Dönem İlaç Geri Ödeme Komisyonu Kararlarına İstinaden Göz İçi İlaç Uygulamalarında Yapılan Düzenlemeler Hakkında Duyuru'yu yayınlamıştır. BAYER ise, SGK işleminin, Duyuru'nun, SUT'un 4.2.33, 4.2.33.A, 4.2.33.B, 4.2.33.C, 4.2.33.Ç maddelerinin ve SGK'nın 18.02.2019 tarihli kararının iptali için Danıştay 10. Daire Başkanlığı nezdinde 2019/4118 E. numaralı davayı açmıştır. Yürütmenin durdurulması istemi reddedilmiş olup dava devam etmektedir.
 - c. SGK tarafından 04.09.2019 tarihinde yeni bir Tebliğ çıkarılmış ve SUT'un 4.2.33, 4.2.33.A, 4.2.33.B, 4.2.33.C maddeleri tekrar değiştirilerek yeni bir idari işlem tesis edilmiştir. BAYER, tesis edilen bu yeni idari işleme karşı 28.09.2019 tarihinde yürütmenin durdurulması talepli iptal davası ikame etmiştir. Bu dava Danıştay 10. Daire nezdinde 2019/11654 E. numarası ile görülmeye devam etmektedir.

I.2.4. SANOFİ

- (73) SANOFİ tarafından 05.05.2020 tarih ve 4171 sayıyla gönderilen cevabi yazıda özetle;
 - SANOFİ'nin ruhsatlı ürünü olan *Zaltrap*'ın, *Eylea* ile aynı etkin maddeyi içerdiği, ancak yalnızca metastatik kolorektal kanser hastalarının tedavisinde kullanıldığı,
 - İlaç hataları olasılığını en aza indirmek ve yan etkilerin raporlanmasını kolaylaştırmak ve ilacın formülasyonunun *Eylea*'dan ayırt edilmesini sağlamak için FDA'nın (*U.S. Food and Drug Administration*), etkin madde adına "ziv" eklenmesini istediği (*ziv-aflibersept*),
 - *Zaltrap*'ın göz tedavilerine yönelik kullanımının söz konusu olmadığı belirtilmiştir.

I.2.5. ALLERGAN

- (74) ALLERGAN tarafından 08.05.2020 tarih ve 4338 sayıyla gönderilen cevabi yazıda özetle; *Altuzan*'ın göz hastalıklarının tedavilerinde kullanımıyla ilgili herhangi bir toplantıya katılmadıkları, Allergan'ın organize ettiği veya katıldığı toplantıların ise *Ozurdex*'in SUT'taki kullanım alanlarıyla ilgili olduğu¹³ ifade edilmiştir.

¹³ İlgili toplantı tutanakları incelendiğinde toplantı gündemlerinin, SUT düzenlemeleri karşısında *Ozurdex*'in piyasadaki performansına ilişkin değerlendirmeleri kapsadığı anlaşılmaktadır.

(75) İlgili cevap yazısının ekleri incelendiğinde ise;

- Allergan'ın ruhsatlı ürünü olan Ozurdex'in Deksametazon (intravitreal implant) etkin maddesini içerdiği ve S1B ATC-3 sınıfında yer aldığı; Eylea, Lucentis ve Visudyne'in ise S1P grubunda bulunduğu,
- Ozurdex'in, Altuzan'ın da içinde bulunduğu Lucentis ve Eylea gibi anti-VEGF özelliği bulunan ilaçlar grubunda olmadığı ve kortikosteroid olarak adlandırılan grupta yer aldığı,
- 22.01.2019 tarihinde TİTCK'da yapılan sunumda Aflibercept, Bevacizumab ve Ranibizumab'ın iki yıllık kullanımdan sonra görme keskinliği, OCT (optik koherens tomografi) sonuçları ve APTC olayları bakımından karşılaştırıldığı, Ozurdex ile anti-VEGF ilaçların tedaviye yanıt oranlarının benzer olduğu,
- Ranibizumab, Bevacizumab ve Aflibercept'ten oluşan üç anti-VEGF ürün ile Ozurdex'in endikasyon, yan etki ve hasta başına ortalama yıllık maliyet gibi unsurlar bakımından karşılaştırıldığı,
- Ozurdex kullanımının Altuzan kullanımına kıyasla birim maliyetler bakımından yüksek olmasına karşın yıllık kullanım maliyetinin daha az olduğunun belirtildiği görülmektedir.

1.2.6. AİFD

(76) AİFD tarafından 08.05.2020 tarih ve 4336 sayıyla gönderilen cevabi yazıda özetle;

- 28.12.2018 tarihli SUT değişikliğinin kaldırılması için, 19.02.2019 tarihinde SGK nezdinde itirazda bulunulduğu, itiraza verilen cevapta ilgili değişiklikler hakkında Strateji ve Bütçe Başkanlığı, Hazine ve Maliye Bakanlığı ve Sağlık Bakanlığı temsilcileri ve akademik uzman hekimlerin görüşleri alınarak mevzuat kapsamında işlem yapıldığının belirtildiği,
- SGK'ye gönderilen itiraz dilekçesinin aynı zamanda TİTCK, Strateji ve Bütçe Başkanlığı, Hazine ve Maliye Bakanlığı ile de paylaşıldığı,
- İlgili SUT değişikliğine karşı iptal davası açan BAYER ve NOVARTİS tarafından AİFD'ye 25.04.2019'da gönderilen e-postada, 01.03.2019 tarihli AİFD yönetim kurulu toplantısında bu davalara müdahil olunmasına yönelik alınan karar hatırlatılarak sürece müdahil olmasının istendiği, ancak davaların devam ettiği sürece müdahil olunabileceği hususunu göz önüne alarak bu aşamada herhangi bir müdahillik talebinde bulunulmadığı,

ifade edilmiştir.

(77) Altuzan'ın çeşitli göz hastalıklarının tedavilerinde kullanılmasına ilişkin olarak AİFD'de yapılan toplantılar hakkında sunulan bilgilerden derlenen özet tabloya aşağıda yer verilmektedir.

Tablo 2-AİFD Nezdinde Gerçekleştirilen Toplantılar

Tarih	Yer/Konu	Gündem	Katılımcı	Ele Alınan Hususlar
09.11.2018	AİFD İSTANBUL OFİSİ	Sözlü toplantı	AİFD Bayer Novartis	-Mevzuat değişikliği duyumunun alındığı, gerçekleşmesi durumunda konunun AİFD gündemine gelebileceği konuşulmuştur.
04.01.2019	AİFD İSTANBUL OFİSİ	-Market Access Toplantısı -SUT'ta endikasyon dışı kullanımın 1. basamak tedavi	AİFD Roche Allergan Bayer Novartis	-Değişiklik hakkında taraflar bilgilendirilmiş, -Endikasyon dışı kullanımın 1. basamak tedavi olarak uygulanmasının bilimsel olarak araştırılması, -Hastalar açısından güvenlik risklerinin değerlendirilmesi,

		olarak uygulanması		-Diğer ülke uygulamalarının araştırılması kararları alınmıştır.
11.01.2019	-AİFD YK toplantısı -Aynı gün telekonferans da düzenlenmiştir.	SUT'ta endikasyon dışı kullanımın birinci basamak tedavi olarak uygulanması	Dokuz teşebbüs katılmıştır. Aralarında Novartis ve AİFD de vardır.	-TOD veya konuyla ilgili bir uzmandan medikal/klinik değerlendirme istenmesi, -TİTCK ile yapılacak toplantıda bu konunun da dile getirilmesi, - Endikasyon dışı kullanımın birinci basamak tedavi olarak uygulanmasına AİFD'in itiraz etmesi, -Dilekçenin TİTCK ile de paylaşılması, kararları alınmıştır.
18.01.2019	Olağan AİFD genel müdürler toplantısı	SUT'ta endikasyon dışı kullanımın birinci basamak tedavi olarak uygulanması konusunda güncel bilgiler	16 teşebbüs katılmıştır. Aralarında Roche, Bayer ve Allergan da vardır.	-Endikasyon dışı kullanımın birinci basamak tedavi olarak uygulanmasına ilişkin SGK düzenlemesinin kabul edilemeyeceği, -AİFD'nin muhtemel iptal davası için hukukçulardan, medikal değerlendirme için TOD'dan görüş alması kararlaştırılmıştır. Bu karar sonucu 23.01.2019'da TOD'dan bilimsel görüş istenmiştir.
08.02.2019	AİFD YK toplantısı	-Taslak Ruhsatlandırma Yönetmeliği -Endikasyon dışı ilaç kullanımı	12 teşebbüs katılmıştır. Aralarında Novartis Roche da vardır.	-TOD'dan alınan görüş ve AİFD hukuki itirazının çerçevesi görüşülmüş, -AİFD itirazının çerçevesinin regülasyon ve hasta hakları kapsamında ele alınması kararlaştırılmış, -SGK'ye itiraz başvurusu yapılmış ve dilekçenin Sağlık Hizmetleri Fiyatlandırma Komisyonu ile de paylaşılmasına karar verilmiştir.
01.03.2019	AİFD YK toplantısı	-	12 teşebbüs katılmıştır. Aralarında Novartis ve AİFD de vardır.	İlgili üye şirketlerin açık bir kararı olmaması üzerine AİFD'nin bir iptal davası açmaması ancak üye şirketlerin açacağı davalara müdahil olabileceği kararlaştırılmıştır.
05.04.2019	AİFD YK toplantısı	-	11 teşebbüs katılmıştır. Aralarında AİFD ve Novartis de vardır.	Bir AİFD üyesinin iptal davası açtığı, başka bir üyenin ise iptal davası açacağı öğrenilmiştir. 01.03.2019'daki karar gereği bu tarz davalara AİFD'nin müdahil olması gerektiği hatırlatılarak bu durumun standart uygulama olmasına karar verilmiştir. AİFD'nin müdahil olması için hukuki prosedür ve masraflar hakkında bilgi alınmasına karar verilmiştir.
Kaynak: AİFD'den Gelen Cevabi Yazı				

1.2.7. TOD

(78) TOD tarafından 04.05.2020 tarih ve 4123 sayıyla gönderilen cevabi yazıda özetle;

- *Altuzan* veya *Lucentis*'in kullanımını konu alan herhangi bir toplantı düzenlemedikleri gibi, düzenlenmiş bir toplantıya da katılmadıkları,
- 28.12.2018 tarihinde SUT'da yapılan değişikliğin kaldırılması için öncelikle 25.01.2019 tarihinde SGK ve TİTCK'ye dilekçe gönderildiği, ilgili dilekçelere cevap alınamaması üzerine 08.04.2019 tarihinde işlemin yürütülmesinin durdurulması talebiyle dava açıldığı, ancak Danıştay tarafından bu talebin reddedilmesi üzerine karara İdari Dava Daireleri Kurulu (İDDK) nezdinde itiraz edildiği, fakat İDDK'nin henüz bir karar vermediği,

- Dava süreci devam ederken, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları Polikliniğinde 17.01.2020 tarihinde yaklaşık 20 hastanın gözünde *Altuzan* kullanımı esnasında endoftalmi (göz içi enfeksiyon) geliştiği,
 - EDİL Kılavuzu'ndaki temel ilkenin; "Ülkemizde onaylı endikasyon dâhilinde ilaçla tedavisi mümkün olan hastalıklar için endikasyon dışı ilaç kullanımına izin verilmez." şeklinde olduğu, ancak 08.02.2019 tarihinde yapılan değişiklikle¹⁴ güncellendiği, bu sayede SUT düzenlemesinin Kılavuza aykırılığının giderildiği belirtilmiştir.
- (79) *Altuzan*'ın çeşitli göz hastalıklarının tedavisinde endikasyon dışı kullanılmasına ilişkin olarak verilen örneklerde ise;
- *Avastin*'in ABD, İsrail, İngiltere ve İtalya'da *Altuzan*'ın, enfeksiyon riskini minimize etmek üzere merkezi sağlık otoritesinin yetki ve sorumluluğu dahilinde bölünerek/böldürülerek ve uygun koşullarda hekime ulaştırılmak şartıyla kullanıldığı, ancak ülkemizde bölme sorumluluğunun doktorlar üzerinde bırakıldığı,
 - SUT 4.2.33. maddesinin dördüncü bendinde belirtildiği üzere Bevacizumab uygulamasının ameliyathane koşullarında steril şartlarda yapılması gerektiği,
 - Ameliyathane ortamında bölümlemenin kimin tarafından, nasıl yapılacağı, steril şartlarda bölümlemenin kimin sorumluluğunda olacağı, ilacın kalanının kullanılıp kullanılmayacağı, saklama koşullarının yeterli olup olmayacağı gibi hususların tamamen belirsiz olduğu,
 - ABD'de, Yüksek Mahkemenin ruhsatsız ilaç kullanımını yasal hale getiren bir içtihat yayınlamış olması ve Bevacizumab'ın her bir hastada kullanım için enjektöre çekilmiş ve etiketlenmiş şekilde temin edilmesi ve ilacın enjektöre hazırlanmasından hastaya uygulanmasına kadar tüm süreçlerin kontrol, takip ve kayıt altında olması gerektiğine ilişkin resmi düzenlemeler olması nedeniyle *Avastin*'in yaygın olarak kullanıldığı,
 - İsrail, İngiltere ve İtalya'da da ilacın orijinal boy şişeden bölünmesi, paketlenmesi, dozunun ayarlanması ve bu işlemlerin gerekli steril şartlarda ve ilacın etkinliğinin muhafazası için gereken soğuk zincir ortamında gerçekleştirilmesi işleminin idarece yetkilendirilen ve takip edilen eczanelere bırakıldığı, bu sayede hekimler ve hastalar için mümkün olan en güvenli şekilde ilaca ulaşma imkanı verildiği ve uygulamadan doğabilecek enfeksiyon riskinin minimize edildiği ifade edilmiştir.

1.2.8. IQVIA

- (80) IQVIA tarafından 05.05.2020 tarih ve 4163 sayıyla gönderilen yanıt yazısında; *Lucentis* ve *Eylea* ile *Altuzan*'ın, 2016 yılından itibaren yıllık ve aylık satışları bilgisi sunulmuştur. Buna göre, Komisyon ve Kurumun incelemelerinde esas aldığı EMPHRA (Avrupa İlaç Piyasası Araştırma Derneği) sınıflandırmasına göre, S01P ATC-3 grubunda *Eylea*, *Lucentis* ve *Visudyne* adlı ürünler bulunmaktadır. Ancak endikasyon kısıtlımı içermemesi nedeniyle, IQVIA'nın satış verilerini kullanarak *Altuzan* satışlarının ne kadarının söz konusu tedavilerde kullanımdan kaynaklandığı anlaşılamamakta ve ilgili pazardaki payları hesaplamak mümkün olmamaktadır.

¹⁴ MADDE 4 – "(1) Ülkemizde onaylı endikasyon dahilinde ilaçla tedavisi mümkün olan hastalıklar için endikasyon dışı ilaç kullanımı ancak bilimsel veriler doğrultusunda belirgin avantaj sağlayan tedavi seçenekleri olması durumunda, Kurum tarafından değerlendirilir. Ayrıca, TİTCK Ek Onayı Alınmadan Kullanılabilecek Endikasyon Dışı ilaç listesi"nde yer alan ilaçların bu listede yer alan endikasyonlarda kullanımı, Kurum tarafından uygun görülmüş olup hasta bazında endikasyon dışı ilaç kullanım talebi için Kurum'a başvuru yapılmasına gerek yoktur."

(81) IQVIA'nın sunduğu verilere göre, S01P ATC-3 grubunda bulunan üç ürünün de satışlarının satışlarının %95-99'u serbest eczane kanalına yapılmaktadır. Diğer yandan, ilgili ürünlerin satışlarının 28.12.2018 tarihli SUT değişikliğinden nasıl etkilendiğini görmek üzere Ocak 2016'dan itibaren aylık satışlar incelendiğinde;

- *Lucentis* Vial satışlarında, söz konusu dönemden itibaren bariz bir düşüş olduğu,
- *Lucentis*'in Prefil formunun satışlarının Şubat 2019'da başladığı, dolayısıyla bu ürünün satışlarının SUT değişikliğinden nasıl etkilendiğinin anlamlı bir şekilde değerlendirilemediği,
- *Eylea* satışlarında Şubat 2019'dan itibaren düşüş gözlemlendiği, sonrasında dalgalanmalar olsa da satış seyrinin bundan önceki döneme hiç yaklaşmadığı,
- *Visudyne*'nin satışlarının hem çok dalgalı hem de diğer ürünlerin satışlarıyla karşılaştırıldığında çok düşük seviyelerde olduğu,
- *Altuzan*'ın göz içine tedavilerde kullanılan 100 mg formunun satışlarının ise, SUT değişikliğinin yürürlüğe girdiği 2019 yılında bariz bir şekilde arttığı anlaşılmaktadır.

1.2.9. HASTANELER

1.2.9.1. (.....)

(82) (.....)'nden gelen cevabi yazıda özetle;

- *Lucentis*, *Altuzan* ve *Eylea* gibi anti-VEGF ilacı olan *Zaltrap*'ın göz içi toksisitesi (*toxicity*) ortaya çıkarma riski bulunduğundan hâlihazırda göz hastalıklarının tedavisinde kullanılmadığı, ancak bu alandaki çalışmaların sürdüğü,
- SUT değişikliği öncesinde; DMÖ ve RVT'ne bağlı makula ödemi için ağırlıklı olarak *Lucentis*, *Eylea* ve *Ozurdex*, yaş tip YBMD ve BM'ye bağlı KNV için ise ağırlıklı olarak *Lucentis* ve *Eylea* kullanıldığı, *Altuzan*'ın ise endikasyon dışı form doldurularak anti-VEGF ilaç kullanılması gereken hastalıklarda ve nadir rastlanan bazı durumlarda tercih edildiği,
- SUT değişikliği sonrasında; hastanenin ağırlıklı olarak SGK güvenceli hastalara hizmet vermesinden ötürü ilaç tercihinin değiştirildiği ve yukarıda sayılan hastalıkların tedavilerinde ilk üç ay *Altuzan*'ın kullanılmaya başlandığı, üç veya beş enjeksiyonun ardından tedaviye yanıt alınamaması halinde diğer ilaçlara geçiş yapıldığı,
- Hastaların *Lucentis*, *Eylea* veya *Ozurdex*'i eczanelerden temin ettikleri, yalnızca tek bir hastanın tedavisinde kullanılmak üzere önceden hazırlanmış flakon veya implant şeklinde olan bu ilaçlarda endoftalmi oranlarının, yapılan çalışmalarda 7500 ile 39000 enjeksiyonda 1 olarak düşük sıklıkta olduğunun tespit edildiği,
- Öte yandan; hastane eczanesinde bulunmadığı takdirde hasta tarafından eczanelerden temin edilebilen *Altuzan*'ın kullanımı esnasında bölünmüş dozlar halinde tek flakondan birden fazla hastaya ilaç uygulanması nedeniyle endoftalmi oranının 425 enjeksiyonda 1 olarak yüksek sıklıkta bulunduğu,
- *Altuzan*'da endoftalmi riskinin yüksekliğinin sebebinin; ilacın hastane eczanesinden her gün için 1 kutu gönderilmesi ve göz doktoru tarafından *Altuzan* 100 mg/4 ml flakon içinden 0.05 ml enjektöre 1.25 mg çekilmesi ve birden fazla hastaya belirtilen dozun uygulanması olduğu,
- SGK tarafından *Altuzan*'ın birinci basamak zorunlu tedavi olarak kullanımının zorunlu kılınmasının, bir ilacın endikasyon dışı kullanımını rutin hale getirdiği ve doktorların tıbbi uygulama hatası (malpractice) yapmasına sebep olabildiği,

- Hastane doktorları özelinde henüz yanlış tıbbi uygulama davasıyla karşılaşmadığı, ancak *Altuzan* kullanımı devam ettiği takdirde bu durumun gerçekleşmesinin muhtemel olduğunun düşünüldüğü, Kırıkkale Üniversitesinde yaşanan durumun bir benzerinin (.....)'nde de yaşanabileceğinin öngörüldüğü,
- TOD tarafından bu durumun Sağlık Bakanlığına ve SGK'ye bildirildiği, ancak *Altuzan* kullanımında yetkili otoritelerce herhangi bir değişikliğe gidilmediği,
- TOD tarafından ayrıca, *Altuzan*'ın ilaç üretim merkezlerinde gerekli hijyen standartları sağlanarak dozlara bölünerek ambalajlanması ve bu şekilde dağıtılması gerektiğinin belirtildiği

ifade edilmiştir.

1.2.9.2. (.....)

(83) (.....)'tan gelen cevabi yazıda özetle;

- *Ziv-aflibercept* isimli etkin maddeyi içeren *Zaltrap*'a göz için ruhsat alınmadığı, ancak bu ilacın göz hastalıkları tedavisinde endikasyon dışı kullanılabileceği,
- Bazı hastalıklarda (örneğin YBMD) yalnızca anti-VEGF molekülleri kullanılırken, diyabetik makula ödemi ve ven tıkanıklığının tedavisinde ise bunların yanında intravitreal deksametazon implantının da kullanıldığı,
- 28.12.2018 tarihli SUT değişikliği öncesinde ve sonrasında göz ilaçları kullanımında önemli bir değişiklik gözlenmediği; anılan hastalıkların tedavisinde etkin maddeye göre kullanım yüzdelerinin *Aflibercept* için (.....), *Ranibizumab* için (.....) ve *Deksametazon* implant için (.....) düzeylerinde olduğu,
- Becavizumab'ın oftalmoloji ruhsatının bulunmaması nedeniyle, SUT değişikliğinden sonra dahi *Altuzan*'ın tercih edilmediği,
- Hastaların ilaçları serbest eczanelerden kendilerinin temin ettikleri,
- *Altuzan* kullanımı sonucunda doktorların tıbbi uygulama hatası davalarıyla karşılaştığının duyulduğu, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesinde gerçekleşen enfeksiyon vakalarının bunun somut bir örneği olduğu,
- *Altuzan* endikasyon dışı kullanıldığından, doktorların *Altuzan* kullanma konusunda ciddi çekincelerinin bulunduğu

ifade edilmiştir.

1.2.9.3. (.....)

(84) (.....) HASTANESİ'nden gelen cevabi yazıda özetle;

- *Lucentis* ve *Eylea*'nın YBMD ve patolojik miyopide oluşan koroidal neovaskülerizasyonun, diyabete bağlı maküler ödem ya da retina damar tıkanıklığına bağlı maküler ödemin tedavisinde; *Ozurdex*'in ven dal tıkanıklığına veya santral retinal arter tıkanıklığına bağlı maküler ödem, nonenfeksiyöz üveit tedavisinde; metastatik kolon kanseri için üretilen *Altuzan*'ın ise *Lucentis* ve *Eylea* endikasyonlarında ruhsatlı ilaçların kullanılmadığı durumlarda kullanıldığı,
- 28.12.2018 tarihindeki SUT değişikliği sonrasında hastalara en az üç doz *Altuzan* yapılması zorunluluğu getirildiği, fakat hastanın ücreti kendisi karşılaması durumunda *Altuzan* dışı ilaçlarla da tedaviye başlanabildiği,
- (.....)'nde anılan SUT değişikliği öncesinde ilgili tedavilerde ruhsatlı anti-VEGF ajanlar olan *Lucentis*'in %(.....), *Eylea*'nın %(.....), *Altuzan*'ın %(.....) ve *Ozurdex*'in %(.....) oranında kullanıldığı, SUT değişikliği sonrası ise ilgili tedavilerde başlangıç

tedavisi olarak üç doz *Altuzan* uyguladıktan sonra hastanın klinik durumuna göre anti-VEGF için ruhsatlı ilaçlara geçildiği,

- Söz konusu ilaçların hastalıkların aşamaları veya çeşitlerine bağlı olarak kullanım şekilleri ve uygulama dozlarının değişmediği, fakat uygulama sıklığının değişkenlik gösterebildiği,
- *Lucentis*, *Eylea* ve *Ozurdex* kutularının tek bir hastada kullanıldığı ve uygun sterilizasyon şartları altında uygulandığı, *Altuzan*'ın ise günlük hasta sayısına göre steril şartlarda 5-10 doza bölündüğü,
- (.....) nezdinde çalışan göz doktorlarının, farklı hastanelerde *Altuzan* kullanımına bağlı tıbbi uygulama hatası nedeniyle davalar açıldığını duydukları, *Altuzan*'ın dozlara ayrılarak uygulanmasının doğurduğu enfeksiyon riskinden endişe ettikleri ifade edilmiştir.

1.2.9.4. (.....)

(85) (.....)'den gelen cevabi yazıda özetle;

- Anılan ilaçların kullanım şekilleri ile uygulama doz ve sıklıklarının benzer olduğu, ilgili tedavilerde *Altuzan*'ın %(.....), diğeri ilaçların ise %(.....) kullanım oranına sahip oldukları, ancak 2020 yılında bu oranların yaklaşık %(.....) *Altuzan* ve %(.....) *Eylea* ve ihmal edilebilecek miktarda *Lucentis* olacak şekilde değiştiği,
- Anılan ilaçların yalnızca kamu hastanelerinden reçetelendirilebildiği, ancak özel hastane tarafından teminin sağlanabildiği,
- *Altuzan* kullanımı karşısında hastane nezdinde herhangi bir doktora tıbbi uygulama hatası davası açılmadığı, ancak *Altuzan* kullanımından doğan enfeksiyon risklerinin doktorlar nezdinde endişe yaratabildiği

ifade edilmiştir.

1.2.9.5. (.....)

(86) (.....)'den gelen cevabi yazıda özetle;

- 28.12.2018 tarihli SUT değişikliği öncesinde ve sonrasında hastanede göz ilaçları kullanımında önemli bir değişiklik gözlenmediği; ilgili tedavilerde %(.....) *Altuzan*, %(.....) *Eylea*, %(.....) *Lucentis* ve %(.....) oranında *Ozurdex* kullanıldığı, anılan ilaçların kullanım şekilleri ile uygulama doz ve sıklıklarının benzer olduğu,
- Hastane bünyesinde çalışan doktorlara *Altuzan* kullanımıyla ilgili tıbbi uygulama hatası davası açılmadığı

ifade edilmiştir.

1.2.9.6. (.....)

(87) (.....)'tan gelen cevabi yazıda özetle;

- 28.12.2018 tarihli SUT değişikliği öncesinde ve sonrasında (.....) *Lucentis* ve *Eylea* kullanıldığı, hastanede endikasyon dışı ilaç kullanılmadığı ve bu nedenle hastalar arasında doz paylaşımının söz konusu olmadığı,
- SUT değişikliği ile SGK *Altuzan* kullanımını öncelikli kılarsa da, ilgili tedavi alanlarında endikasyon almış iki farklı ilacın bulunması, tıbbi uygulama hatalarından kaynaklanan davalar ve yasal düzenlemeler nedeniyle doktorlar cephesinde bu konuda çekincelerin söz konusu olduğu,
- Bir flakon *Altuzan*'ın uygun olmayan koşullarda bölüştürülerek kullanılmasının ciddi enfeksiyon (endoftalmi) riski yarattığı, Kırıkkale'de 30 hastaya bölüştürülerek

Altuzan uygulanması sonucunda, 17 hastada endoftalmi gerçekleştiği ve bunların da tamamına yakınında çeşitli derecelerde görme kayıplarının ortaya çıktığı,

- ABD’de *Altuzan*’ın göz tedavilerinde yaygın olarak kullanıldığı, bu ilacı steril şartlarda dozlara ayıracak eczaneler (*compounding pharmacies*) yurt dışında bulunurken, Türkiye’de bu tip eczanelerin bulunmadığı, bu nedenle göz doktorlarının bu ilacı kullanmaktan imtina ettikleri

ifade edilmiştir.

1.2.9.7. (.....)

(88) (.....)’nden gelen cevabi yazıda özetle;

- *Zaltrap*’ın da küresel ölçekte ilgili göz hastalıklarının tedavilerinde kullanılan ilaçlar arasında olduğu, ancak bu ilacın Türkiye’de göz tedavilerinde kullanım izninin bulunmadığı,
- Göz içi enjeksiyon gerektiren hastalıklarda ilk üç ay her ay bir kere olacak şekilde yükleme dozu uygulandıktan sonra hastalığın seyrine göre genel olarak ilk yıl toplam 7-9 doz, ikinci yıl ise 4-5 doz ilaç uygulaması gerektiği, hastalığın seyrine göre bu doz aralıklarında değişiklik olabilmekle birlikte iki doz uygulaması arasındaki sürenin en az bir ay olması gerektiği,
- 28.12.2018 tarihli SUT değişikliğinden önce (.....)’nde *Eylea*’nın %(.....), *Lucentis*’in %(.....) oranlarında kullanıldığı, *Altuzan*’ın ise hiç kullanılmadığı,
- SUT değişikliğinden sonra ise, hastalara *Bevacizumab* içeren ilaçların göz içi kullanım endikasyonu bulunmadığı ancak geri ödeme kapsamında bu ilaçların olduğu hususu açıklanarak ilk üç doz tedavinin *Bevacizumab* ile uygulanmaya başlandığı, tedaviye göz içi kullanım endikasyonu bulunan ilaçlarla başlamak ve devam etmek isteyen hastalara ilaç bedellerini kendilerinin karşılaması suretiyle uygulama yapılabileceği bilgisinin verildiği,
- Hastaların SUT değişikliği öncesinde ülkemizdeki bazı merkezlerde daha uygun fiyatlı olması nedeniyle *Altuzan*’ı diğer hastalar ile ortaklaşa alarak uygulama yaptırdıkları,
- Tüm dünyada ve ülkemizde, *Bevacizumab*’ın diğer göz içi kullanım endikasyonu bulunan ilaçlar kadar etkili olduğunun yayınlarla ve klinik tecrübe ile ortaya konduğu, öte yandan özellikle bir flakonun pek çok hastaya paylaştırıldığı durumlarda göz içi enfeksiyon riskinin arttığı da ayrıca kanıtlandığı, SUT’ta daha sonra yapılan bir değişiklikle, flakon paylaşılırken enfeksiyon olabileceği düşünülen durumlarda her hastada bir flakon kullanılmasına izin verildiği,
- Hastalara ilk üç ay yükleme dozu için çıkarılan *Bevacizumab* raporunun üç ay boyunca geçerli olduğu, raporun düzenlenmesinin ardından hastaların *Altuzan*’ı hastane eczanesinden veya bu ilaç hastanede yoksa rapor üzerine hastane yetkilileri tarafından ‘hastanede yoktur’ kaşesi basılmasının ardından serbest eczanelerden temin edilebildikleri, ilk üç aydan sonra hasta *Bevacizumab*’tan fayda görüyorsa aynı rapor prosedürünün devam ettirildiği, hekim tarafından hastanın *Bevacizumab*’tan fayda görmediğine kanaat getirilmesi halinde (kriter= maküla kalınlığı 250 mikrondan fazla ise veya görme keskinliğinde artış olmaması veya azalması) diğer ilaçlara geçilebildiği,
- Gözde kullanıma uygun hazırlanmamış, göz içi kullanım endikasyonu bulunmayan, kanser tedavisinde sistemik yoldan kullanılan *Altuzan*’ın pek çok hastaya paylaştırılarak uygulanmasının hem toksisite hem de göz içi enfeksiyon riskinden dolayı uygun görülmediği, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesinde *Altuzan*

kullanımına bağı olarak yaşanan enfeksiyon vakalarının da söz konusu endişeyi desteklediği ifade edilmiştir.

1.2.9.8. (.....)

(89) (.....)'nden gelen cevabi yazıda özetle;

- 28.12.2018 tarihli SUT değişikliği öncesinde, hastanede %(.....) *Lucentis*, %(.....) *Eylea* ve %(.....) oranında *Ozurdex* kullanıldığı,
- SUT değişikliğine göre hastaların ilk üç yükleme dozunun *Altuzan* ile yapılması gerektiği, *Altuzan*'ın üç doz uygulanmasının ardından hastanın verdiği yanıtı göre tedaviye *Altuzan* ile devam edebildiği ya da ilaç değişikliği yaparak *Lucentis* ya da *Eylea*'ya geçilebildiği, ilk üç dozda hastaya zorunlu olarak *Altuzan* uygulanmasının ardından ilaç değişikliğine gidilen durumlarda %(.....) *Lucentis* ve %(.....) oranında *Eylea* kullanıldığı,
- *Lucentis*'in kutusundan uygulamaya hazır enjektör içinde çıktığı ve doğrudan hastanın gözüne enjekte edilebildiği, *Eylea*'nın kutudan bir hasta için uygun doz olacak şekilde flakondan çıktığı ve ameliyathanede steril masa üzerinde kendi enjektörüne çekilip hastaya uygulanabildiği, *Ozurdex*'in göz içine implantasyona hazır şırınga sistemi ile birlikte ambalajlandığı; öte yandan *Altuzan*'ın 400 mg/16 ml ya da 100 mg/4 mL IV konsantre infüzyon çözeltisi şeklinde ambalajlandığı, hastaneye genellikle 100 mg 16 ml flakon geldiği, her hasta için aynı flakondan 0,5 ml ilacın enjektöre çekilerek hastalara uygulanması gerektiği, bir flakondan en az 6-7 hastaya yetecek doz çıktığı,
- *Altuzan*'ın dozlara ayrılması işlemi her ne kadar ameliyathane ortamında yapılsa da her hasta için ilacın flakondan enjektöre çekilmesinin kontaminasyon riskini artırdığı, bu gibi uygulamaların ardından tıbbi uygulama hatası davalarının açılmasının kaçınılmaz olacağı, doktorların bu nedenle *Altuzan* kullanımına ilişkin çekincelerinin olduğu, *Altuzan*'ın da diğer ilaçlar gibi tek hastaya uygulanabilecek steril bir enjektör içinde sunulmasının mümkün olması halinde bu tür kaygıların önüne geçilebileceği ifade edilmiştir.

1.2.9.9. (.....)

(90) (.....)'nden gelen cevabi yazıda özetle;

- *Lucentis*, *Altuzan*, *Eylea*, *Zaltrap* ve *Ozurdex* isimli ilaçların genellikle makula hastalıkları ile ilgili ödem ve yaş tip yaşa bağılı dejenerasyonların tedavisinde kullanıldıkları,
- Anılan ilaçların YBMD, diyabete bağılı makula ödemi, retinal ven kök ya da ven dal tıkanıklıklarına bağılı oluşan makula ödemleri ve üveitik hastalıklara bağılı gelişen makula ödeminde sıkça kullanıldıkları, makulanın bu tür hastalıklarında çoğu kez tekrar tekrar anılan ilaçların kullanımının gerektiği,
- 28.12.2018 tarihli SUT değişikliğinden önceki dönemde (.....)'nde anılan ilaçların kullanım oranlarının %(.....) *Altuzan*, %(.....) *Eylea*, %(.....) *Lucentis* ve %(.....) *Ozurdex* şeklinde olduğu, SUT değişikliğinden sonra sıralamanın değişmediği ancak *Altuzan* kullanım oranlarının %(.....)'lara yaklaştığı; *Eylea*, *Lucentis* ve *Ozurdex* için ise kullanım oranlarının sırasıyla %(.....), %(.....) ve %(.....)'lere düştüğü,
- *Altuzan*'ın hastane eczanesinden temin edildiği ve dozlara bölme işleminin hastaya enjeksiyonun yapılacağı alanda ve enjeksiyondan hemen önce yapıldığı; *Lucentis*,

Eylea ve *Ozurdex* isimli ilaçlarda ise bölme işlemine ihtiyaç duyulmadığı, hastanın bu ilaçları rapor ile dışarıdaki eczanelerden temin ettiği,

- *Altuzan* kullanımıyla ilgili yanlış tıbbi uygulama hatası davaları ile karşılaşıldığının duyulduğu, doktorların *Altuzan*'ın etkinliğine inandıkları ancak *Altuzan* kullanımının tıbbi uygulama hatası niteliği taşıyabileceğinden endişe duydukları, *Altuzan* prospektüsünde göz içinde kullanılabileceğine ilişkin bir ibare bulunmamasına dayanarak bu ilacın kullanımının tıbbi uygulama hatasına sebep olabileceğinin ilaç pazarlamacıları tarafından doktorlara ima edildiği

ifade edilmiştir.

1.2.9.10. (.....)

