

KLİNİK ARAŞTIRMALARDA ÇOCUKLAR

Pediyatri alanında sürdürülen klinik araştırmalar çarpıcı bir değişim geçirmektedir. Genel anlamda söylemek gerekirse, bu değişikliklerin temelini çocuk ilaçlarının pediyatrik güvenilirlik ve etkililik bakımından yeterli düzeyde değerlendirilmediği yönündeki kaygılar oluşturmaktadır. Çocuklar toplumumuzun en hassas varlıklarıdır ve yukarıda bahsedilen bu olumsuzluk, insan haklarının belirlendiği trend ve kanıta dayalı tıp gelişimiyle taban tabana zıttır.

Okumakta olduğunuz bu makalenin iki amacı var. Birincisi, ABD kanunlarının pediyatrik araştırmaların hacmi üzerindeki etkisi ve bunun Avrupa ilaç pazarı ve araştırma-geliştirme süreçlerine katkısının anlatılmasıdır. İkincisi ise, ilaç firmalarının bu alanla ilgili imaj probleminde 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 başgösterecek 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.

Çocukların tedavisinde kullanılan ilaçların bilimsel verilere dayanmaması sorunu, sağlık alanındaki uzmanlar ve politikacılar tarafından gündeme getirilmiştir. Bilimsel veriler, ilaç sektörü tarafından yapılan klinik çalışmalar sonucu elde edilir ve ürün lisansı buna göre alınır. Bu çalışmalar tamamıyla yetişkinler üzerinde yapılır. Avrupa genelinde yapılan çalışmalar sağlık alanındaki uzmanların ya çocuklar için lisansı olmayan ilaç kullanmak, ya ilacın dozuyla oynamak ya da etikette önerilen dışında bir yol izlemek zorunda kaldığını göstermektedir.

Hastanelerde yatmakta olan çocukların üçte ikisi ve hasta yenidoğanların %90'ı lisanssız veya etiketsiz ilaç almaktadır. Bu şekilde ilaç vermenin riskleriyle ilgili elimizde çok az bilgi bulunmakla birlikte, yapılan bir çalışma toksisite riskinin oldukça fazla olduğunu göstermiştir.

İlaç sanayinin çocuklar üzerinde ilaç araştırmaları yapma konusunda isteksiz davranmasının çeşitli nedenleri vardır. Bunlar arasında, maddi getirinin azlığı, çocuklar üzerinde klinik çalışmalar yapmanın zor olması ve muhtemel toksisite riskleri sayılabilir. Bu olumsuz durumu ortadan kaldırmak üzere ABD'de köklü yasal değişikliklere gidilmiştir. Gıda ve İlaç İdaresi Modernleştirme Kanunu (FDA Modernization Act) çocuklar üzerinde

Hastalar kendilerine mümkün olan en iyi tedavinin uygulandığını bilme hakkına sahiptirler.
Alan MILBORN



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 ilaçların 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 demonstre etmede gerek duyulan bilgiye rahat ulaşılabilmesi için ve

pediyatrik veri toplamayı 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 pediyatrik uygulamalarla ilgili bilgi vermeye teşvik edilmiş, pediyatrik çalışma yapan ve pediyatrik ilaç gelişimine yenilikler sunan

çalışılan ve FDA'nın yazılı istekte bulunduğu ilaçların patentiyle ilgili mali teşviklerin geri ödemesini 6 ay daha uzatmıştır. 1997 yılında çıkarılan bu kanun sayesinde çocuklar üzerindeki klinik araştırmaların sayısı oldukça artmıştır.

Çocuklar üzerinde klinik çalışmalar yapmanın uygulamada da zorlukları vardır. Araştırma deneklerinin yetişkin gönüllüler değil pediyatrik hastalar olması gerekir. Bir çocuğun yutabileceği şekilde suspansiyon hazırlanması gibi uygun formüller geliştirmede sorunlar yaşanabileceği gibi gerek merkez, gerekse hasta bulma konusunda da zorluklar çıkabilir. Yine de, bu gibi sorunlar çocuklar üzerindeki klinik araştırmalarda çalışmış olan deneyimli ve eğitimli araştırmacılarla aşılabılır. İngiltere'nin bu konuda zayıf olmasının başlıca nedeni yeterli sayıda pediyatrik klinik farmakolog bulunamamasıdır (tüm adada sadece üç tane vardır). Londra ve Aberdeen'de birer eğitim programı başlatılmıştır, fakat iki kişinin eğitimi tam yedi sene sürmektedir.

Kuzey Amerika'daki gelişmelerin tersine, Avrupa'da çok az ilerleme görülmektedir. İngiltere'de İlaç Denetim

firmalara ilacın her endikasyonu için 6 aylık bir genişletilmiş pazar ayrıcalığı tanınmıştır.

