

Klinik Araştırmalarda Çocuklar

Çeviri: Murat Kırtiş
OMEGA CRO



Okumakta olduğunuz bu makalenin iki amacı bulunmakta. Birincisi, ABD kanunlarının pediyatrik araştırmaların hacmi üzerindeki etkisi ve bunun Avrupa ilaç pazarı ve araştırma-geliştirme süreçlerine katkısının anlatılması, ikincisi ise, ilaç firmalarının bu alanla ilgili imaj problemlerine karşı uyarılmasıdır.

Mevcut pediyatrik uygulamaları ve bunun araştırma-geliştirmedeki etkileriyle ilgili sorunları belirlemek oldukça önemlidir. Sorunun ardında yatan olay aslında son derece basittir. Resmi olarak çocuklar üzerinde yapılan ilaç araştırmaları tüm ilaç araştırmaları içinde çok küçük bir orana sahiptir. Dahası, çocuk nüfusuna (Avrupa için tahminen %25) bakıldığında bu oran daha da küçülmektedir. Sonuç olarak doktorlar, yetişkinler üzerinde kullanılan ilaçları çocuklara verme konusunda deneme-yanılma gibi bir yaklaşım içine girmişlerdir (buna zorlandılar da denilebilir). Bu konuyla ilgili iki temel itiraz vardır.

Birincisi, bu stratejinin doğası gereği başgöstererek fiziksel sorunlar olmasıdır. Pediyatrik doz hazırlamanın en çok başvurulan yolu revize edilmiş dozu vücut ağırlığına oranlamaktır.

İkinci itiraz ise çocuklara resmi klinik araştırmalarla analiz edilmemiş ilaç vermenin onların insan haklarını hiçe saymak olduğu şeklindedir. Sağlık Bakanlığı Sekreteri Alan Milborn 1999 yılında şöyle demiştir: “Hastalar kendilerine mümkün olan en iyi tedavinin uygulandığını bilme hakkına sahiptirler”. Bu küçük açıklama bile mevcut pediyatrik tedavi ilaçlarının ne kadar kabul edilemez olduğunu göstermektedir.

Bu nedenle, tıp dergilerinde ve ulusal gazetelerde, çocuklara uygulanan bu uygunsuz (hatta katliam sayılabilecek) ilaç tedavisi sorununu tartışan makalelerin sayısının giderek artması hiç de şaşırtıcı değildir.

Aralarında Avrupa Çocuk İlaçları Araştırma Merkezi'nin incelemelerinin de bulunduğu örnekler 2000 yılında BMJ'de (*British Medical Journal*) yayınlanmıştır. Beş ülkedeki pediyatrik tedavileri ele alan merkez, hastaların üçte ikisine etiket dışı ilaç verildiğini ve bu ilaçlar arasında en yaygın olarak bronkodilatörler ve analjeziklerin kullanıldığını

tespit etmiştir. Sıtmayla ilgili son yirmi yılda yapılan büyük araştırmalar çocuklarda hemen hemen hiçbir etiket dışı bronkodilatör kullanımı göstermediğinden, elde edilen bu bulgular oldukça şaşırtıcı ve kaygı vericidir.

Buna, çocuklarının uygunsuz tedavi nedeniyle öldüğüne inanan ailelerin *The Times*, *Guardian* ve *New Scientists* gibi basın organlarında yer almış olan hikayelerini de eklediğimizde, Great Ormond Caddesi Çocuk Hastanesi klinik araştırma ve geliştirme müdürü ve Çocuklar İçin Ulusal Görev Gücü (*National Task Force for Children*) başkanı Profesör Al-Aynsley-Green'in “mevcut pediyatrik ilaç uygulamaları, kaynak ve bilgiyi sağlayacak yeterli işgücü kapasitesinin olmayışı ulusal bir utançtır” şeklindeki açıklaması hiç de abartılı gelmiyor.