(91) (.....)'nden gelen cevabi yazıda özetle;

- *Lucentis*, *Altuzan*, *Eylea* ve *Zaltrap* ilaçlarının vasküler endotelial büyüme faktörü inhibe edici etkileri sayesinde sıklık sırasına göre YBMD, diyabetik makula ödemi, retinal yen tıkanıklarına bağlı makula ödemi, kistoid makula ödemi, miyopik koroidal neovaskülerizasyona bağlı makula ödemi, prematüre retinopatisi ve diğer koroidal neovaskülerizasyona neden olabilen retina hastalıklarında göz içi enjeksiyonu olarak kullanılabildikleri,
- *Lucentis* ve *Eylea*'nın direkt göz içi enjeksiyon için üretildiklerinden flakon dozlarının bir hastanın bir gözü için kullanılabildikleri; *Altuzan* ve *Zaltrap*'ın ise metastatik kanser hastalıkları için üretilen ve intravenöz uygulanma için ruhsat almış ilaçlar oldukları, buna karşın dünya genelinde göz içi ilaçlardan daha sık kullanıldıkları,
- *Altuzan* ve *Zaltrap*'ın sistemik kullanım için üretilmelerinden ötürü flakondaki ilaç miktarının yüksek olduğu, dolayısıyla daha çok sayıda hastaya uygulanarak ilaç maliyetinin azaltılabildiği,
- *Ozurdex*'in ise steroid yapıda anti inflamatuvar etkili bir ilaç olduğu ve sıklık sırasına göre diyabetik makula ödemi, retinal yen tıkanıklarına bağlı makula ödemi, kistoid makula ödemi ve üveite sekonder gelişen makula ödemi hastalıklarında kullanıldığı,
- Anılan göz hastalıkları tedavisinde hastalara yazılan raporlarda molekül adına yer verildiği, hastanın yazılan molekülü içeren ilaçlar arasında tercih yapabileceği, ancak şu an için aynı molekülü içeren farklı ilaçların bulunmadığı, bahsi geçen ilaçların tamamının ayrı moleküller içerdikleri, ancak etki mekanizmalarının benzer olduğu,
- Söz konusu ilaçların hastalıkların aşamaları veya çeşitlerine bağlı olarak kullanım şekli ve uygulama dozunun yalnızca prematür retinopatisinde değişiklik gösterebildiği, diğer hastalıklarda uygulama dozunun aynı olduğu,
- Hastalığın şiddeti, devamlılığı ve kullanılan ilaca göre aylık olarak uygulama sayısının değiştiği, *Lucentis* ve *Altuzan* ayda bir uygulanırken *Eylea*'da ilk üç doz sonrası iki ayda bir, *Ozurdex*'te ise üç ayda bir olacak şekilde uygulama yapıldığı,
- 28.12.2018 tarihli SUT değişikliği öncesinde (.....)'nde göz içi enjeksiyon için kullanılan ilaçların kullanım sıklıklarının %(.....) *Lucentis*, %(.....) *Eylea*, %(.....) *Ozurdex* şeklinde olduğu,
- SUT değişikliği sonrası (.....)'nde ilaçların kullanım sıklıklarının %(.....) *Altuzan*, %(.....) *Lucentis*, %(.....) *Eylea*, %(.....) *Ozurdex* şeklinde olduğu,
- İlaç raporu yazımı sonrası *Altuzan*'ın ancak hastane eczanesinden temin edilebildiği, hastane eczanesinde bulunmaması durumunda başhekimlik onayı ile dış reçete edildiği,

- *Altuzan*'ın en küçük flakonunun dört ml ilaç içerdiği, göz içi enjeksiyon sırasında kullanılan sabit dozun ise 0.1 ml olduğu, bu ilacın aynı zamanda hastanedeki bazı kanser hastalıklarında da kullanıldığı için kanser hastalarının tedavisini aksatmamak amacıyla genellikle doz paylaştırılarak kullanıldığı, doz paylaşımının eczanelerin kemoterapi ünitelerinde veya kemoterapi ünitelerinin kapasite yetersizliğinden dolayı daha sıklıkla ameliyathanelerde hasta başında steril olarak yapıldığı,
- *Lucentis*, *Eylea* ve *Ozurdex*'in ise direkt göz içi enjeksiyonu için üretilmeleri sayesinde sadece bir hastaya yetecek kadar doz içerdikleri ve bunların kullanımında doz paylaşımına gerek kalmadığı, bu ilaçların rapor yazımı sonrası dış reçete ile hastaların kendilerinin tercih edebileceği eczanelerden temin edilebildikleri,
- *Altuzan* kullanımında doz paylaşımı yapılmasına duyulan gereklilikten ötürü hekimlerin enfeksiyon riskine ilişkin endişe duyabildikleri

ifade edilmiştir.

1.2.9.11. (.....)

(92) (.....)'nden gelen cevabi yazıda özetle;

- *Zaltrap*'ın (.....)'nde göz hastalıkları tedavisinde kullanılan bir ilaç olmadığı, *Lucentis*, *Altuzan*, *Eylea* gibi anti-VEGF (yeni damar oluşumu engelleyici faktör içeren) grubu ilaçların diyabetik maküler ödem (diyabet hastalığına bağlı görme merkezinde sıvı birikmesi), YBMD ve retinal ven (toplardamar) tıkanıklarına bağlı görme merkezinde gelişen ödem, miyopiye bağlı gelişen koroid neovasküler membran (görme merkezinde bozulma) durumlarında kullanıldıkları, *Altuzan*'ın seyrek görülen benzer patoloji gelişen durumlarda endikasyon dışı kullanıldığı, *Ozurdex*'in ise diyabetik maküler ödem, retinal ven tıkanıklarına bağlı ödem ve üveit hastalığında (göz içi mikrobik olmayan iltihabi durum) kullanıldığı,
- Anılan hastalıklarda kullanılan ilaçların hastalara etkin madde bazlı olarak reçete edildiği, bahsedilen ilaçların tamamının etkin maddelerinin birbirinden farklı olduğu, bu nedenle aynı etken maddeye sahip ilaçlar arasında hastanın seçim şansı bulunmadığı, ancak ilgili ilaçlardan *Lucentis*, *Eylea* ve *Ozurdex*'in tek kullanımlık preparat olarak satıldığı, *Altuzan*'ın ise göz içi enjeksiyona hazır bir preparatı bulunmayıp piyasadaki flakonlardan uygun ortamda dozlara ayrılarak birden fazla hastaya uygulanabildiği, *Altuzan*'ın ilk basamak tedavide zorunlu olarak kullanılması gerektiğinden hastaya bu ilacın dozlara bölüneceği hakkında bilgi verildiği, ilacın dozlara ayrılmasını istemeyen hastaların kendi imkânları ile tedaviye tek kullanımlık preparat halinde satılan ilaçlarla devam edebildiği, ilaç raporlandıktan sonra *Altuzan*'ın satın alınması zorunlu olacağı için hastanın molekül tercihinin ancak ve ancak ilaç raporlanmadan önce doktorun kendisini bilgilendirmesi akabinde yapabileceği,
- 28.12.2018 tarihli SUT değişikliği öncesinde ilaçların kullanım oranlarının %(.....) *Altuzan*, %(.....) *Lucentis*, %(.....) *Eylea*, %(.....) *Ozurdex* şeklinde olduğu; SUT değişikliği sonrasında ise anılan ilaçların kullanım oranlarının %(.....) *Altuzan*, %(.....) *Lucentis*, %(.....) *Eylea* ve %(.....) *Ozurdex* şeklinde gerçekleştiği,
- *Lucentis*, *Eylea* ve *Ozurdex* gibi hastaya dozlara ayrılmasına gerek olmaksızın uygulanabilen ilaçların hastaya raporlandıktan sonra enjeksiyon gününde hasta tarafından istenen eczaneden temin edilerek hastaneye getirildiği, *Altuzan*'ın ise hastaya raporlandıktan sonra kurum eczanesinden temin edilip ameliyathane koşullarında dozlara bölündüğü,
- SUT uyarınca hekimin inisiyatif kullanarak bir hastaya tek bir flakon *Altuzan* uygulayıp kalan dozları atmasına izin verilmesine karşın, doktorlara bu durumun

kanser hastalarının *Altuzan* erişiminde sıkıntı doğurabileceğine yönelik endişelerin iletildiği ve bu nedenle *Altuzan* gözde kullanılacaksa ilacın israf edilmemesi için dozlara bölündüğü,

- (.....)'nde herhangi bir doktor için *Altuzan* kullanımına ilişkin bir tıbbi uygulama hatası davası açılmadığı, ancak SABİM ve CİMER kanalıyla hastaneye *Altuzan* kullanımına ilişkin şikayetlerin ulaştığı, doktorların bu nedenle *Altuzan* kullanımından endişe ettikleri, bu endişelerden ilkinin kaynağının ilacın endikasyon dışı kullanılması ve prospektüsünde göz içi uygulama için endikasyonu bulunmaması, ikincisinin ise ilacın dozlara ayrılmasının enfeksiyon riskleri doğurması olduğu,
- Kırıkkale' de *Altuzan* uygulaması sonrasında seri endoftalmi vakalarının görülmesi, hekimlerin danıştıkları hukukçuların SUT'taki değişikliğin hekimleri yanlış uygulama davalarına karşı koruma altına almadığını ve hekimler bakımından risklerin devam ettiğini belirtmeleri, ayrıca bir göz doktoru hakkında *Altuzan* enjeksiyonu sonrasında açılan davada doktorun yaklaşık 400.000 TL tazminat ödemesine hükmedildiğinin bilinmesinden ötürü doktorların *Altuzan* kullanımından duydukları endişenin arttığı

ifade edilmiştir.

1.2.10. SGK

- (93) SGK'nin Kurum kayıtlarına 22.05.2020 tarih ve 4789 sayıyla giren yazısında, 2015 ve 2016 yıllarında *Ranibizumab*, *Aflibercept* ve *Deksametazon* (intravitreal implant) kullanım miktar ve tutarları bilgisi aşağıdaki gibi sunulmuştur:

Tablo 3- Ranibizumab, Aflibercept ve Deksametazon'un Geri Ödeme Kapsamında Kullanım Miktarı ve Tutarları

	2015		2016	
	Adet	TL	Adet	TL
Ranibizumab	(.....)	(.....)	(.....)	(.....)
Aflibercept	(.....)	(.....)	(.....)	(.....)
Deksametazon	(.....)	(.....)	(.....)	(.....)
Kaynak: SGK'nin Cevabi Yazısı				

- (94) Yukarıdaki tablodan *Ranibizumab* ile *Aflibercept* etkin maddeli ilaçların 2015 toplamının (.....) adet, 2016 toplamının da (.....) adet olduğu anlaşılmıştır. SGK'den elde edilen bilgilerde *Altuzan* ürününe ilişkin olarak;
- Ürünün hâlihazırda öncelikli tercih edilen ilaç olarak kullanıldığı, önerilen dozun da 4-6 haftada bir kez 1,25 mg/0,05 ml olduğunun görüldüğü,
 - Yurt dışı yayınlarda göz içi uygulamalarında kullanıldığı tespit edilen ilacın, EDİL göz önünde bulundurularak kamu bütçesine olumlu katkı vermesi için uygulanma kapsamına alınmasının uygun olacağının değerlendirildiği,
 - Ürünün 100 mg ve 400 mg içerikli olduğu, 100 mg/4 ml'lik flakon içeriğinden, 80 doz temin edilebildiği, dolum esnasında oluşabilecek atık miktarları göz önüne alındığında, en az 60 hastaya uygulanmasının mümkün olduğu,
 - Tek uygulama için maliyetini *Bevacizumab* için (.....) TL (60 hastaya uygulanması durumunda), *Ranibizumab* için (.....) TL, *Aflibercept* için (.....) TL, *Deksametazon* için ise (.....) TL olduğu,
 - Kanser ilaçlarının hazırlanması aşamasında sağlık personelinin risk altında kalmaması açısından belirli koruyucu önlemlerin alınmasının gerekli olduğu, söz konusu ilaçların da bu kapsamda yer aldığı, alınan önlemler dâhilinde ilacın her hasta için tek kullanımlık miktarın uygulandığı, gün içinde kullanılmayan ilacın atıldığı, bir flakon tek hastaya uygulanırsa dahi *Altuzan*'ın (.....) TL (veya *Eylea*'nın (.....) TL) ile diğer ilaçların yanında önemli maliyet avantajı gösterdiği,

- Diğer yandan, göz içine ilaç uygulamalarının ayaktan tedavi sayılması ve bu ilaçların da muafiyet kapsamında olmaması nedeniyle her ilaç temininde katılım payı ödenmesinden dolayı şikâyetler olduğu,
- Bu doğrultuda, *Altuzan*'ın YBMD, retinal ven tıkanıklığı ve DMÖ endikasyonlarında kullanımının sağlanması, benzer şekilde intravenöz *Eylea* preparatının da aynı şekilde kullanımının mümkün kılınmasının ve bu ürünler için katılım payı alınmamasının düzenlendiği

belirtilmiştir.

- (95) Bu kapsamda ilk defa tedaviye alınacak hastalar açısından mutlaka *Bevacizumab* (*Altuzan*) veya *Aflibercept* (*Eylea*) etkin maddeli ilaç ile tedaviye başlanacağı, yükleme dozu olan üç aylık uygulama sonrası yapılan değerlendirme neticesinde ilacın yeterli etkiyi sağlamadığının belirlenmesi halinde diğer etkin maddelere geçişin mümkün olabileceği belirtilmiştir. Halen diğer ilaçlarla tedavisi sürmekte olan hastalar açısından ise; ilaç değişimine gerek görülmesi halinde mutlaka *Bevacizumab* etkin maddeli ilaca geçiş yapılması ve devam ölçütleri açısından ilaca ilk defa başlanacak hastalarda olduğu gibi uygulama yapılması, özellikle ilaca başlangıç ve ilaç değişimi durumlarının net kriterler ile belirlenerek uygulama yapılması açısından konuya ilişkin sağlık kurulu raporu içeriğinde yer alması gerekli kriterlerin iletilmesi hususu belirtilerek konuyla ilişkili Sağlık Bakanlığının görüşleri talep edilmiştir. Görüş üzerine Sağlık Uygulama Tebliğinde gerekli düzenlemeler yapılmış ve 28.12.2018 tarihli 30639 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanmıştır.
- (96) SGK tarafından 21.01.2020 tarihinde MEDULA Sisteminde yer alan veriler incelenmiş, 58 ilde *Altuzan*'ın göz içine uygulamalarının yapıldığı tespit edilmiştir. 2018-2019 yılları karşılaştırıldığında, *Eylea* ve *Lucentis* kullanan hasta sayılarının sırasıyla %(.....) ve %(.....) oranlarında azaldığı, *Altuzan* uygulanan hasta sayısının ise %(.....) oranında arttığı, ayrıca *Eylea* ve *Lucentis* kullanımı için ödenen tutarların sırasıyla %(.....) ve %(.....) oranlarında azaldığı, *Altuzan* kullanan hastalar için ödenen miktarın ise %(.....) oranında arttığı tespit edilmiştir. Bunun neticesinde de 2019 yılında ilgili kamu harcamalarında %22,4 azalma sağlandığı görülmüştür.
- (97) Bilimsel yayınlarda, göz içi ilaç uygulamalarındaki yan etkilerin her üç ilaç (*Altuzan*, *Lucentis* ve *Eylea*) için de geçerli olduğunun gösterildiği, geniş katılımlı randomize kontrollü klinik çalışmalarında ve metaanaliz çalışmalarında bu ilaçların etkinlikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı sonucuna ulaşıldığı ifade edilmiştir.
- (98) SGK tarafından 15.000'den fazla hasta üzerinde yapılan incelemede; aynı tanılarda kullanılan, etkililik ve yan etki ihtimallerinin de benzer olduğu belirtilen anti-VEGF ajanlarından *Altuzan*'ın hasta sağlığını olumsuz etkilediğine yönelik bir tespiti bulunmamıştır. SGK'ye konuya ilişkin olarak somut olarak hiçbir belge de iletilmediği ifade edilmiştir.
- (99) SGK yazısının ekleri incelendiğinde, 28.12.2018 tarihli SUT değişikliği sürecinin şöyle geliştiği anlaşılmaktadır:
- SUT değişikliği öncesinde ve sonrasında SGK ve TİTCK arasında yoğun yazışmalar gerçekleşmiştir. SGK'nin 06.04.2018 tarihli yazısı ile SUT'un 4.2.33. maddesinin göz içine ilaç uygulamaları bakımından değiştirilmesi ve maliyeti diğer etkin maddelere göre çok daha düşük olan *Bevacizumab*'ın ilgili tedavilerde kullanılmasına yönelik TİTCK'den görüş istenmiştir.
 - TİTCK'nin 30.07.2018 tarihli yanıtında, EDİL'de 28.02.2018 tarihinden itibaren geçerli olacak şekilde *Bevacizumab*'ın endikasyon dışı kullanımlarında eklemeler

yapıldığı, bu etkin madde ile *Ranibizumab* ve *Aflibercept*'in karşılaştırıldığı tüm randomize klinik çalışmalarının bunların arasında anlamlı etkinlik farkının bulunmadığını ve yan etki oranlarının benzer olduğunu gösterdiği, bazı ülkelerde olduğu gibi Türkiye'de de ilgili tedavilere *Bevacizumab* ile başlanmasının önerilebileceği, ayrıca yine ülke örneklerinden bahisle Türkiye'de de ilacın merkezlerde steril şartlarda tek kullanımlık ünitelere bölünerek paketlenilebileceği, böylece bir flakonun 60 hastaya uygulanabileceği, buna alternatif olarak da ilacın steril ameliyathane şartlarında açılarak o gün hastalara uygulanmasının ve gün sonunda kalan kısmının atılmasının uygun olacağı ifade edilmiştir.

- SUT değişikliğinden sonraki dönemde TİTCK'nin 15.02.2019, 21.11.2019, 15.01.2020 tarihli yazılarla SGK'ye görüş bildirdiği anlaşılmaktadır.
- TİTCK'nin SGK'ye gönderdiği 15.02.2019 tarihli yazıda, *Ranibizumab* ve *Aflibercept* ile cevap alınmış hastalarda tedaviye aynı ilaçlarla devam edilebileceği, *Bevacizumab*'ın her hastaya bir flakon şeklinde uygulanabileceği, bunun başka hastalar için de kullanılmasının mümkün olduğu, ancak aynı gün içinde kullanılmayan kısmının atılmasının/imha edilmesinin zorunlu olduğu, tüm anti-VEGF ilaçlarının kontrendike olduğu durumun son üç ay içinde hastada myokarda infarktüsü ve serebro vasküler olay geçirmesi gibi vasküler patolojilerin kastedildiği gibi konularda açıklamalarda bulunulmuş ve gerekli düzenlemelerin yapılması talep edilmiştir.
- SGK'nin 05.03.2019 tarihli duyurusunda, 15.02.2019 tarihli TİTCK yazısı göz önünde bulundurularak ve SUT'un 4.2.33. maddesinde yapılan değişiklikle birlikte dikkate alınmak üzere açıklamalarda bulunulmuştur.
- 28.12.2018 tarihli Tebliğ ile SUT'un 4.2.33. maddesi ve özellikle bunun ilk dört bendinde gerçekleştirilen değişiklikler itirazlara ve davalara konu edilmiştir.
- Öncelikle sarı nokta hastası (.....) (26.04.2019), AİFD (18.02.2019), BAYER (25.01.2019) ve TOD (25.01.2019) SGK'ye yazılı itiraz başvurusunda bulunmuştur. SGK itiraz başvurularını, ilgili SUT değişikliğinin 5510 sayılı Sosyal Sigortalar ve Genel Sağlık Sigortası Kanunu'nun düzenlemelerine uygun olarak gerçekleştirildiği şeklinde yanıtlamıştır (18.02.2019 ve 20.02.2019).¹⁵
- Ardından (.....) (2019/11670 E.), BAYER (2019/4118 E. ve 2019/11654 E., iki dava), NOVARTİS (2019/7580 E.) ve TOD (2019/7438 E.) Danıştay 10. Dairesinde nezdinde davalar açmış ve esasen SUT'un 4.2.33. maddesinin ilgili düzenlemelerinin yürütülmesinin durdurulması ve iptalini talep etmiştir.
- NOVARTİS ve TOD'un açtığı davalarda, Mahkeme'nin 17.09.2019 tarihli kararları ile yürütmenin durdurulması talepleri reddedilmiştir.
- Eldeki bilgilere göre, ROCHE konuyla ilgili olarak SGK'ye itiraz başvurusunda bulunmamış ve yargı yoluna da gitmemiştir.

1.2.11. TİTCK

- (100) TİTCK tarafından 11.06.2020 tarih ve 5659 sayıyla gönderilen cevabi yazıda özetle NOVARTİS, BAYER ve TOD tarafından açılan davalara ilişkin bilgiler yer almaktadır.
- (101) NOVARTİS tarafından, SUT'un 4.2.33. maddesinde yapılan değişikliğin yürütmesinin durdurulması ve iptali amacıyla 11.09.2019 tarihinde SGK Başkanlığı aleyhine Danıştay 10. Dairesinde 2019/7580 Esas Numarası ile dava açıldığı, Danıştay'ın, 13.05.2019 tarihinde SGK yanında Sağlık Bakanlığının da davalı konumuna

¹⁵ (.....)'nın dilekçesiyle ilgili tesis edilen işlem bilinmemektedir.

alınmasına ve yürütmenin durdurulması isteminin davalı SGK ve Sağlık Bakanlığının savunmaları alındıktan sonra incelenmesine karar vermiştir.

(102) NOVARTİS'in dava dilekçesinin içeriğine kısaca aşağıda yer verilmektedir:

- SUT'un göz hastalıkları ilaç Kullanım İlkeleri başlıklı 4.2.33 maddesi 28.12.2018 tarihinde yapılan değişiklik ile göz hastalıkları için ruhsatlı olmayan bir onkoloji ürünü olan *Bevacizumab* etkin maddeli ilacın geri ödeme sistemi dahilinde oftalmoloji endikasyonları olan yaş tip YBMD, diyabetik maküler ödem, retinal ven tıkanıklığı ve santral retinal ven tıkanıklığı ve patolojik miyopiye bağlı koroidal neovaskularizasyon tedavisinde ilk basamak tedavi olarak kullanılmasının zorunlu hale getirildiği,
- Anılan uygulamanın başta Anayasa, 19.01.2005 tarihli 25705 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği, Sağlık Bakanlığı tarafından düzenlenen ve zaman içerisinde değişiklikler yapılan EDİL Kılavuzu, 10.02.2016 tarihli 29620 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan SGK Geri Ödeme Yönetmeliği, 01.08.1998 tarihli 23420 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan Hasta Hakları Yönetmeliği, 19.02.1960 tarihli 10436 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan Tıbbi Deontoloji Nizamnamesi olmak üzere yasal düzenlemelere ve emsal Danıştay kararlarına aykırı olduğu,
- *Bevacizumab*'ın göz hastalıklarının tedavisinde kullanımı için bir ruhsat onayı veya ruhsat alması için klinik çalışması bulunmadığı, dünyanın çeşitli ülkelerinde ise çok istisnai ve sınırlı durumlarda göz hastalıklarında kullanıldığı,
- SUT'un 4.2.33. maddesinde yer alan *Bevacizumab* dışındaki etkin maddelerin (*Ranibizumab*, *Aflibersept*, *Deksametazon*, *Verteporfin*) çeşitli göz hastalıklarının tedavisi için Sağlık Bakanlığından ruhsatlı olduğu,
- Ülkemizde onaylı endikasyon dâhilinde ilaçla tedavisi mümkün olan hastalıklar için endikasyon dışı ilaç kullanımının ancak bilimsel veriler doğrultusunda belirgin avantaj sağlayan tedavi seçenekleri olması durumunda mümkün olduğu ve *Bevacizumab*'ın ruhsatlı diğer etkin maddelere kıyasla kanıtlanmış belirgin bir bilimsel avantajının bulunmadığı,
- *Bevacizumab*'ın göz hastalıkları için istisnai şekilde endikasyon dışı kullanımı hallerinde dünyada birçok ciddi halk sağlığı vakasının yaşandığı, intravitreal kullanım için tasarlanmamış ürünün hastaya uygulama için hazırlanmasından kaynaklı ciddi enfeksiyonların ortaya çıktığı ve bu enfeksiyonların körlüğe varan sonuçları olduğu,
- Büyük miktarda ilaç içeren *Bevacizumab* şişesinden yeterli olacak şekilde ilaç çekip her bir hasta için bölünmesinin sağlık riski oluşturduğu, zira bu işlemin steril şekilde yapılmasına yardımcı olabilecek altyapı veya yetkili sağlık kuruluşunun bulunmadığı,
- Her hastaya yasal ve steril şekilde bölme işlemi uygulayabilecek eczanelerin bulunmadığı ülkelerde hastane koşullarında intravitreal uygulama yapıldığında göz içi enfeksiyon riskinin göz içinde kullanım için onaylı olmayan ilaçlarda 425 enjeksiyonda 1 gibi yüksek seviyelere çıktığı, bu durumun göz içinde kullanım için onaylı ilaçlarda çok nadir (7500-39.000 enjeksiyonda 1) gerçekleştiği,
- *Bevacizumab*'ın göz için kullanımda çeşitli derecelerde görme kaybına neden olabileceğinin ilacın Sağlık Bakanlığı tarafından onaylanan KÜB'ünde de açıkça ifade edildiği,
- Ruhsatsız ilacın endikasyon dışı kullanımının istisnai olduğu, ruhsatlı alternatifi mevcutken endikasyon dışı ilaç kullanımının genel uygulama haline getirilmesinin halk sağlığı sorunu olduğu,

- Bilimsel verilere, endoftalmi vakalarına ve ruhsatlı alternatiflerine rağmen SGK tarafından ödenmesi bu süreçlerden geçmemiş bir kanser ilacının onaylı ilaçlar yerine kullanımının zorunlu kılındığı,
- Hekimlerin hastalarına uygulayacakları tedaviyi bilimsel ve tıbbi standartlara uygun şekilde serbestçe belirleme hakkının kısıtlandığı ve hekimlerin hastaları kör bırakma riski olan bir ilaç ile tedaviye zorlandığı,
- 17.05.2013 yılında Sağlık Bakanlığının kendisinin bile kurallara uymadan endikasyon dışı ilaç kullanan hekimler hakkında suç duyurusunda bulunacağını belirttiği, bu kapsamda mevcut uygulamaya devam eden doktorların hukuki ve cezai sorumluluk davaları ile karşılaşacağı,
- Kısa vadede ilaç maliyeti düşürme saikiyle yapılan düzenlemenin kamu sağlığı açısından telafi edilemez riskler doğurduğu, ilacın göz hastalıkları için yaygın kullanımının kanser hastalarının ilaca erişimi açısından olumsuz sonuçlar doğurabileceği
- *Bevacizumab*'ın göz hastalıkları açısından ruhsatlandırılması için yeterli ve uygun klinik araştırmasının bulunmadığı, bu nedenle Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği'ndeki ruhsatlandırma koşullarını taşımadığı ancak SUT'ta yapılan değişiklikle göz hastalıkları için ilk basamak tedavi olarak kullanımının zorunlu tutulduğu,
- 09.02.2019 tarihinde EDİL'in "Türkiye'de onaylanmış ürünlerle ilgili bir tedavi seçeneği varsa, endikasyon dışı kullanıma izin verilemez" açık kuralının kaldırıldığı ve "Ülkemizde onaylı endikasyon dâhilinde ilaçla tedavisi mümkün olan hastalıklar için endikasyon dışı ilaç kullanımı ancak bilimsel veriler doğrultusunda belirgin avantaj sağlayan tedavi seçenekleri olması durumunda, Kurum tarafından değerlendirilir." şeklinde değiştirildiği, ancak göz hastalıkları için ruhsatlı diğer ilaçlara kıyasen *Bevacizumab*'ın bilimsel verilerle kanıtlanmış hiçbir avantajının bulunmadığı ve SUT düzenlemesinin EDİL'e de aykırı olduğu,
- SGK Geri Ödeme Yönetmeliği'ne göre ilaçların geri ödeme koşullarında değişiklik yapılırken ilaçların bütçe üzerindeki etkileri, pazar payları, teknik veriler ve ekonomik ve mali verilerin de göz önünde bulundurulması gerektiği, Geri Ödeme Komisyonunun bu konuda sınırsız takdir yetkisinin bulunmadığı, geri ödeme analizlerini yerine getirmeden kısa süreli maliyet tasarrufunun göz önüne alınarak SUT'ta değişiklik yapıldığı

ifade edilmiştir.

(103) Yukarıdaki davaya binaen TİTCK tarafından hazırlanan taslak cevabi yazıda başka ülkelerde Anti-VEGF kullanımı, ilaç etkinlik ve yan etki karşılaştırmaları ele alınmıştır:

- ABD ve İsrail'de tüm retinal vasküler hastalıklar ve YBMD tanısında üç doz *Bevacizumab* kullanımı yapılmadan diğer ilaçlara geçiş yapılamadığı, ABD'de de *Bevacizumab* kullanımının endikasyon dışı olduğu,
- İlaçların endikasyon dışı kullanımı son derece yaygın olmasına rağmen jenerik ilaç üreticilerinin, yeni bir endikasyon için yüksek maliyetli olan FDA onay sürecine girmeyebildiği, *Bevacizumab*'ın oküler kullanım için FDA onayı olmasa da, uzun bir güvenlik ve etkinlik geçmişine sahip ilaçlardan biri olduğu,
- Her yıl düzenli olarak yapılan Amerikan Retina Uzmanları Derneği (ASRS) Tercihler ve Trendler (PAT) Araştırması'na göre 2018 yılında YBMD tanısında ABD'de tercih edilen ilk ilacın %70,2 oranıyla *Bevacizumab* olduğu Afrika'da ve Ortadoğu'da bu oranın %79,3'e çıktığı, Asya ve Avrupa'da ise %30,9 ile *Bevacizumab*'ın ikinci sırada yer aldığı,

- 2017 yılındaki yapılan araştırmaya göre santral retinal ven tıkanıklığı tanısında ABD’de tercih edilen ilk ilacın % 68,6 oranıyla *Bevacizumab* olduğu, Afrika’da ve Ortadoğu’da bu ilacın tercih edilme oranının %68,1; Asya’da %41,1 olduğu; Avrupa’da ise *Bevacizumab*’ın %24,7 ile ikinci sırada yer aldığı,
- 2017 yılında yapılan araştırmaya göre retinal ven dal tıkanıklığı tanısında tercih edilen ilk ilacın ABD’de %70,2 oranıyla, Afrika’da ve Ortadoğu’da %69,2 oranıyla, Asya’da %39,7 oranıyla ve Avrupa’da ise %26,7 oranıyla *Bevacizumab* olduğu,
- 2016 yılında yapılan ASRS PAT Araştırması’na göre diyabetik maküla ödemi tanısında tercih edilen ilk ilacın ABD’de %62,2 oranıyla, Afrika’da ve Ortadoğuda %74,8 oranıyla, Asya’da %31,3 oranıyla ve Avrupa’da ise %36,3 oranıyla *Bevacizumab* olduğu,
- İtalya’da *Bevacizumab*’ın endikasyon dışı olarak kullanımı ve geri ödemesinin yapıldığı ve Avrupa Birliği Adalet Divanının (ABAD) uygulamanın iptali için açılan davada uygulamanın devam edebileceğine karar verdiği,
- İngiltere’de Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmelliği Enstitüsü’nün (NICE) 23.01.2018’de yayınladığı kılavuzda YBMD’nin tedavisi için anti-VEGF ajanların karşılaştırması sonucunda *Bevacizumab* ile *Ranibizumab* ve *Aflibercept* arasında “...etkinlik ve güvenlik açısından klinik olarak anlamlı bir fark olmadığı” sonucuna vardığı

ifade edilmiştir.

(104) Yukarıdaki bilgilerin akabinde ilaç etkinlik karşılaştırmalarına ve yan etkilere ilişkin sonuçlara yer verilmiştir:

- YBMD tanısında çeşitli tedavi rejimlerini karşılaştıran CATT Çalışması, IVAN Çalışması, French Evaluation Group Avastin Versus Lucentis Çalışması (GEFAL Çalışması) ve The Lucentis Compared to Avastin Study (LUCAS Çalışması) çalışmalarında *Bevacizumab* ile *Ranibizumab* ile tedavi rejimleri sonuçlarının benzerlik gösterdiği,
- DMÖ tedavisinde anti-VEGF ajanları (*Ranibizumab*, *Aflibercept*, *Bevacizumab*) karşılaştıran çalışmalardan biri olan DRCR.net’in randomize çok merkezli Protokol T çalışmasında her üç ajanın da benzer bulunduğu,
- SCORE2 çalışma grubunun santral retinal ven tıkanıklığı ve hemi-santral retinal ven tıkanıklığına bağlı sekonder maküla ödemi olan hastalarda yaptığı çalışmalara göre *Bevacizumab* grubu ve *Aflibercept* grubu arasında anlamlı fark saptanmadığı, yan etkiler arasında büyük fark olmaksızın her iki ilaç ile benzer görsel sonuçlar elde edildiği,
- Khan M. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada retina ven tıkanıklığında *Ranibizumab* ve *Bevacizumab*’ın etkinliği karşılaştırıldığı, iki grupta da enjeksiyon sayısı ve sonuç görme keskinliği arasında fark bulunmadığı,
- Farklı Anti-VEGF ajan tipinin (*Bevacizumab* veya *Ranibizumab*) endoftalmi riskini etkilemediği birçok çalışmayla belirlendiği, en değerli bilimsel veri olan randomize kontrollü klinik çalışmalar ve meta-analizlerin endoftalmi açısından anti-VEGF ilaçların birbirleri arasında fark olmadığını gösterdiği¹⁶

¹⁶ Falavarjani KG, Nguyen QD. Adverse events and complications associated with intravitreal injection of anti-VEGF agents: a review of literature. Eye (Lond). 2013 Jul;27(7):787-94; VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (V.I.S.I.O.N) Clinical Trial Group. D’Amico DJ, Masonson HN, Patel M, et al. Pegaptanib sodium for neovascular age-related macular degeneration: Two-year safety results of the two prospective, multicenter, controlled clinical trials. Ophthalmology 2006; 113: 992-1001.

ifade edilmiştir.

- (105) BAYER tarafından SGK'nin yayımladığı 05.03.2019 tarihli 2018/1. Dönem İlaç Geri Ödeme Komisyonu Kararlarına İstinaden Göz İçi İlaç Uygulamalarında Yapılan Düzenlemeler Hakkında Duyuru ile bu duyurunun dayanağı olan 28.12.2018 tarih ve 30639 1. mükerrer sayılı Resmî Gazete'de yayımlanarak yürürlüğe giren Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Uygulama Tebliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Tebliğ'in 25. maddesi ile değiştirilen SUT'un 4.2.33. maddesinin ve bu düzenlemeye karşı yapılan 28.01.2019 tarih ve 1533568 sayılı idari başvuru hakkında tesis edilen 18.02.2019 tarih ve E.2760731 sayılı idari işlemin iptali ve yürütülmesinin durdurulması konulu Danıştay 10. Dairesinde 2019/4118 Esas No.lu dava açılmış, davanın durumu ve uyuşmazlığın hukuki niteliğine göre, yürütmenin durdurulması isteminin, davalı idarelerin savunmaları alındıktan veya yasal savunma verme süresi geçtikten sonra incelenmesine karar verilmiştir.
- (106) TOD tarafından SUT'un 4.2.33. maddesinde yapılan değişikliğin yürütmesinin durdurulması ve iptali amacıyla 11.09.2019 tarihinde SGK Başkanlığı aleyhine Danıştay 10. Dairesinde 2019/7438 Esas Numarası ile dava açıldığı, Danıştayın, 25.04.2019 tarihinde SGK yanında Sağlık Bakanlığının da davalı konumuna alınmasına ve yürütmenin durdurulması isteminin davalı SGK ve Sağlık Bakanlığının savunmaları alındıktan sonra incelenmesine karar vermiştir.
- (107) Bu kapsamda TOD'un açtığı davaya binaen TİTCK'nin hazırladığı taslak savunma yazısında aşağıdaki hususlar yer almaktadır:
- Mahkeme başvuru dosyasına esas tutulan EDİL'in geçerli olmadığı, Şubat 2019'da *Altuzan* KÜB'ünde, "intravitreal kullanım için uygun değildir" başlığı ile başlayan tercüme hatası olan paragrafın kaldırıldığı ve orijinal İngilizce ifadede yer alan haliyle "intravitreal kullanım için formüle edilmemiştir" şeklinde güncellendiği,
 - *Altuzan*'ın KÜB'ünde yer alan bahse konu ibarenin TİTCK'nin 06.11.2018 tarihli alınan kararı ile uluslararası kurum ve kuruluşların (FDA dâhil) bu kullanıma imkan sunan güncel kararlar almış olması ve klinik pratikte karışıklıklara sebebiyet vermemesi için çıkarıldığı, bu işlemlerin dava açılış tarihinden önce gerçekleşmesine rağmen davacı tarafından mahkemeye yanlış bilgi olarak sunulduğu,
 - SGK düzenlemesi öncesinde de *Bevacizumab* etkin maddeli ilacın 2014 yılından beri endikasyon dışı onay ile SGK tarafından geri ödendiği ve birçok kamu hastanesi ve özel hastanede kullanıldığı,
 - Sağlık Bakanlığı tarafından yapılan işlemin sadece ekonomik gerekçelere dayanması gibi bir durumun söz konusu olmadığı, Sağlık Bakanlığının görüşlerini sağlık boyutunu öncelikli tutularak hazırladığı,
 - Bilimsel ilaç araştırmalarında ilacın etkinliğini belirlemek için kullanılan randomize klinik denemeleri içinde en yaygın kullanılanının "aşağı olmama hipotezi" (*non-inferiority*) olduğu; *Ranibizumab*, *Aflibercept* ve *Bevacizumab* çalışmalarında bu hipotezin esas alındığı ve klinik çalışmalarda *Bevacizumab*'ın etkili olduğu, daha aşağı olmadığı ve avantaj sağladığının ortaya konulduğu,
 - Tüm dünya ülkelerinde ilaç uygulamalarının sadece hekim inisiyatifine bırakılmamış olduğu ve düzenleyici kurumların tarafından kontrol ve regüle edildiği
- ifade edilmiş, NOVARTİS davasında da hazırlanan taslak yazıya tekrar yer verilmiştir.

1.3. İlgili Pazar

1.3.1. İlgili Ürün Pazarı

- (108) Soruşturma kapsamında *Altuzan* ve *Lucentis*'in birbiri ile ikame ilişkisi içerisinde olup olmadıkları ve dolayısıyla aynı ilgili ürün pazarında yer alıp almadıkları hususu, dosya kapsamında yapılacak tespit ve değerlendirmeler bakımından büyük önem arz etmektedir. Bu ilaçların aynı ilgili ürün pazarında yer aldıklarına yönelik bir değerlendirme, ROCHE ve NOVARTİS'i doğrudan rakip haline getirmekte, aksi yönde bir değerlendirme ise dosya kapsamında ele alınan birçok rekabetçi endişenin ortadan kalkması sonucunu doğurmaktadır.
- (109) İlgili ürün pazarı tanımının dosya bakımından arz ettiği önem göz önünde bulundurularak aşağıda öncelikle her iki ürünün etkin maddesini geliştiren GENENTECH'i hâlihazırda kontrol eden ROCHE tarafından ilgili ürün pazarına ilişkin olarak Kurula sunulan bilgi ve görüşlere; ardından söz konusu etkin maddelerin göz hastalıkları tedavisi bakımından birbirlerinin ikamesi olup olmadıklarına ilişkin bazı bilimsel çalışmalara ve otorite kararlarına yer verilmiş ve son olarak talep yönlü ikame ilişkisini belirleyebilmek bakımından göz doktorlarından edinilen bilgiler değerlendirilmiştir.

