

# **Çocuklarda Klinik Araştırmalar**

Prof. Dr. Kaan Kavaklı  
Ege Üniversitesi Çocuk Hastanesi  
Hematoloji Bilim Dalı - İZMİR

# Çocuklar ve Klinik Araştırmalar

- Çocuklar Klinik Araştırmalar açısından **çok özel bir gruptur**.
- Araştırmacı **sadece ÇOCUK değil tüm AİLE ÜYELERİ** (bazen akrabalar ve komşular ile de) muhatap olmaya hazır olmalıdır.
- Çocuklar **kendi onayları olmadan** veya bilinçli olmadan yani BAĞIMSIZ OLMADAN çalışmalara dahil olmaktadır.
- Anne ve babaları yeterince duyarlı olmadan çalışmaya girmelerine izin vermiş olabilir.

# Çocuklarda Klinik Araştırma yapmasak olmaz mı?

- Keşke **erişkinlerde yaptığımız klinik çalışmalar yeterli olsaydı!**
- **Çocuklar farklı metabolizma özelliklerine sahip üstelik farklı yaşlarda farklı özellikleri var.**
- İlaçların **PK özellikleri erişkinlere göre farklıdır.**
- Rutinde kullandığımız vital ilaçların **%80'inde erişkinde elde edilen verilere dayanarak** çocukları tedavi ediyoruz...Olasılıkla zarar veriyoruz.
- Dünya'da klinik araştırmaların **%75'i erişkinlerde, % 25'i çocuklarda** yapılıyor (Toplumun yarısı çocuk!)

# Hangi dinamikler çocuk çalışmalarını engelliyor?

- **İLAÇ FİRMALARI:**
- Tüketilen ilaçların çoğu erişkinlerde kullanılıyor.
- Çocuklarda araştırma süreci hem zor hem uzun sürüyor. İlaç lansmanını geciktiriyor.
- **ARAŞTIRICILAR VE TOPLUM:**
- Çocukta araştırma yapılması her zaman kolay olmayan bir süreç...

# Sonuçta Çocuklarımız zararlı çıkıyor!

- Tansiyon ilacını, anti-diyabetik ilacı erişkin verilerine göre;
- Anti-mikotik ilacı lösemili çocuğa erişkin metabolizmasına göre;
- Sepsisteki çocuğa vasadilatatör ajanları çocuk verisi olmadan kullanıyoruz.
- SONUÇTA;
- Elimizde çocuk verisi olmayınca **kendi çocuklarımız zarar görüyor...**

# FDA ve EMA yaklaşımları

- Son 5-10 yılda **regülasyonlar değişiyor.**
- **EMA:**
- Çocuklarda kullanılacak ilaçlarda erişkin sonrası çocuk çalışması yapmadan erişkin ve çocuklara ruhsat almak mümkün değil.
- **FDA:**
- Aynı kural Yüksek Mahkemeye yapılan itiraz sonrası **Yetim İlaçlara özgü olarak** iptal oldu. Artık çocuk çalışması olmadan sadece erişkinlere satmayı kabul ederse FDA erişkin hastalar için onay veriyor. **Avrupa'dan 1-2 yıl önce kavuşuyor.**

# Hemofili Çalışmalarından canlı örnek

- **Pre-klinik çalışmalar sonrası** ilk kez FAZ-1 VE 2 çalışmaları sonrası ERİŞKİN GRUPTA (>12 YAŞ) Faz-3 çalışmalara başlanır.
- **Erişkin Faz-3 çalışmasında güvenlik ve etkinlik analizleri olumlu yönde alınırsa** Çocuklarda (<12 yaş) (0-6 yaş ve 6-12 yaş) faz-3 çalışmalarına izin verilir.
- Çocuk ve Erişkinde etkinlik kanıtlandıktan sonra EMA tarafından piyasaya çıkması onaylanır.
- Firma yeni tanılı bebeklerde PUP çalışması başlatmak zorundadır.