Amerika'da yaşanan benzer tepkiler ve bu tepkilerin ardından Gıda ve İlaç İdaresi'nin (FDA) başlattığı girişimler Avrupa'ya örnek olmalıdır. FDA, çocuk ilaçlarının güvenilirlik ve etkililiğini göstermede gerek duyulan bilgiye rahat ulaşılabilmesi için ve pediyatrik veri toplama teşvik etme amacıyla 1994 yılında çıkarılan Pediyatri Yasası'yla bu alanda stratejiler geliştirmeye başlamıştır. Yasa üzerinde 1998 yılında yapılan revizyonla daha da ilerleme sağlanmış, ilaç firmalarının ilacın uygun olduğu tüm yaş gruplarını belirlemeleri şart koşulmuştur. FDA'nın, yeni ilaçların veya biyolojik ürünlerin onaylanmış endikasyonlar için yeterli pediyatrik prospektüse sahip olmasını garanti altına almaya yönelik bu girişimi, tüm yeni ilaçlar için pediyatrik çalışmalar yapılmasını sağlamıştır.

FDA tüm aktif bileşenler, endikasyonlar, doz tipleri, diyetler ve uygulama yolları için pediyatrik çalışma yapılmasını isteyebilmektedir. Bunun yanı sıra, (Aralık 2000'de olduğu gibi) sponsorların pediyatrik tedavi niteliği olan tüm ilaçların farmakokinetik ve etkililik verilerini sunmalarını da şart koşabilir. FDA ayrıca, pediyatrik çalışmaların tamamlanması için bir “süre kısıtlaması” da getirebilmektedir. Bu süreye uyulmaması halinde para cezası verilebilmekte ve/veya şirket, kamu yaptırımını sonucu halkın gözünde çocuklara önem vermeyen bir konuma düşebilmektedir.

1997 yılında çıkarılan FDA Modernizasyon

Kanunu (FDAMA) ile ilaç sektörü pediatrik uygulamalarla ilgili bilgi vermeye teşvik edilmiş, pediatrik çalışma yapan ve pediatrik ilaç gelişimine yenilikler sunan firmalara ilacın her endikasyonu için 6 aylık bir genişletilmiş pazar ayrıcalığı tanınmıştır.

Bu oldukça etkili olmuş ve üzerinde pediatrik araştırma yapılan ilaç sayısı 1999 yılında 207 iken, 2000 yılında bu sayı 300'e ulaşmıştır.

Avrupa Değişikliklerde Çok Yavaş

Bu değişiklikler Avrupa'nın konuya yaklaşımını kaçınılmaz olarak etkilemeye başlamıştır. Fakat genel kanı, Avrupalı ilaç şirketlerinin bu gerekli değişiklikleri yapma konusunda yavaş kaldıkları şeklindedir. İlgili yasa gündeme alınmış, 1999 yılında CPMP, çocuklar üzerinde yapılacak klinik araştırmalara rehber niteliğinde bir yazı yayınlamış ve Avrupa Komisyonu da çocuklarda kullanılan medikal ürünlerin geliştirilmesini kolaylaştırmaya yönelik bir yasa tasarısı teklifi vermiştir.

Bunun yanı sıra ABD, Avrupa ve Japonya arasında ilaç geliştirmeye ilgili düzenlemelerin uyum içinde yürütmesine yönelik çalışmaların bir parçası niteliğindeki Uluslararası Uyum Konferansı da (*International Conference on Harmonization*) Avrupa genelinde daha fazla pediatrik çalışma yapılmasında etkili olacaktır. Yine de pek çok otorite, Avrupa'da bu konuyla ilgili ne derecede iyileşme kaydedileceğini bilememektedir.

Avrupa Oldukça Geride

Çocuklar Üzerinde İlaç Araştırmaları Ağı ve Derby Çocuk Hastanesi bünyesindeki Intercern danışma kurulu üyesi olan Prof. Imti Choonara, Avrupa'nın ABD'nin çok gerisinde kaldığı gerçeğini dile getirmiş: "Avrupalı ilaç şirketleri birşeyler yapmak gerektiğinin farkındalar, fakat sanki Amerika'daki teşviklere benzer bir takım yasalar çıkarılmasını bekliyorlar" demiştir.