1.3.1.1. ROCHE'un İlgili Ürün Pazarına İlişkin Olarak Sunduğu Bilgi ve Görüşler

- (110) ROCHE tarafından Kuruma sunulan 20.05.2019 tarih ve 3375 sayılı belgede, *Altuzan* ve *Lucentis*'in geliştirilme süreçlerine ilişkin detaylı bilgilere yer verilmiştir. Sağlanan bilgilere göre öncelikle onkoloji alanına yönelik olarak *Altuzan*'ın etkin maddesi olan *Bevacizumab* geliştirilmiş, bu maddenin YBMD tedavisinde kullanımı da ayrıca araştırılmıştır. *Bevacizumab*'ın YBMD tedavisinde intravenöz veya intravitreal kullanımında bazı yan etkilerin ortaya çıktığının tespit edilmesi sonucunda da AR-GE çalışmalarına devam edilmiş ve YBMD tedavisi için *Lucentis*'in etkin maddesi olan *Ranibizumab* geliştirilmiştir. Bu sürece ilişkin detaylı bilgilere aşağıda yer verilmektedir.
- (111) Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF) insan vücudu tarafından üretilen ve i) normal kan damarlarının büyümesini ve işlevlerini yerine getirmelerini sağlamanın yanı sıra ii) belirli kanser tümörlerinin veya maküler dejenerasyonun (*macular degeneration*) büyümesine neden olan anormal kan damarlarının oluşumundan sorumlu olan bir proteindir. Bu protein, GENENTECH araştırmacıları tarafından keşfedilmiş ve 1993 yılında VEGF'in zararlı etkilerini engelleyebilen A.4.6.1 isimli bir faregiller antikoru keşfedilmiş, akabinde 1996 yılında faregiller antikorunu başarılı bir şekilde insanlar üzerinde uygulanabilir hale getirilmesiyle humanize edilmiş bir anti-VEGF monoklonal antikoru olan ve daha sonra "*Bevacizumab*" olarak adlandırılan madde geliştirilmiştir.
- (112) ROCHE tarafından sağlanan bilgilere göre, *Bevacizumab*'ın geliştirilmesinin ana hedefi esasen o dönemde çok az sayıda tedavisi bulunan onkoloji alanına yönelik tedaviler olmakla birlikte bu araştırma esnasında, yaygın bir göz hastalığı olan YBMD dâhil olmak üzere diğer hastalıklar da incelenmiştir. *Bevacizumab*'ın YBMD tedavisine özgülenmesinin; i) antikorun göze en iyi şekilde nasıl uygulanabileceği hususundaki belirsizlikler ve ii) özellikle hastaya VEGF inhibitörünü uygularken takip edilmesi gereken, koroid neovasküler lezyonlarına etkili bir şekilde ulaşılmasını sağlayacak sürecin belirsizliği sebebiyle kolay olmayacağı değerlendirilmiştir.
- (113) *Bevacizumab*'ın, ilişkili olduğu onkoloji endikasyonlarında sıkça kullanılan uygulama yöntemi olan, intravenöz enjeksiyon yönetimi ile (koldaki bir damar aracılığıyla) uygulanması ve böylece ilacın tüm vücuda sirküle edilerek göze ulaşması ihtimalini değerlendirmiş, ancak intravenöz enjeksiyon yöntemi ile uygulama sonucu, tüm

vücudun Bevacizumab'a uzun süre maruz kalması ve bu durumun sonucu olarak ciddi sistemik (gözle sınırlı olmayan, tüm vücudu etkileyen aterotrombotik ve kardiyovasküler olaylar gibi) risklerin artması sebebiyle bu olasılık kabul görmemiştir.

- (114) Bevacizumab'ın intravitreal enjeksiyon ile doğrudan göze uygulanmasının daha güvenli olduğu ve YBMD gibi oküler vasküler bozuklukların tedavisinde bu yöntemin tercih edilmesi gerektiği sonucuna varılmış; intravitreal uygulama, oftalmik durumların tedavisi için Bevacizumab gibi bütün bir antikorun intraoküler olarak uygulanması nedeniyle güvenilirlik ve etkililik açısından bazı endişelerin doğmasına sebep olmuştur.
- (115) Ayrıca, Bevacizumab'ın yarı ömrünün¹⁷ üç hafta olmasının güvenilirlik açısından önemli bir sorun teşkil ettiği, intravitreal enjeksiyon yoluyla uygulansa dahi Bevacizumab'ın (göze enjekte edilen birçok ilaçta olduğu gibi) muhakkak kan dolaşımına girdiği, tüm vücudun Bevacizumab'a üç hafta gibi uzun bir süre boyunca maruz kalmasının ciddi sistemik yan etkilerin ortaya çıkma riskini önemli seviyede artırdığı tespit edilmiştir.
- (116) Vücutta yayılmış bir tümörü tedavi ederken, vücudun uzun süreli ve sistemik bir şekilde Bevacizumab'a maruz kalması hususunun, ilacın fayda-risk oranı kapsamında ve hastalığın ciddiyeti ile Bevacizumab'ın hastanın hayatta kalmasını sağlayabilme yönündeki potansiyel sonuçları dikkate alındığında, kabul edilebilir olarak değerlendirildiği, diğer yandan sarı nokta hastalığı tedavisinde vücudun Bevacizumab'a uzun süreli ve sistemik şekilde maruz kalmasının Bevacizumab'ın uzun süreli yarı ömrü nedeniyle doğabilecek risklere daha açık olan yaşlı hastalar bakımından makul olmadığı anlaşılmıştır.
- (117) Ek olarak, GENENTECH tarafından, etkililik sağlamak amacıyla, hayvanlar üzerinde yapılan deneylerden elde edilen bulgular sonucunda Bevacizumab gibi bütün bir antikorun, büyüklüğü sebebiyle, kusursuz bir retina penetrasyonu veya yeterli bağlanma afinitesi sağlamadığı ve bu nedenlerle Bevacizumab'ın oküler vasküler bozuklukların tedavisinde optimal bir etkililik sağlamadığı gözlemlenmiştir. Söz konusu etkililik ve güvenilirlik sorunları sebebiyle, GENENTECH tarafından oftalmik alanda Bevacizumab kullanımı ile ilgili olarak araştırma ve geliştirme (AR-GE) çalışmalarına devam edilmemesine ve özellikle bu alanda etkili ve güvenli farklı bir anti-VEGF ilaç geliştirilmesine karar verilmiştir.
- (118) Bu çerçevede GENENTECH, onkoloji alanında Bevacizumab gelişimi ile paralel olarak, oftalmoloji alanında özellikle sarı nokta hastalığının tedavisinde kullanılması hedeflenen bir anti-VEGF'nin geliştirilmesi için çalışmaya başlamıştır. Bu çalışmaların temel amacı, intravitreal enjeksiyonların sıklığını azaltmak olduğundan, bu nitelikte bir anti-VEGF yapabilmek için VEGF'yi Bevacizumab'a kıyasen daha fazla oranda bağlayan ve engelleyen ve daha sonra "Ranibizumab" olarak adlandırılan madde geliştirilmiştir. GENENTECH tarafından Ranibizumab'ın geliştirilmesi için iki milyar USD yatırım yapılmış, zaman ve enerji harcanarak önemli maliyetlere katlanılmıştır.
- (119) Ranibizumab, Bevacizumab'ın yaklaşık üçte biri büyüklükte olup faaliyet bölgesine daha iyi retina penetrasyonu ile ulaşarak oküler vasküler hastalıkların daha etkili tedavi edilmesini sağlamaktadır. Ayrıca, Bevacizumab'ın üç haftalık yarı ömrünün aksine, göze uygulanması ertesinde Ranibizumab birkaç saat içerisinde kan dolaşımından çıkmaktadır. Bu durumda ilacın uygulanması sonucu insan vücudunun sistemik maruziyeti önemli ölçüde azalmakta ve uzun maruziyetten kaynaklanan ciddi yan etki riskleri bertaraf edilmektedir. Ek olarak Bevacizumab içeriği gözdeki normal dokulara

¹⁷ Bir ilacın yarı ömrü, ilacın uygulanan miktarının yarısının kan dolaşımından çıkarılması için gereken zamandır.

zarar verebilecek iltihaplanmalara neden olabilecekken, Ranibizumab'ın içeriği itibarıyla bu yan etki görülmemektedir.

(120) Bu bilgiler doğrultusunda Roche AG tarafından;

- Bevacizumab'ın yarı ömrü ve içeriği nedeniyle gerek intravenöz enjeksiyon yöntemi ile (koldaki bir damar aracılığıyla) gerekse intravitreal yöntem ile (göze doğrudan enjeksiyon yöntemi ile) uygulanması sonucunda önemli yan etkiler doğurduğu,
- Ranibizumab'ın bu yan etkileri bertaraf etmek amacıyla önemli maliyetlere katlanılarak geliştirildiği ve Bevacizumab'a kıyasla daha etkili tedavi sağladığı,
- Bu nedenle Bevacizumab ile Ranibizumab'ın farklı iki ürün oldukları ve birbirlerini ikame edilemeyecekleri

ifade edilmektedir.

1.3.1.2. Dosya Kapsamında İlgili Ürün Pazarına İlişkin Olarak Elde Edilen Bilgiler

a) Akademik Çalışmalardan Elde Edilen Bilgiler

- (121) YBMD ve DMÖ körlüğün temel sebepleri olup örneğin yalnızca ABD'de 2 milyondan fazla kişinin bu hastalıklara sahip olduğu bilinmektedir.¹⁸ Bu hastalıkların tedavisi 2000'li yıllara kadar mümkün değilken, anti-VEGF ajanların geliştirilmesiyle birçok hastanın görmeye devam etmesi sağlanmıştır.¹⁹ Laboratuvar ortamında yaşayan hücreler içerisinde üretilen ve karmaşık moleküller olan anti-VEGF ajanlar, retina bölgesindeki anormal kan damarlarının oluşumunu ve büyümesini bastırarak anılan hastalıkları tedavi etmektedir. Gerek Ranibizumab, gerekse Bevacizumab halihazırda ROCHE'un iştiraki olan GENENTECH tarafından geliştirilmiştir.
- (122) Ranibizumab, YBMD ve diyabetik maküler ödemi olan hastalarda kullanılmak üzere FDA onayı almışken, Bevacizumab ise sistemik kanserin çeşitli formlarını tedavi etmek üzere FDA onayı almıştır. Ancak Bevacizumab, anılan oftalmik hastalıkların tedavisinde endikasyon dışı olarak sıklıkla kullanılmaktadır. Kimi oftalmolojistler fiyatından ötürü Bevacizumab'ı tercih etmektedirler. Ranibizumab'ın doz fiyatı 2023 ABD Doları iken Bevacizumab'ın doz fiyatı 55 ABD Doları'dır. Bu tutarlar, hastaya uygulanan her bir dozda katlanarak artmaktadır²⁰.
- (123) ABD'de Ranibizumab ve Bevacizumab'ın göz hastalıkları tedavisinde kullanımına ilişkin harcamalar Medicare Part B ilaç bütçesinin altıda birine yaklaşmıştır. Etkinlik düzeyinin benzer oldukları ve yan etkiler bakımından önemli farklılıklar arz etmedikleri akademik çalışmalar ile ortaya konan bu ilaçların fiyatları önemli farklılık göstermektedir. Bir dozu 2023 ABD Doları olan Lucentis'in fiyatı, bir doz Avastin'in fiyatının 40 katıdır. Hutton ve diğerlerinin anılan ilaçların mevcut kullanım miktarları esas alınarak çeşitli modelleme metodları uyguladıkları çalışmasına göre, ABD'de 2010-2020 yılları arasında tüm hastalar Ranibizumab yerine Bevacizumab ile tedavi

¹⁸ Zhang X, Saaddine JB, Chou CF, Cotch MF, Cheng YJ, Geiss LS, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in the United States, 2005–2008. JAMA. 2010;304(6):649–56; Friedman DS, O'Colmain BJ, Muñoz B, Tomany SC, McCarty C, deJong PT, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. Arch Ophthalmol. 2004; 122(4):564–72.

¹⁹ Bkz. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med. 2006;355(14):1419–31; Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med. 2006; 355(14):1432–44; Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. Ophthalmology. 2012; 119(4):789–801.

²⁰ Department of Health and Human Services, Office of Inspector General. Medicare payments for drugs used to treat wet age related macular degeneration. Washington (DC): HHS; 2012 Apr 20.

edilseydi Medicare Part B harcamaları bakımından 18 milyar ABD Doları, hastalar bakımından ise 5 milyar ABD Doları tasarruf edilebileceği, üstelik bu tasarrufun hastaların aldıkları tedaviden beklenen sonucu etkilemeden yapılabileceği tespit edilmiştir.²¹

(124) ABD tarafından fonlanan ve neovasküler YBMD olan hastaları kapsayan iki klinik çalışmanın ilki olan, 2008-2010 yılları arasında ABD’de 43 klinikte 1185 hasta üzerinde gerçekleştirilen CATT Çalışması²² incelendiğinde;

- YBMD hastalığının ABD’de ve diğer batı ülkelerindeki 65 yaş üstü hastalarda oluşan görme kayıplarının başlıca sebebi olduğu,
- Çalışmanın amacının YBMD tedavisinde Lucentis ve Avastinin hem sabit program ile hem de değişken program ile hastaya uygulandığı durumlarda etkinlik ve güvenliklerinin kıyaslanması olduğu,
- Lucentis’ten önce, oftalmolojistler tarafından Lucentis’in neredeyse birebir eşdeğeri olan Avastin’in YBMD tedavisinde yaygın olarak kullanıldığı, Lucentis’in geliştirilmesinin ardından da Avastin ile yapılan tedavinin maliyetinin 50-100 ABD Doları olması karşısında Lucentis ile yapılan tedavinin maliyetinin 2000 USD olması ve Avastin’in Lucentis’e moleküler açıdan benzer olması nedeniyle kullanılmaya devam edildiği

görülmektedir. Anılan çalışmanın iki yıllık sonuçlarına göre ilaçların YBMD tedavisinde benzer etkiler doğurduğu, ilaçlar arasında ölüm oranları ve arteriotrombotik olaylar bakımından bir farklılık bulunmadığı tespit edilmiştir.

(125) 2008-2010 yılları arasında 610 hasta üzerinde gerçekleştirilen bir diğer çalışma ise “Neovasküler YBMD tedavisinde Ranibizumab ile Bevacizumab’ın Karşılaştırılması: IVAN Çalışmasının 1 Yıllık Bulguları (Ranibizumab versus Bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial)”²³ başlıklı çalışmadır. Çalışmanın amacının YBMD tedavisinde Ranibizumab ve Bevacizumab’ın intravitreal olarak uygulanmasının etkinlik ve güvenlik açısından karşılaştırılması olduğu, çalışma sonucunda ise her iki ilacın uygulandığı hastalarda görme keskinliğinin eşdeğer olduğu, çalışmada elde edilen diğer bulguların da bu iki maddelerin benzer etkinlik ve güvenliğe sahip olduğu bulgusuyla tutarlı olduğu tespit edilmiştir.

(126) Ayrıca işbu soruşturma kapsamında çeşitli akademik çalışmalar incelendiğinde, CATT ve IVAN Çalışmalarına paralel sonuçların bulunduğu görülmüştür. Örneğin; YBMD tanısında Ranibizumab ve Bevacizumab tedavi seçeneklerini karşılaştıran GEFAL Çalışmasında 1.25 mg PRN Bevacizumab tedavisi ile 0.5 mg PRN Ranibizumab tedavisi sonuçlarını karşılaştırılmıştır. Birinci yılın sonunda gruplarda sırasıyla %20.4 ve %21.3 oranında başlangıca göre 15 harf ve fazlası görme artışı izlenmiştir. On beş harften az görme artışı sonuçlarına bakıldığında oran sırasıyla %91.2, ve %90.2 olarak

²¹ David Hutton, Paula Anne Newman-Casey, Mrinalini Tavag, David Zacks, and Joshua Stein, “Switching To Less Expensive Blindness Drug Could Save Medicare Part B \$18 Billion Over A Ten-Year Period”, 10.1377/hlthaff.2013.0832 HEALTH AFFAIRS 33, NO. 6 (2014): 931–939.

²² Çalışma hakkında detaylı bilgi için bkz. CATT Research Group, Martin DF, et al. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. Ophthalmology 2012 Jul; 119(7):1388-98, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00593450>, Erişim Tarihi: 05.06.2020.

²³ IVAN Study Investigators, Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, et al. Ranibizumab versus Bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. Ophthalmology 2012; 119:1399-1411, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22578446>, Erişim Tarihi: 05.06.2020.

bulunmuştur. Sonuç olarak birinci yıl görme sonuçlarına bakıldığında Bevacizumab'ın da en az Ranibizumab kadar etkili olduğu ve benzer güvenlik profiline sahip olduğu bildirilmiştir.²⁴

- (127) YBMD tanısında Ranibizumab ve Bevacizumab TREX (Tedavi et ve uzat) tedavi rejimi sonuçlarını karşılaştıran LUCAS Çalışmasında hastalar iki gruba ayrılmış ve 0.5 mg Ranibizumab ve 1.25 mg Bevacizumab tedavi seçenekleri karşılaştırılmıştır. Birinci yılın sonunda gruplarda sırasıyla %26.7 ve %25.2 oranında başlangıca göre 15 harf ve fazlası görme artışı izlenmiştir. Sonuç olarak bir yıl sonunda Bevacizumab ve Ranibizumab TREX tedavi rejimi ile benzer görsel sonuçlar elde edilmiştir.²⁵ Sonuç olarak iki ayda bir yapılan iki mg Aflibercept enjeksiyonu ile aylık uygulanan 0,5 mg Ranibizumab tedavisinin benzer etkinlik ve güvenilirlik gösterdiği bildirilmiştir.²⁶
- (128) DMÖ tedavisinde anti-VEGF ajanları (Ranibizumab, Aflibercept, Bevacizumab) karşılaştıran çalışmalardan biri DRRCR.net'in randomize, çok merkezli Protokol T çalışmasıdır.²⁷ Başlangıç görme keskinliği iyi olanlarda her üç ajanla da görme keskinliğinde kazanım açısından anlamlı fark görülmemiştir. İkinci yıl sonuçlarında başlangıç görme keskinliği iyi olanlar dahil görme kazanımları her üç ajanda benzer bulunmuştur.
- (129) Scott ve diğerleri, retinal ven tıkanıklığı için SCORE2 çalışma grubunun yaptığı santral retinal ven tıkanıklığı ve hemi-santral retinal ven tıkanıklığına bağlı sekonder maküla ödemi olan 362 hastayı dahil edip hastaların 1,25 mg Bevacizumab (n:182) ve iki mg intravitreal Aflibercept grubuna (n:180) randomize edildiği ve eşit etkinliğin olup olmadığını değerlendirdikleri klinik çalışmada her iki grup arasında anlamlı fark saptayamamış, sonuçları açıklayabilecek bir karışıklık ya da yanlılık olduğuna dair bir kanıt bulamamışlardır. Bu çalışma ile ruhsatsız olarak kullanılan Bevacizumab'ın Aflibercept kadar etkili olduğu gösterilmiştir.²⁸
- (130) Khan ve diğerlerinin yaptığı çalışmada retina ven tıkanıklığında Ranibizumab ve Bevacizumab etkinliği karşılaştırılmış, iki grupta da enjeksiyon sayısı ve sonuç görme keskinliği arasında fark bulunmamıştır.²⁹

²⁴ Kodjikian L, Souied EH, Mimoun G, Mauget-Faysse M, Behar-Cohen F, Decullier E, et al. Ranibizumab versus Bevacizumab for Neovascular Age-related Macular Degeneration: Results from the GEFAL Noninferiority Randomized Trial. *Ophthalmology* 2013;120:2300-2309.

²⁵ Berg K, Pedersen TR, Sandvik L, Bragadottir R, et al. (2016), "Comparison of Ranibizumab and Bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration according to LUCAS treat-and-extend protocol" *Ophthalmology* 2016 Feb; 123(2):e14-e16, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25227499/> . Erişim Tarihi: 05.06.2020.

²⁶ Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik JF, Kaiser PK, Nguyen QD, et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012; 119(12):2537-48.

²⁷ Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, et al. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema Two-Year Results from a Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial. *Ophthalmology*. 2016;123(6):1351-1359.

²⁸ Scott IU, VanVeldhuisen PC, IpMS, Blodi BA, Oden NL, Awh CC et al; SCORE2 investigator Group. Effect of bevacizumab vs aflibercept on visual acuity among patients with macular edema due to central retinal vein occlusion: the SCORE2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2017; 317(20): 2072-2087.

²⁹ Khan M, Wai KM, Silva FQ, Srivastava S, Ehlers JP, Rachitskaya A, et al. Comparison of Ranibizumab and Bevacizumab for Macular Edema Secondary to Retinal Vein Occlusions in Routine Clinical Practice. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2017;48(6):465-472.

- (131) Tüm bu çalışmalara karşın GENENTECH, Ranibizumab'ın göz hastalıkları tedavisi için özel olarak geliştirildiği gerekçesiyle Bevacizumab'ın göz hastalıkları tedavisinde göz içine uygulanarak kullanılması için FDA onayı alma girişimlerinde bulunmamaktadır³⁰.

b) Otorite Kararlarından Elde Edilen Bilgiler

- (132) Bu başlık altında, ilaç ve rekabet alanlarında yetkili olan otoritelerin *Avastin* ve *Lucentis*'e ilişkin kararlarına ayrı ayrı yer vermek yerine, Komisyonun 2017 yılı Şubat ayında yayımladığı "Avrupa Birliğinde İlaç Ürünlerinin Endikasyon Dışı Kullanımına ilişkin Çalışma (Study on the Off-Label Use of Medicinal Products in the European Union)" (Komisyon Çalışması) isimli raporunda³¹ değindiği hususlara yer verilecektir. Komisyon Çalışması'nda aşağıdaki hususlara değinilmiştir:
- (133) *Avastin*, etkin maddesi Bevacizumab olan bir ilaçtır. Bevacizumab, humanize edilmiş bir anti-VEGF monoklonal antikor olarak VEGF'lere bağlanmakta ve özellikle kanser hastalığında ortaya çıkan anjiyogenez engellemektedir. *Avastin*, 2005 yılının Ocak ayında kolon ve rektum metastatik karsinomu olan hastaların tedavisinde ilk basamak tedavisi olarak tescil edilmiştir.
- (134) Anjiyogenez, YBMD gibi bazı göz hastalıklarında da görülmekte ve Bevacizumab gibi maddeler bu nedenle bu hastalıkların tedavisinde de etkili olabilmektedir. Macugen ve *Lucentis*'in her ikisi de etkin madde olarak bir anjiyogenez inhibitörü içermektedir. Bunlar sırasıyla Pegaptanib ve Ranibizumab'dır. Macugen³², Avrupa'da 2006 yılında, *Lucentis* ise 2007 yılında maküler dejenerasyon tedavisi için tescil edilmiştir. Macugen ve *Lucentis*'in tescilinden önce, *Avastin*, maküler dejenerasyon tedavisinde endikasyon dışı kullanılmış ve etkili bir tedavi yöntemi olduğu kabul görmüştür. *Lucentis* ve *Macugen*'den önce, *Avastin*'in maküler dejenerasyon tedavisinde kullanılmasının asıl sebebi, o dönemde YBMD tedavisinde lisanslı bir ilacın piyasada bulunmamasıdır.
- (135) Macugen'in EMA tarafından 2006 yılında onaylanması ile oftalmolojistler bazı hastalarda bu ilacın daha az etkinlik sağladığı ve beklenenden kötü sonuçlar verdiğini gözlemlemişlerdir. Bu durum, *Avastin*'in, o dönemdeki sınırlı sayıda tedavi yöntemleri olan Macugen ve fotodinamik terapiye cevap vermeyen hastalarda endikasyon dışı kullanımının daha çok araştırılmasına sebep olmuştur. Macugen'in varlığında *Avastin*'in kullanımının asıl sebebi, bir alternatifin olmayışı değil, *Avastin*'in endikasyon dışı kullanımının Macugen'in endikasyon dahilinde kullanımına kıyasla daha etkin sonuçlar sağlamasıdır. Fakat, 2007 yılında *Lucentis*'in tesciliyle, *Avastin*'in kullanımındaki temel motivasyon kaynağı yine değişmiştir. Macugen, görme kaybını stabilize hale getirirken, *Lucentis*, görme kaybının ilerlemesini engellemekte ve aynı zamanda görme keskinliğinde artış sağlamaktadır. Ancak, *Lucentis*'in fiyatı, Macugen'in fiyatından yüksektir.
- (136) Bu nedenle, *Lucentis*'in bedelinin sağlık sisteminde geri ödenip ödenmeyeceği uzun süre tartışma konusu olmuştur. Roche AG, *Avastin*'in endikasyon dışı kullanımı durumunda ortaya çıkabilecek güvenlik risklerine vurgu yaparak endikasyon dışı

³⁰ Whoriskey P, Keating D. (2013), "An effective eye drug is available for \$50. But many doctors choose a \$2,000 alternative", Washington Post, https://www.washingtonpost.com/business/economy/an-effective-eye-drug-is-available-for-50-but-many-doctors-choose-a-2000-alternative/2013/12/07/1a96628e-55e7-11e3-8304-caf30787c0a9_story.html , Erişim Tarihi: 05.06.2020.

³¹https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/documents/2017_02_28_final_study_report_on_off-label_use_.pdf , s. 56, Erişim Tarihi: 05.06.2020.

³²*Macugen* ürünü hakkında detaylı bilgi için bkz. <https://www.pfizer.com.tr/sagliginiz-icin/macugen%C2%AE-03-mg90-%C2%B5I-l-intravitreal-kullan%C4%B1m-i%C3%A7in-enjekt%C3%B6r> , Erişim Tarihi: 05.06.2020.

kullanımını engellemeye çalışmış³³, fakat *Lucentis* ve *Avastin*'in etkinliğini doğrudan kıyaslamamıştır. Bu durum sonucunda, kamu araştırma kaynakları ile bu iki ilacın aslında maküler dejenerasyon tedavisinde güvenlik ve etkinlik açısından eşdeğer olduğunu kanıtlamak üzere çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalar sonucunda Bevacizumab ve Ranibizumab'ın eşdeğer olduğu bulgusuna ulaşılmış ve Hollanda'da *Avastin* YBMD tedavisinde öncelikli olarak tercih edilen ürün haline gelmiştir.³⁴

- (137) İRK, 2014'te Novartis AG ve Roche AG'ye aralarında anlaşarak talebi *Lucentis*'e kaydıracak şekilde, daha uygun fiyatlı olan *Avastin* hakkında yanlış bilgi yaydıkları gerekçesiyle idari para cezası vermiştir. 2014 yılının Haziran ayında, İtalyan İlaç Kurumu, YBMD tedavisinde *Avastin*'i geri ödeme listesine dâhil etmiştir.³⁵ 2014 yılında, Fransa, *Lucentis*'i geri ödeme listesinden çıkarmış ve yerine *Avastin*'i listeye almıştır.
- (138) 2015 yılının Haziran ayında, Fransız İlaç Kurumu, YBMD tedavisinde 01.09.2015 tarihinden itibaren üç yıl geçerli olacak şekilde *Avastin*'in kullanılmasına yönelik bir öneri yayımlamıştır.³⁶
- (139) Ayrıca, *Avastin*'in YBMD tedavisine kullanımı, Dünya Sağlık Örgütü tarafından da önerilmektedir.³⁷ Öte yandan, Novartis AG, Roche AG ve Avrupa İlaç Endüstrileri ve Birlikleri (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations - EFPIA), endikasyon dışı kullanılan bir ilacın reçete edilmesi kararının ekonomik kaygılar yerine tıbbi gereksinimlere göre alınması gerektiğini öne sürmüştür.³⁸
- (140) Bu noktada, İRK'nın kararına da değinmekte fayda vardır: İRK, 27.02.2014 tarihinde aldığı karar ile Roche AG ve Novartis AG'nin aralarındaki anlaşma ile oftalmoloji alanında *Avastin*'in hastalar tarafından kullanımındaki risk algısını manipüle etmek suretiyle *Avastin* ve *Lucentis* isimli ilaçlar arasında gerçek olmayan bir farklılık yarattıkları gerekçesiyle Roche AG ve iştiraki Roche İtalya'ya toplam yaklaşık 90,6 milyon Avro; Novartis AG ve iştiraki Novartis İtalya'ya ise toplam yaklaşık 92 milyon Avro ceza vermiştir.³⁹
- (141) İRK'nın kararının temyiz yolunda, İtalyan Danıştay ABAD'dan ABİDA'nın 101. maddesinin yorumlanmasına ilişkin bazı konularda görüş talep etmiştir. ABAD, prensip olarak aynı hastalığın tedavisinde endikasyon dışı kullanılan bir ilaç ile endikasyon kapsamında kullanılan bir ilacın aralarında somut bir ikame ilişkisi bulunuyorsa aynı ilgili ürün pazarında yer alabilecekleri yönünde görüş bildirmiştir. Bu görüş, ilgili ürün

³³ Health Canada Endorsed Important Safety Information on Avastin (Bevacizumab). Retrieved on March 2016 from <http://www.healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2008/14494a-eng.php>.

³⁴ Solomon SD, Lindsley KB, Krzystolik MG, et al. Intravitreal Bevacizumab Versus Ranibizumab for Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Findings from a Cochrane Systematic Review. *Ophthalmology* 2016;123(1):7077.e1.

³⁵ Italy to Fund Unapproved Use of Roche Drug to Cut Costs (2016), <http://www.bloomberg.com/news/articles/2014-06-10/italy-to-fund-unapproved-use-of-roche-drug-to-cut-costs>. Erişim Tarihi: 08.06.2020.

³⁶ L'ANSM établit la RTU d'*Avastin*® (Bevacizumab) dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) dans sa forme néovasculaire - Point d'information (2017), <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-etablit-la-RTU-d-Avastin-Rbevacizumab-dans-la-degenerescence-maculaire-liee-a-l-age-DMLA-dans-sa-forme-neovasculaire-Point-d-information>, Erişim Tarihi: 08.06.2020.

³⁷ https://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/21/reviews/Bevacizumab_Review2.pdf ve https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/EML2015_8-May-15.pdf. Erişim Tarihi: 05.06.2020.

³⁸ ROCHE, NOVARTIS protest moves in EU to pay for off-label *Avastin* (2016), <http://www.fiercepharma.com/story/roche-novartis-protest-moves-eu-pay-label-Avastin/2014-07-28>, Erişim Tarihi: 05.06.2020.

³⁹ İtalyan Rekabet Otoritesinin 27.02.2014 tarihli Roche/Novartis Kararı (Case I-760).

pazarı bakımından İRK'nın *Avastin* ve *Lucentis*'in aynı ilgili ürün pazarında olduklarına ilişkin olarak yaptığı değerlendirmeyi doğrular niteliktedir. İRK ise temelde; göz doktorlarının uyguladıkları tedaviler bakımından iki ilacı ikame olarak görmeleri ve yürütülen soruşturma kapsamında elde edilen belgelerde⁴⁰ Novartis'in *Avastin* satışlarındaki artıştan ötürü *Lucentis* satışlarının erozyona uğrayacağından endişe ettiğine ilişkin emareler bulunması nedeniyle iki ilacın aynı ilgili ürün pazarında olduğunu değerlendirmiştir.

- (142) Taraflar, İRK'nın ilgili ürün pazarını yanlış tanımladığını; düzenleyici çerçevenin, belirli bir endikasyon için endikasyon dışı kullanılan bir ilaç ile ruhsat almış bir ilaç arasında ikame ilişkisi kurulmasını engellediğini iddia etmiştir. İtalyan Danıştay, ABAD'ın görüşlerini de dikkate alarak tarafların bu iddiasını, sektör düzenlemelerinin *Avastin*'in endikasyon dışı kullanımını ve hatta endikasyon dışı kullanım için yeniden daha küçük dozlarda ambalajlanmasını engellemediği gerekçesiyle reddetmiştir.
- (143) İRK'nın ilgili ürün pazarı tanımında talep yönlü ikame ilişkisinin esas alınması kimi çevrelerce eleştirilmiştir⁴¹. Eleştirilerin dayanak noktası, İtalya'daki göz hastalıkları tedavisindeki *Avastin* talebinin doğrudan doktorların bir tercihi olmadığı, doktorlar tarafından *Avastin*'in ekonomik nedenlerle endikasyon dışı kullanıldığı ve bu durumun AB mevzuatına aykırı olduğudur. AB mevzuatına göre, bir ilacın endikasyon dışı kullanılabileceği durumlar⁴² çok sınırlı olmakla birlikte, ilaç şirketlerinin bir ilacın endikasyon dışı kullanımını teşvik etmesi de açık bir şekilde yasaktır⁴³. Ancak ilgili mevzuat, tarafların *Avastin*'in risklerine ilişkin endişeleri artıracak şekilde doktorlar, kamu kurumları ve kamuoyu nezdinde yanlış bilgi yaymak suretiyle talebi *Lucentis*'e kaydardıkları gerçeğini savunulabilir kılmamaktadır.
- (144) İRK'nın kararının yanı sıra, Birleşik Krallık'ta da *Avastin* ve *Lucentis*'in birbiri yerine kullanımına ilişkin bir yargı kararı mevcuttur. Birleşik Krallık'ta enjeksiyon başına 28 İngiliz Sterlini (Pound) maliyeti olan *Avastin*, YBMD tedavisinde yaygın olarak kullanılmasına rağmen yalnızca kanser tedavisi için lisans almış durumdadır. NOVARTIS'in YBMD tedavisinde lisanslı ürünü olan *Lucentis*'in birim maliyeti 561 Pound, BAYER'in lisanslı ürünü *Eylea*'nın maliyeti ise 800 Pound'dur. Kuzey İngiltere'de 12 NHS Klinik Komisyon Grubu (CCGs), YBMD tedavisinde diğer ilaçlar kadar etkili olması ve diğerlerine kıyasla uygun fiyatlı olması nedeniyle *Avastin*'in reçete edilmesi yönünde bir politika kararı almıştır. BAYER ve NOVARTIS, Kuzey İngiltere'de 12 NHS Klinik Komisyon Grubu'nun (CCGs) YBMD tedavisinde *Avastin*'in reçete edilmesi yönündeki politikasının yargısal denetimi talebiyle Londra Yüksek Mahkemesinde dava açmıştır. Yargıç Whipple; CCGs'nin izlediği politikanın ilaçlar arasındaki fiyat farkına dayandığı ve ilaçlar birbiri yerine kullanılabileceği için bunun makul olduğu kanaatiyle BAYER ve NOVARTIS'in Klinik Komisyon Gruplarının politikasının gözden geçirilmesi talebini reddetmiştir.⁴⁴

⁴⁰ A.g.k. para. 179-180.

⁴¹ Killick J ve Pascal B (2015), Pharmaceutical Sector: Can Non-Authorised Products be Included in the Relevant Market for the Assessment of Alleged Anticompetitive Conduct? A Short Analysis of the Recent Italian *Avastin*-*Lucentis* Decision

⁴² Onaylanmış klinik çalışmalarda veya Direktif 2001/83 ya da Regulation 726/2004 belirtilen istisnai durumlarda bir ilaç endikasyon dışı kullanılabilmektedir.

⁴³ Directive 2001/83 of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to the medicinal products for human use, OJ (2001) L 311/67, Arts 86 and 87.

⁴⁴ In the High Court of Justice, Queen's Bench Division Administrative Court, Neutral Citation Number: [2018] EWHC 2465 (Admin), Case Nos: CO/5288/2017, CO/5357/2017, Londra, <https://www.bailii.org/ew/cases/EWHC/Admin/2018/2465.html> , Erişim Tarihi: 08.06.2020.

c) Göz Doktorlarından Edinilen Bilgiler

(145) (.....), (.....), (.....), (.....), (.....), (.....), (.....), (.....), (.....) ve (.....)'nden gelen cevabi yazılar derlendiğinde;

- Göz doktorlarının *Altuzan* ve *Lucentis*'i aynı göz hastalıklarının tedavilerinde anti-VEGF ajan olarak kullandıkları,
- 28.12.2018 tarihli SUT değişikliği sonrasında üniversite hastaneleri hariç olmak üzere *Altuzan* kullanımının genel olarak arttığı,
- *Altuzan*'ın dozlara ayrılması işlemi her ne kadar ameliyathane ortamında yapılırsa da her hasta için ilacın flakondan enjektöre çekilmesinin kontaminasyon riskini artırdığı,
- *Altuzan*'ın da diğer ilaçlar gibi tek hastaya uygulanabilecek steril bir enjektör içinde sunulmasının mümkün olması halinde bu tür kaygıların önüne geçilebileceği,
- *Altuzan* kullanımıyla ilgili yanlış tıbbi uygulama hatası davaları ile karşılaşıldığının duyulduğu, doktorların *Altuzan*'ın etkinliğine inandıkları ancak *Altuzan* kullanımının tıbbi uygulama hatası niteliği taşıyabileceğinden endişe duydukları,
- SUT uyarınca hekimin inisiyatif kullanarak bir hastaya tek bir flakon *Altuzan* uygulayıp kalan dozları atmasına izin verilmesine karşın, doktorlara bu durumun kanser hastalarının *Altuzan* erişiminde sıkıntı doğurabileceğine yönelik endişelerin iletildiği ve bu nedenle *Altuzan* gözde kullanılacaksa ilacın israf edilmemesi için dozlara bölündüğü,
- *Altuzan* prospektüsünde göz içinde kullanılabileceğine ilişkin bir ibare bulunmamasına dayanarak bu ilacın kullanımının tıbbi uygulama hatasına sebep olabileceğinin ilaç pazarlama yetkilileri tarafından doktorlara ima edildiği

anlaşılmaktadır.