Bu oldukça etkili olmuş ve üzerinde pediyatrik 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 gerekli bu değişiklikleri yapma konusunda yavaş kaldıkları şeklindedir. İlgili yasa gündeme alınmış, 1999 yılında CPMP, çocuklar üzerinde yapılacak klinik araştırmalara rehber niteliğinde bir yazı yayınlanmış 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 yürümesine yönelik çalışmaların bir parçası niteliğindeki Uluslararası Uyum Konferansı da (*International Conference on Harmonization*) Avrupa genelinde daha fazla pediyatrik 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 suçlanmadılarsa 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

Derneği (*Medicines Control Agency*) ve İngiliz İlaç Sanayicileri Derneği (*Association of British Pharmaceutical Industry*) mevcut durumun yetersiz olduğunun farkındadır, fakat anne karındaki çocuğun gelişiminde ve yenidoğanlarda yaşanan trajediler (thalidomide ve chloramphenicol) sonucu 1968 yılında çıkarılan İlaç Yasası, İlaç Denetim Derneği'nin elini kolunu bağlamaktadır. Pediyatrik tedavi konusunda acilen eğitim verilmesi ve araştırma yapılması ihtiyacı vardır. ABD, söz konusu eğitim ve araştırmalar için 13 merkezli bir Pediyatrik İlaç Araştırma Üniteleri Ağı kurmuştur. İngiltere'de ise Sağlık Bakanlığı ve araştırma konusunda önde gelen kurullar bunun yatırım isteyen bir konu olduğunu bir türlü kavrayamamaktadır. Farmakolojik Tıp Fakültesi tarafından geçen ay düzenlenen bir konferansta çocuklar konusunda deneyimli sağlık uzmanlarına danışıldığı ve protokolda onlara da yer verildiği takdirde çocuklar üzerinde klinik araştırma yapılabileceği ve bunun etik olduğu dile getirilmiştir.

Çocuklar üzerinde yapılan araştırmalar gönüllü yetişkinler üzerinde yapılanlardan çok daha fazla maliyetli olduğundan mali teşvik uygulaması yararlı olacaktır. Avrupa ve İngiltere, Amerikan deneyiminden ders çıkarmalı



Anne karındaki çocuğun gelişiminde ve yenidoğanlarda yaşanan trajediler (thalidomid ve chloramphenicol) sonucu 1968 yılında çıkarılan ilaç Yasası, İlaç Denetim Derneği'nin elini kolunu bağlamaktadır. Pediatrik tedavi konusunda acilen eğitim verilmesi ve araştırma yapılması ihtiyacı vardır.

KAYNAK
Leach R. Children in Clinical Trials. Pharmaceutical Times. April 2001; 26 28.

Çeviren: İ. Murat Kırtış
Omega CRO

karşısında çözüm üretmek yerine yeni yeni problemler ileri sürmüştür. Genel Müdür Trevor Jones bir açıklamasında 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:

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

şeklinde sıralanabilir.

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

Çocuklarda İlaç Kullanımı konulu *British Forum*, Intercern Pediatri Ağ 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 sanayiinin taahhüt ettiklerini yapması bekleniyor.

ve çocuk ilaçları üzerinde klinik araştırmalar yapılmasını sağlamalıdır. Bu, Beşeri İlaç Patentlerinde Teknik Şartların Uyumu konulu ve yeni ilaçları klinik ihtiyaca göre sınıflandıran Uluslararası Konferans'ın sonuç bildirgesi ile de paralellik göstermektedir. Konferansın ardından, konuyu takip etmek üzere pediatri uzmanlarından oluşan ufak bir çalışma grubu, İngiliz Eczacılar Birliği ve Farmakolojik Tıp Fakültesi kurulmuştur. Bir pediatrik klinik farmakolog olarak mevcut durumdan rahatsızım ve uygun klinik çalışmaların yapılmasını istiyorum. Fakat bir ebeveyn ve bir pediatrist olarak rahatsızlığım daha büyük ve çocukların etkililiği, güvenliliği ve kalitesi ispatlanmış ilaçların kullanılmasını arzu ediyorum. İlaçların çocukların sağlığı açısından son derece önemli olduğu bir gerçek. Bu ilaçların denetim altındaki klinik araştırmalar dahilinde bilimsel olarak test edilmesi gerekiyor. Bunun alternatifi ise pediatristleri kanıta dayalı olmayan ilaçları kullanmak zorunda bırakmaya devam etmek ki benzer bir durum yaşanmış ve ciddi derecede hasta çocuklarda sedatif olarak kullanılan propofol yüzünden 15 çocuk ölmüştür. Eğer propofol bir klinik çalışma dahilinde test edilmiş olsaydı tek bir çocuğun ölümü çalışma ve tedavinin yeniden gözden geçirilmesini sağlayacaktı. Çocuk ilaçlarının kanıta dayalı olmayışına göz yumarak çocukların tehlikeye atılmasına izin veremeyiz.

KAYNAK
Choonara I. Clinical Trials of Medicines in Children. *BMJ*. 2000; 321: 1094-1095.