Değişiklik Kampanyası

Tüketici Derneği'nin de katılımı ve ilaç sektörünü ilaçların çocuklar üzerindeki etkilerini anlamaya yönelik olumlu adımlar atmaya çağırmasıyla birlikte çocuk ilaçlarının daha sıkı lisans ve testlere tabi olması yönünde yapılan kampanyaların sayısı 2000 yılında hızla artmıştır.

Tüketici derneği, bu kampanya sayesinde ilaç şirketlerini ve bu alandaki aktiviteleriyle ilgili anketlere hiçbir cevap vermediğini iddia ettiği ABPI'yi (İngiliz İlaç Sanayicileri Derneği - *Association of the British Pharmaceutical Industry*) harekete geçirmiştir. Yönetimle ilgili özdeyişte dendiği gibi:

insanlar motivasyona değil davranışa önem verirler ve her zaman olduğu gibi ilaç şirketlerinin konuyu tartışmaya çevirmesi kritiktir. İlaç şirketleri, bu tür çalışmalar yapmaları için gelen baskılara çıkarlarına uymadığı için aldırnamakla doğrudan suçlanmadıysa bile, aldırnamaz ve baştan savan bir tutum içerisinde gösterilmişlerdir ki bu da isimlerini aynı oranda lekelemiştir.

ABPI, Tüketici Derneği'nin geçen yılki raporunda kendisine yöneltilen eleştiriler karşısında çözüm üretmek yerine yeni yeni problemler ileri sürmüştür. Genel Müdür Trevor Jones bir açıklamada şöyle demektedir: "Çocuklar üzerinde araştırma yapmanın uygulamada ve etik anlamda bazı sakıncaları vardır. Güvenli olduğundan kesin emin olmadıkça çocuklar üzerinde deneysel araştırmalar yapmak etik değildir." Her ne kadar bu hukuksal bir meseleyse de eleştirilenler bunu ilaç şirketlerinin isteksizliğinin bir kanıtı olarak göstermişlerdir.

Tüm bu eleştirileri ABPI'ye yöneltmek tabii ki adil olmayacaktır. Pediatrik araştırmalarla ilgili kararları R&D almaktadır ve ABPI üyesi değildir. Yine de pediatrik açıdan bakıldığında ortaya atılan suç sürekli bir rahatsızlık unsurudur ve belki de zihinlerde oluşan bu düşünce sayesinde ABPI sadece İngiltere'de değil tüm dünyada klinik çalışma uygulamasında değişiklik yapma ihtiyacını dile getirecek ve çocuklar üzerinde klinik araştırmalar yapılacak departmanlar ve ağlar (şebekeler) kurulmasını teşvik edecektir.

Konuyu gündeme taşımak yönünde bir istek görülmekle beraber pediatrik araştırmalarda görülen artış yeni sorunları da beraberinde getirmiştir, bunlar şu şekilde sıralanabilir:

- pediatrik klinik çalışma deneyimi olan eğitimli araştırmacıların bulunması,
- pediatri ünitelerinin deneyim ve yeterliliğinin değerlendirilmesi,
- uygun protokollerin hazırlanması ve idari yükümlülüklerin yerine getirilmesi.

Artık, İngiltere'de bu gibi çalışmalar için oluşturulmuş bir dizi pediatri üitesi mevcuttur.

Çocuklarda İlaç Kullanımı konulu British Forum, Intercern Pediatri Ağı ve Danışmanlık gibi pediatri kuruluşları da gün geçtikçe gelişmektedir. İlaç şirketleri ayrıca pediatrik klinik farmakoloji alanında uzman yetiştirilmesi için maddi destek vermeyi de kabul etmişlerdir.

Sonuç olarak, Amerikan deneyiminden bir takım dersler almış görünen Avrupa ilaç sanayininin taahhüt ettiklerini yapması beklenmektedir.