(146) Görüldüğü üzere, göz doktorlarının *Altuzan*'a ilişkin kaygıları genel olarak ilacın endikasyon dışı kullanılıyor olması ve dozlara bölündüğü takdirde tıbbi uygulama hatası davalarıyla karşılaşılabilir olmasıdır. Bilgi edinilen hiçbir doktor, *Altuzan*'ın içerdiği Bevacizumab'ın göz hastalıkları tedavisinde bir anti-VEGF ajan olarak etkinsizliğinden veya yan etkilerinden bahsetmemiştir. ROCHE tarafından *Altuzan* için göz hastalıkları tedavisinde ruhsat başvurusunun yapılmamış olması ve *Altuzan*'ın göz hastalıklarında kullanılan dozlara göre ambalajlanmamış olmasından doğan çeşitli risk ve kaygılar, Bevacizumab'ın tedavideki etkinliği ve yan etkilerinin ağırlığı bakımından Ranibizumab'dan daha kötü bir ilaç olduğu anlamına gelmemektedir. 28.12.2018 tarihi öncesinde göz doktorları tarafından *Lucentis*'in *Altuzan*'a kıyasla daha yüksek oranlarda kullanılıyor olması da benzer şekilde, *Altuzan*'ın daha az etkin olduğunu göstermekte yetersiz kalmaktadır. Ayrıca, dosya kapsamında çeşitli kurumlardan edinilen bilgilere göre, kimi zaman *Lucentis* ve *Eylea*'nın ilaçların uygulanması esnasında da enfeksiyon riskleri doğabilmektedir.

(147) Sonuç olarak; Komisyon Çalışması kapsamında sağlanan bilgiler, ilgili otorite kararları ve göz doktorlarından edinilen bilgiler birlikte değerlendirildiğinde, *Altuzan* ile *Lucentis*'in birbirine ikame olarak kullanılabileceği yönünde bir kanaate varılmakta, hatta *Altuzan*'ın daha düşük fiyatlı olmasından ötürü *Lucentis* yerine tercih edilmesinde kamunun ilaç harcamalarını düşürmek bakımından fayda bulunduğu değerlendirilmektedir.

(148) Bu çerçevede ilgili ürün pazarı "göz içine uygulanan anti-VEGF moleküller" olarak tanımlanmıştır. Mevcut durumda Türkiye pazarında bu pazar tanımı kapsamına giren ilaçlar, *Altuzan*, *Lucentis* ve *Eylea*'dır.

1.3.2. İlgili Coğrafi Pazar

- (149) Soruşturma konusu davranış ve uygulamalar ile bunları etkileyen idari işlem ve düzenlemeler, Türkiye genelini ilgilendirmekte ve bu seviyede sonuçlar doğurmaktadır. Talebin rakip anti-VEGF ilaçlardan *Lucentis*'e kaydırılmaya çalışılması, doktorlara *Altuzan* hakkında olumsuz tanıtım yapılması, idari süreçlerin yanıltıcı bilgilerle yönlendirilmesi gibi eylemler yalnızca belirli bölgelerde meydana gelmemiş veya bu tür eylemlerle belirli bölgeler hedeflenmemiştir. Dolayısıyla bölgesel seviyede pazar tanımlanmasını gerektirecek herhangi bir unsur söz konusu olmadığından ilgili coğrafi pazar "Türkiye" olarak belirlenmiştir.

1.4. Değerlendirme

- (150) Şikayet başvurusunda özetle; Roche AG ve Novartis AG firmalarının göz hastalıklarında kullanılan *Altuzan* ve *Lucentis* isimli ilaçlardan daha pahalı olan *Lucentis*'in kullanımını yaygınlaştırmak amacıyla kartel faaliyetinde bulunarak haksız kazanç elde ettikleri, halbuki *Lucentis* onay almadan çok önce, *Altuzan*'in göz içine enjekte edilmesi suretiyle YBMD tedavisinde endikasyon dışı kullanımının yaygınlaştığı; İRK'nin Roche AG ve Novartis AG'nin *Lucentis*'in satışlarını artırmak için *Altuzan*'in oftalmik kullanımının güvenliği ile ilgili endişeleri artırmak ve yaygınlaştırmak amacıyla aralarında anlaşıklarını tespit ederek taraflara idari para cezası verdiği belirtilmiştir. Soruşturma konusuyla ilgili yapılan değerlendirmeye aşağıda yer verilmiştir:

1.4.1. İhlalin Varlığı

- (151) SGK'nin yazılı açıklamasında, *Avastin*'in göz tedavilerinde ilk kez 2005 yılında kullanıldığı, *Ranibizumab*'ın yaş tip YBMD için 2006, *Aflibercept*'in ise aynı hastalık için 2011 yılında FDA onayı aldığı ve 2014 yılında ruhsatlandırıldığı, dolayısıyla anti-VEGF'ler arasında en eski kullanımın *Bevacizumab*'ın olduğu belirtilmiştir. Durumun benzer olduğu Türkiye'de, *Lucentis* ilk kez 27.03.2008 tarihinde ruhsatlandırılırken, 22.12.2005 tarihinde ruhsatlandırılan *Altuzan* 2007 yılında EDİL'e göz tedavileri için dâhil edilmiştir. Bu tarihten önce de, *Altuzan*'in yine göz tedavilerinde ve fakat Bakanlığın onayı ile kullanılabildiği bilinmektedir. Dolayısıyla dünyada ve Türkiye'de ilgili göz tedavilerinde ilk kullanılan anti-VEGF ajanı *Bevacizumab* olmuştur.⁴⁵
- (152) *Bevacizumab*'ın, *Ranibizumab* ve *Aflibercept*'ten etkinlik bakımından istatistiki olarak anlamlı düzeyde farklılaşmadığını ve bunların yan etkiler bakımından da benzer olduğunu gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır.⁴⁶ Dosya kapsamında, hastalık tanılarına göre farklı tedavi rejimlerini karşılaştıran çok sayıda akademik çalışma incelenmiştir. YBMD tanısında çeşitli tedavi rejimlerini karşılaştıran,

⁴⁵ David Hutton, Paula Anne Newman-Casey, Mrinalini Tavag, David Zacks, and Joshua Stein, "Switching To Less Expensive Blindness Drug Could Save Medicare Part B \$18 Billion Over A Ten-Year Period", 10.1377/hlthaff.2013.0832 HEALTH AFFAIRS 33, NO. 6 (2014): 931.

⁴⁶ Örneğin bkz. 1) Berg K, Pedersen TR, Sandvik L, Bragadottir R, et al. (2016), "Comparison of Ranibizumab and Bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration according to LUCAS treat-and-extend protocol" Ophthalmology 2016 Feb; 123(2):e14-e16, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25227499/> . Erişim Tarihi: 05.06.2020; 2) Kodjikian L, Souied EH, Mimoun G, Mauget-Faysse M, Behar-Cohen F, Decullier E, et al. (2013), "Ranibizumab versus Bevacizumab for Neovascular Age-related Macular Degeneration: Results from the GEFAL Noninferiority Randomized Trial" Ophthalmology 120: 2300–2309 ; 3) Schauwvlieghe AME, Dijkman G, Hooymans JM, Verbraak FD, Hoyng CB, et al. (2016), "Comparing the Effectiveness of Bevacizumab to Ranibizumab in Patients with Exudative Age-Related Macular Degeneration", The BRAMD Study. PLOS ONE 11(5): e0153052, <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0153052> , Erişim Tarihi: 05.06.2020.

- CATT Çalışması⁴⁷,
- IVAN Çalışması⁴⁸,
- GEFAL Çalışması⁴⁹,
- LUCAS Çalışması⁵⁰

kapsamında Bevacizumab ve Ranibizumab ile tedavi rejimleri sonuçları benzerlik göstermiştir.

- (153) Ayrıca DMÖ tedavisinde anti-VEGF ajanları (Ranibizumab, Aflibercept, Bevacizumab) karşılaştıran çalışmalardan biri olan DRCR.net'in randomize çok merkezli Protokol T çalışmasında her üç ajan da benzer bulunmuştur.⁵¹ SCORE2 Çalışma Grubunun santral retinal ven tıkanıklığı ve hemi-santral retinal ven tıkanıklığına bağlı sekonder maküla ödemi olan hastalarda yaptığı çalışmalara göre ise, Bevacizumab grubu ve Aflibercept grubu arasında anlamlı fark saptanmamış, yan etkiler arasında büyük fark olmaksızın her iki ilaç ile benzer görsel sonuçlar elde edilmiştir.⁵² Khan M. ve diğerlerinin yaptığı çalışmada retina ven tıkanıklığında Ranibizumab ve Bevacizumab etkinliği karşılaştırılmış, iki grupta da enjeksiyon sayısı ve sonuç görme keskinliği arasında fark bulunmamıştır.⁵³
- (154) Akademik çalışmalara paralel olarak, doktor uygulamaları ve kullanım oranları dikkate alındığında, göz içine tedavilerde Bevacizumab'ın birçok ülkede oldukça yüksek düzeylerde tercih edildiği, hatta birçok ülkede/kıtada kullanım açısından birinci sırada bulunduğu anlaşılmaktadır. Bu konuya ilişkin tespitlerden bazıları aşağıdaki gibidir:
- 2020 yılı başlangıcı itibarıyla, ABD'de en popüler Anti-VEGF molekülü olan Bevacizumab YBMD tanısında ilk sırada tercih edilmektedir (%70,2).⁵⁴
 - Hollanda'da göz içine enjeksiyonların %75-80'i söz konusu etkin madde ile yapılırken, aynı oran Bulgaristan'da %90 ve Almanya'da %35 olmuştur.⁵⁵
 - ASRS PAT Araştırması'na göre, 2018 yılında, YBMD tanısında ABD'de ve Afrika'da tercih edilen ilk etkin madde sırasıyla %70,2 ve %79,3 oranlarıyla Bevacizumab'dır

⁴⁷ CATT Research Group. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: 2-year results. *Ophthalmology* 2012;119(7):1388-98.

⁴⁸ The IVAN study investigators. Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012;119:1399-1411.

⁴⁹ Kodjikian L, Souied EH, Mimoun G, Mauget-Fayssse M, Behar-Cohen F, Decullier E, et al. Ranibizumab versus Bevacizumab for Neovascular Age-related Macular Degeneration: Results from the GEFAL Noninferiority Randomized Trial. *Ophthalmology* 2013;120:2300-2309.

⁵⁰ Berg K, Pedersen TR, Sandvik L, Bragadottir R. Comparison ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration according to LUCAS treat-and-extend protocol. *Ophthalmology* 2015;122:146-152.

⁵¹ Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, et al. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema Two-Year Results from a Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial. *Ophthalmology*. 2016;123(6):1351-1359.

⁵² Scott IU, VanVeldhuisen PC, IpMS, Blodi BA, Oden NL, Awh CC et al; SCORE2 investigator Group. Effect of bevacizumab vs aflibercept on visual acuity among patients with macular edema due to central retinal vein occlusion: the SCORE2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2017; 317(20): 2072-2087.

⁵³ Khan M, Wai KM, Silva FQ, Srivastava S, Ehlers JP, Rachitskaya A, et al. Comparison of Ranibizumab and Bevacizumab for Macular Edema Secondary to Retinal Vein Occlusions in Routine Clinical Practice. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2017;48(6):465-472.

⁵⁴ Curtis LH, Hammill BG, Qualls LG, DiMartino LD, Wang F, Schulman KA et al. Treatment patterns for neovascular age-related macular degeneration: analysis of 284 380 medicare beneficiaries. *Am J Ophthalmol* 2012; 153: 1116–24.e1.).

⁵⁵ Bro T, Derebecka M, Jørstad ØK, Grzybowski A. Off-label use of bevacizumab for wet age-related macular degeneration in Europe. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019 Dec 30. doi: 10.1007/s00417-019-04569-8.

(Avastin). Asya'da ve Avrupa'da ise, %30,9 ile Bevacizumab ikinci sırada yer almaktadır.⁵⁶

- 2017 yılında yapılan araştırmaya göre ise, santral retinal ven tıkanıklığı tanısında ABD ve Afrika'da yine Bevacizumab ilk sırada tercih edilirken (%68,6 ve %68,1), Asya ve Avrupa'da bu değerler sırasıyla %41,4 ve %24,7 olmuştur.⁵⁷
- 2017 yılında yapılan araştırmaya göre retinal ven dal tıkanıklığı tanısında tercih edilen ilk etkin madde; ABD'de % 70,2, Afrika'da ve Ortadoğu'da %69,2, Asya'da %39,7 ve Avrupa'da ise %26,7 oranıyla Bevacizumab olmuştur.⁵⁸
- 2016 yılında yapılan araştırmaya göre diyabetik maküla ödemi tanısında tercih edilen ilk etkin madde ABD'de %62,2, Afrika'da ve Ortadoğu'da %74,8, Asya'da %31,3 ve Avrupa'da ise %36,3 oranıyla Bevacizumab olmuştur.⁵⁹

(155) Bahse konu ilaçların kullanım oranlarına ilişkin tespitlerin yanı sıra, çeşitli ülkelerdeki teşebbüs birliklerinin görüşleri ile kamu düzenlemeleri ve mahkeme kararları da dikkat çekmektedir:

- Finlandiya Sağlıkta Seçimler Konseyi, Bevacizumab'ın YBMD'de vizyonu iyileştirmek için etkili bir tedavi olduğunu ve Ranibizumab ve Aflibercept ile etkinlik ve güvenlik açısından eşit olduğunu belirtmiştir.⁶⁰
- Alman ve İsveç Oftalmoloji Dernekleri, Bevacizumab'ın etkinliğini onaylanmış ve Ranibizumab ile benzer olduğunu belirtmiştir.⁶¹
- Norveç Oftalmoloji Derneği, Bevacizumab'ın yaş tip YBMD için birinci basamak tedavi olarak düşünülmesini önermektedir.⁶²
- İngiltere'de Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmelliği Enstitüsü (NICE) 23.01.2018'de yayınladığı kılavuzda YBMD'nin tedavisi için anti-VEGF ajanların karşılaştırması sonucunda Bevacizumab ile Ranibizumab ve Aflibercept arasında "...etkinlik ve güvenlik açısından klinik olarak anlamlı bir fark olmadığı" sonucuna varmıştır.⁶³ Ayrıca daha önce de ifade edildiği üzere. BAYER ve NOVARTIS'in; Kuzey İngiltere'de 12 NHS Klinik Komisyon Grubu (CCGs)'nun AMD tedavisinde diğer ilaçlar kadar etkili olması ve diğerlerine kıyasla uygun fiyatlı olması nedeniyle

⁵⁶ ASRS Global Trends in Retina (2018), <https://www.asrs.org/content/documents/2018-global-trends-in-retina-survey-highlights-website.pdf> , Erişim Tarihi: 08.06.2020.

⁵⁷ ASRS Global Trends in Retina (2017), <https://www.asrs.org/content/documents/2017-asrs-global-trends-in-retina-survey-results.pdf> , Erişim Tarihi: 08.06.2020.

⁵⁸ ASRS Global Trends in Retina (2017), <https://www.asrs.org/content/documents/2017-asrs-global-trends-in-retina-survey-results.pdf> , Erişim Tarihi: 08.06.2020.

⁵⁹ ASRS Global Trends in Retina (2016), https://www.asrs.org/content/documents/2016_global_trends_in_retina_survey_highlights_for_website_2.pdf , Erişim Tarihi: 08.06.2020.

⁶⁰ Council for Choices in Health Care in Finland (2015) The treatment of wet age-related macular degeneration with bevacizumab injection in the eye belongs to the publicly funded service choices in health care in Finland. <https://palveluvalikoima.fi/en/recommendations> , Erişim Tarihi: 08.06.2020.

⁶¹ German Ophthalmological Society & Retinological Society & Association of Ophthalmologists in Germany (2007) Statement of the German Ophthalmological Society, the Retinological Society and the Association of Ophthalmologists in Germany on current therapeutic options in neovascular age-related macular degeneration https://www.dog.org/wp-content/uploads/2009/08/DOG_Statement_AMDTherapy.pdf , Erişim Tarihi: 08.06.2020.

⁶² Norsk oftamologisk forening (2017) Nasjonal kvalitetshåndbok for oftalmologi. <https://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/oftalmologi/forord> , Erişim Tarihi: 08.06.2020.

⁶³ The Royal College of Ofthalmologists (2018), "New NICE Age Related Macular Degeneration guidance supports potential cost savings for the NHS", <https://www.rcophth.ac.uk/2018/01/new-nice-age-related-macular-degeneration-guidance-supports-potential-cost-savings-for-the-nhs/> , Erişim Tarihi: 08.06.2020.

Avastin'in reçete edilmesi yönünde aldıkları politika kararının yargısal denetimi talebiyle Londra Yüksek Mahkemesinde açtıkları dava, Yargıç Whipple tarafından CCGs'nin izlediği politikanın ilaçlar arasındaki fiyat farkına dayandığı ve ilaçlar birbiri yerine kullanılabileceği için bunun makul olduğu gerekçesiyle reddedilmiştir.⁶⁴

- 2020 yılı başlangıcı itibarıyla, ABD ve İsrail'de tüm retinal vasküler hastalıklar ve yaşa bağlı maküla dejenerasyonu tanısında üç doz Bevacizumab kullanımı yapılmadan diğer ilaçlara geçiş yapılamamaktadır.
- Fransa'da Novartis AG ve Roche AG, endikasyon dışı önerilere dava açmış ve enfeksiyon riskinin Bevacizumab için Ranibizumab'dan daha yüksek olduğunu iddia etmiştir. Bununla birlikte, 2017 yılında Fransız İdari Yüksek Mahkemesi Bevacizumab'ın oftalmik kullanımını destekleme kararını onamıştır.⁶⁵ Ayrıca, 2015 yılında, Fransız Sağlık Ürünleri Güvenliği Ajansı, endikasyon dışı ilaç olarak listeleterek Bevacizumab'ın oftalmik kullanımını desteklemiş, bu tavsiye 2018'de üç yıl için yenilenmiştir.⁶⁶
- İtalya'da hâlihazırda Bevacizumab'ın endikasyon dışı olarak kullanımı ve geri ödemesi yapılmaktadır. ABAD, uygulamanın iptali için açılan davada uygulamanın devam edebileceğine karar vermiştir.⁶⁷

(156) Olayların kronolojisi, akademik çalışmalar ve doktor uygulamaları ile çeşitli ülkelerdeki teşebbüs birliklerinin görüşleri, kamu düzenlemeleri ve mahkeme kararları Bevacizumab'ın göz içi tedavilerde kullanımını teşvik ederken, ROCHE'un bu alandaki satış potansiyelini aktif bir şekilde değerlendirmemesi, bağımsızca hareket etmesi beklenen bir teşebbüsün stratejik tercihleri ve ticari çıkarları bakımından anlaşılır değildir. Zira Ranibizumab ile karşılaştırıldığında ciddi bir fiyat avantajı bulunan Bevacizumab için, söz konusu gelir potansiyelinin ticari anlamda değerlendirilmesine yönelik adımlar atılması beklenmeliyken, ROCHE aksi yönde davranmakta, ürününün ilgili tedavilerde kullanımının uygun olmadığını savunmakta, ruhsata bu endikasyonların eklenmesi talebinde bulunmamakta, yine bu tedaviler için tek kullanımlık form geliştirmemektedir. NOVARTİS ise, doktorlar ve kamu otoriteleri nezdinde, rakip ürün olan *Avastin/Altuzan* hakkında olumsuz tanıtım gerçekleştirmekte, ayrıca idari ve yargı süreçlerinde itirazda bulunmaktadır.

(157) 2014 yılında İRK, ROCHE ve NOVARTİS'e ayrı ayrı 90 milyon Euro'yu aşkın idari para cezası vermiştir. Bu kararın gerekçesi, anılan teşebbüslerin *Avastin* ve *Lucentis*'in farklı olduklarına ilişkin gerçeği yansıtmayan bir farklılık algısı oluşturmaya çalışmaları olarak gösterilmiştir. İRK'ye göre her iki ürün göz hastalıklarının tedavisinde benzer etkinliktedir. İRK, teşebbüslerin; talebi *Lucentis*'e kaydıracak şekilde, *Avastin*'in oftalmoloji alanında kullanımındaki güvenliğine ilişkin endişeleri artırmak üzere bilgi yaymak suretiyle İtalyan sağlık sisteminde yalnızca 2012 yılında 45 milyon Avro maliyet artışına sebep oldukları değerlendirmesinde bulunmuştur. Teşebbüslerin kararın iptali

⁶⁴ In the High Court of Justice, Queen's Bench Division Administrative Court, Neutral Citation Number: [2018] EWHC 2465 (Admin), Case Nos: CO/5288/2017, CO/5357/2017, Londra, <https://www.bailii.org/ew/cases/EWHC/Admin/2018/2465.html>, Erişim Tarihi: 08.06.2020.

⁶⁵ Conseil d'État (2017) N°392459. https://www.legifrance.gouv.fr/affichJuriAdmin.do?oldAction=rechJuriAdmin&idTexte=CETA_TEXT000034081845&fastReqId=1568863364&fastPos=12

⁶⁶ L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé Liste des spécialités faisant l'objet d'une RTU. [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-RTU/Liste-des-specialites-faisant-actuellement-l-objet-d-une-RTU/\(offset\)/1](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-RTU/Liste-des-specialites-faisant-actuellement-l-objet-d-une-RTU/(offset)/1), Erişim Tarihi: 08.06.2020.

⁶⁷ Kelly D., 2018. European Court Rules in Favor of Allowing Off-label Bevacizumab Use. (<https://www.centerforbiosimilars.com/news/european-court-rules-in-favor-of-allowing-offlabel-bevacizumab-use>)

istemiyle başvurdukları Bölge İdare Mahkemesinin davayı reddetmesi üzerine teşebbüsler İtalyan Danıştayında temyize başvurmuş, akabinde dosya, AB rekabet hukuku kapsamında incelenerek ön karar alınması için ABAD'a yönlendirilmiştir.

- (158) ABAD, iki rakip ürünü pazarlayan teşebbüslerin *Lucentis* üzerindeki rekabetçi baskıyı azaltmak üzere; bilimsel belirsizliğe yol açacak şekilde Avrupa İlaç Kurumuna, doktorlar ve genel olarak kamuya *Avastin*'in endikasyon dışı kullanımının yan etkilerine ilişkin olarak yanlış bilgi yaymaya dayanan bir işbirliği halinde olmalarını amaç bakımından (by object) rekabetin kısıtlanması olarak değerlendirmiştir. Ayrıca, ABAD, anılan anlaşmanın ABİDA m. 101(3) kapsamında muafiyetten yararlanamayacağını, bir ilaç hakkında yanlış bilgi yayılmasının zorunlu bir kısıtlama olmadığını belirtmiştir.⁶⁸ Temyiz sürecinin sonunda, İtalyan Danıştayının da tarafların davasını 2019 yılının Temmuz ayında reddettiği görülmektedir.
- (159) Rakip teşebbüslerin ortak bir strateji izleyerek bir ürün hakkında yanlış bilgi yaymalarının rekabet hukuku kapsamında ihlal olarak ele alındığı çeşitli otorite kararları da mevcuttur.⁶⁹ İRK'nin aldığı karar özelinde, teşebbüslerin rekabet karşıtı amaçlarını gerçekleştirmek için, ilgili otoritelere yanlış bilgi yayarak ve hukuki düzenlemeleri kötüye kullanarak fayda sağladıkları görülmektedir.

(160) İRK tarafından;

- i) Roche İtalya ve Novartis İtalya'nın şubelerinde yönetim kurulu başkanları (CEOs) arasında *Avastin* ve *Lucentis* arasındaki farklılıkların gerçeği yansıtmadığına açıkça işaret eden e-posta yazışmaları,⁷⁰
- ii) Roche İtalya'da benzer kapsamdaki iç yazışmalar,⁷¹
- iii) Novartis İtalya'da ise Novartis'in, çeşitli bilimsel sempozyumları ve uluslararası akademik çalışmaları finanse etmek ve hasta gruplarıyla bu kapsamda iletişim kurmak suretiyle *Avastin*'in oftalmik kullanımına bağlı risklere dikkat çekeceğine ilişkin iç dökümanlar⁷²

bulunmuştur. Novartis İtalya'nın iç dökümanlarına göre, bağımsız karşılaştırmalı akademik çalışmalar, göz doktorlarının *Avastin*'i güvenle kullanmalarına sebebiyet verebilecekken, akademik çalışmaların bu etkisi Novartis AG ve Roche AG'nin çabalarıyla en aza indirilmiştir.⁷³ En temelde, ana şirketler olan Roche AG ve Novartis AG'nin İtalya şubelerine bildirdikleri ulusal önceliklerin, Roche İtalya ve Novartis İtalya tarafından gerçekleştirilmeye çalışıldığı görülmektedir.⁷⁴ Dolayısıyla Türkiye dahil bazı ülkelerde, ROCHE ve NOVARTIS'in bu global stratejiyi yürütmekte olduğu anlaşılmaktadır.

⁶⁸ ABAD Basın Duyurusu, No: 06/18, Judgment in Case C-179/16 *F. Hoffmann-La Roche Ltd and Others v Autorità Garante della Concorrenza e del Mercato*, <https://curia.europa.eu/jcms/upload/docs/application/pdf/2018-01/cp180006en.pdf> . Erişim Tarihi: 05.06.2020.

⁶⁹ İspanyol Rekabet Otoritesi, S/0256/10 *Inspecciones Periódicas de Gas Kararı (2012)*; Fransız Rekabet Otoritesi, n° 13-D-11 *Sanofi-Aventis Kararı, 2013*.

⁷⁰ İtalyan Rekabet Otoritesinin 27.02.2014 tarih 24823 sayılı Roche/Novartis kararı, para. 193.

⁷¹ A.g.k. para. 106-108.

⁷² A.g.k. para. 196-199.

⁷³ A.g.k. para. 116.

⁷⁴ *The Avastin Lucentis case: an illicit agreement between Roche and Novartis condemned by the Italian Antitrust Authority*. Available from: https://www.researchgate.net/publication/307731444_The_Avastin_Lucentis_case_an_illicit_agreement_between_Roche_and_Novartis_condemned_by_the_Italian_Antitrust_Authority . Erişim Tarihi: 05.06.2020.

- (161) Tarafların tanıtıldığı kısımda belirtildiği gibi Novartis AG, Roche AG hisselerinin kontrol hakkı vermeyen bir kısmını elinde bulundurmaktadır. Dolayısıyla bağımsız teşebbüsler konumunda olan ROCHE ve NOVARTİS arasında hissedarlık ilişkisi bulunmaktadır. Diğer yandan, Bevacizumab ve Ranibizumab, Roche AG'nin %100 iştiraki olan GENENTECH tarafından geliştirilmiştir. GENENTECH, ABD dışında, Bevacizumab içeren *Avastin (Altuzan)*'in pazarlama ve satış hakkını ROCHE'a, Ranibizumab içeren *Lucentis*'in aynı haklarını ise NOVARTİS'e devretmiştir. GENENTECH ile NOVARTİS arasında imzalanan lisans anlaşmasına göre, NOVARTİS, (.....) GENENTECH'e ve dolaylı olarak ROCHE'a ödemektedir.
- (162) Bu noktada, soruşturma tarafları arasındaki hukuki ve ticari ilişkilerin, yukarıda işaret edilen ve Türkiye beşeri ilaç piyasasına da yansımış olan global stratejinin iktisadi temellerini oluşturduğu söylenebilecektir. Zira ROCHE, kendi ürününün rakibi olan ve üstelik çok daha yüksek fiyatlı olan *Lucentis*'in satışlarından ciddi düzeyde gelir elde etmektedir. Bu durumun, ROCHE'un aynı tedavi alanlarında yaygın olarak tercih edilen *Altuzan*'ın satış potansiyelini aktif olarak değerlendirmesi güdüsünü azaltacağı/belki de yok edeceği açıktır. Üstelik *Altuzan* yerine çok daha yüksek fiyatlı ürün olan *Lucentis* kullanımının yaygınlaşmasının, ilgili pazarda toplam satışları ve ilaç harcamalarını artıracığı da ortadadır.
- (163) Yukarıda dünya geneli için özetlenen olaya Türkiye seviyesinde bakıldığında, soruşturma taraflarının İtalya'da incelenen olay örneğinde olduğu gibi davrandığı anlaşılmıştır. Öncelikle ROCHE, *Altuzan*'ın göz içine tedaviler için ilk kez EDİL'e dahil edildiği 2007 yılından bu yana, bu ürünün ilgili endikasyonlarda ruhsatlandırılması ve aktif olarak pazarlanması yönünde herhangi bir teşebbüste bulunmamış, pasif durumda kalmayı tercih etmiştir.
- (164) ROCHE ayrıca 2011 yılında, bu ürünün KÜB ve KT'sine "*Altuzan* intravitreal kullanım için uygun değildir." ibaresinin eklenmesi için başvuruda bulunmuştur. *Altuzan*'ın KÜB ve KT'sinin bu şekilde değiştirilmesi sonrasında, 2018 yılında TİTCK ilgili ibarenin kaldırılmasını istemiş ve ROCHE uzun süre bu isteme direnmiştir. TİTCK'nin bu durumda *Altuzan*'ın 100 mg ve 400 mg formlarının ruhsatlarının askıya alınabileceğini bildirmesi üzerine, TİTCK'nin istemi 2019 yılında yerine getirilmiştir. Bu noktada çarpıcı olan, ürünün orijinal referans belgesindeki ilgili ifadenin, "*Altuzan* intravitreal kullanım için formüle edilmemiştir." ("*Avastin is not formulated for intravitreal use.*") şeklinde olmasıdır. 2018-2019 KÜB/KT cephesinde yürüyen idari süreçte, ROCHE'un TİTCK'ye bildirdiği global deklarasyon mektubunda da tam olarak bu ifade kullanılmıştır.
- (165) Hâlbuki bir ilacın göz içine uygulamalar için uygun olmaması ile göz içine uygulanmak üzere formüle edilmemiş olması aynı anlama gelmemektedir. *Altuzan* örneğinde olduğu gibi, bir ilacın göz içine uygulanmak üzere geliştirilmemesine karşın, göz içi kullanıma uygun olması mümkündür. Orijinal referans belgeden bahse konu farklı çevirinin aşağıda detaylı açıklanacağı üzere bilakis *Avastin/Altuzan* hakkında yanlış bilgi yayma stratejisinin bir parçası olduğu değerlendirilmektedir. KÜB/KT'de bulunan bu ifade ve bunu desteklemek üzere yapılan diğer açıklamalar, hem doktorlara yapılan olumsuz tanıtımlarda hem de idari ve yargı mercileri nezdindeki itirazlara/davalara dayanak olarak kullanılmıştır.
- (166) NOVARTİS'te yapılan yerinde incelemede bulunan iki belgeye göre, NOVARTİS aktif bir şekilde doktorlara *Altuzan*'ın göz tedavilerinde kullanımının uygun olmadığı yönünde bilgilendirme yapmaktadır. NOVARTİS'in olumsuz tanıtım faaliyetlerindeki esas dayanak *Altuzan*'ın KÜB/KT'sinde bulunan bu yanıltıcı bilgidir. Bu noktada, bir ilaç firmasının kendi ürününün tanıtımını yaparken, rakip ürünle ilgili yanıltıcı bilgi

kullanmasının ve bu şekilde rakip ürünün tercih edilmemesini sağlamaya çalışmasının, tanıtım mevzuatı bakımından da tartışmalı olduğu belirtilmelidir. Beşeri Tıbbi Ürünlerin Tanıtım Faaliyetleri Hakkında Yönetmelik'in 6. maddesinin altıncı fıkrası "Tanıtım, ürün kullanımını gereksiz yönde teşvik edecek veya beklenmeyen riskli durumlara neden olabilecek yanıltıcı, abartılı ya da doğruluğu kanıtlanmamış bilgiler vermek suretiyle veya ilgi çekici ve ürünün kendisi ile doğrudan ilgisi olmayan görüntüler kullanılarak yapılamaz." şeklindedir. Buna göre, doktorlara *Altuzan* hakkında akademik çalışmalara ve dünya uygulamalarına uygun olmayan yanıltıcı bilgiler sunulurken *Lucentis* kullanımının gereksiz yere teşvik edilmesinin ilgili mevzuata da uygun olmadığı anlaşılmaktadır.

- (167) Bu noktada, SGK'nın yazılı açıklamasındaki bir bilginin altını çizmekte fayda bulunmaktadır. *Altuzan* hakkında yapılan olumsuz tanıtımda, bu ilacın göz içine tedavilerde kullanımının istenmeyen sonuçlara (endoftalmi) yol açtığı savı öne çıkmaktadır. Oysa SGK'nın gönderdiği yanıtta, Bevacizumab uygulanan 15.000 hasta bakımından iddia edildiği gibi olumsuz etkilerin oluştuğuna dair herhangi bir tespitin bulunmadığı belirtilmiştir.
- (168) Şikâyetçi tarafından gönderilen, Van 1. İdare Mahkemesinin 2017/2179 E. ve 2020/335 K. sayılı kararı soruşturma konusu bakımından dikkat çekicidir. Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Göz Hastalıkları Kliniğinde *Ranibizumab* intravitreal enjeksiyonu sonrasında endoftalmi gelişen (.....), üniversite rektörlüğüne karşı tazminat talepli dava açmıştır. Diyabetik retinopati ve makula dejenerasyonu tanılarıyla takip edilen (.....)'a enjeksiyon gerçekleştirilen 21.12.2016 tarihinde uygulama yapılan diğer hastalarda da endoftalmi gözlenmiştir. Mahkeme 13.03.2020 tarihli kararı ile davacıya tazminat ödenmesine hükmetmiştir.
- (169) Söz konusu mahkeme kararına konu olay, göz içine anti-VEGF ajanlarının uygulanmasının her zaman belirli düzeylerde risk içerdiğini ve bunun yalnızca *Altuzan* için geçerli olmadığını, örneğin *Ranibizumab* kullanımında da olumsuz sonuçlar ortaya çıkabildiğini göstermektedir. Ne var ki, soruşturma tarafları, ilgili teşebbüsler ve dernekler tarafından, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesindeki endoftalmi vakasına sıklıkla gönderme yapılmışken, Van'da *Ranibizumab* enjeksiyonu sonrasında gelişen ve kalıcı görme kaybıyla sonuçlanan vakadan hiç söz edilmemesinin doktorlara, kamu kurumlarına ve kamuoyuna yanıltıcı bilgi yayma stratejisinin bir uzantısı olduğu değerlendirilmektedir.
- (170) Yine *Lucentis*'in TİTCK tarafından güvenliği onaylanmış ruhsatlı bir ürün olduğu unutulmadan, bu ürünün KÜB'üne gönderme yapılacaktır. Buna göre, "LUCENTİS ile olanları da içeren intravitreal enjeksiyonlar endoftalmi, göz içi inflamasyonu, yırtıklı retina dekolmanı, retina yırtılması ve iyatrojenik travmatik katarakt ile ilişkili olmuştur." Yine KÜB'de, *Lucentis* uygulamasında göz içi basıncının yükselmesinin çok yaygın olarak görüldüğü belirtilmiştir. Bu durumun diğer anti-VEGF ajanları için de geçerli olduğu bilinmektedir. Dolayısıyla anti-VEGF'ler arasında etkinlik ve yan etki profili bakımından anlamlı farklılıklar bulunmadığını gösteren çok sayıda çalışmaya, ülke uygulamalarına ve bu uygulamaları destekleyen/hukuka uygun bulan otorite ve mahkeme kararlarına karşın, sistematik bir şekilde belirli olayların ve tüm anti-VEGF'ler için geçerli olan tespitlerin öne çıkarıldığı, bunların yalnızca *Altuzan*'a atfedildiği ve doktorlar, kamu kurumları ve kamuoyunun algısının olumsuz yönde etkilendiği anlaşılmaktadır.
- (171) NOVARTİS'in konuyla ilgili stratejisi, SGK ve TİTCK'ye yaptığı itirazlarda ve 28.12.2018 tarihli SUT değişikliğine karşı açtığı davalarda da kendisini göstermektedir. Yine

NOVARTİS'in savlarının temel dayanak noktalarından biri, *Altuzan*'ın intravitreal kullanım için uygun olmadığı yönündeki, orijinal referans belgedeki ifadeden ayrılan bu yanıltıcı bilgi olmuştur. ROCHE ise, SUT değişikliğine karşı ilgili kamu kurumlarına itiraz etmemiş ve yargı yoluna gitmemiştir. Dolayısıyla resmi itirazlar cephesinde ROCHE, NOVARTİS'e nazaran daha pasif konumda kalmıştır. Ancak ROCHE'un üyesi olduğu ve yönetim kurulunda bir üye ile temsil edildiği, dolayısıyla ROCHE'un da iradesini temsil eden ve çıkarlarını koruması beklenen AİFD, SUT değişikliğine karşı itiraz/dava yoluna gitmiştir. Dolayısıyla idari ve yargı süreçleri nezdinde yapılan başvurulara, soruşturma taraflarının ikisinin de iradesinin yansıdığı anlaşılmaktadır.