# Genel Yaklaşım: Çocuklarda Klinik Çalışmalara başlama koşulları

- Önce söz konusu molekül ile ilgili eksperimental (laboratuvar ve deney hayvanları ile) çalışmalar tamamlanarak insanda başlama onayı alınır (EMA-FDA).
- **Sonra Erişkinlerde faz çalışmaları başlatılır.**
- Erişkinlerde FAZ-3 aşamasında güvenilir ve etkin olduğu kanıtlandıktan sonra ilk çocuk uygulamaları başlatılabilir.

# Ülkemizdeki Mevzuat

- Öncelikle **ETİK KURUL** dan Çocuk çalışması için başlama onayı alınması gerekir.
- ETİK KURUL üyesi olan veya danışmanı olan **Çocuk Uzmanının olumlu görüşü ve Etik Kurul onayı** ile değerlendirme sonuçlanır.
- **SAĞLIK BAKANLIĞI** izni sonrası çalışmaya başlanabilir.
- **PEDİATRİK POPULASYONDA YÜRÜTÜLEN KLİNİK ARAŞTIRMALARDA ETİK YAKLAŞIMLARA İLİŞKİN KILAVUZ** (2010)(güncelleme: 2012)(EMA'dan).
- Peki Çocuklara soralım mı?

# Çocuklara da soralım mı?

- Avrupa Birliği mevzuatına tabiyiz. Tüm klinik araştırmalar mevzuatı;
- Klinik Araştırmalar Yönetmeliği (2011)
- Çocuklarda Araştırma Kılavuzu (2012)
- Gereği: **Çocukların (<18 yaş bireyler) da mutlaka klinik çalışma hakkında bilgilendirilmesi gerekiyor...**
- Kaç yaşından itibaren ? (16 / 12 / 6 ) ???

# Consent / Assent farkı

- Nasıl erişkinlerden BGO **onayı** alıyorsak, çocuklardan da BGO **oluru** almamız gerekiyor.
- **16-18 yaş arası benzer formu kullanabiliriz.**
- 12-18 yaş arası uygun bir dille yazılmalı ve imzasıyla onayı dökümante edilmelidir.
- **6-12 yaş arası ise resimli ve basit bir dille hazırlanmış form kullanılıp paraf atması sağlanabilir.**
- Tüm çocuk formlarında **anne ve baba imzasının bulunması zaten hukuksal olarak gereklidir.**

# Ülkemizde Çocuk Çalışmaları (2012)

(Kaynak: Sağlık Bakanlığı-TİTCK – Hilal İlbars)

|         | FAZ<br>I | FAZ<br>II | FAZ<br>III | FAZ<br>IV | TÜMÜ         |
|---------|----------|-----------|------------|-----------|--------------|
| ERİŞKİN | 0        | 32        | 123        | 93        | 248          |
| ÇOCUK   | 0        | 5         | 21         | 8         | 34<br>(% 14) |

# ETİK KURUL BAKIŞ AÇISIYLA...

- Yanıtlanacak bilimsel sorunun iyi tanımlanmış olup olmadığı
- Çalışmanın bilimsel geçerliliği
- Çocuk çalışması öncesi erişkin yaş grubunda güvenirliliğin ve etkinliğin gösterilmiş olması (araştırmacı broşüründe dökümente edilmeli)
- Klinik çalışmalar öncesi yeterince pre-klinik çalışmanın yapılmış olması
- Çocuk yaş gruplarının çalışmaya alınmasının gerekçeleri
- Araştırmaya katılan çocuğa doğrudan fayda sağlandığının kanıtları
- Araştırmaya katılan ekibin çocuk hastalıkları için yeterli olup olmadığı
- Araştırma yapılan merkezin çocuklara uygun alt yapısının olup olmadığı
- Farklı çocukluk dönemindeki çocuklara özgü olur formlarının hazırlanması