- (172) Bu noktada, NOVARTİS'in de aynı şekilde AİFD üyesi olduğu ve bu derneğin yönetiminde bir temsilcisinin bulunduğu belirtilmelidir. AİFD'den edinilen bilgilere göre, SUT değişikliğine yapılan itirazlardan önce dernek bünyesi/organizasyonu dahilinde toplantılar ve yazışmalar yapılmış olup bu etkinliklere ROCHE ve NOVARTİS de katılmıştır. AİFD'nin süreçle ilgili bilgilendirmeleri ROCHE ve NOVARTİS yöneticilerine de iletilmiştir. Bu çerçevede, itiraz/dava sürecinde, soruşturma taraflarının, yalnızca AİFD tarafından temsil edilmediği, aynı zamanda AİFD bünyesinde veya aracılığıyla gerçekleştirilen etkinliklerde bir araya geldiği de anlaşılmaktadır.
- (173) Yukarıda yer verilen tespitlere göre, soruşturma konusu olayda, ruhsatlandırma cephesinde ROCHE, doktorlara olumsuz tanıtımlarda ise NOVARTİS aktif olmuştur. SGK ve TİTCK'ye doğrudan itirazda bulunan, SUT değişikliğine karşı dava açan soruşturma tarafı NOVARTİS olmakla birlikte, AİFD'nin girişimlerinde ROCHE'un da iradesi temsil edilmiştir. Dahası AİFD nezdinde soruşturma tarafları birçok toplantıya ve yazışmaya birlikte katılmış/dâhil edilmiştir. Bu tespitler karşısında, soruşturma konusu olayda ROCHE ve NOVARTİS'in paralel hareket ettiği ortadadır.
- (174) Hemen yukarıdaki değerlendirmenin ardından iki çarpıcı tespitte bulunulmuştur. Öncelikle TİTCK'nin *Altuzan*'ın KÜB/KT'sinin değiştirilmesi istemiyle başlayan süreçte, ROCHE'un ana teşebbüsünün sürece aktif olarak dâhil olduğu ve ROCHE'u TİTCK'nin istemine karşı direnmesi için yönlendirdiği anlaşılmaktadır. Buna göre, İRK ve ABAD incelemelerinde belirlenen global stratejinin Türkiye için de geçerli olduğu değerlendirilmektedir.
- (175) Öte yandan, ROCHE'da yapılan yerinde incelemede, *Lucentis*'in pazarlama stratejisiyle ilgili ticari sır niteliğinde bilgiler içeren bir belgenin bulunmuş olması da dikkat çekicidir. "*Lucentis* Değer Önerisi Kampanya Planı (*Lucentis* Value Proposition Campaign Plan)" isimli Excel dosyasında; *Lucentis*'in pazarlama politikası, nasıl bir marka algısı yaratacağı, 2019 yılının Nisan ayında başlatacağı değer önerisi kampanyasının kapsamı, kampanyanın başarı metriklerinin neler olduğu, kampanyada kimlerin hangi sıfatla görevli oldukları, bu kişilerin iletişim bilgileri, pazarlama faaliyetlerinde hedef kitlelere hangi kanallar aracılığıyla ulaşılacağı, 2019 yılının hangi dönemlerinde hangi aksiyonların alınacağı, markanın amaçları ile tüketicilere ve doktorlara vereceği mesajlar yer almaktadır. NOVARTİS tarafından satılan *Lucentis*'e ait bir kampanyaya ilişkin ticari sır niteliği taşıyabilecek detayları içeren bu Excel dosyasının ROCHE'da gerçekleştirilen yerinde incelemede elde edilmiş olması, ROCHE ve NOVARTİS arasında *Lucentis*'in satışlarının artırılmasına ilişkin bir anlaşmanın var olabileceği ihtimalini güçlendirmekte, hatta ROCHE'un Türkiye'de pazarladığı *Altuzan*'ın göz hastalıkları tedavisinde kullanımını engellemeye çalışırken bir yandan da *Lucentis*'in pazarlama kampanyasına destek veriyor olabileceği şüphesini uyandırmaktadır.
- (176) Soruşturma konusu ürünlerden biriyle ilgili böyle bir belgenin rakip ürünün tedarikçisinde bulunması, tarafların soruşturma konusunda iletişim halinde olduğunu

açıkça göstermektedir. Zira ROCHE'un bu nitelikte bir belgeyi ve bunun içerdiği bilgileri, -NOVARTİS'le doğrudan temas etmeden- bilinen ve kamuya açık kanallardan temin edemeyeceği açıktır. Bunun yanında, AİFD'nin bünyesinde/aracılığıyla gerçekleştirilen etkinliklerde, ROCHE ve NOVARTİS'in soruşturma konusu olayla ilgili olarak bir araya geldiği de tespit edilmiştir. Bu duruma, rekabet hukuku karşısında makul bir açıklama getirilmesi mümkün değildir.

- (177) Sonuç itibarıyla, NOVARTİS ve ROCHE'un uyumlu davranarak; göz içine uygulanan tedavilerde talebi *Lucentis*'e kaydırarak şekilde, *Altuzan* kullanımını idari süreçleri veya yargı süreçlerini *Altuzan*'ın endoftalmi riski ve yan etkilerini öne çıkararak yanıltıcı bilgilerle yönlendirmek suretiyle caydırmaları, anılan teşebbüslerin *Altuzan* ve *Lucentis*'in farklı olduklarına ilişkin gerçeği yansıtmayan bir farklılık algısı oluşturmaya çalışmaları ve bu kapsamda doktorlara *Altuzan* hakkında olumsuz tanıtım yapmalarının 4054 sayılı Kanun'un 4. maddesi anlamında bir ihlal teşkil ettiği değerlendirilmiştir.

1.4.2. 4054 sayılı Kanun'un 5. Maddesi Kapsamında Değerlendirme

- (178) Yatay işbirliği niteliğinde olan teşebbüsler arası anlaşmalar, teşebbüs birliği kararları ve uyumlu eylemlerin, 4054 sayılı Kanun'un 4. maddesi ve 5. maddesi çerçevesinde değerlendirilmesinde dikkate alınacak ilkeleri belirleyen Yatay İşbirliği Anlaşmaları Kılavuzu'na (Yatay Kılavuz) göre, mevcut ya da potansiyel rakipler arasında yapılan bir anlaşma söz konusu ise, işbirliği "yatay" bir niteliğe sahiptir. Türkiye pazarında NOVARTİS tarafından satışı gerçekleştirilen *Lucentis* ile ROCHE tarafından satışı gerçekleştirilen *Altuzan*'ın göz içine uygulanan anti-VEGF moleküller pazarında, akademik çalışmalar, göz doktorları ile ilgili kamu kurum ve kuruluşlarının görüşleri ve dünya uygulamaları doğrultusunda birbirlerine ikame oldukları değerlendirildiğinden, anılan teşebbüslerin ilgili ürün pazarında mevcut rakipler konumunda oldukları ve bu nedenle aralarındaki işbirliği anlaşmasının yatay nitelik taşıdığı anlaşılmaktadır.
- (179) Yatay Kılavuz'da da belirtildiği üzere, Kanun'un 4. ve 5. maddeleri çerçevesinde yapılan değerlendirme iki aşamadan oluşmaktadır. İlk aşama, teşebbüsler arası anlaşmanın 4. madde kapsamında, rekabeti bozucu bir amacının veya rekabeti kısıtlamaya dönük fiili ya da potansiyel bir etkisinin bulunup bulunmadığının değerlendirilmesidir. Anlaşmanın 4. madde kapsamında rekabeti kısıtlayıcı olduğunun tespit edilmesi halinde ikinci aşamaya geçilmekte ve bu aşamada anlaşma sonucunda ortaya çıkacak rekabetçi faydalar ve rekabeti kısıtlayıcı etkiler dikkate alınarak 5. madde çerçevesinde muafiyet değerlendirilmesi yapılmaktadır.
- (180) ROCHE ve NOVARTİS'in aralarındaki yatay işbirliği anlaşmasının 4. madde kapsamında olduğu ve rekabeti bozucu amacının ve etkisinin olduğuna ilişkin değerlendirmelere yukarıda yer verilmiştir. Muafiyetin Genel Esaslarına İlişkin Kılavuz'da (Muafiyet Kılavuzu) da belirtildiği üzere, gerek hukuken gerek iktisadi olarak doğası gereği rekabeti aşırı ölçüde sınırlandıran ve rekabet üzerindeki olumsuz etkilerini bertaraf edecek nitelikte ekonomik faydalar yaratmaları pek de mümkün görünmeyen anlaşmalar muafiyet koşullarını da sağlayamamış olacaktır. Rakipler arasında yapılan fiyat tespiti, bölge ve müşteri paylaşımı gibi sınırlamalar bu kısıtlamalardandır. ROCHE ve NOVARTİS arasındaki anlaşmanın göz içine uygulanan anti-VEGF moleküller pazarında *Lucentis*'i öne çıkaracak şekilde ortak hareket etmelerinin, taraflar arasındaki rekabeti aşırı ölçüde sınırlandırdığı değerlendirilmektedir.
- (181) Kaldı ki, 4054 sayılı Kanun'un 4. maddesi kapsamında olan bir anlaşma, ancak ve ancak aynı Kanun'un 5. maddesindeki koşulların tümünün sağlanması halinde 4.

maddenin uygulanmasından muaf tutulabilmektedir. Kanun'un 5. maddesinin birinci fıkrasında muafiyet koşulları şu şekilde sayılmıştır:

- “(a) Malların üretim veya dağıtımı ile hizmetlerin sunulmasında yeni gelişme ve iyileşmelerin ya da ekonomik veya teknik gelişmenin sağlanması,*
- (b) Tüketicinin bundan yarar sağlaması,*
- (c) İlgili piyasanın önemli bir bölümünde rekabetin ortadan kalkmaması,*
- (d) Rekabetin (a) ve (b) bentlerindeki amaçların elde edilmesi için zorunlu olandan daha fazla sınırlandırılmaması.”*

(182) İlaç sektöründe ilacı kullanan hasta, ilacı reçete edenin doktor, ilaç için ödeme yapanın çoğunlukla devlet olduğu ve 28.12.2018 tarihli SUT değişikliğine kadar ilk basamak tedavide *Altuzan*'ın zorunlu olarak kullanılması gerekmediğinden, iktisadi anlamda fiyata duyarsız olan doktorların daha uygun fiyatlı olan *Altuzan*'ı kullanmalarının tarafların ortak çabası ile caydırıldığı ve bu suretle sağlık sisteminin önemli bir maliyet artışına katlanmak durumunda kaldığı göz önünde bulundurulduğunda; anılan teşebbüslerin eylemleri neticesinde, göz içine uygulanan anti-VEGF moleküller pazarında 4054 sayılı Kanun'un 5. maddesinin (a) bendi kapsamında herhangi bir gelişme ya da iyileşmeden söz edilemezken, bilakis aynı maddenin (b) bendi kapsamında talep tarafında genel tabiriyle “tüketiciler” nezdinde telafisi mümkün olmayan zararların doğduğu görülmektedir. Sayılan nedenlerle, ROCHE ve NOVARTIS'in 4054 sayılı Kanun'un 5. maddesi kapsamında muafiyetten yararlanamayacakları değerlendirilmiştir.

I.4.3. Savunmaların Değerlendirilmesi

I.4.3.1. ROCHE'un Savunmaları ve Değerlendirme

Genel Savunmalar

- **GENENTECH'in, Bevacizumab etkin maddesinin keşfedilmesini ve geliştirilmesini sağlayan Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF) araştırma programı kapsamında, bu molekülün göz hastalıkları (ocular diseases) tedavisinde kullanılmasının bazı sorunlara yol açtığını tespit ettiği, bu durumun onkoloji alanında Bevacizumab'a ilişkin geliştirme faaliyetlerine paralel olarak, oftalmoloji alanı için özel olarak geliştirilen, spesifik bir anti-VEGF olan Ranibizumab'ın ortaya çıkmasını sağladığı,**
- **Ranibizumab'ı geliştirmek için iki milyar ABD Doları değerinde yatırım yapıldığı, Bevacizumab'ın oftalmolojik kullanım için uygun olması halinde GENENTECH'in Ranibizumab'ı geliştirmek için çalışma yapmayacağı, iki ürünün tamamen farklı iki molekülle sonuçlanan ve paralel olarak yürütülen farklı araştırma ve geliştirme süreçleri ile üretildiği, söz konusu aşamaların *Lucentis*'in herhangi bir şekilde *Avastin*'in bir klonu veya cüz-ü olmadığını açıkça gösterdiği, *Avastin*'in geliştirme ve lisanslama işlemlerinin *Lucentis*'ten yıllar önce tamamlandığı, iki ürün arasında ilk ruhsat alanın *Avastin* olduğu,**
- ***Avastin*'in ruhsatında yer alan onaylı endikasyonların onkoloji alanı ile sınırlı olduğu, herhangi bir oftalmik endikasyon içermediği, *Avastin*'in pazara girişi ertesinde onkoloji tedavisi gören ve aynı zamanda YBMD rahatsızlığı olan hastaların *Avastin* kullanımı sonucu her iki rahatsızlığın da iyileşme göstermesi ve YBMD tedavisinde kullanılan ruhsatlı bir ilaç bulunmaması üzerine *Avastin*'in oftalmik alanda yaygın endikasyon dışı kullanıldığı,**

Avastin'in bu tür endikasyon dışı kullanımının Lucentis'in ruhsatlandırılması sonrası önemli regülasyon tartışmalarına yol açtığı

savunmaları yapılmıştır.

(183) *Avastin* ve *Lucentis*'in birbirlerinden farklılıkları bulunmakla birlikte (molekül, molekül ağırlığı gibi) söz konusu farklılıkların bahse konu ilaçların aynı ilgili ürün pazarında bulunmasına engel teşkil etmediği değerlendirilmektedir. İlgili ürün pazarı tespit edilirken ise etkin maddelerin göz hastalıkları tedavisi bakımından birbirleri ile eşdeğer olup olmadıklarına ilişkin bilimsel çalışmalar ve otorite kararları incelenmiş ve talep yönlü ikame ilişkisini belirleyebilmek bakımından göz doktorlarından edinilen bilgiler değerlendirilmiştir. Sonuç olarak; *Avastin* ile *Lucentis*'in birbirine ikame olarak kullanılabileceği yönünde bir kanaate varılmıştır. Bevacizumab'ın, Ranibizumab ve Aflibercept'ten etkinlik bakımından istatistiki olarak anlamlı düzeyde farklılaşmadığını ve bunların yan etkiler bakımından da benzer olduğunu gösteren çok sayıda bilimsel çalışma bulunmaktadır. Konuya ilişkin ayrıntılı açıklamalara "İlgili Ürün Pazarı" bölümünde yer verilmiştir.

- **Avrupa Komisyonu veya Avrupa Birliği'nde (AB) yer alan Almanya, İngiltere, Belçika, Hollanda, İsveç ve İspanya gibi köklü rekabet politikalarına sahip ülkeleri de içeren 26 AB ülkesi rekabet otoritelerinin Roche Grubu ve/veya ilgili ülkelerde faaliyet gösteren ilgili Roche iştiraki veya Novartis Grubu ve/veya ilgili ülkedeki faaliyet gösteren Novartis iştiraki hakkında benzer iddialarda bulunmadığı,**
- **İRK soruşturmasının İtalya'da cari pazar koşullarına ve Roche AG ile Novartis AG'nin İtalya'daki iştiraklerinin davranışlarına özgü olmasının, İRK'nın *Avastin* ve *Lucentis* arasındaki rekabete ilişkin İtalya'ya özgü bir dizi sorunu birlikte yürütmek için söz konusu iştiraklerin koordinasyon içinde olduğu iddiası ile açıkça ortaya koyulduğu,**
- **İRK'nın İtalya'nın bu kendine has durumuna ilişkin kararının birçok bölümünde, özellikle de *Avastin*'in özel kliniklerce son derece yaygın kullanımına atfen İtalya'nın AB içerisinde özel bir hal sergilediği değerlendirmesinde bulunduğu, bu nedenle İRK kararının emsal olup olmayacağının değerlendirilmesi gerektiği, İRK tarafından ilgili kararın alınmasına yol açan eylem ve işlemlerin ülkemizde gerçekleşmemiş olması sebebiyle İtalya'da ortaya konulan iddiaların bir benzerinin ROCHE aleyhine Türkiye'de ileri sürülmesinin mümkün olmadığı**

savunmaları yapılmıştır.

- (184) Başka ülkelerde Roche AG ve Novartis AG hakkında benzer iddialarda bulunulmaması Rekabet Kurumunun Türkiye için geçerli bir iddiayı incelemesine herhangi bir engel teşkil etmemektedir. Rekabet Kurumu değerlendirmelerini Türkiye pazarı için geçerli olacak şekilde yapmaktadır.
- (185) İRK kararı ise Türkiye dahil bazı ülkelerde, soruşturma konusu teşebbüslerin aynı global stratejiyi yürütmekte olduğu tespiti bakımından dikkate alınmıştır. İhlalin mevcudiyeti tek başına bu karar esas alınarak tespit edilmemiştir. Söz konusu karar ayrıca, Türkiye'de yürütülen soruşturmaya benzer konuda verilmiş bir otorite kararı olması sebebiyle diğer ülke otoritelerinin (Birleşik Krallık, Fransa, İspanya) verdiği kararlarla birlikte ilgili ürün pazarı bölümünde özetle yer almaktadır. Ancak ilgili ürün pazarının tespiti de sadece İRK otoritesi kararına dayandırılmamıştır. Dosya kapsamında yapılan değerlendirmeler ROCHE ve NOVARTIS'in, uyumlu davranarak

göz içine tedavilerde rakip ürünlerden *Lucentis* kullanımını teşvik etmesini ve *Altuzan* tercihini caydırması, bunun için de idari/yargı süreçlerini yanıltıcı bilgilerle yönlendirmesi/yönlendirmeye çalışması ve doktorlara *Altuzan* hakkında olumsuz tanıtım yapması üzerine yapılmış, soruşturma taraflarının Türkiye’de de İtalya’da incelenen olay örneğine uygun davrandığı sonucuna ulaşılmıştır. Konuya ilişkin ayrıntılı bilgiye değerlendirme bölümünde yer verilmiştir.

İtalya Soruşturması ile Türkiye Soruşturması Arasında Farklılık Bulunduğuna İlişkin Savunmalar

- İRK’nin iddialarının özellikle Novartis Grubu içerisindeki bir iletişime ve Roche İtalya ve Novartis İtalya çalışanları arasında yapılan bazı e-posta yazışmalarına dayandığı,
- İRK tarafından rekabeti sınırlayıcı işbirliği stratejisinin *Avastin* ve *Lucentis*’in oftalmik alanda denk ürün statüsünde olduğu sonucuna varan bağımsız bilimsel çalışmaları minimize etme ve *Avastin*’in intravitreal kullanımının güvenliğine ilişkin kamuoyunda endişe yaratacak nitelikte haberler üretmek ve yayma davranışları vasıtasıyla fiilen hayata geçirildiğinin öne sürüldüğü,
- Türkiye’de *Altuzan*’ın endikasyon dışı kullanımının diğer ülkelere nazaran emsali olmadığı, EDİL Kılavuzlarının genel esasları altında özel olarak “Onaylı endikasyon ve standart doz dâhilinde ilaçla tedavisi mümkün olan hastalıklar için endikasyon dışı ilaç kullanımına izin verilmeyecektir. Ancak belirgin olarak farmakoekonomik avantaj tanıyan tedavi seçeneklerinde hasta ve hekimin talebi değerlendirilir.” hükmüne yer verilmiş olmasına karşın *Altuzan*’ın kullanımına kesintisiz bir surette izin verildiği,
- EDİL Kılavuzları ve eklerinde yer alan EDİL göz ile ilişkili hastalıklara ilişkin olarak 2007 yılından bu yana *Altuzan* kullanımını, *Lucentis* gibi bu alanda ruhsatlı endikasyonu bulunan başka ilaçlar olmasına rağmen, farmaekonomik avantaj tanıyan tedavi seçeneği olarak sınıflandırdığı ve ürünün kullanımına izin verdiği,
- ROCHE’un, bugüne kadar *Altuzan*’ın EDİL’e dâhil edilmesi veya bu listede yer alması veya ilişkili olduğu endikasyonların kapsamı hakkında TİTCK ile herhangi bir temasının olmadığı, zira eldeki bilgi ve belgelerin bu yöndeki bir temasın varlığını göstermediği, ROCHE’un bu hususta NOVARTİS ile de hiçbir temasının olmadığı,
- ROCHE’un, EDİL ve EDİL Kılavuzlarına karşı herhangi bir yasal yola da başvurmadiğı, bu hususların İtalya Soruşturması ile Türkiye koşullarını keskin bir şekilde ayırdığı,
- *Altuzan*’ın Türkiye’de endikasyon dışı kullanımının tarihsel gelişiminin ve ROCHE’un bu süreçteki yaklaşımının (i) ROCHE’un tek başına veya NOVARTİS ile işbirliği içinde *Altuzan*’ın endikasyon dışı kullanımını sınırlandırma veya sona erdirmeye yönünde herhangi bir girişiminin olmadığı, (ii) Türkiye’de *Altuzan*’ın endikasyon dışı kullanımı bakımından hem düzenleyici yapı hem de firma davranışları yönünden soruşturma konusu iddialara mesnet İtalya’daki durumdan oldukça farklı olduğu

savunmaları yapılmıştır.

(186) Yukarıda ilgili savunmaya verilen cevapta da belirtildiği üzere dosya konusu soruşturmada İtalya örneği tek dayanak olarak kabul edilmemiştir. Dosya kapsamında

yapılan değerlendirmeler ROCHE ve NOVARTİS'in, uyumlu davranarak göz içine tedavilerde rakip ürünlerden *Lucentis* kullanımını teşvik etmesini ve *Altuzan* tercihini caydırması, bunun için de idari/yargı süreçlerini yanıltıcı bilgilerle yönlendirmesi/yönlendirmeye çalışması ve doktorlara *Altuzan* hakkında olumsuz tanıtım yapması üzerine yapılmış, soruşturma taraflarının Türkiye'de de İtalya'da incelenen olay örneğine uygun davrandığı sonucuna ulaşılmıştır. Konuya ilişkin ayrıntılı bilgiye değerlendirme bölümünde yer verilmiştir.

- (187) Yapılan değerlendirmelerde ROCHE'un, SUT değişikliğine karşı ilgili kamu kurumlarına itiraz etmediği ve yargı yoluna gitmediği açıkça ifade edilmiş, resmi itirazlar cephesinde ROCHE'un, NOVARTİS'e nazaran göreceli olarak daha pasif konumda kaldığı tespit edilmiştir. Ancak ROCHE'un üyesi olduğu ve yönetim kurulunda bir üye ile temsil edildiği, dolayısıyla ROCHE'un da iradesini temsil eden ve çıkarlarını koruması beklenen AİFD, SUT değişikliğine karşı itiraz/dava yoluna gitmiştir. Dolayısıyla idare ve yargı nezdinde yapılan başvurulara, soruşturma taraflarının ikisinin de iradesinin yansıdığı anlaşılmaktadır. AİFD'den edinilen bilgilere göre, SUT değişikliğine yapılan itirazlardan önce dernek bünyesi/organizasyonu dâhilinde toplantılar ve yazışmalar yapılmış olup bu etkinliklere ROCHE ve NOVARTİS de katılmıştır. AİFD'nin süreçle ilgili bilgilendirmeleri ROCHE ve NOVARTİS yöneticilerine de iletilmiştir. Bu çerçevede, itiraz/dava sürecinde soruşturma tarafları, yalnızca AİFD tarafından temsil edilmemiş, aynı zamanda AİFD bünyesinde veya aracılığıyla gerçekleştirilen etkinliklerde de bir araya gelmiştir. Bu kapsamda soruşturma konusu olayda, ruhsatlandırma cephesinde ROCHE, doktorlara tanıtımlarda ise NOVARTİS aktif olmuştur. SGK ve TİTCK'ye doğrudan itirazda bulunan, SUT değişikliğine karşı dava açan soruşturma tarafı NOVARTİS olmakla birlikte, AİFD'nin girişimlerinde ROCHE'un da iradesi temsil edilmiştir. Dahası AİFD nezdinde soruşturma tarafları birçok toplantıya ve yazışmaya birlikte katılmış/dâhil edilmiştir. Bu tespitler karşısında, soruşturma konusu olayda ROCHE ve NOVARTİS'in birbirinden bağımsız hareket ettiğini söylemek mümkün değildir.
- (188) Yine Roche'da yapılan yerinde incelemede, *Lucentis*'in pazarlama stratejisiyle ilgili ticari sır niteliğinde bilgiler içeren bir belgenin bulunmuş olması da tarafların inceleme konusunda iletişim halinde olduğunu açıkça göstermektedir.

Soruşturma Bildiriminde Yer Alan İddialara Yönelik Savunmalar

- ROCHE'un oftalmoloji alanında bir faaliyeti ve bu alanda herhangi bir insan kaynağı veya bütçesinin bulunmadığı, ROCHE'un hastalara karşı maruz kalabileceği hukuki sorumluluklarını önemli ölçüde artıracak değişiklikler ve 2018'in sonunda SUT'taki değişiklikler dışında tarihsel olarak *Altuzan/Lucentis* ile ilgili herhangi bir tartışmada aktif bir yaklaşım sergilemediği, düzenleyici kurumlar nezdinde yaşanan gelişmeleri sadece TİTCK'ye iletmekle sınırlı bir vazife gördüğü,
- ROCHE'un en tepe kadro yöneticilerinin gerek endikasyon dışı kullanım gerek bu husus ile ilişkili hukuki mülahazalara taraf olunmaması hususunda net bir talimatının veya yaklaşımının bulunmadığı,
- ROCHE'un oftalmoloji ürünlerine yönelik hiçbir ilgisinin olmadığı esasen ayrıca ROCHE'un *Avastin*, *CD20* ve *Akciğer & Deri Ticari İlgörü Analisti (.....)*'in bahsi geçen e-postaya cevaben *Lucentis* ile endikasyonu çakışan bir ürünün (*Eylea*) ismini hatırlamadığını ifade etmesi ve ilgili takımı *Eylea*'nın 2014'ten beri pazarda olduğu hususunda bilgilendirmesi yazışmalarının Roche'un tepe kadrosunun bile oftalmik pazar hakkında hiçbir fikri olmadığını gösterdiği,

dolayısıyla ROCHE ve NOVARTİS arasında *Altuzan* ve *Lucentis* arasında oftalmik pazarda rekabeti sınırlayıcı bir ilişkinin bulunduğu iddialarının tamamen dayanaksız olduğunu gösterdiği

savunmalarda ifade edilmiştir.

- (189) Yularıda yer verilen değerlendirmelerde ROCHE'un, SUT değişikliğine karşı ilgili kamu kurumlarına itiraz etmediği ve yargı yoluna gitmediği açıkça ifade edilmiş, resmi itirazlar cephesinde ROCHE'un, NOVARTİS'e nazaran göreceli olarak daha pasif konumda kaldığı tespit edilmiştir. Konuya ilişkin ayrıntılı açıklamalara yukarıdaki savunma içerisinde yer verilmiştir.
- (190) TİTCK'nin *Altuzan*'ın KÜB/KT'sının değiştirilmesi istemiyle başlayan süreçte, ROCHE'un ana teşebbüsünün sürece aktif olarak dâhil olduğu ve ROCHE'u TİTCK'nin istemine karşı direnmesi için yönlendirdiği anlaşılmaktadır. Buna göre, İRK ve ABAD incelemelerinde belirlenen global stratejinin Türkiye için de geçerli olduğu değerlendirilmektedir. Öte yandan, ROCHE'ta yapılan yerinde incelemede, *Lucentis*'in pazarlama stratejisiyle ilgili ticari sır niteliğinde bilgiler içeren bir belge bulunmuştur. Soruşturma konusu ürünlerden biriyle ilgili böyle bir belgenin rakip ürünün tedarikçisinde bulunması, tarafların inceleme konusunda iletişim halinde olduğunu açıkça göstermektedir. Bunun yanında, AİFD'nin bünyesinde/ AİFD aracılığıyla gerçekleştirilen etkinliklerde, ROCHE ve NOVARTİS'in soruşturma konusu olayla ilgili olarak bir araya geldiği de tespit edilmiştir. Bu duruma, rekabet hukuku karşısında makul bir açıklama getirilmesi mümkün değildir.
- **2014 tarihli KÜB değişikliğinin, ROCHE'un TİTCK tarafından EMA nezdinde yapılan değişikliklere paralel olarak KÜB'e yansıtılan ve geçerliliğini sürdüren ibarenin ROCHE tarafından KÜB'den çıkarılması talebine ilişkin TİTCK'ye yapılan itirazların ve 28.12.2018 tarihinde SGK'nin *Altuzan*'ın geri ödemesine dair SUT'ta yaptığı değişiklik sonucu ROCHE'un değişikliğin iptaline ilişkin girişimlerde bulunduğu iddiasının "ROCHE'un portföyündeki *Altuzan* isimli ürününün oftalmik amaçla kullanım alanlarını daraltmaya yönelik davranışlar sergilediği şeklinde yorumlanamayacağı,**
 - **19.01.2005 tarih, 25705 sayılı Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği m.8/n'ye göre bir ürüne ruhsat almak isteyen kişinin sunması gereken belgeler arasında, ürüne ait ve başvuru sahibince güncel olduğu taahhüt edilen KÜB, kullanma talimatı ve ambalaj örneklerinin olması gerektiği,**
 - **Maddenin devamında "Bu maddede yer alan bilgilerden güncellenenlerin Bakanlığa bildirilmesi zorunludur. " ibaresinin yer aldığı, aynı yönetmeliğin m.24/c maddesine göre ürünün doğru ve güvenli kullanımını sağlamak için gerektiği durumlarda kısa ürün bilgilerinin ve kullanma talimatının güncelleştirilmesinin ruhsat sahibinin bakanlığa karşı sorumluluğu olduğu,**
 - **Belirtilen ilgili mevzuat doğrultusunda, orijinal ürüne ait KÜB ve kullanma talimatlarının yurt dışındaki güncel dokümanlar doğrultusunda gerekli güncellemelerinin takip edilerek yapılması gerektiği, bunun TİTCK tarafından zorunlu tutulduğu,**
 - **Güncel dokümanlar doğrultusunda gerekli güncellemelerin yapılmasının ilaç sektöründe son derece olağan bir durum olduğu, TİTCK'nin ROCHE'tan diğer ülkelerde kabul edilen endikasyonlar, EMA veya FDA'da onaylanan KÜB'ün muhteviyatı hakkında bilgi talep ettiği çok sayıda yazışmanın bulunduğu,**

- Bahsi geçen yükümlülükler çerçevesinde 29.12.2011 tarihinde Roche'un TİTCK'ye, *Altuzan*'ın KÜB'ünün 30.05.2014 tarihinde değişmesi ile sonuçlanan başvurusunu sunduğu, Roche'un yasal yükümlülüklerine uymasının ROCHE aleyhine yorumlanmaması ve rekabet hukuku çerçevesinde eleştiri konusu olmaması gerektiği,
- Yasal zorunluluk nedeniyle yapılan söz konusu başvuruların kanuna aykırı olamayacağı, ROCHE'un TİTCK'yi bilgilendirmesinin tek taraflı bir işlem olduğu, böyle bir işlemin işbirliği iddialarına dayanak olamayacağı

savunmalarda belirtilmiştir.

- (191) Ürünün orijinal prospektüsündeki ifade, "*Altuzan* intravitreal kullanım için formüle edilmemiştir." şeklinde olmasına rağmen ROCHE 2011 yılında TİTCK'ye, *Altuzan*'ın KÜB ve KT'sine "*Altuzan* intravitreal kullanım için uygun değildir." ibaresinin eklenmesi için başvuruda bulunmuştur. Daha sonraki süreçte ise ancak TİTCK'nin bu durumda *Altuzan*'ın 100 mg ve 400 mg formlarının ruhsatlarının askıya alınabileceğini bildirmesi üzerine, 2019 yılında TİTCK'nin ilgili ifadenin düzeltilmesine yönelik talebi yerine gelebilmiştir. Bahse konu farklı çevirinin *Avastin/Altuzan* hakkında yanlış bilgi yayma stratejisinin bir parçası olduğu değerlendirilmektedir. KÜB/KT'de bulunan bu ifade ve bunu desteklemek üzere yapılan diğer açıklamalar, hem doktorlara yapılan olumsuz tanıtımlarda hem de idari ve yargı mercileri nezdindeki itirazlara/davalara dayanak olarak kullanılmıştır. Bu kapsamda yasal zorunluluk nedeniyle yapılan başvuru değil, ROCHE ve NOVARTİS'in, uyumlu davranarak göz içine tedavilerde rakip ürünlerden *Lucentis* kullanımını teşvik etmesi ve *Altuzan* tercihini caydırması, bunun için de idari süreçleri yanıltıcı bilgilerle yönlendirmesi, 4054 sayılı Kanun'un 4. maddesi kapsamında ihlal olarak nitelendirilmektedir.
- ROCHE'un, 28.12.2018 tarihli SUT'ta yapılan ve *Altuzan*'ın çeşitli oftalmik koşullar için kullanılmasına öncelik veren değişikliğin geri alınması için girişimlerde bulunduğu iddiasına ilişkin herhangi bir belgenin bulunmadığı,
 - Konuya ilişkin yürütülen ve AİFD çatısı altında gerçekleştirilen yazışmalara sadece ROCHE'un taraf olmadığı, BAYER, NOVARTİS, ALLERGAN, AİFD komite üyeleri ve AİFD kurum dışı avukatlarının da olduğu, bu yazışmaların, AİFD'nin sektör temsilcisi olarak sektörü ilgilendiren bir husus olarak konuyu yürütmesi, değişikliklerin önemli ölçüde eleştiren TOD gibi meslek kuruluşları tarafından desteklenmesi sebebiyle ihlal niteliğinde olmayacağı,
 - Bu yazışmaların ihlal olması halinde, AİFD, TOD ve diğer şirketlere karşı da iddialarda bulunması gerektiği, diğer yandan ROCHE'un AİFD yazışmalarının SGK tarafından reddi üzerine SUT'taki değişikliğe karşı herhangi bir hukuki yola başvurmadiğı

belirtilmiştir.

- (192) Yukarıda yer verilen değerlendirmelerde SUT değişikliğine karşı ilgili kamu kurumlarına itiraz etmediği ve yargı yoluna gitmediği açıkça ifade edilmiş, resmi itirazlar cephesinde ROCHE'un, NOVARTİS'e nazaran göreceli olarak daha pasif konumda kaldığı tespit edilmiştir. Ancak ROCHE'un üyesi olduğu ve yönetim kurulunda bir üye ile temsil edildiği, dolayısıyla ROCHE'un da iradesini temsil eden ve çıkarlarını koruması beklenen AİFD, SUT değişikliğine karşı itiraz/dava yoluna gitmiştir. Dolayısıyla idare ve yargı nezdinde yapılan başvurulara, soruşturma taraflarının ikisinin de iradesinin yansıdığı anlaşılmaktadır. AİFD'den edinilen bilgilere göre, SUT değişikliğine yapılan itirazlardan önce dernek bünyesi/organizasyonu dâhilinde toplantılar ve yazışmalar

yapılmış olup bu etkinliklere ROCHE ve NOVARTİS de katılmıştır. AİFD'nin süreçle ilgili bilgilendirmeleri ROCHE ve NOVARTİS yöneticilerine de iletilmiştir. Bu çerçevede, itiraz/dava sürecinde soruşturma tarafları, yalnızca AİFD tarafından temsil edilmemiş, aynı zamanda AİFD bünyesinde veya aracılığıyla gerçekleştirilen etkinliklerde de bir araya gelmiştir. Bu kapsamda soruşturma konusu olayda, ruhsatlandırma cephesinde ROCHE, doktorlara tanıtımlarda ise NOVARTİS aktif olmuştur. SGK ve TİTCK'ye doğrudan itirazda bulunan, SUT değişikliğine karşı dava açan soruşturma tarafı NOVARTİS olmakla birlikte, AİFD'nin girişimlerinde ROCHE'un da iradesi temsil edilmiştir. Dahası AİFD nezdinde soruşturma tarafları birçok toplantıya ve yazışmaya birlikte katılmış/dâhil edilmiştir. Bu tespitler karşısında, ROCHE ve NOVARTİS'in birbirinden bağımsız hareket ettiğini söylemek mümkün değildir.

(193) Yine ROCHE'ta yapılan yerinde incelemede, *Lucentis*'in pazarlama stratejisiyle ilgili ticari sır niteliğinde bilgiler içeren bir belgenin bulunmuş olması da tarafların inceleme konusunda iletişim halinde olduğunu açıkça göstermektedir.

- **Novartis AG'nin 2001-2007 yılları arasında, ilişkili tüm oy hakları ile birlikte elde etmiş olduğu %(.....) hisseye Roche AG'nin bir diğer hissedar olduğu, ancak şirketin %(.....) oranındaki sermayesinin oy hakkına haiz olmayan hisselerden oluştuğu, dolayısıyla Novartis AG'nin Roche AG bünyesinde sahip olduğu hisselerin, Roche AG'nin oy hakkına sahip toplam hisseleri arasında %(.....) bir kısmı temsil ettiği ve Roche AG üzerinde herhangi bir kontrol hakkına sahip olmadığı,**
- **Söz konusu hisselerin karşılıklı menfaat doğurduğuna ilişkin delilin var olmadığı, azınlık paylarının elde bulundurulmasının yaygın olduğu ve bunun rekabeti engelleyici etkileri hakkında somut bir kanıt bulunmadığı takdirde şirketler arasındaki bu hissedarlığın gelecekte de devam etmesi önünde bir engel bulunmadığı,**
- **Novartis AG'nin Roche AG'deki hissedarlığının iki şirketin menfaat birlikteliği içinde olmasına yarayan bir araç olması halinde bu durumun AB Rekabet Hukuku'nda çok ağır bir iddia teşkil edeceği, bu durumda hem İRK'nin hem de Avrupa Komisyonunun bu yapısal soruna müdahale etmesinin beklenebileceği, zira yapısal bir sorunun rekabeti sınırlayıcı anlaşmaya yol açması halinde bir davranışsal çözüm yolunun kabul edilmesinin yeterli olmayacağının açık olduğu, ancak İRK, AB Komisyonu, ya da 27 AB üye ülkesinin bu hissedarlık ilişkisini sorgulamadığı**

belirtilmiştir.

(194) GENENTECH, ABD dışında, Bevacizumab içeren *Avastin*'in (*Altuzan*) pazarlama ve satış hakkını ROCHE'a, Ranibizumab içeren *Lucentis*'in aynı haklarını ise NOVARTİS'e devretmiştir. GENENTECH ile NOVARTİS arasında imzalanan Lisans Anlaşması'na göre, NOVARTİS, (.....) GENENTECH'e ve dolaylı olarak ROCHE'a ödemektedir. Bu kapsamda soruşturma tarafları arasındaki hukuki ve ticari ilişkilerin, Türkiye beşeri ilaç piyasasına da yansımış olan global stratejinin iktisadi temellerini oluşturduğu ifade edilebilecektir. Zira ROCHE, kendi ürününün rakibi olan ve üstelik çok daha yüksek fiyatlı olan *Lucentis*'in satışlarından ciddi düzeyde gelir elde etmektedir. Bu durumun, ROCHE'un aynı tedavi alanlarında yaygın olarak tercih edilen *Altuzan*'ın satış potansiyelini aktif olarak değerlendirmesi güdüsünü azaltacağı/belki de yok edeceği açıktır. Üstelik *Altuzan* yerine çok daha yüksek fiyatlı ürün olan *Lucentis* kullanımının yaygınlaşmasının, ilgili pazarda toplam satışları artacağı da ortadadır.

Diğer Açıklamalar

Kartel savının Türkiye’de tarafların rakip olduğu savına dayandığı, SUT değişikliğiyle kurulan zorunlu ikame ilişkisi ile ürünlerin rakip olmaları arasında ilgi bulunmadığı, görüşüne başvurulmuş 14 hastanenin ağırlıklı olarak göz içine tedavilerde *Altuzan*’ı hiç kullanmadığını veya nadiren kullandığını bildirmesine ve TOD yanıtının da bu yönde olmasına karşın, raporda *Altuzan*’ın diğer ülkelerde kullanıldığına bakılarak ilgili ürünlerin aynı pazarda olarak kabul edildiği savunması yapılmıştır.

- (195) Taraflar SUT değişikliğinin yürürlüğe girdiği 2019 yılında rakip haline gelmemişlerdir. İktisadi anlamda rekabet, iki ürünün birbirine ikame olarak kullanılabilmesini ifade etmektedir. Dolayısıyla iki ürünün birbirine rakip olup olmadığı kamu düzenlemeleri ile değil; talep ikamesi başta olmak üzere, arz ikamesi ve potansiyel rekabetin değerlendirilmesiyle belirlenmektedir. Özellikle talep ikamesi bakımından ele alındığında gerek küresel pazarlarda *Avastin*’in, gerekse Türkiye’de *Altuzan*’ın ilgili tedavilerde sıklıkla endikasyon dışı kullanıldığı görülmektedir.
- (196) Yukarıda da belirtildiği üzere soruşturma kapsamında bilgisine başvurulmuş özel hastanelerin SUT değişikliğinden önce de *Altuzan*’ı ilgili tedavilerde ciddi miktarlarda kullandığı tespit edilmiştir. Örneğin, soruşturma süresince bilgisine başvurulmuş özel hastanelerde SUT değişikliği öncesi *Altuzan* kullanım oranları %60 ile %90 arasında değişiklik göstermektedir.
- (197) ROCHE tarafından lehe olduğu değerlendirilen kamu hastanelerinin yanıtlarında ise, etkinlik ve güvenlik bakımından *Altuzan* ile diğer anti-VEGF ajanları arasında anlamlı farklılık bulunmadığı, söz konusu ilaçların hastalıkların aşamaları veya çeşitlerine bağlı olarak kullanım şekilleri ve uygulama dozları değişiklik göstermezken uygulama sıklığının değişkenlik gösterebildiği gibi hususlar dile getirilmiştir. Bu çerçevede, tarafın itirazına katılmak mümkün olmamıştır.

“İlgili Pazar” kısmında akademik çalışmalara bunlar araştırılıp okunmadan atıfta bulunduğu, AB Komisyonu görüşünü yansıtmayan bir çalışmanın Komisyon Raporu olarak sunulduğu, tarafgir atıf yapıldığı ve bu atıfların gerçek dışı lanse edildiği, kaynak gösterilmeden alıntılar yapıldığı, İRK kararına dair yapılan özetlerde üçüncü kişilerin yayınlarına ve bu kimselerin subjektif değerlendirmelerine dayanıldığı ve bu değerlendirmeler ile Soruşturma Raporu’nda İRK kararında atıf yapılan paragraf numaralarının dahi aynı olduğu savunması yapılmıştır.

- (198) Soruşturma Raporu’nun 131-138. paragraflarında atıf yapılan “Avrupa Birliğinde İlaç Ürünlerinin Endikasyon Dışı Kullanımına İlişkin Çalışma (*Study on the Off-Label Use of Medicinal Products in the European Union*)”; Avrupa Komisyonunun (Komisyon) resmi internet sitesi olan www.ec.europa.eu adresinde 2017 yılının Şubat ayında yayımlanmıştır. Komisyon, uzmanlık gerektiren alanlarda uzman kişilere çeşitli çalışmalar yaptırmakta ve raporlar hazırlatmaktadır. Anılan çalışmanın ikinci sayfasında çalışmada bahsi geçen görüşlerin Komisyon’un bilgi ve görüşlerini yansıtmayabileceği şerhi bulunmakla birlikte, bu durum çalışmanın Komisyon’un sitesinde yayımlandığı gerçeğini değiştirmemektedir. Ek olarak, yine Komisyon’un resmi sitesinde görülebileceği üzere, anılan çalışmanın kurumsal yazarı (*corporate author*), Avrupa Komisyonu bünyesindeki Gıda ve Sağlık Güvenliği Genel

Müdürlüğüdür. (Directorate-General for Health and Food Safety)⁷⁵ Ayrıca, Soruşturma Raporu'nda anılan çalışmanın bireysel yazarları (personal authors) olan Marjolein Weda, Joëlle Hoeber Marcia, Vervloet Carolina, Moltó Puigmarti, Nikky Damen, Sascha Marchange, Joris Langedijk, John Lisman ve Liset van Dijk'in görüşlerine değil, araştırmaları neticesinde elde ettikleri çeşitli ülke uygulamalarına ilişkin somut bilgilere atıf yapılmıştır. Dolayısıyla anılan çalışmanın Komisyon'un görüşlerini yansıtır yansıtmadığı hususu bu noktada önem arz etmemektedir. Ek olarak teşebbüsün savunmasında anılan çalışmada yer verilen somut bilgilere somut bir itirazda bulunulmadığı, yalnızca çalışmanın Komisyon'un bilgi ve görüşlerini yansıtmadığı noktasına odaklanıldığı görülmektedir.

- (199) Teşebbüsün savunmasında Soruşturma Raporu'nun 135. paragrafında tarafgir atıf yapıldığı ve bu atıfların gerçek dışı lanse edildiği iddia edilmektedir; anılan paragraf aşağıdaki gibidir:

“Bu nedenle, Lucentis’in bedelinin sağlık sisteminde geri ödenip ödenmeyeceği uzun süre tartışma konusu olmuştur. Roche AG, Avastin’in endikasyon dışı kullanımı durumunda ortaya çıkabilecek güvenlik risklerine vurgu yaparak endikasyon dışı kullanımını engellemeye çalışmış⁷⁶, fakat Lucentis ve Avastin’in etkinliğini doğrudan kıyaslamamıştır.”

- (200) Anılan paragrafta bir dipnotla bilginin edinildiği kaynağa atıf yapılmıştır. Anılan bilgiye Avrupa Birliğinde İlaç Ürünlerinin Endikasyon Dışı Kullanımına ilişkin Çalışma (Study on the Off-Label Use of Medicinal Products in the European Union) adlı çalışmada da yer verilmiştir. Soruşturma kapsamında dosya konusunu ayrıntılı incelemenin ve konuya ilişkin derlenen bilgi ve belgelere kaynak göstererek atıf yapmanın; teşebbüs tarafından iddia edildiği üzere tarafgir ve vahim olduğunu kabul etmek mümkün değildir.

- (201) Kaynak gösterilmeden alıntılar yapıldığı iddiasının ise 142. paragrafa ilişkin olduğu anlaşılmaktadır. Soruşturma Raporu'nun 142. paragrafı aşağıdaki gibidir:

“İRK’nın ilgili ürün pazarı tanımında talep yönlü ikame ilişkisinin esas alınması kimi çevrelerce eleştirilmiştir⁷⁷. Eleştirilerin dayanak noktası, İtalya’daki göz hastalıkları tedavisindeki Avastin talebinin doğrudan doktorların bir tercihi olmadığı, doktorlar tarafından Avastin’in ekonomik nedenlerle endikasyon dışı kullanıldığı ve bu durumun AB mevzuatına aykırı olduğudur. AB mevzuatına göre, bir ilacın endikasyon dışı kullanılabileceği durumlar⁷⁸ çok sınırlı olmakla birlikte, ilaç şirketlerinin bir ilacın endikasyon dışı kullanımını teşvik etmesi de açık bir şekilde yasaktır⁷⁹. Ancak ilgili mevzuat, tarafların Avastin’in risklerine ilişkin endişeleri artıracak şekilde doktorlar, kamu kurumları ve kamuoyu nezdinde yanlış bilgi yaymak suretiyle talebi Lucentis’e kaydırdıkları gerçeğini savunulabilir kılmamaktadır.”

⁷⁵ <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/ecf85518-d376-11e9-b4bf-01aa75ed71a1>, Erişim Tarihi: 11.09.2020.

⁷⁶ Health Canada Endorsed Important Safety Information on Avastin (Bevacizumab). Retrieved on March 2016 from <http://www.healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2008/14494a-eng.php>.

⁷⁷ Killick J ve Pascal B (2015), Pharmaceutical Sector: Can Non-Authorised Products be Included in the Relevant Market for the Assessment of Alleged Anticompetitive Conduct? A Short Analysis of the Recent Italian Avastin-Lucentis Decision.

⁷⁸ Onaylanmış klinik çalışmalarda veya Direktif 2001/83 ya da Regulation 726/2004 belirtilen istisnai durumlarda bir ilaç endikasyon dışı kullanılabilir.

⁷⁹ Directive 2001/83 of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to the medicinal products for human use, OJ (2001) L 311/67, Arts 86 and 87.

- (202) Anılan paragrafta iki dipnot aracılığıyla ilgili kaynaklara atıf yapılmış, bir dipnot ise Soruşturma Raporu metninde yer verilmesine gerek olmayan bir hususu açıklamak için kullanılmıştır.
- (203) İRK kararına dair yapılan özetlerde üçüncü kişilerin yayınlarına ve bu kimselerin sübjektif değerlendirmelerine dayanıldığı iddiası da yersizdir. İddia makamınca sübjektif görüşleri olduğu öne sürülen üçüncü kişilerin kimler oldukları anlaşılamamakla birlikte, özünde akademik bir nitelik taşıması gerekmeyen Soruşturma Raporu'nda, konunun teknik boyutlarından ötürü akademik çalışmaların çeşitliliği ve kalitesi ile akademik atıf ilkelerine azami özen gösterildiği değerlendirilmektedir.

Soruşturma Raporu'nun mesleki indeksinde yatay/uyumlu eylem/kartel olarak tasnif edilen iddiaların raporun 180. paragrafında bu kez anlaşma olarak belirtildiği, kartel iddiasına karşın Kartellerin Ortaya Çıkarılması Amacıyla Aktif İşbirliği Yapılmasına Dair Yönetmelik'in 3. maddesinde yapılan kartel tanımının hiçbir unsurunun gösterilemediği, raporun ROCHE ve NOVARTİS arasında ortak iradenin varlığını, teması veya iletişimi ortaya koyan tek bir delil içermediği, ihlalin başlangıç noktasını oluşturduğu belirtilen 29.12.2011 tarihli KÜB değişikliği başvurusunun ROCHE'un tek taraflı işlemi olduğu ve NOVARTİS ile hiçbir ilgisinin olmadığı, yine TİTCK'nin 05.11.2018 tarihli KÜB değişikliği istemiyle başlayan süreç bakımından da tarafların temasının gösterilmediği savunması yapılmıştır.

- (204) Soruşturma Raporu'nun 178. paragrafında, Yatay Kılavuz'daki açıklamalara atıf yapılmaktadır. Kılavuz'un üçüncü dipnotunda belirtildiği üzere, Kılavuz'da "anlaşma" kavramı teşebbüs birliği kararlarını ve uyumlu eylemleri de kapsayacak şekilde kullanılmaktadır. Soruşturma Raporu'nun 180. paragrafında geçen anlaşma ifadesi bu doğrultuda kullanılmıştır. Öte yandan dosya kapsamında yürütülen soruşturmanın konusunun taraflar arasındaki uyumlu eylem olduğu bir kez daha belirtilmelidir.
- (205) 4054 sayılı Kanun'un 4 ve 6. maddelerinde yasaklanmış davranışlarda bulunanlara, aynı Kanun'un 16. maddesi gereğince verilecek idari para cezasının tespitine ilişkin usul ve esasları düzenlemek amacıyla "Rekabeti Sınırlayıcı Anlaşma, Uyumlu Eylem ve Kararlar ile Hâkim Durumun Kötüye Kullanılması Halinde Verilecek Para Cezalarına İlişkin Yönetmelik" (Ceza Yönetmeliği) çıkarılmıştır. Ceza Yönetmeliği'nin 5. maddesine göre temel para cezasının belirlenmesi, ardından 6. ve 7. maddelere göre ağırlaştırıcı ve hafifletirici unsurların dikkate alınması öngörülmüştür.
- (206) Temel para cezasının belirlenmesi için, öncelikle ihlalin kartel olarak nitelendirilip nitelendirilmeyeceği değerlendirilmelidir. Ceza Yönetmeliği'nin 3(ç) maddesinde, kartel, *"Fiyat tespiti, müşterilerin, sağlayıcıların, bölgelerin ya da ticaret kanallarının paylaşılması, arz miktarının kısıtlanması veya kotalar konması, ihalelerde danışıklı hareket konularında, rakipler arasında gerçekleşen, rekabeti sınırlayıcı anlaşma ve/veya uyumlu eylemler"* şeklinde tanımlanmıştır.
- (207) Anılan bu ihlal ile soruşturmaya taraf olan teşebbüsler; çeşitli kamu kurum ve kuruluşları, doktorlar ve teşebbüs birliklerine *Altuzan* kullanımı hakkındaki endişeleri artırmak üzere yanlış bilgi yaymak suretiyle ortak hareket ederek göz içine uygulanan anti-VEGF moleküller" pazarındaki talebi *Lucentis*'e kaydırmayı amaçlamışlardır. Bu yönüyle ele alındığında, tedavilerinde göz içine uygulanan anti-VEGF moleküllere ihtiyaç duyan hastalara *Lucentis*'in satılmasının tarafların ortak çıkarlarına hizmet edeceği anlaşılmaktadır. Öte yandan hastalara *Lucentis*'e kıyasla çok daha uygun fiyatlı olan *Altuzan*'ın reçete edilmesinin ise tarafların ortak çıkarına hizmet etmediği ve bu nedenle tarafların ortak iradesiyle *Altuzan* satışlarının baskılanmaya ve *Altuzan*'ın

göz içine uygulanan anti-VEGF molekül olarak kullanılmasının caydırılmaya çalışıldığı anlaşılmaktadır. Diğer bir deyişle, göz içine uygulanan anti-VEGF molekül pazarı, tarafların ortak iradesi ile yine tarafların ortak çıkarına olacak şekilde NOVARTİS'e bırakılmaktadır. Bu şekilde *Altuzan*'ın yalnızca onkoloji tedavilerinde kullanılması ve *Lucentis*'in pazarına girmemesi sağlanmaya çalışılmaktadır.

- (208) Göz içine uygulanan anti-VEGF moleküllere olan talebin daha yüksek fiyatlı *Lucentis* ile karşılanması için taraflarca yapılan bu pazar paylaşımı, bir yandan tedavilerde iyileşme ya da etkinlik artışı sağlamadan kamu harcamalarını artırırken, bir yandan da *Altuzan*'ın riskleri hakkında endişelenen doktorların hastalarını mevcut durumda katılım payından muaf olan *Altuzan* yerine, katılım payının hastanın karşılaması suretiyle temin edilen *Lucentis* almaya yönlendirmesi neticesinde nihai tüketici konumunda olan hastalar bakımından da zarar doğurmaktadır.
- (209) Bu çerçevede, soruşturma konusu davranışın bir mal piyasasının paylaşımı örneğine uygun olduğu, bu yönüyle rekabeti kısıtladığı, ayrıca göz içine uygulanan anti-VEGF moleküllere olan talebin *Lucentis*'e kaydırılmaya çalışılması nedeniyle özünde bu molekülün alıcıları niteliğinde olan müşterilerin de *Lucentis*'e aktarıldığı, talebi yaratan kamu kurum ve kuruluşları ile doktorların *Altuzan* hakkında yanlış bilgilendirilmesi suretiyle göz içine uygulanan anti-VEGF molekül pazarının ve dolaylı olarak bu pazardaki müşterilerin paylaşıldığı, bu suretle tüketiciler ile kamunun tercih olanaklarının azaltıldığı ve maddi zarara uğratıldığı, dolayısıyla anılan eylemlerin Ceza Yönetmeliği'nin 3. maddesinin (ç) bendindeki kartel tanımı ile uyumlu olduğu ve 4054 sayılı Kanun'un 5. maddesi kapsamında muafiyetten yararlanamayacağı değerlendirilmektedir.

Soruşturma Raporu'nun ROCHE'ü, *Altuzan*'a ek endikasyon onayı almamakla ve göz için kullanılacak daha küçük formda bir ürün için ruhsat almamakla, ayrıca hiç faal olmak istemediği, satış ve pazarlamasında çalışanı dahi olmadığı bir ticari alanda milyonlarca dolar yatırım yapmamakla suçladığı, oysa sonuç kısmında *Altuzan* için oftalmik alanda ruhsatlandırmak için başvurmama iddiasına yer verilmediği savunması yapılmıştır.

- (210) Savunmada belirtilen itiraz gerçeği yansıtmamaktadır. Soruşturma Raporu'nda, ROCHE cephesinde değerlendirilen irade, *Altuzan*'ın yeni endikasyon almamasından ziyade, kanser tedavileri dışında bir alandaki satış potansiyelinin değerlendirilmemiş olmasıdır. Bilimsel çalışmalar *Altuzan* ile diğer anti-VEGF ajanları arasında anlamlı bir farklılık bulunmadığını göstermesi, dünyada ve Türkiye'de ilgili tedavilerde kullanımı en eski ilacın *Altuzan*/Avastin olması, halen birçok ülkede *Altuzan*/Avastin'in bu alanda ciddi seviyelerde tercih edilmesi, Türkiye'de önce *Altuzan*'ın EDİL'e bu tedaviler bakımından eklenmesi ve hala bu listede bulunması, 28.12.2018 tarihli SUT değişikliği ve akabindeki KÜB değişikliği sonrasında bu potansiyelin iyice belirgin hale gelmesi hususları göz önüne alındığında, ROCHE'un oftalmoloji alanındaki talebi karşılamakta isteksiz oluşu, hatta söylem ve tasarruflarıyla buna karşı duruş içinde olması anlaşılır bulunmamıştır. Ayrıca, söz konusu potansiyelin ticarileştirilmesi için, *Altuzan* için ek endikasyon alınması da şart değildir. Zira uzunca bir süredir, *Altuzan*'ın ilgili tedavilerde kullanımı mümkündür. Soruşturma safhasında görüşüne başvurulmuş özel hastaneler, ilgili tedavilerde SUT değişikliğinden önce de *Altuzan*'ı ciddi düzeylerde tercih ettiğini beyan etmiştir.
- (211) Soruşturma Raporu'nda böyle bir potansiyeli ticari olarak değerlendirme noktasında olan bir ilaç firmasından beklenebilecek davranışlar arasında göz içine uygulamalar için de endikasyon alınması ve ürünün buna uygun tek kullanımlık formunun geliştirilmesi

sayılmıştır. Kamu kurumlarının iradesi diğer ürünlerle benzer etkili ve bu ürünlere göre düşük maliyetli olan *Altuzan*'ın kullanımını teşvik etmek yönünde iken, ilgili süreçlerin normalde olandan daha hızlı ve sorunsuz bir şekilde yürüyeceğini öngörmek güç değildir. Ancak geline nokta itibarıyla, ROCHE'un yeni bir ticari alana girmesine ve milyonlarca dolar yatırım yapılmasına gerek olmaksızın dahi, *Altuzan*'ın göz hastalıkları tedavilerinde kullanımı mümkündür.

Yapılan değerlendirmelerde çok kez atıfta bulunulan İRK kararının incelenmediği, ihlalin süresiyle ilgili yapılan açıklamalardan yürütülen dosya ile İRK incelemesi arasında paralellik kurulduğunun anlaşıldığı ve fakat bu bağlantının ortaya koyulmadığı, İRK soruşturmasının 2007 yılından itibaren EDİL'de kesintisiz olarak bulunan *Avastin*'in 2012 yılında geri ödeme listesinden çıkarılması üzerine İtalyan Oftalmoloji Derneği ve Özel Klinikler Derneği'nin başvuruları üzerine başlatıldığı, soruşturma raporunda ise Türkiye'de *Altuzan*'ın 2007 yılından bu yana EDİL'de ve dolayısıyla geri ödeme kapsamında bulunmasının önemsenmediği, İRK'nin İtalya'ya özgü durumlardan bahsettiği, örneğin *Lucentis*'in tüm AB ülkelerinde AMD tedavisi bakımından pazar payı %78 iken İtalya'da %43 olduğunu belirttiği, ayrıca İtalya'da *Avastin/Altuzan*'ın küçük boylarda yeniden paketlenildiği ve gözde kullanım için hazır hale getirildiği, dolayısıyla doktorlar cephesinde ürünü bölüştürme riskinin ve bundan kaynaklanabilecek endişelerin bulunmadığı, Türkiye'de ise böyle bir uygulamanın söz konusu olmadığı, İtalya'ya özgü koşulların değerlendirildiği kararın global bir stratejiye işaret etmediği, İRK kararında taraflar arası teması gösteren onlarca yazışma bulunduğu, bu karara atfen değinilen unsurların (Genel Müdürler arasında yazışmalar, taraflar arasında işbirliğini gösteren belgeler gibi) soruşturma dosyasında bulunmadığı savunması yapılmıştır.

- (212) Dosya kapsamında yapılan değerlendirmeler Türkiye pazarı için geçerli olacak şekilde yapılmıştır. İhlalin mevcudiyeti tek başına bu karar esas alınarak tespit edilmemiştir. Bu kapsamda İRK kararı, Türkiye'de yürütülen soruşturmaya benzer konuda verilmiş bir otorite kararı olması sebebiyle diğer ülke otoritelerinin (Birleşik Krallık, Fransa, İspanya) verdiği kararlarla birlikte yer almıştır. Yine İRK kararında yer alan diğer tespitler de doğrudan Türkiye'ye uygulanabilir sayılmamış, bunun için de Türkiye'ye özgü unsurlar etraflıca incelenmiştir.
- (213) Ayrıca, Fransız Rekabet Otoritesi de 09.09.2020 tarihinde resmi internet sitesinde yaptığı basın duyurusu ile NOVARTİS, ROCHE ve GENENTECH'e oftalmoloji alanında *Avastin*'in aleyhine olacak şekilde *Lucentis* satışlarını sürdürmek üzere birlikte hâkim durumlarını kötüye kullandıkları gerekçesiyle toplam 444 milyon Avro idari para cezası verildiğini duyurmuştur.⁸⁰
- (214) Bu kapsamda taraflar arasında işbirliğini gösteren herhangi bir belge bulunmadığı iddia edilmesine karşılık dosya kapsamında çok sayıda belge yer almaktadır. Örneğin; ROCHE'ta yapılan yerinde incelemede, *Lucentis*'in pazarlama stratejisiyle ilgili ticari sır niteliğinde bilgiler içeren belge bulunmuştur. Soruşturma konusu ürünlerden biriyle ilgili böyle bir belgenin rakip ürünün tedarikçisinde bulunması, tarafların soruşturma konusunda iletişim halinde olduğunu açıkça göstermektedir. Zira ROCHE'un bu nitelikte bir belgeyi ve bunun içerdiği bilgileri bilinen ve kamuya açık kanallardan temin edemeyeceği açıktır. Bunun yanında, AİFD'nin bünyesinde/aracılığıyla gerçekleştirilen etkinliklerde, ROCHE ve NOVARTİS'in soruşturma konusu olayla ilgili olarak bir araya

⁸⁰ <https://www.autoritedelaconurrence.fr/en/press-release/treatment-amd-autorite-fines-3-laboratories-abusive-practices> , Erişim Tarihi: 15.09.2020.

geldiği de tespit edilmiştir. Bu duruma, rekabet hukuku karşısında makul bir açıklama getirilmesi mümkün değildir. Yine Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Göz Hastalıkları Kliniğinde Ranibizumab intravitreal enjeksiyonu sonrasında endoftalmi gelişen bir hasta tazminat talepli dava açmıştır. Söz konusu mahkeme kararına konu olay, göz içine anti-VEGF ajanlarının uygulanmasının her zaman belirli düzeylerde risk içerdiğini ve bunun yalnızca *Altuzan* için geçerli olmadığını, örneğin Ranibizumab kullanımında da olumsuz sonuçlar ortaya çıkabildiğini göstermektedir. Ne var ki, soruşturma tarafları, ilgili teşebbüsler ve dernekler tarafından, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesindeki endoftalmi vakasına sıklıkla gönderme yapılmışken, Van'da Ranibizumab enjeksiyonu sonrasında gelişen ve kalıcı görme kaybıyla sonuçlanan vakadan hiç söz edilmemesinin doktorlara, kamu kurumlarına ve kamuoyuna yanıltıcı bilgi yayma stratejisinin bir uzantısı olduğu değerlendirilmektedir. Soruşturma konusu olayda, ruhsatlandırma cephesinde ROCHE, doktorlara olumsuz tanıtımlarda ise NOVARTİS aktif olmuştur. SGK ve TİTCK'ye doğrudan itirazda bulunan, SUT değişikliğine karşı dava açan soruşturma tarafı NOVARTİS olmakla birlikte, AİFD'nin girişimlerinde ROCHE'un da iradesi temsil edilmiştir. Dahası AİFD nezdinde soruşturma tarafları birçok toplantıya ve yazışmaya birlikte katılmış/dahil edilmiştir. Bu tespitler karşısında, soruşturma konusu olayda ROCHE ve NOVARTİS'in paralel hareket ettiği ortadadır. Konuyla ilgili ayrıntılı açıklamalara ve belgelere yukarıda yer verilmiş olmakla birlikte soruşturma kapsamında Türkiye'ye özgü durumların incelendiği açıktır.

ROCHE'un ana teşebbüsünün de sürece aktif olarak dahil olduğunun ve ROCHE'u TİTCK'nin istemine karşı direnmesi için yönlendirdiğinin, buna göre İRK ve Avrupa Birliği Adalat Divanı (ABAD) incelemelerinde belirlenen global stratejinin Türkiye içinde geçerli olduğunun değerlendirildiği, ancak TİTCK'nin ilgili yazışmalarında ilaç firmalarının yanıtlarına EMA KÜB'ünün eklenmesini istediği ve TİTCK'nin 05.11.2018 tarihli yazısı ile başlayan süreçte ROCHE'un ana teşebbüsünden görüş almasının doğal olduğu, raporda ROCHE ile ana teşebbüsü arasında Türkiye'de *Altuzan*'ın oftalmik kullanımı ve bunun *Lucentis* satışlarına etkisi hakkında tek bir yazışmanın bulunmadığı savunması yapılmıştır.

- (215) Yukarıda yer verilen ve soruşturma kapsamında yapılan yerinde incelemelerde elde edilen belgelerde, ROCHE'un global merkezi tarafından TİTCK talebine itiraz edilmesinin istendiği açıkça görülmektedir. ROCHE tarafından Kuruma gönderilen 27.03.2020 tarih ve 3021 sayılı cevabi yazıda ROCHE'un Sağlık Bakanlığı ile *Altuzan*'ın intravitreal kullanımına ilişkin yapılan yaptığı yazışmalara yer verilmiştir. Anılan yazışmalarda da ROCHE'un global merkezinden Türkiye merkezine gönderilen, deklarasyon mektubuna değinilmiştir. Bu mektup içerisinde *Altuzan*'ın ürün bilgilerinden "*Altuzan intravitreal kullanım için uygun değildir.*" ifadesinin kaldırılmaması gerektiği" vurgusunun yapıldığı görülmektedir.
- (216) Dosya kapsamında önemli olarak değerlendirilen ROCHE'un ana teşebbüsüyle (global merkezle) KÜB değişikliğiyle ilgili olarak temas halinde olması değildir. Ancak ilgili yazışmalar, ROCHE'un TİTCK istemlerine karşı itiraz etmesinin ana teşebbüsünün iradesi doğrultusunda kararlaştırıldığını göstermektedir. Dolayısıyla Türkiye'de rekabeti sınırlayıcı etki doğurduğu ve 4054 sayılı Kanun'un 4. maddesi kapsamında olduğu değerlendirilen uyumlu eylemin KÜB değişikliği ayağındaki iradenin Türkiye'nin üzerinde global seviyede belirlendiğinin dosya kapsamında yapılan tespitler arasında yer bulması kaçınılmaz olmuştur.

ROCHE'un bilgisi dâhilinde olmayan NOVARTİS tanıtım faaliyetleri nedeniyle ROCHE'a sorumluluk atfedilemeyeceği, oftalmoloji alanında tanıtım yapması mevzuata göre mümkün olmayan ROCHE'un bu konuda doktorlarla temasını

gösteren bir delil varsa bunun gösterilmesi gerektiği, raporda NOVARTİS tanıtımlarının ROCHE ile birlikte kararlaştırıldığını ve yapıldığını ortaya koyan bir delil gösterilemediği ve bu tanıtımların hangisinin, hangi içeriğinin ve hangi nedenle yanıltıcı olduğunun açıklanmadığı, soru sorulan 14 hastanenin ROCHE'un *Altuzan*'ın kullanımını caydıran herhangi bir etkinlik organize etmediği yanıtı verdiği savunması.

- (217) Dosya kapsamında yapılan değerlendirmelerde ruhsatlandırma cephesinde ROCHE'un, doktorlara olumsuz tanıtımlarda ise NOVARTİS'in aktif olduğu belirtilmiştir. SGK ve TİTCK'ye doğrudan itirazda bulunan, SUT değişikliğine karşı dava açan soruşturma tarafının NOVARTİS olduğu, AİFD'nin girişimlerinde ROCHE'un da iradesi temsil edildiği belirtilmiştir. Yine AİFD nezdinde soruşturma taraflarının birçok toplantıya ve yazışmaya birlikte katıldığı belirtilmiştir. Bu tespitlerin hepsi birlikte değerlendirildiğinde soruşturma konusu olayda ROCHE ve NOVARTİS'in paralel hareket ettiği tespit edilmiştir. Sonuç olarak ROCHE'a doktorlara olumsuz tanıtım yapması sebebiyle değil, NOVARTİS ile paralel hareket etmesi sebebiyle ihlal isnadında bulunulmuştur.
- (218) ROCHE, *Altuzan*'ın intravitreal kullanım için uygun olmadığı ibaresinin eklenmesi de dâhil olmak üzere KÜB/KT değişikliği için TİTCK'ye ilk başvuruyu 29.12.2011 tarihinde yapmıştır. Dosya kapsamında ihlalin bu gelişme ile başladığı değerlendirilmiştir. Bu sürece dair ROCHE'dan temin edilen bilgi ve belgeler dosyada mevcuttur. *Altuzan*'ın göz içine tedaviler için uygun olmadığı yönündeki tüm yazışmalarda ve tanıtım faaliyetlerinde, KÜB/KT'deki bu ibare esaslı bir çıkış noktası olmuştur. Ayrıca TOD'un AİFD'ye bildirdiği 26.01.2019 tarihli görüşte, altı çizilerek *Altuzan*'ın prospektüsündeki bu ifadeye dikkat çekilmiş ve bu şekilde endikasyon dışında ilaç olmanın ötesinde göz içine kullanımda potansiyel risklerin vurgulandığı belirtilmiştir. Ayrıca (.....)'nin yanıtında, prospektüsünde ürünün göz içine kullanılabileceğine ilişkin bir ibare bulunmamasına dayanarak *Altuzan* kullanımının tıbbi uygulama hatasına neden olabileceğinin ilaç pazarlamacıları tarafından doktorlara ima edildiği belirtilmiştir. Bu bağlamda *Altuzan*'ın KÜB'ünde intravitreal kullanım için uygun olmadığına dair ibarenin, anılan Hastane tarafından işaret edilen olumsuz tanıtımlara güçlü bir destek teşkil ettiği söylenebilecektir.

Dosya kapsamında yapılan değerlendirmelerde 28.12.2018 tarihli SUT değişikliği sayesinde ilgili harcamalarda %22.4 düşüş sağlandığının belirtildiği ancak bu durumda ROCHE ile olan rabitanın anlaşamadığı, zira SUT değişikliğinin münhasıran SGK yetki alanında bulunduğu, *Altuzan* kullanımının zorunlu tutulmasının harcamaları düşüreceğinin açık olduğu, dolayısıyla SGK'nin daha önce düzenleme yapmayarak tasarruf edememesinin ROCHE'un işlemleriyle hiçbir ilgisinin bulunmadığı savunması.

- (219) 4054 sayılı Kanun'un 4. maddesi kapsamında olan bir anlaşma, ancak ve ancak aynı Kanun'un 5. maddesindeki koşulların tümünün sağlanması halinde 4. maddenin uygulanmasından muaf tutulabilmektedir. Yukarıda değinildiği üzere, ilaç sektöründe ilacı kullanan hasta, ilacı reçete edenin doktor, ilaç için ödeme yapan çoğunlukla devlettir. Bu çerçevede iktisadi anlamda fiyata duyarsız olan doktorların daha uygun fiyatlı olan *Altuzan*'ı kullanmaları, tarafların ortak irade ile gerçekleştirdikleri girişimler ile caydırılmıştır. Bu suretle sağlık sistemi önemli bir maliyet artışına katlanmak durumunda kalmış; anılan teşebbüslerin eylemleri neticesinde, göz içine uygulanan anti-VEGF moleküller pazarında 4054 sayılı Kanun'un 5. maddesinin (a) bendi kapsamında herhangi bir gelişme ya da iyileşmeden söz edilemezken, bilakis aynı maddenin (b) bendi kapsamında talep tarafında genel tabiriyle "tüketiciler" nezdinde

telafisi mümkün olmayan zararlar doğmuştur. 28.12.2018 tarihli SUT değişikliği ile *Altuzan*'ın birinci basamak tedavilerde kullanımının zorunlu kılınmasıyla, SGK'nin ilgili tedavilerdeki geri ödeme tutarlarında %22,4 oranında düşüş sağlanmış olması, teşebbüslerin uyumlu eylemi ile doğan tüketici zararını ortaya koymak bakımından önem arz etmektedir.

ROCHE'un bugüne kadar *Altuzan*'ın EDİL'de bulunmasına karşı tek bir başvuruda bulunmadığı, hal bu iken ROCHE'un *Altuzan* kullanımını caydırmasından söz edilemeyeceği, üstelik TİTCK'nin doktorlara gönderdiği 17.05.2013 tarihli yazısında da ruhsatlı tedavi varken endikasyon dışı ilaç kullanımının önerilmediğinin duyurulduğu, dolayısıyla *Altuzan* kullanımını bizzat TİTCK'nin caydırdığı, dosya kapsamında bu yazıya hiç değinilmediği, dolayısıyla bu yazının işlevsiz kaldığı Şubat 2019 Kılavuz değişikliğine kadar süren bir ihlal iddiasında bulunulamayacağı savunması.

- (220) Dosya kapsamında yapılan değerlendirmelerde ROCHE'un, SUT değişikliğine karşı ilgili kamu kurumlarına itiraz etmediği ve yargı yoluna gitmediği zaten belirtilmiştir. Dolayısıyla resmi itirazlar cephesinde ROCHE'un, NOVARTİS'e nazaran daha pasif konumda kaldığı anlaşılmaktadır. Ancak ROCHE'un üyesi olduğu ve yönetim kurulunda bir üye ile temsil edildiği, dolayısıyla ROCHE'un da iradesini temsil eden ve çıkarlarını koruması beklenen AİFD, SUT değişikliğine karşı itiraz/dava yoluna gitmiştir. Dolayısıyla idare ve yargı süreçleri nezdinde yapılan başvurulara, soruşturma taraflarının ikisinin de iradesinin yansıdığı tespit edilmiştir. SGK ve TİTCK'ye doğrudan itirazda bulunan, SUT değişikliğine karşı dava açan soruşturma tarafı NOVARTİS olmakla birlikte, AİFD'nin girişimlerinde ROCHE'un da iradesi temsil edilmiştir. Yine AİFD nezdinde soruşturma tarafları birçok toplantıya ve yazışmaya birlikte katılmış/dâhil edilmiştir. Bu tespitler karşısında, ROCHE ve NOVARTİS'in paralel hareket ettiği açık biçimde görülmektedir.
- (221) ROCHE 2011 yılında, *ALTUZAN*'ın KÜB ve KT'sine "*Altuzan intravitreal kullanım için uygun değildir.*" ibaresinin eklenmesi için başvuruda bulunmuştur. *Altuzan*'ın KÜB ve KT'sinin bu şekilde değiştirilmesi sonrasında, 2018 yılında TİTCK ilgili ibarenin kaldırılması istemiş ve ROCHE uzun süre bu isteme direnmiştir. TİTCK'nin bu durumda *Altuzan*'ın 100 mg ve 400 mg formlarının ruhsatlarının askıya alınabileceğini bildirmesi üzerine, TİTCK'nin istemi 2019 yılında yerine getirilmiştir. Bu kapsamda *Altuzan* kullanımını bizzat TİTCK'nin caydırdığı ifade edilemeyecektir.

Roche Grubu'nun, Novartis Grubu ile arasındaki lisans anlaşmasının ve bu anlaşma çerçevesinde royalti almasının son derece doğal olduğu, bunun sektörde binlerce örneğinin bulunduğu, ROCHE'un oftalmik alana girmemesinin ticari tercihlerden kaynaklandığı ve bu lisans ilişkisinden kaynaklanmadığı savunması.

- (222) Beşeri ilaç piyasasında, Roche Grubu'nda bulunan GENENTECH ile NOVARTİS arasındaki lisans anlaşmalarının çok sayıda örneğinin olduğu bilinmektedir. Lisans anlaşmalarının diğer bazı unsurların yokluğunda tek başına rekabeti sınırlayıcı sayılamayacağı da malumdur. Dosya kapsamında da bu yönde bir değerlendirme yapılmamıştır. Ancak ROCHE ve NOVARTİS, kendilerinin de vurguladığı gibi bağımsız teşebbüslerdir. Bağımsız teşebbüsler arasında çıkar birlikteliği yaratabilecek her türlü ilişki belirli koşullar altında rekabet hukukunun konusunu oluşturabilecektir.
- (223) Soruşturma tarafları arasında lisanslama ilişkisi bulunmaktadır. Şöyle ki GENENTECH, ABD dışında, *Bevacizumab* içeren *Avastin*'in (*Altuzan*) pazarlama ve satış hakkını ROCHE'a, *Ranibizumab* içeren *Lucentis*'in aynı haklarını ise NOVARTİS'e devretmiştir.

GENENTECH ile NOVARTİS arasında imzalanan lisans anlaşmasına göre, NOVARTİS, (.....) GENENTECH'e ve dolaylı olarak ROCHE'a ödemektedir. ROCHE, kendi ürününün rakibi olan ve üstelik çok daha yüksek fiyatlı olan *Lucentis*'in satışlarından ciddi düzeyde gelir elde etmektedir. Bu durumun, ROCHE'un aynı tedavi alanlarında yaygın olarak tercih edilen *Altuzan*'ın satış potansiyelini aktif olarak değerlendirmesi güdüsünü azaltacağı/belki de yok edeceği açıktır. Üstelik *Altuzan* yerine çok daha yüksek fiyatlı ürün olan *Lucentis* kullanımının yaygınlaşması ile, ilgili pazarda toplam satış tutarlarının artacağı da ortadadır.

- (224) Bu kapsamda soruşturma tarafları arasındaki hukuki ve ticari ilişkilerin soruşturma konusundan bağımsız ele alınması mümkün değildir.

Dosya kapsamında yapılan değerlendirmede taraflar arasında teması gösterdiği belirtilen ve birçok kısımda atıfta bulunulan belgenin, NOVARTİS'e ait olmadığı ve Roche Grubunun bir iç yazışması olduğu, 2019 tarihli bu belgenin ABD'de *Lucentis* satışlarını gerçekleştiren ve Roche Grubu şirketi olan GENENTECH yetkilileri tarafından Amerika pazarına ilişkin olarak kaleme alındığı, bu belgenin isim benzerliğinden dolayı Türkiye'ye ve (.....)'a hatalı olarak geldiği savunması yapılmıştır.

- (225) Yukarıda da belirtildiği üzere, ROCHE'da bulunan "*Lucentis* Değer Önerisi Kampanya Planı (*Lucentis Value Proposition Campaign Plan*)" isimli Excel dosyasında; Türkiye'de NOVARTİS tarafından satışı gerçekleştirilen *Lucentis*'in pazarlama politikası, nasıl bir marka algısı yaratacağı, 2019 yılının Nisan ayında başlatacağı değer önerisi kampanyasının kapsamı, kampanyanın başarı metriklerinin neler olduğu, kampanyada kimlerin hangi sıfatla görevli oldukları, bu kişilerin iletişim bilgileri, pazarlama faaliyetlerinde hedef kitlelere hangi kanallar aracılığıyla ulaşılabileceği, 2019 yılının hangi dönemlerinde hangi aksiyonları alacağı, markanın amaçları ile tüketicilere ve doktorlara vereceği mesajlar yer almaktadır.
- (226) Pazarlama faaliyetlerinde görev alan kişiler ve bu kişilerin iletişim bilgileri haricindeki bilgiler, savunmada iddia edilenin aksine yalnızca ABD'yi değil, Türkiye'yi de ilgilendirmektedir. Aynı ilgili ürün pazarında bulundukları ve rekabet halinde oldukları tespit edilen iki ürünün aynı ekonomik bütünlükte yer almayan farklı teşebbüsler tarafından satıldığı, dolayısıyla bu iki teşebbüsün yurt dışında çeşitli bağlantıları olsa dahi, Türkiye yapılanmaları kapsamında ya da Türkiye'yi ilgilendiren ticari işlemlerde rakip konumunda olmalarından ötürü ticari sırlar konusunda hassasiyet göstermeleri gerektiği değerlendirilmektedir.
- (227) İlgili belge yerinde incelemede Türkiye'de *Altuzan* satışını gerçekleştiren ve Türkiye Ticaret Siciline kayıtlı olan Roche Müstahzarları San. AŞ yetkilisinin bilgisayarında bulunmuştur. Bu bağlamda, aynı şekilde Türkiye Ticaret Siciline kayıtlı olan Novartis Sağlık Gıda ve Tarım Ür. San. ve Tic. AŞ'nin ruhsat sahibi olduğu ve satışını gerçekleştirdiği / tarafından satışı gerçekleştirilen *Lucentis* ürününe ilişkin pazarlama stratejilerini içeren ticari sır niteliğindeki belgenin, rakip ürün satıcısı ROCHE'ta bulunması, teşebbüslerin yurt dışı bağlantılarıyla açıklanamamaktadır.

Soruşturma safhasında görüşlerine başvurulmuş üçüncü kişilerin yanıtlarına savunma hakkını kısıtlayacak şekilde yer verildiği, örneğin hastanelerin hemen hepsinin ROCHE tarafından *Altuzan* kullanımını caydırıcı herhangi bir etkinliğin düzenlenmediği yanıtını vermesine karşın buna değerlendirmede hiç yer verilmediği, dosya kapsamında yapılan değerlendirmelerde ROCHE'un AİFD aracılığıyla 23.01.2019 tarihli bir yazı göndererek TOD'dan görüş talep edildiği

bilgisinin bulunduğu, oysa AİFD'nin kendi Yönetim Kurulu kararı ile TOD'dan görüş talep ettiğini açıkladığı savunması.

- (228) Tarafın iddiasının aksine, üçüncü kişilerin yanıtları mümkün olduğunca geniş bir şekilde aktarılmıştır. Belirli konularda soruşturma taraflarıyla benzer açıklamalarda bulunan AİFD ve TOD'un yazılı açıklamalarından da bu çerçevede faydalanılmıştır. Bu anlayış doğrultusunda, "İlgili Pazar" bölümü altında, "ROCHE'un İlgili Ürün Pazarına ilişkin olarak Sunduğu Bilgi ve Görüşler" başlıklı ayrı bir kısma yer verilmiştir. Dolayısıyla dosya mevcudu belgelerin içeriklerinin, savunma hakkını kısıtlayacak şekilde yer verildiği iddiasına itibar edilmemiştir.
- (229) Dosyada bulunan bilgi ve belgeler incelenerek soruşturma konusu uyumlu eylemin doktorlara tanıtım ayağında NOVARTİS'in aktif konumda olduğu değerlendirilmiştir. Diğer bir deyişle, ROCHE'un *Altuzan* göz içine uygulamaları bakımından olumsuz tanıtımda bulunduğu yönünde bir tespitle bulunulmamıştır. Dolayısıyla hastane yanıtlarının yansıtılış şekli, ilgili tespitler bakımından ROCHE'un savunma hakkını kısıtlayıcı nitelikte değildir. Buna karşın, alıntılanan yanıtlara –soruşturma raporunun ekinde yalnızca hastane adı karartılarak ve içeriği birkaç belgedeki sınırlı kısımlar hariç- aynen yer verilmiştir. Bu sayede, ROCHE ilgili belgelerden faydalanarak itirazda bulunabilmektedir. Diğer yandan, hastane yanıtlarında, *Altuzan* kullanımıyla ilgili bazı çekinceler ifade edilmekle birlikte, bu ürünün ilgili tedavilerde etkili bir şekilde kullanılabileceği ve hatta bazı hastanelerce SUT değişikliğinden önce dahi ciddi düzeylerde tercih edilebildiği de belirtilmiştir.
- (230) Örneğin soruşturma kapsamında bilgisine başvurulmuş özel hastanelerin SUT değişikliğinden önce de *Altuzan*'ı ilgili tedavilerde ciddi miktarlarda kullandığı dosya kapsamında yapılan değerlendirmelerde belirtilmiştir. Örneğin, soruşturma süresince bilgisine başvurulmuş özel hastanelerde ve ayrıca üç kamu hastanesinde SUT değişikliği öncesi *Altuzan* kullanım oranları %60 ile %90 arasında değişiklik göstermektedir. Ayrıca kamu hastaneleri tarafından ise, etkinlik ve güvenlik bakımından *Altuzan* ile diğer anti-VEGF ajanları arasında anlamlı farklılık bulunmadığı, söz konusu ilaçların hastalıkların aşamaları veya çeşitlerine bağlı olarak kullanım şekilleri ve uygulama dozları değişiklik göstermezken uygulama sıklığının değişkenlik gösterebildiği, *Altuzan*'ın dozlara ayrılması işlemi her ne kadar ameliyathane ortamında yapılsa da her hasta için ilacın flakondan enjektöre çekilmesinin kontaminasyon riskini artırdığı, doktorların bu gibi uygulamaların ardından tıbbi uygulama hatası davalarının açılmasından endişe ettikleri, doktorların bu nedenle *Altuzan* kullanımına ilişkin çekincelerin olduğu, *Altuzan*'ın da diğer ilaçlar gibi tek hastaya uygulanabilecek steril bir enjektör içinde sunulmasının mümkün olması halinde bu tür kaygıların önüne geçilebileceği, ilaç pazarlamacılarının *Altuzan* prospektüsünde ilacın göz içinde kullanılabileceğine ilişkin bir ibare bulunmamasına dayanarak bu ilacın kullanımının tıbbi uygulama hatasına sebep olabileceğini doktorlara ima ettikleri gibi hususlara değinilmiştir.

Dosyaya giriş kapsamında çok sayıda evrakın incelenmesi talebi reddedilerek savunma hakkının kısıtlandığı, bunlardan en çarpıcı olanın NOVARTİS'in açıklamalarına erişimin reddi olduğu, ilgili Kurul kararında raporda atıf yapılan belgenin delil niteliğinde olmadığını belirttiği, bu durumda da nihai Kurul kararının bu beyana dayandırılmayacağı, ayrıca SGK tarafından gönderilen yanıtların da aklayıcı veya suçlayıcı nitelikte bulunmayarak erişime açılmadığı, savunma hakkının kullanılabilmesi bakımından raporun hangi kısımlarında erişime açılmayan evraktan faydalandığının açıklanması gerektiği savunması.

- (231) 2010/3 sayılı Dosyaya Giriş Hakkının Düzenlenmesine ve Ticari Sırların Korunmasına ilişkin Tebliğ'in (2010/3 sayılı Tebliğ) kapsamında tarafların dosyaya giriş hakkı bulunmakla birlikte bu hakkın sınırsız olduğunu ifade etmek mümkün değildir. Tarafların, dosyaya giriş hakkı kapsamında, Kurum içi yazışmalar ve başka teşebbüs, teşebbüs birliği ve kişilere ilişkin ticari sır ve diğer gizli bilgileri içerenler hariç olmak üzere, dosyaya erişim hakkı bulunmaktadır. Bu kapsamda talep eden hakkında Kurum bünyesinde kendileri ile ilgili düzenlenmiş her türlü evrak ve elde edilmiş bilgi belgeye erişim olanağı sunulmaktadır. Erişim sağlanamayacak nitelikte olan belgelerin tespiti de 2010/3 sayılı Tebliğ'de belirtildiği üzere Kurulca yapılmış ve red gerekçeleri tarafa bildirilmiştir. Dosyaya erişimin istisnası teşkil eden bilgi/belgelere erişimin reddi savunma hakkının ihlali olarak nitelendirilemeyecektir. Bu kapsamda ilgili kararın hukuka uygun olmadığı iddiasında bulunulması halinde karara karşı yargı yolu açıktır. Bahse konu Kurul kararı gereğince erişime açılmayan herhangi bir belge mevcut değildir.

1.4.3.2. NOVARTİS'in Savunmaları ve Değerlendirmeler

Soruşturma Bildiriminde Yer Verilen İddialara Yönelik Savunmalar

Taraflar arasında bulunan ve kontrol hakkı vermeyen hissedarlık ilişkisinin rekabeti kısıtlayıcı bir anlaşma olarak değerlendirilemeyeceği ifade edilmiştir.

- (232) GENENTECH, ABD dışında, Bevacizumab içeren *Avastin*'in (*Altuzan*) pazarlama ve satış hakkını ROCHE'a, Ranibizumab içeren *Lucentis*'in aynı haklarını ise NOVARTİS'e devretmiştir. GENENTECH ile NOVARTİS arasında imzalanan lisans anlaşmasına göre, NOVARTİS, (.....) GENENTECH'e ve dolaylı olarak ROCHE'a ödemektedir. Soruşturma tarafları arasındaki hukuki ve ticari ilişkilerin, Türkiye beşeri ilaç piyasasına da yansımış olan global stratejinin iktisadi temellerini oluşturduğu ifade edilebilecektir. Zira ROCHE, kendi ürününün rakibi olan ve üstelik çok daha yüksek fiyatlı olan *Lucentis*'in satışlarından ciddi düzeyde gelir elde etmektedir. Bu durumun, ROCHE'un aynı tedavi alanlarında yaygın olarak tercih edilen *Altuzan*'ın satış potansiyelini aktif olarak değerlendirmesi güdüsünü azaltacağı/belki de yok edeceği açıktır. Üstelik *Altuzan* yerine çok daha yüksek fiyatlı ürün olan *Lucentis* kullanımının yaygınlaşmasının, ilgili pazarda toplam satışları artıracığı da açıktır.

Tarafların İtalya iştiraklerindeki şirket çalışanları arasında *Lucentis* ve *Avastin* ürünleri arasında "yapay ürün farklılaşması" yaratma amacı olan iletişimin bulunduğuna yönelik iddianın doğru olmadığı, ürünlerin birbirinden farklı yapıda olduğu, İRK kararının dayanağı olan "iki ürünün aynı olduğu" varsayımının bilimle çeliştiği belirtilmiş, İtalyan Sağlık Otoritesi'nin (AIFA) de kararın yanlış olduğunu onayladığı ifade edilmiştir.

- (233) Dosya kapsamında ilgili ürün pazarı tespit edilirken etkin maddelerin göz hastalıkları tedavisi bakımından birbirleri ile ikame ilişkisi içinde olup olmadıklarına ilişkin bilimsel çalışmalar ve otorite kararları incelenmiş ve talep yönlü ikame ilişkisini belirleyebilmek bakımından göz doktorlarından edinilen bilgiler değerlendirilmiştir. Bu kapsamda; *Avastin* ile *Lucentis*'in birbirlerine ikame olarak kullanılabileceği sonucuna ulaşılmıştır. Bevacizumab'ın, Ranibizumab ve Aflibercept'ten etkinlik bakımından istatistiki olarak anlamlı düzeyde farklılaşmadığını ve bunların yan etkiler bakımından da benzer olduğunu gösteren çok sayıda bilimsel çalışma bulunmaktadır. Konuya ilişkin ayrıntılı açıklamalara "İlgili Ürün Pazarı" bölümünde yer verilmiştir.

- (234) **NOVARTİS'in YBMD tedavisinde *Avastin*'in endikasyon dışı kullanımını engellemeye çalışmasının bir kanser ilacının ruhsatlı olmayan göz**

endikasyonlarında kullanımı için geri ödeme kapsamına alması ve zorunlu ilk basamak tedavi haline getirilmesi karşısında yasal ve meşru bir durum olduğu belirtilmiştir.

- (235) NOVARTİS'in soruşturma konusuyla ilgili stratejisi, SGK ve TİTCK'ye yaptığı itirazlarda ve 28.12.2018 tarihli SUT değişikliğine karşı açtığı davalarda da kendisini göstermektedir. Bu konuda NOVARTİS'in temel dayanak noktalarından biri, *Altuzan*'ın intravitreal kullanım için uygun olmadığı yönündeki, orijinal ifadeden ayrılan yanıltıcı bilgi olmuştur. Hâlbuki bir ilacın göz içine uygulamalar için uygun olmaması ile göz içine uygulanmak üzere formüle edilmemiş olması aynı anlama gelmemektedir. Bahse konu farklı çevirinin *Avastin* hakkında yanlış bilgi yayma stratejisinin bir parçası olduğu değerlendirilmektedir. KÜB/KT'de bulunan bu ifade ve bunu desteklemek üzere yapılan diğer açıklamalar, hem doktorlara yapılan olumsuz tanıtımlarda hem de idare ve yargı mercileri nezdindeki itirazlara/davalara dayanak olarak kullanılmıştır.
- (236) Öte yandan, SGK'nin yazılı açıklamasına göre *Altuzan* hakkında yapılan olumsuz tanıtımda, bu ilacın göz içine tedavilerde kullanılmasının endoftalmiye yol açtığı savı öne çıkmaktadır. Oysa SGK'nin gönderdiği yanıtta, Bevacizumab uygulanan 15.000 hasta bakımından iddia edildiği gibi olumsuz etkilerin oluştuğuna dair herhangi bir tespitin bulunmadığı belirtilmiştir.
- (237) Bu kapsamda tarafların kanuni haklarını kullanması değil, ROCHE ve NOVARTİS'in, uyumlu davranarak göz içine tedavilerde rakip ürünlerden *Lucentis* kullanımını teşvik etmesi ve *Altuzan* tercihini caydırması, bunun için de idare/yargı süreçlerini yanıltıcı bilgilerle yönlendirmesi/yönlendirmeye çalışması ve doktorlara *Altuzan* hakkında olumsuz tanıtım yapması 4054 sayılı Kanun'un 4. maddesi kapsamında ihlal olarak nitelendirilebilmektedir.

Ticari İlişkilere Yönelik Açıklamalar

- Novartis Ophtalmics AG (Novartis Pharma AG ile birleştiği belirtilmiştir) ile GENENTECH arasında 2003 yılında Lisans ve İşbirliği Sözleşmesi (LCA) imzalandığı, LCA'nın konusunun, mevcut durumda *Lucentis* olan Ranibizumab etkin maddesinin geliştirilmesi ve ticarileştirilmesi olduğu,
- LCA çerçevesinde, Ranibizumab'ın ABD dışında geliştirilmesi ve ticarileştirilmesi konusunda GENENTECH'in NOVARTİS'e lisans hakkı verdiği, Ranibizumab'ın ABD'de geliştirilmesi ve ticarileştirilmesi konusundaki sorumluluğun GENENTECH'te kalmaya devam ettiği, ilaç sektöründe, lisans verenin yeterince deneyim veya faaliyetinin olmadığı bölgelerde veya tedavi alanlarında benzer anlaşmaların sıklıkla görüldüğü,
- LCA'ı inceleyen herhangi bir rekabet otoritesinin LCA'ye ilişkin hiçbir sorun tespit etmediği, taraflar arasındaki ticari ilişkinin LCA hükümlerine göre zorunlu ve meşru olanın ötesinde herhangi bir işbirliği veya iletişime yol açmadığı,
- NOVARTİS'in *Lucentis* satışlarından elde ettiği kazancın ROCHE'daki hissesi sonucu elde ettiği temettü gelirinden tamamen ayrı ve bağımsız olduğu

belirtilmiştir.

- (238) GENENTECH, ABD dışında, Bevacizumab içeren *Avastin*'in (*Altuzan*) pazarlama ve satış hakkını ROCHE'a, Ranibizumab içeren *Lucentis*'in aynı haklarını ise NOVARTİS'e devretmiştir. GENENTECH ile NOVARTİS arasında imzalanan lisans anlaşmasına göre, NOVARTİS, (.....) GENENTECH'e ve dolaylı olarak ROCHE'a

ödemektedir. Soruşturma tarafları arasındaki hukuki ve ticari ilişkilerin, Türkiye beşeri ilaç piyasasına da yansımış olan global stratejinin iktisadi temellerini oluşturduğu ifade edilebilecektir. Zira ROCHE, kendi ürününün rakibi olan ve üstelik çok daha yüksek fiyatlı olan *Lucentis*'in satışlarından ciddi düzeyde gelir elde etmektedir. Bu durumun, ROCHE'un aynı tedavi alanlarında yaygın olarak tercih edilen *Altuzan*'ın satış potansiyelini aktif olarak değerlendirmesi güdüsünü azaltacağı/belki de yok edeceği açıktır. Üstelik *Altuzan* yerine çok daha yüksek fiyatlı ürün olan *Lucentis* kullanımının yaygınlaşmasının, ilgili pazarda toplam satışları artıracığı da öngörülmektedir.

Soruşturmaya Konu İlaçlara Yönelik Açıklamalar

- *Avastin* ve *Lucentis*'in benzer etki mekanizmalarına sahip olduğu, ancak tamamen farklı hastalıkların tedavisi için geliştirilmiş ve bu farklı hastalıklara yönelik olarak klinik çalışmalarda ayrı ayrı test edildiği,
- *Avastin*'in, kanserli hastalarda tümör büyümesi ve metastazın önlenmesi için VEGF ekspresyonunu baskılamak üzere geliştirildiği, diğer kanser ilaçlarıyla kombinasyon halinde kullanıldığı, *Lucentis*'in ise bağımsız tedavi olarak veya lazer fotokoagülasyon gibi tedavilerle kombinasyon halinde kullanılmak üzere neovasküler YBMD, DMÖ'den kaynaklanan görme bozukluğu, retinal ven tıkanıklığına (RVT) bağlı maküler ödemden kaynaklanan görme bozukluğu ve patolojik miyopiye bağlı koroidal neovaskülerizasyondan (KNV) kaynaklanan görme bozukluğu olan hastalarda gözde yeni kan damarı oluşumunun önlenmesi için geliştirildiği,
- *Lucentis* ve *Avastin*'in, tamamen farklı moleküller olduğu; üretim, biyokimyasal özellikler, farmakoloji, imalat ve formülasyon, ambalajlama, endikasyonlar, ruhsatlandırma durumu ve klinik kanıtlar açısından farklı profillere sahip olduğu,
- *Avastin*'in molekül ağırlığından ötürü böbreklerden hızlıca atılamadığı, kan dolaşımında daha uzun süre kaldığı ve hastada VEGF varlığını daha fazla baskıladığı, VEGF'nin bu şekilde baskılanmasının daha yavaş veya yetersiz yara iyileşmesine, yeni kan damarı oluşturmada güçlüğü, hipertansiyona, arteriyal tromboembolik olaylara, kardiyomiyopatiye, hemorajiye, gastrointestinal perforasyona ve başka potansiyel yan etkilere sebep olabildiği,
- Ranibizumab'ın ise *Avastin*'in üçte biri molekül ağırlığına sahip olduğu, çok daha düşük oküler yarı ömre yüksek düzeyde retinal katman penetrasyonuna ve VEGF proteinine daha yüksek bağlanma afinitesine neden olduğu, bu özelliklerin *Lucentis*'in sistemik dolaşımdan hızla atıldığını ve kan plazmasında serbest VEGF dolaşımı üzerindeki etkisinin az olduğu anlamına geldiğini gösterdiği, sistemik maruziyetin, üç ayda bir uygulanan enjeksiyonların ardından *Lucentis*'e oranla yaklaşık 70 kat daha düşük olduğu, dolayısıyla *Lucentis*'in, göze uygulandığında hedefe yönelik aktiviteyi mümkün kıldığı,
- *Avastin*'in hiçbir zaman oftalmik kullanım için geliştirilmediği, bu nedenle ilgili endikasyon için ilgili risk-fayda analizi dikkate alınarak hiçbir zaman oftalmik kullanım onayı için gerekli olan zorlu klinik denemelere tabi tutulmadığı, bu nedenle, *Lucentis* ve *Avastin* arasında ruhsatlı endikasyonlar açısından örtüşme bulunmadığı,
- Onkolojik kullanım için tasarlanan flakonların endikasyon dışı oftalmolojik kullanımda intravitreal enjeksiyon olarak uygulanabilmesi için *Avastin*'in daha

küçük dozajlara bölünmesi gerektiği, intravitreal kullanım için flakonlara ayırıp ilaç hazırlamanın sterilliğin bozulmasına ve bakteriyel kontaminasyon riskin artmasına neden olduğu, eczanede ilaç hazırlama, yanlış veya yetersiz prosedür uygulamaları nedeniyle hata potansiyelini de beraberinde getirdiği,

- *Lucentis*'in ise oftalmik kullanım için geliştirildiği, gözdeki boşluğun sınırlı olması nedeniyle *Lucentis*'in hedefi olan VEGF'e daha sıkı bağlanması için en baştan oluşturulduğu, kontaminasyon ve oküler enfeksiyonları önlemek üzere artık tek kullanımlık koruyucu flakonlarda ve kullanıma hazır dolu enjektörlerde üretildiği, ayrıca oftalmik çözeltilere yönelik sıkı üretim standartlarını da karşıladığı,
- *Avastin*'le *Lucentis* arasındaki bu önemli moleküler ve farmakolojik farklılıkların, farklı terapötik endikasyonlar ve kullanımlara yönelik olarak farklı geliştirmelere ve ruhsatlandırma onay süreçlerine yol açtığı, endikasyonlardaki bu farklılıkların tamamen farklı bir formülasyona çevrildiği ve ürünlerin dozajlarında ve uygulama şeklinde de farklılıkların var olduğu, iki ürünün de üretiminin farklı yasal düzenlemelere tabi olduğu, bu durumun, endikasyon dışı oftalmik kullanımda, *Avastin*'in KÜB'de açıklanan ruhsatlandırılmış (onkoloji kullanımı için tasarlanmış) formunun zorunlu olarak temelden modifiye edilmesi anlamına geldiği

ifade edilmiştir.

- (239) *Avastin* ve *Lucentis*'in birbirlerinden farklılıkları bulunmakla birlikte (molekül, molekül ağırlığı gibi) söz konusu farklılıkların bahse konu ilaçların aynı ilgili ürün pazarında bulunmasına engel teşkil etmediği değerlendirilmektedir. İlgili ürün pazarı tespit edilirken ise etkin maddelerin göz hastalıkları tedavisi bakımından birbirleri ile ikame ilişkisi içinde olup olmadıklarına ilişkin bilimsel çalışmalar ve otorite kararları incelenmiş ve talep yönlü ikame ilişkisini belirleyebilmek bakımından göz doktorlarından edinilen bilgiler değerlendirilmiştir. Bu kapsamda *Avastin* ile *Lucentis*'in ikame ilişkisi içinde oldukları ve birbirlerinin yerine kullanılabilecekleri sonucuna ulaşılmıştır. Bevacizumab'ın, Ranibizumab ve Aflibercept'ten etkinlik bakımından istatistiki olarak anlamlı düzeyde farklılaşmadığını ve bunların yan etkiler bakımından da benzer olduğunu gösteren çok sayıda bilimsel çalışma bulunmaktadır. Konuya ilişkin ayrıntılı açıklamalara "İlgili Ürün Pazarı" bölümünde yer verilmiştir.

Avastin Özelinde Endikasyon Dışı İlaç Kullanımına Yönelik Açıklamalar

- *Avastin*'in göz hastalığı endikasyonları için endikasyon dışı kullanımının ihtilaflı olduğu ve diğer ülkelerde de yoğun tartışmalara konu edildiği,
- Endikasyon dışı ilaç kullanımına, genellikle, özellikle lisanslı bir tedavi seçeneğinin yokluğunda, hastaların karşılanmamış tıbbi ihtiyaçları nedeniyle başvurulduğu; ancak son zamanlarda, kamu kurumlarının bazı ilaçların endikasyon dışı kullanımına yönelik belirgin bir eğiliminin olduğu ve bu kullanımın ekonomik sebeplere dayandırıldığı görüldüğü, bu durumun ruhsatlandırma rejiminin amacı, bütünlüğü ve hastaların sağlığı ile mali kazançlar arasındaki olası dengenin sorgulanmasına yol açtığı,
- Türkiye'deki mevzuatın ruhsatlandırılmamış ilaçların pazarlanmasını yasakladığı, bu kuralın, katı şartlara bağlı ve çok sınırlı olan istisnasının Sağlık Bakanlığının belirlediği koşulların mevcut olması halinde endikasyon dışı ilaç kullanımı olduğu,

- Ancak endikasyon dışı ilaç kullanımının yarattığı riskler kabul edilmiş olmasına rağmen, 08.02.2019 tarihinde güncellenen EDİL Kullanımı Kılavuzu'nda "*Türkiye'de onaylanmış ürünlerle ilgili bir tedavi seçeneği varsa, endikasyon dışı kullanıma izin verilemez*" açık kuralının kaldırıldığı ve "*Ülkemizde onaylı endikasyon dâhilinde ilaçla tedavisi mümkün olan hastalıklar için endikasyon dışı ilaç kullanımı ancak bilimsel veriler doğrultusunda belirgin avantaj sağlayan tedavi seçenekleri olması durumunda, Kurum tarafından değerlendirilir. Ayrıca; "TİTCK Ek Onayı Alınmadan Kullanılabilecek Endikasyon Dışı ilaç Listesi"*nde yer alan ilaçların bu listede yer alan endikasyonlarda kullanımı, Kurum tarafından uygun görülmüş olup hasta bazında endikasyon dışı ilaç kullanım talebi için Kurum'a başvuru yapılmasına gerek yoktur."
 şeklinde geçmiş uygulama ve yönlendirmelerden farklı yönde bir değişikliğe gidildiği,
- Adı geçen Kılavuz'da "belirgin avantaj"ın tanımlanmadığı; ancak tabiatı gereği tıbbi bir avantaj olması ve "artan fayda"dan daha fazla olması gerektiği, ancak ruhsatlı olan *Lucentis* yerine endikasyon dışı olarak *Altuzan*'ın kullanılmasını gerektiren hiçbir belirgin avantajın bulunmadığı, ancak Sağlık Bakanlığının Bevacizumab etkin maddesine göz hastalıkları için ruhsatlı alternatifi olmasına rağmen TİTCK Ek Onayı Alınmadan Kullanılabilecek Endikasyon Dışı ilaç Listesi'nde uzun süredir yer verdiği,
- Türkiye'deki idari otoritelerin süreç içerisinde endikasyon dışı ilaç kullanımına ilişkin yaklaşımlarının zaman zaman değiştiği, Bevacizumab özelinde kendi çıkardıkları kurallar ile çelişen kararlar aldığı,
- NOVARTİS'in tek niyetinin, esasen göz endikasyonlarında ruhsatlandırılmamış bir kanser ilacı olmakla birlikte sadece ekonomik amaçlarla hem hasta güvenliği hem de mevzuata uyum açısından çekinceli olan bir yöntemle bir flakondan birçok hasta için bölünerek endikasyon dışı kullanılan ve Aralık 2018 sonrasında göz endikasyonlarında geri ödeme açısından zorunlu ilk basamak tedavi haline getirilen *Altuzan*'ın aksine, göz hastalıklarında ruhsatlı ve dolayısıyla bu hastalıklar için etkililiği ile güvenliği onaylanmış bir ilaç olan *Lucentis*'in ruhsatlı olduğu endikasyonlar için pazarda meşru şekilde kullanılmasını sağlamak olduğu,
- NOVARTİS'in iki ilaç arasındaki farklılıklara rağmen *Altuzan*'ı ilgili göz hastalıklarında zorunlu birinci basamak tedavi olarak geri ödemeye alan SGK kararına karşı 2019 yılının başında herhangi bir yasal işlem yapmaktan kaçınmış olsa idi, bu sefer de NOVARTİS'in etik ve yasal duruşunun sorgulanabileceği,
- Birbirinden bağımsız şirketlerin faaliyetlerini, her bir ülke özelinde ayrı ayrı olacak şekilde ve söz konusu ülkedeki maddi vakıaları göz önünde bulundurarak değerlendirmek gerektiği,
- Türkiye'deki sağlık otoritelerinin düzenlemelerinin zaman içindeki gelişimi göz önünde bulundurulduğunda NOVARTİS'in eylemlerinin hayatın olağan akışına uygun, yasal ve meşru olduğu

belirtilmiştir.

- (240) NOVARTİS'in soruşturma konusuyla ilgili stratejisi, SGK ve TİTCK'ye yaptığı itirazlarda ve 28.12.2018 tarihli SUT değişikliğine karşı açtığı davalarda da kendisini göstermektedir. NOVARTİS'in temel dayanak noktalarından biri, *Altuzan*'ın intravitreal

kullanım için uygun olmadığı yönündeki, orijinal ifadeden ayrılan yanıltıcı bilgi olmuştur. Dosya kapsamında idare ve yargı süreçleri nezdinde yapılan başvurulara, soruşturma taraflarının ikisinin de iradesinin yansıdığı anlaşılmaktadır. Yine AİFD'den edinilen bilgilere göre, SUT değişikliğine yapılan itirazlardan önce Dernek bünyesinde/organizasyonu dâhilinde toplantılar ve yazışmalar yapılmış olup bu etkinliklere ROCHE ve NOVARTİS de katılmıştır. AİFD'nin süreçle ilgili bilgilendirmeleri ROCHE ve NOVARTİS yöneticilerine de iletilmiştir. Bu çerçevede, itiraz/dava sürecinde soruşturma tarafları, AİFD bünyesinde veya aracılığıyla gerçekleştirilen etkinliklerde de bir araya gelmiştir.

- (241) SGK ve TİTCK'ye doğrudan itirazda bulunan, SUT değişikliğine karşı dava açan soruşturma tarafı NOVARTİS olmakla birlikte, AİFD'nin girişimlerinde ROCHE'un da iradesi temsil edilmiştir. Ayrıca AİFD nezdinde soruşturma tarafları birçok toplantıya ve yazışmaya birlikte katılmış/dâhil edilmiştir. Bu tespitler karşısında, soruşturma konusu olayda ROCHE ve NOVARTİS'in birbirinden bağımsız hareket ettiğini söylemek mümkün değildir. Bu kapsamda tarafların uyumlu davranarak göz içine tedavilerde rakip ürünlerden *Lucentis* kullanımını teşvik etmesi ve *Altuzan* tercihini caydırması, bunun için de idare/yargı süreçlerini yanıltıcı bilgilerle yönlendirmesi/yönlendirmeye çalışması ve doktorlara *Altuzan* hakkında olumsuz tanıtım yapmasının 4054 sayılı Kanun'un 4. maddesi kapsamında ihlal teşkil ettiği değerlendirilmektedir.

Diğer Açıklamalar

- Tarafların bugüne kadar herhangi bir rekabeti bozucu bir anlaşma içerisinde olduğuna dair bir bulgu bulunmadığı, meşru LCA'nın gereği gibi yürütülmesi için gerekli olanların dışında herhangi bir işbirliğinin bulunmadığı,
- Türkiye'de *Altuzan*'ın herhangi bir düzenleyici kurala/protokole tabi olmaksızın göz endikasyonları için bir flakondan bölünerek göz içine enjekte edilmek suretiyle endikasyon dışı kullanıldığı ve flakonların bölünmesinden kaynaklı hasta sağlığı riskini bir nebze bile olsa azaltabilecek özel uygulama eczanesi (compounding pharmacy) sisteminin Türkiye'de bulunmadığı düşünülürse; bilimsel tartışmalar ile de gündeme getirilmiş olduğu üzere *Altuzan*'ın göz endikasyonlarında kullanımının güvenlik sorununa sebep olabileceğine dair gerçek ve ciddi endişeler ile tereddütlerin bulunduğu, bu sebeple *Altuzan*'ın endikasyon dışı kullanımı yetkili sağlık otoritelerinin hastaların hak ettiği sağlık ihtiyaçlarına öncelik vermeleri gereken bir sorun olmaya devam ettiği ve bu sorunun rekabet hukukunu ilgilendiren bir konu olmadığı

ifade edilmiştir.

- (242) Soruşturma konusu olayda, ruhsatlandırma cephesinde ROCHE'un, doktorlara tanıtımlarda ise NOVARTİS'in aktif olduğu tespiti yapılmıştır. SGK ve TİTCK'ye doğrudan itirazda bulunan, SUT değişikliğine karşı dava açan soruşturma tarafı NOVARTİS olmakla birlikte, AİFD'nin girişimlerinde ROCHE'un da iradesi temsil edilmiştir. AİFD nezdinde soruşturma tarafları birçok toplantıya ve yazışmaya birlikte katılmış/dâhil edilmiştir. Bu tespitler karşısında, soruşturma konusu olayda ROCHE ve NOVARTİS'in birbirinden bağımsız hareket ettiğini söylemek mümkün değildir. Yine, ROCHE'ta yapılan yerinde incelemede, *Lucentis*'in pazarlama stratejisiyle ilgili ticari sır niteliğinde bilgiler içeren bir belge bulunmuştur. Soruşturma konusu ürünlerden biriyle ilgili böyle bir belgenin rakip ürünün tedarikçisinde bulunması, tarafların inceleme konusunda iletişim halinde olduğunu açıkça göstermektedir. Bunun yanında, AİFD'nin bünyesinde/aracılığıyla gerçekleştirilen etkinliklerde, ROCHE ve NOVARTİS'in soruşturma konusu olayla ilgili olarak bir araya geldiği de tespit edilmiştir. Bu duruma,

rekabet hukuku karşısında makul bir açıklama getirilmesi mümkün değildir. Bu kapsamda tarafların LCA'nın gereği gibi yürütülmesi için gerekli olanların dışında herhangi bir işbirliğinin bulunmadığına yönelik savunmanın yerinde olmadığı değerlendirilmiştir.

- (243) Olayların kronolojisi, ilgili literatür, dünya uygulamaları, doktor tercihleri ve mahkeme kararları Bevacizumab'ın göz içi tedavilerde kullanımını teşvik ederken, ROCHE'un bu alandaki satış potansiyelini aktif bir şekilde değerlendirmemesi, bağımsız hareket etmesi beklenen bir teşebbüsün stratejik tercihleri ve ticari çıkarları bakımından anlaşılır değildir. Zira Ranibizumab ile karşılaştırıldığında ciddi bir fiyat avantajı bulunan Bevacizumab için, söz konusu gelir potansiyelinin ticari olarak değerlendirmeye yönelik adımlar atılması beklenmeliyken, ROCHE aksi yönde davranmakta, ürününün ilgili tedavilerde kullanımının uygun olmadığını savunmakta, ruhsata bu endikasyonların eklenmesi talebinde bulunmamakta, yine bu tedaviler için tek kullanımlık form geliştirmemektedir. NOVARTİS ise, doktorlar ve kamu otoriteleri nezdinde, rakip ürün olan Avantis/*Altuzan* hakkında olumsuz tanıtım gerçekleştirmekte, ayrıca idare ve yargı süreçlerinde itirazda bulunmaktadır.
- (244) Sonuç itibarıyla, NOVARTİS ve ROCHE'un uyumlu davranarak; göz içine uygulanan tedavilerde talebi *Lucentis*'e kaydırarak şekilde, *Altuzan* kullanımını idari süreçleri veya yargı süreçlerini *Altuzan*'ın endoftalmi riski ve yan etkilerini öne çıkararak yanıltıcı bilgilerle yönlendirmek suretiyle caydırmaları, anılan teşebbüslerin *Altuzan* ve *Lucentis*'in farklı olduklarına ilişkin gerçeği yansıtmayan bir farklılık algısı oluşturmaya çalışmaları ve bu kapsamda doktorlara *Altuzan* hakkında olumsuz tanıtım yapmalarının 4054 sayılı Kanun'un 4. maddesini ihlal ettiği değerlendirilmektedir.

***Altuzan*'ın endikasyon dışı kullanımına yönelik hiçbir veri sunulamadığı savunması yapılmıştır.**

- (245) Dosya kapsamında, *Altuzan*'ın endikasyon dışı kullanımına ilişkin çok sayıda kamu hastanesi ve üniversite hastanesinden bilgi toplandığı gibi, bu konuda yetkili otoriteler olan SGK ve TİTCK'den de önemli bilgiler elde edilmiş ve kararda ve dosya içeriğinde bunlara yer verilmiştir.
- (246) Ayrıca, *Avastin*'in ilgili tedavilerde endikasyon dışı kullanımına yönelik çok sayıda ülke örneğine yer verilmiştir. Türkiye bakımından ise, bilgisine başvurulmuş özel hastanelerin SUT değişikliğinden önce de *Altuzan*'ı ilgili tedavilerde ciddi miktarlarda kullandığı belirtilmiştir. Örneğin, soruşturma süresince bilgisine başvurulmuş özel hastanelerde SUT değişikliği öncesi *Altuzan* kullanım oranları %(.....) ile %(.....) arasında değişiklik göstermektedir. Yine bilgi istenen üç kamu hastanesinin de SUT değişikliğinden önce de ilgili tedavilerde tercih ettiği ilaçlar arasında *Altuzan* bulunduğu, bunların birinde kullanım oranının -açık ara birinci sırada olmak üzere- %(.....) olduğu eklenmelidir. Diğer yandan, Bevacizumab'ın endikasyon dışı kullanımı için yapılan geri ödeme tutarları da değerlendirilmiştir. Bu çerçevede, tarafın itirazına katılmak mümkün olmamıştır.

SUT değişikliği sonrasında maliyetlerde anlamlı azalmalar sağlandığı iddiasının gerçekçi olmadığı, özellikle bir kutu *Altuzan*'ın tek bir hasta için kullanılması dikkate alındığında 30-40 kat maliyet farkı ifadesinin iyice abartılı olduğu savunması yapılmıştır.

- (247) Göz içine uygulamalarda geri ödeme miktarları ve tutarları bilgisi, doğal olarak ilgili kamu otoritesi olan SGK'den temin edilmiştir. SGK'nin sunduğu bilgiye göre, SUT değişikliği sonrasında ilgili tedaviler için yapılan harcamalarda ciddi düzeyde (%22,4

oranında) tasarruf sağlanmıştır. Diğer yandan, ilgili tedavilerde tek bir hasta için bir flakon *Altuzan* kullanılabilir. Bu durumda dahi tedavi maliyeti, *Lucentis* kullanımıyla karşılaştırıldığında kayda değer düzeyde düşmektedir. Bir flakonun birden fazla hasta için kullanıldığı durumlarda ise hasta başına olan maliyet daha da azalmaktadır.

- (248) Matematiksel olarak *Altuzan*'ın 100 mg formundan 80, 400 mg formundan ise 320 doz ilaç temin edilmesi mümkün olmakla birlikte, soruşturma kapsamında 400 mg formun göz tedavilerinde kullanılmadığı bilgisi edinilmiştir. Bevacizumab için göz içine tek uygulama dozu 1,25 mg olduğundan, *Altuzan*'ın 100 ml formundan 80 doz temin edilebildiği; ancak kullanım sırasında fireler verildiği, bu nedenle bir flakondan en fazla 60 doz çıktığı, uygulamada ise aynı günde bu kadar hastanın bir araya gelmediği ve ilaç bölüştürülse dahi bu sayının çok daha sınırlı olduğu bilgisi yine soruşturma kapsamında yapılan görüşmeler çerçevesinde elde edilmiştir.
- (249) 100 mg *Altuzan*'ın tek bir hastada kullanılması ve ilacın tedavi için gerekli olmayan büyük bir kısmının atık hale gelmesi durumunda dahi, *Altuzan*, *Lucentis*'e kıyasla kamu harcamaları bakımından önemli bir maliyet avantajı sağlanmaktadır. Bu nedenle bir kutu *Altuzan*'ın kaç hastada kullanılabileceği tartışmasının neticesinden bağımsız olarak, kamu harcamaları bakımından *Altuzan*'ın çok daha uygun bir alternatif olduğu açıktır.

Dosya kapsamında yapılan değerlendirmelerde kurumlar ve hekimler nezdinde *Altuzan* kullanımını caydırıcı yönde etki uygulandığının kanıtının gösterilmediği savunması yapılmıştır.

- (250) Yukarıda yer verilen ve Kayseri Erciyes Üniversitesinde gerçekleştirilen sunumla ilgili olarak yapılan tespitler, NOVARTİS'in *Altuzan*'ın göz içine tedavilerde tercihi karşı olumsuz tanıtım yaptığını açıkça göstermektedir.
- (251) Buna dair diğer kanıt, 34. paragrafta yer verilen NOVARTİS iç yazışmasıdır. Bu belgede, Trabzon Karadeniz Tıp Fakültesinde aylık 100 (kutucu) civarında *Avastin* kullanıldığı belirtilmekte, Meksika'daki bir endoftalmi vakasının varlığından bahisle bunun doktorlarla nasıl paylaşılacağı sorulmaktadır. 03.09.2015 tarihli belge, kamu hastanelerinde bu ilacın SUT değişikliğinden çok önce, 2015 yılında dahi tercih edildiğinin de bir örneğini teşkil etmektedir. NOVARTİS'in ise buna karşı doktorlar nezdinde pozisyon aldığı anlaşılmaktadır.

Dosya kapsamında yapılan değerlendirmelerde iki teşebbüsün global bir strateji doğrultusunda uyumlu eylem içinde olduğunun ve pazar paylaşarak kartel oluşturduğunun ileri sürüldüğü, oysa taraflar arasında doğrudan veya dolaylı temasın, irade uyuşmasının ve paralel davranışın varlığının gösterilmediği savunması.

- (252) Soruşturma konusu olayda, ruhsatlandırma cephesinde ROCHE'un, doktorlara tanıtımlarda ise NOVARTİS'in aktif olduğu tespiti yapılmıştır. SGK ve TİTCK'ye doğrudan itirazda bulunan, SUT değişikliğine karşı dava açan soruşturma tarafı NOVARTİS olmakla birlikte, AİFD'nin girişimlerinde ROCHE'un da iradesi temsil edilmiştir. AİFD nezdinde soruşturma tarafları birçok toplantıya ve yazışmaya birlikte katılmış/dâhil edilmiştir. Bu tespitler karşısında, soruşturma konusu olayda ROCHE ve NOVARTİS'in birbirinden bağımsız hareket ettiğini söylemek mümkün değildir. Yine, ROCHE'ta yapılan yerinde incelemede, *Lucentis*'in pazarlama stratejisiyle ilgili ticari sır niteliğinde bilgiler içeren bir belge bulunmuştur. Soruşturma konusu ürünlerden biriyle ilgili böyle bir belgenin rakip ürünün tedarikçisinde bulunması, tarafların inceleme

konusunda iletişim halinde olduğunu açıkça göstermektedir. Bunun yanında, AİFD'nin bünyesinde/aracılığıyla gerçekleştirilen etkinliklerde, ROCHE ve NOVARTİS'in soruşturma konusu olayla ilgili olarak bir araya geldiği de tespit edilmiştir. Bu duruma, rekabet hukuku karşısında makul bir açıklama getirilmesi mümkün değildir.

- (253) Olayların kronolojisi, ilgili literatür, dünya uygulamaları, doktor tercihleri ve mahkeme kararları Bevacizumab'ın göz içi tedavilerde kullanımını teşvik ederken, ROCHE'un bu alandaki satış potansiyelini aktif bir şekilde değerlendirmemesi, bağımsız hareket etmesi beklenen bir teşebbüsün stratejik tercihleri ve ticari çıkarları bakımından anlaşılır değildir. Zira Ranibizumab ile karşılaştırıldığında ciddi bir fiyat avantajı bulunan Bevacizumab için, söz konusu gelir potansiyelinin ticari olarak değerlendirmeye yönelik adımlar atılması beklenmeliyken, ROCHE aksi yönde davranmakta, ürününün ilgili tedavilerde kullanımının uygun olmadığını savunmakta, ruhsata bu endikasyonların eklenmesi talebinde bulunmamakta, yine bu tedaviler için tek kullanımlık form geliştirmemektedir. NOVARTİS ise, doktorlar ve kamu otoriteleri nezdinde, rakip ürün olan *Avantis/Altuzan* hakkında olumsuz tanıtım gerçekleştirmekte, ayrıca idare ve yargı süreçlerinde itirazda bulunmaktadır. Dosya kapsamında yapılan tespitlerle yukarıdaki sürecin NOVARTİS ve ROCHE'un uyumlu davranarak gerçekleştiği sonucuna ulaşıldığından söz konusu eylemlerin 4054 sayılı Kanun'un 4. maddesini ihlal ettiği değerlendirilmektedir.

Kayseri'de gerçekleştirilen sunuma dair şirket içi belgedeki ifadelerin hukuka uygun olduğu, toplantıda doktorlara verilen yanıtların bilimsel çalışmalara dayandığı ve yanıltıcı nitelikte olmadığı savunması.

- (254) Yukarıda yerinde incelemelerde elde edilen NOVARTİS Bölgesel Medikal Müdürü'nden NOVARTİS Bölgesel Medikal Direktörü'ne 22.03.2019 tarihinde gönderilen "Kayseri Erciyes üniversitesi PFS Ranibizumab güvenlik ve etkinlik sunumu" başlıklı e-posta içeriğine yer verilmiştir.
- (255) Bahsi geçen sunumun Ranibizumab'ın güvenliliği ve etkinliği konulu olsa da, belgedeki açıklamalardan sunumda ağırlıklı olarak Bevacizumab'la ilgili konuşmalar yapıldığı anlaşılmaktadır. Üstelik doktorlardan Bakanlığın SUT değişikliğinde geç kaldığı ve kendilerinin zaten Bevacizumab uygulamakta olduğu, Ranibizumab'ın tedavi maliyetinin çok yüksek olduğu ve aynı tedaviyi çok daha düşük maliyetle yapan Bevacizumab'ın neden uygulanmayacağı, Bevacizumab etkinliğinin neredeyse Ranibizumab olduğu, CATT Çalışması'nda Bevacizumab'ın fazla yan etki göstermediği yönünde itirazlar ve sorular geldiği görülmektedir. Etkinliğini, yan etkilerini ve maliyetini dikkate alarak *Altuzan* kullanımı taraftarı olduğu anlaşılan doktorlara ilgili klinik çalışmalarının yeterliliği, etkinlik, yan etki ve endoftalmi riski noktalarında olumsuz referanslar verildiği görülmektedir. Belgede *Altuzan*'ın göz tedavilerinde tercihiyle ilişkin olumsuz bilgilerin dayandığı bilimsel yayınlara ve çalışmalara verilmiş herhangi bir atıf söz konusu değildir. Yalnızca ve yine akademik referans verilmeden, İsrail'de yapılan DERBİ çalışması bahsi geçmektedir. Ayrıca bir doktorun gündeme getirdiği endoftalmi vakasının nerede yaşandığı, kaç kişiyi etkilediği ve ne seviyede görme kaybına yol açtığı da anlaşılamamaktadır.
- (256) Bu çerçevede, Kayseri Erciyes Üniversitesinde gerçekleştirilen ve Ranibizumab'la ilgili olduğu belirtilen sunumda, yalnızca *Lucentis* tanıtımından ziyade *Altuzan*'ın ilgili tedavilerde tercihini caydırabilecek bilgiler sunulduğu ve bu bilgilerin bilimsel kaynaklara dayandırılmadığı açıktır.

ROCHE'ta bulunduğu ve *Lucentis*'in pazarlama stratejisiyle ilgili ticari sır niteliğinde bilgiler içerdiği belirtilen belgenin, NOVARTİS tarafından üretilmediği,

ABD’de bulunan Genentech Inc. Tarafından hazırlandığı, Türkiye pazarı ile ilgili olmadığı, ürünün ABD’deki pazarlama faaliyetlerine ilişkin olduğu, Lucentis’in ABD’de geliştirilmesi ve ticarileştirilmesinin Roche Grubuna bağlı Genentech’in sorumluluğunda olduğu, NOVARTİS’in ABD’de Lucentis ile ilgili hiçbir faaliyetinin bulunmadığı savunması.

- (257) ROCHE’ta bulunan “*Lucentis Değer Önerisi Kampanya Planı (Lucentis Value Proposition Campaign Plan)*” isimli Excel dosyasında; Türkiye’de NOVARTİS tarafından satışı gerçekleştirilen *Lucentis*’in pazarlama politikası, nasıl bir marka algısı yaratacağı, 2019 yılının Nisan ayında başlatacağı değer önerisi kampanyasının kapsamı, kampanyanın başarı metriklerinin neler olduğu, kampanyada kimlerin hangi sıfatla görevli oldukları, bu kişilerin iletişim bilgileri, pazarlama faaliyetlerinde hedef kitlelere hangi kanallar aracılığıyla ulaşılabileceği, 2019 yılının hangi dönemlerinde hangi aksiyonları alacağı, markanın amaçları ile tüketicilere ve doktorlara vereceği mesajlar yer almaktadır.
- (258) Pazarlama faaliyetlerinde görev alan kişiler ve bu kişilerin iletişim bilgileri haricindeki bilgiler, vekil tarafından iddia edilenin aksine yalnızca ABD’yi değil, Türkiye’yi de ilgilendirmektedir. Aynı ilgili ürün pazarında bulundukları ve rekabet halinde oldukları tespit edilen iki ürünün aynı ekonomik bütünlükte yer almayan farklı teşebbüsler tarafından satıldığı, dolayısıyla bu iki teşebbüsün yurt dışında çeşitli bağlantıları olsa dahi, Türkiye yapılanmaları kapsamında ve Türkiye’yi ilgilendiren ticari işlemlerde rakip konumunda olmalarından ötürü ticari sırlar konusunda hassasiyet göstermeleri gerektiği değerlendirilmektedir.
- (259) İlgili belge yerinde incelemede Türkiye’de *Altuzan* satışını gerçekleştiren ROCHE Pazarlama Direktörünün bilgisayarında bulunmuştur. Bu bağlamda, Türkiye’de NOVARTİS’in ruhsat sahibi olduğu ve satışını gerçekleştirdiği *Lucentis* ürününe ilişkin pazarlama stratejilerini içeren ticari sır niteliğindeki belgenin, rakip ürün satıcısı ROCHE’ta bulunması, teşebbüslerin yurt dışı ve grup içi bağlantılarıyla açıklanamamaktadır.

Van’da yaşanan endoftalmi vakasında, mahkeme kararında ve Adli Tıp raporunda Lucentis aleyhinde tespitle bulunulmamışken, bu vakadan hareketle Altuzan ve Lucentis’in endoftalmi riskinin eşitlendiği savunması.

- (260) Van 1. İdari Mahkemesinin 2017/2179 E. ve 2020/335 K. sayılı kararına değinilmesinin ardından yer verilen “*Kuşkusuz, Soruşturma Heyeti bu karardan hareketle Ranimizumab’ın güvenliğini tartışmaya açacak durumda değildir. Ancak söz konusu mahkeme kararına konu olay, göz içine anti-VEGF ajanlarının uygulanmasının her zaman belirli düzeylerde risk içerdiğini ve bunun yalnızca Altuzan için geçerli olmadığını, örneğin Ranibizumab kullanımında da olumsuz sonuçlar ortaya çıkabildiğini göstermektedir. Ne var ki, soruşturma tarafları, ilgili teşebbüsler ve dernekler tarafından, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesindeki endoftalmi vakasına sıklıkla gönderme yapılmışken, Van’da Ranibizumab enjeksiyonu sonrasında gelişen ve kalıcı görme kaybıyla sonuçlanan vakadan hiç söz edilmemesinin doktorlara, kamu kurumlarına ve kamuoyuna yanıltıcı bilgi yayma stratejisinin bir uzantısı olduğu düşünülmektedir.*” ifadesi, iddianın yerinde olmadığını açıkça göstermektedir.
- (261) Dosya kapsamında yapılan değerlendirmelerde Van vakasından hareketle Ranimizumab’ın güvenliği tartışmaya açılmamış, göz içine anti-VEGF ajanlarının uygulanmasının her zaman belirli düzeylerde risk içerdiğini ve bunun yalnızca *Altuzan* için geçerli olmadığını, *Ranibizumab* kullanımında da olumsuz sonuçların ortaya çıkabildiğini göstermiştir. Sonuç olarak gerek *Altuzan* gerekse *Lucentis* kullanımında

çeşitli risklerin ortaya çıkabileceğine ulaşılmakla birlikte, *Altuzan* kullanımında herhangi bir riskin ortaya çıkmayacağı şeklinde bir tespit yapılmamıştır. Yalnızca Kırıkkale'deki *Altuzan* ve Van'daki *Lucentis* vakalarının benzerliklerine değinilmiştir.

- (262) 21.12.2016 tarihinde ranibizumab uygulanan bir hastanın daha ileri bir tarihte açtığı dava mahkemece incelenmiş⁸¹, dosya kapsamında öncelikle bilirkişiye başvurulmuştur. 11.02.2019 tarihli bilirkişi raporunda yer alan ifadeler; işlemiden bir gün sonra endoftalmi geliştiği, 27.12.2016 onay tarihli raporda hastada *rhizobiumradiobacter* bakterisinin ürettiğinin tespit edildiği, hastanede *endoftalmiye* uygun tedavi uygulandığı ve uygulanan tedavinin tıbbın genel ilkelerine uygun olduğu belirtilmiştir. Ancak ilgili dosyada aynı tarihte uygulama yapılan başka hastalarda da ardışık olarak endoftalmi tespit edildiği göz önüne alındığında, gelişen enfeksiyonun hastanede tespit edilemeyen bir kaynaktan bulaştığı ve sterilizasyon koşullarından kaynaklandığından bahsedilmiştir. Söz konusu bilirkişi raporundan yararlanarak mahkeme; dava konusu endoftalminin ameliyat şartlarından ve sterilizasyon koşullarından kaynaklandığı, sağlık hizmetinin yürütülmesinde hizmetin kötü işlemesi nedeniyle hizmet kusurunun bulunduğu sonucuna ulaşarak idarece davacıya tazminat ödenmesi gerektiği sonucuna ulaşmıştır.
- (263) Bu itibarla gerek *Altuzan*, gerekse *Lucentis*, uygun olmayan sterilizasyon koşullarında hastaya uygulandığında endoftalmiye yol açabilmektedir.

1.4.4. İdari Para Cezasına İlişkin Değerlendirme

- (264) 4054 sayılı Kanun'un 16. maddesinin üçüncü fıkrası, *"Bu Kanunun 4, 6 ve 7 nci maddelerinde yasaklanmış davranışlarda bulunanlara, ceza verilecek teşebbüs ile teşebbüs birlikleri veya bu birliklerin üyelerinin nihai karardan bir önceki yıl sonunda oluşan veya bunun hesaplanması mümkün olmazsa nihai karar tarihine en yakın mali yıl sonunda oluşan ve Kurul tarafından saptanacak olan yıllık gayri safi gelirlerinin yüzde onuna kadar idari para cezası verilir."* şeklindedir. Bu hükme göre, 4054 sayılı Kanun'un 4. maddesinde yasaklanmış davranışlarda bulunduğu değerlendirilen ROCHE ve NOVARTİS'e idari para cezası uygulanması gerekmektedir.
- (265) ROCHE ve NOVARTİS hakkında uygulanacak idari para cezasının hesabında hangi yıla ait gayri safi gelirlerin dikkate alınacağına ilişkin değerlendirmede, soruşturma taraflarının iptal edilen Kurul kararında dikkate alınan 2019 yılı sonunda oluşan gayri safi gelirleri ile 2023 yılı sonunda oluşan gayri safi gelirleri karşılaştırıldığında, 2019 yılına ait gayri safi gelirlerinin daha düşük olduğu anlaşılmış ve idari para cezasının tespitinde lehe olan 2019 yılına ait gayri safi gelirlerin baz alınması gerektiği değerlendirilmiştir.
- (266) 4054 sayılı Kanun'un 4 ve 6. maddelerinde yasaklanmış davranışlarda bulunanlara, aynı Kanun'un 16. maddesi gereğince verilecek para cezasının tespitine ilişkin usul ve esasları düzenlemek amacıyla çıkarılan Rekabeti Sınırlayıcı Anlaşma, Uyumlu Eylem ve Kararlar ile Hâkim Durumun Kötüye Kullanılması Halinde Verilecek Para Cezalarına İlişkin Yönetmelik'in (Ceza Yönetmeliği) 4. maddesi uyarınca öncelikle temel para cezası belirlenmeli ve ardından anılan Yönetmelik'in 6. ve 7. maddeleri uyarınca varsa ağırlaştırıcı ve hafifletici unsurlar uygulanarak nihai para cezası tespit edilmelidir.
- (267) Ceza Yönetmeliği'nin 5. maddesinde temel para cezasının hesaplanması bakımından karteller ve diğer ihlaller şeklinde bir ayırım yapılmaktadır. Ceza Yönetmeliği'nin temel para cezasını düzenleyen 5. maddesinin birinci fıkrasına göre; temel para cezası

⁸¹ Van 3. İdare Mahkemesinin 19.06.2020 tarih ve E. 2017/2628 K. 2020/2156 sayılı kararı.

hesaplanırken ihlale taraf olan teşebbüslerin Kurul tarafından saptanacak yıllık gayri safi gelirlerinin, karteller için %2'si ile %4'ü, diğer ihlaller için %0,5'i ile %3'ü arasında bir oran esas alınacaktır.

- (268) Soruşturma konusu davranışın bir mal piyasasının paylaşımı örneğine uygun olduğu, bu yönüyle rekabeti kısıtladığı, ayrıca göz içine uygulanan anti-VEGF molekülüne olan talebin *Lucentis*'e kaydırılmaya çalışılması nedeniyle özünde bu moleküllerin alıcıları niteliğinde olan müşterilerin de *Lucentis*'e aktarıldığı, talebi yaratan kamu kurum ve kuruluşları ile doktorların *Altuzan* hakkında yanlış bilgilendirilmesi suretiyle göz içine uygulanan anti-VEGF moleküller pazarının ve dolaylı olarak bu pazardaki müşterilerin paylaşıldığı, bu suretle tüketiciler ile kamunun tercih olanaklarının azaltıldığı ve maddi zarara uğratıldığı, dolayısıyla anılan eylemlerin Ceza Yönetmeliği'nin 3. maddesinin (ç) bendindeki kartel tanımı ile uyumlu olduğu kanaatine varılmıştır.
- (269) Ceza Yönetmeliği'nin 5. maddesinin ikinci fıkrasında, temel para cezasının belirlenmesinde, ilgili teşebbüslerin piyasadaki ağırlığının ve ihlal sonucunda gerçekleşen veya gerçekleşebilecek zararın ağırlığının dikkate alınacağı düzenlenmiştir.
- (270) Göz içine tedavilerde kullanılabilen anti-VEGF ajanlar Bevacizumab, Ranibizumab ve Aflibercept'tir. Türkiye'de bu tedavilerde kullanılan ilgili ürünler *Altuzan*, *Lucentis* ve *Eylea*'dır. IQVIA'dan alınan miktar (kutu) verilerine göre, 2016 ve 2017 yıllarında pazar lideri *Lucentis* iken, 2018 yılında yeni lider satışlarındaki hızlı yükselişle *Eylea* olmuştur. Yine de, *Lucentis*'in ilgili pazardaki payı 2018 yılında % (.....)'ye yakın olmuştur. IQVIA verilerinin endikasyon kırılımı içermemesi nedeniyle, satılan toplam *Altuzan* miktarının ne kadarının göz içine uygulanan tedavilerde kullanıldığını hesaplamak mümkün olmamıştır. Dolayısıyla 2019 yılı için kesin bir tespitle bulunulamamıştır. Ancak ilgili tedavilerin birinci basamağında zorunlu kullanımı düzenlendikten sonra, 2019 yılında bu ürünün ilgili pazardaki payının yüksek seviyelerde olduğunu söylemek mümkündür.
- (271) Tarafların ilgili pazardaki gücüne dair tespitler, aynı zamanda ihlalden kaynaklanabilecek zararın büyüklüğünü de açıklamaktadır. Bunun yanında, 28.12.2018 tarihli SUT değişikliği ile *Altuzan*'ın birinci basamak tedavilerde kullanımının zorunlu kılınmasıyla, SGK'nın ilgili tedavilerdeki geri ödeme tutarlarında %22,4 oranında düşüş sağlanmış olmasının da, bu çerçevede değerlendirilmesi gerekmektedir. Diğer bir deyişle, *Lucentis*'le karşılaştırıldığında çok daha düşük fiyatlı olan *Altuzan*'ın göz içine tedavilerde tercih edilmesinin caydırılmasıyla, devletin ilgili tedavilerdeki harcamalarında ciddi düzeyde tasarruf elde edilmesi olanağı ortadan kaldırılmıştır. Bu durumda da, katılım payından dolayı hastalar üzerindeki ekonomik yük de hafifletilememiştir.
- (272) Ceza Yönetmeliği'nin 5. maddesinin üçüncü fıkrasına göre, ihlalin süresine göre temel para cezası artırılabilir. Uyuşmazlıkta, rekabet ihlali taraflar arasındaki uyumlu eyleme dayanmakta olduğundan, her iki tarafın uyumlu davranışlarının dikkate alınması gerekmektedir. ROCHE tarafından gözde *Altuzan* kullanımını caydıracak şekilde KÜB ve KT değişikliği için başvuru 29.12.2011 tarihinde yapılmış (ve Mayıs 2014 yılında KÜB ve KT'ye girmiş) ise de, bu irade doğrultusunda piyasada rakip şirket olan NOVARTİS tarafından yapılan ilk paralel davranışın, doktorlar nezdinde *Avastin*/*Altuzan* kullanımı sonucu oluşan endoftalmi vakaları üzerinden doktorlarda endişe yaratarak *Ranibizuab*/*Lucentis* kullanımına yönlendirme yolunda sürdürülen faaliyetlere ilişkin olarak, NOVARTİS nezdinde yapılan yerinde incelemede elde edilen, NOVARTİS Medikal Müdürü'nden NOVARTİS Retina Ürün Uzmanı'na 03.09.2015 tarihinde gönderilen "Re:Viyana ASRS 2015 Medikal notları Trabzon KTÜ Avastin

kullanımı hakkında" konulu e-postada bulunduğu dikkate alındığında, uyumlu eylemin 03.09.2015 tarihinde başladığı anlaşılmıştır. Bu tarihten önce ROCHE tarafından idari süreçte yapılan işlemler, ileride gerçekleştirilmesi planlanan muhtemel uyumlu eyleme hazırlık çalışmaları kapsamında değerlendirilebilecektir.

- (273) Piyasadaki uyumlu eylemin her ne kadar ROCHE tarafından 15.03.2019 tarihinde yapılan düzeltici başvuru ve 10.05.2019 tarihli TİTCK onayıyla sonuçlandığı anlaşılmakta ise de; uyumlu eylem şeklinde gerçekleşen ihlalin diğer ayağını oluşturan, NOVARTİS'in doktorlar ve kamu otoriteleri nezdinde, rakip ürün olan *Avastin/Altuzan* hakkında olumsuz tanıtım faaliyetlerine ilişkin son delilin, NOVARTİS Bölgesel Medikal Müdürü'nden NOVARTİS Bölgesel Medikal Direktörü'ne 22.03.2019 tarihinde gönderilen "Kayseri Erciyes Üniversitesi PFS Ranibizumab güvenlik ve etkinlik sunumu" başlıklı e-postada, Kayseri Erciyes Üniversitesi'nde gerçekleştirilen ve Ranibizumab'la ilgili olduğu belirtilen sunumda, *Altuzan*'ın ilgili tedavilerde tercihini caydırabilecek bilgiler sunulmasına ilişkin olduğu dikkate alındığında, ihlalin bitiş tarihi olarak söz konusu e-postanın tarihi olan 22.03.2019 tarihi esas alınmıştır. Bu çerçevede, uyumlu eylemin 03.09.2015 tarihinde başladığı ve 22.03.2019 tarihinde sona erdiği, dolayısıyla bir yıldan uzun ancak beş yıldan kısa süreli olduğu tespit edilmiştir.
- (274) Ceza Yönetmeliği'nde belirtilen ağırlaştırıcı ve hafifletici unsurlar dosya bakımından geçerli kabul edilmemiştir.
- (275) Yukarıda yer verilen hususlar dikkate alınarak, 4054 sayılı Kanun'un 4. maddesini ihlal ettikleri anlaşılan NOVARTİS ve ROCHE'a 4054 sayılı Kanun'un 16. maddesinin üçüncü fıkrası ve Ceza Yönetmeliği'nin 5. maddesinin birinci fıkrasının (a) bendi ile ikinci fıkrası uyarınca temel para cezasına esas oran %(.....) olarak belirlenmiştir. Öte yandan anılan ihlalin süresinin bir yıldan uzun, beş yıldan kısa olduğu tespit edilmiş olup belirlenen temel para cezasına esas oran Ceza Yönetmeliği'nin 5. maddesinin üçüncü fıkrasının (a) bendi uyarınca yarısı katı oranında artırılarak %(.....) oranına ulaşılmıştır.

J. SONUÇ

- (276) Düzenlenen rapora ve incelenen dosya kapsamına göre, Ankara Bölge İdare Mahkemesi 8. İdari Dava Dairesinin 31.05.2024 tarihli ve 2023/561 E. 2024/1108 K. sayılı, 2023/548 E. 2024/1109 K. sayılı kararlarının gereğinin yerine getirilmesini teminen;
- 1- Novartis Sağlık Gıda ve Tarım Ürünleri San. ve Tic. AŞ ve Roche Müstahzarları San. AŞ'nin uyumlu eylemde bulunmak suretiyle 4054 sayılı Kanun'un 4. maddesini ihlal ettiğine, ancak 21.01.2021 tarih ve 21-04/52-21 sayılı Kurul kararına konu söz konusu ihlalin 03.09.2015 tarihinde başladığına ve 22.03.2019 tarihinde bittiğine,
 - 2- Dolayısıyla, 4054 sayılı Kanun'un 16. maddesinin üçüncü fıkrası ve Ceza Yönetmeliği'nin 5. maddesinin birinci fıkrasının (a) bendi ile ikinci fıkrası ve 5. maddesinin üçüncü fıkrasının (a) bendi uyarınca 2019 yılı sonunda oluşan gayri safi gelirlerinin takdiren
 - %(.....) oranında olmak üzere Novartis Sağlık Gıda ve Tarım Ürünleri San. ve Tic. AŞ'ye 124.098.537,37-TL

- %(...) oranında olmak üzere Roche Müstahzarları San. AŞ'ye 84.729.414,49-TL

idari para cezası verilmesine

gerekçeli kararın tebliğinden itibaren 60 gün içinde Ankara İdare Mahkemelerinde yargı yolu açık olmak üzere, OYÇOKLUĞU ile karar verilmiştir.

Rekabet Kurulunun 11.07.2024 tarih ve 24-29/700-295 sayılı Kararına**KARŞI OY GEREKÇESİ**

Rekabet Kurulunun 11.07.2024 tarihli ve 24-29/700-295 sayılı Kararının teşebbüslere uygulanan ceza tutarları bakımından çoğunluk görüşüne, gerek cezalandırma gerekse de ıslah etme adaleti bakımından yanlış olduğu düşüncesi ve aşağıda yer verilen gerekçeler ile katılmıyoruz.

Bilindiği üzere, caydırıcılık yaklaşımında cezalandırma ile ihlalin topluma olan maliyetlerini kaldırmak ve böylece gelecekte işlenebilecek suçları engellenmek amaçlanmaktadır. Bu kapsamda rekabet hukukunda caydırıcı cezanın nasıl olması gerektiğini tartışan optimal ceza teorisine göre, ceza ortaya çıkan zarar ile bağlantılı olmalı; sosyal maliyetlerin minimize edildiği düzeyde ve caydırıcılığı sağlayacak şekilde belirlenmelidir. Dolayısıyla, optimal, caydırıcı cezalar yalnızca belgelerin tarihlerine dayalı olarak belirlenemez. Bu dosyada ise salt dosya kapsamında elde edilen belgelerin tarihlerine dayalı olarak ceza oranında indirimde gidilmiş, ihlalin büyüklüğü, ilgilendirdiği sektörün sağlık sektörü olması hasebiyle ayrıca ehemmiyeti, sektördeki bilgi asimetrisinin yaygınlığı, ihlali gerçekleştiren tarafların finansal gücü ve yerleşikliği gibi pek çok ıslah adaletine ilişkin faktör Kurul Kararındaki indirimde göz ardı edilmiştir. Ceza müessesesinin ıslah ve önleme yanındaki diğer ayağı da ödetmedir. Tarafların ucuz olan ilacın piyasaya girişi engellemesi sonucu elde ettikleri aşırı kazançlar Kurul Kararındaki indirimler sayesinde rant transferi olarak toplumdan taraflara aktarılmıştır. Zira iki ilaç arasındaki fiyat farkı oldukça yüksek olup; Soruşturma Raporu'nun ilgili kısmında, ucuz ilacın kullanımına bağlı olarak yapılan geri ödemelerin azalması dikkate alındığında sağlanan kamu tasarrufu da hesaplanmıştır.

Taraflar arasındaki rekabet karşıtı anlaşmanın etkisi doğal olarak ve yadsınamaz şekilde elde edilmiş belgelerin tarih aralığından çok daha uzundur; ihlal konusu anlaşma hem kısa dönemde hem de orta ve uzun vadede toplum refahını azaltmıştır. İlgili piyasada rekabet karşıtı bu anlaşma olmasaydı var olacak denge fiyatı ile tarafların anlaşma ile sağladığı rant arasındaki devasa fark göz ardı edilmiştir. Dahası; gerek sağlık zincirindeki aktörlerin tamamının gerekse de kamunun ve vatandaşların bu dosyadaki mağduriyeti, toplumun sisteme olan güveninin sarsılması gibi hususlar dikkate alınmamıştır. Ciddi ihlallerde genel olarak ceza seviyesinin artırılması şeklindeki bir cezalandırma politikası hukukun etkin uygulanması için gereklidir ve günümüz iktisadi konjonktüründe ayrıca kaçınılmazdır. Tarafların tarihsel yerleşikliği ve globaldeki pazar gücü dikkate alındığında rekabeti kısıtlama amacı aşikârdır ve bu tür farkındalık ve kurumsallaşmış ihlaller cezanın ağırlaştırıcı etkenleri arasındadır. Son olarak tarafların pek çok ülkede benzer ihlalleri işlemiş olması karşısında verilen cezalarda, yaratılan kamu zararının özellikle dikkate alındığı görülmekte ve bu doğrultuda rekabet hukuku/normlarının evrenselliği de ceza oranındaki indirimin adil olmadığına işaret etmektedir.

Yukarıda açıklanan nedenlerle teşebbüslere uygulanan ceza tutarları bakımından çoğunluk görüşüne katılmamız mümkün olmamıştır.

Birol KÜLE

Kurul Üyesi (Başkan)

Ahmet ALGAN

Kurul Üyesi (II. Başkan)