# Çocuk Çalışmaları: Araştırmacılar ve Etik Kurul açısından özel noktalar

- **ARAŞTIRMA KONUSU:**
- Erişkinlerde yapılmış olması mutlaka çocuklarda da yapılmasını gerektirmez. Sadece **BİLİMSEL YETERLİLİK** değil **Çocuğun DOĞRUDAN YARAR sağlaması** özellikle beklenir.
- **ARAŞTIRMA YERİ VE EKİBİ:**
- Çocukların yabancılık çekmeyeceği **Çocuk Hastanesi** veya benzeri ortamlarda yapılmalı
- Doktor ve hemşireleri çocuk veya bebeklerde deneyimli olmalıdır.
- Böbrek hst: NEFROLOG, yenidoğan bebekse: NEONATOLOG, LÖSEMİ ise HEMATOLOG **sorumlu araştırmacı** olmalıdır.

# Biyolojik sıvı örnekleri ve Çocuk

- Mümkünse elde edilmesi invaziv olmayan **idrar, tükürük veya dışkı örnekleri** KAN örneklerine tercih edilmelidir.
- Mutlaka KAN örnekleri alınması gerekiyorsa çocuk ve bebeğin yaş ve kilosuyla orantılı kan örneklemesine azami duyarlı olunmalıdır.
- **BEBEKTE TEK SEFERDE EN ÇOK KAN VOLÜMÜNÜN %1 KADAR KAN ALINABİLİR.**
- **1 AYLIK SÜREDEKİ TOPLAM % 3'Ü GEÇMEMELİ.**

# Bebeğin **Kan Volümü** çok önemli

(Örnek: 1 yaşında bebek 9 kg = 720 cc)

(Tek seferde = 7.2 ml)

| <b>Yaş</b>    | <b>Kan volümü/kg (ml /kg)</b> |
|---------------|-------------------------------|
| <b>3 ay</b>   | <b>87</b>                     |
| <b>6 ay</b>   | <b>86</b>                     |
| <b>1 yaş</b>  | <b>80</b>                     |
| <b>6 yaş</b>  | <b>80</b>                     |
| <b>10 yaş</b> | <b>75</b>                     |

*(Kaynak: Geigy Scientific Tables, 7th ed, 1970)*

# EMA ve FDA'e göre kan örneği limitleri

| Ağıl      | Kan vol   | Total kan  | EMA sınırı<br>(tek sefer ve 1 ay içinde) | FDA sınırı<br>(24 saatte) |
|-----------|-----------|------------|------------------------------------------|---------------------------|
| <b>10</b> | <b>80</b> | <b>800</b> | <b>8 ml / 24 ml</b>                      | <b>20 ml</b>              |
| 11        | 80        | 880        | 8.8 ml / 26.4 ml                         | 22 ml                     |
| 12        | 80        | 960        | 9.6 ml / 28.8 ml                         | 24 ml                     |
| 13        | 80        | 1040       | 10.4 ml / 31.2 ml                        | 26 ml                     |
| 14        | 80        | 1120       | 11.2 ml / 33.6 ml                        | 28 ml                     |
| 15        | 80        | 1200       | <b>12.0 ml / 36 ml</b>                   | 30 ml                     |
| 23        | 80        | 1840       | 18.4 ml / 55.2 ml                        | 46 ml                     |
| 24        | 80        | 1920       | 19.2 ml / 57.6 ml                        | 48 ml                     |
| 25        | 80        | 2000       | <b>20 ml / 60 ml</b>                     | 50 ml                     |

European Regulatory Guidelines (Directive: 2001/20/EC) / FDA Regulations

# ÇOCUKTA SİGORTA

- Faz-4 ve Gözlemsel ilaç araştırmaları haricinde **tüm ilaç araştırmalarında SİGORTA ZORUNLU**
- Ancak ÇOCUKTA; çalışma bitiş tarihi yükümlülüklerin son günü olmamalı...
- **EMA KILAVUZU ve SAĞLIK BAKANLIĞI Kız:**
- UZUN VADELİ ETKİLERE İLİŞKİN MALİ HÜKÜMLERİN yer alması ve YÜKÜMLÜLÜK SÜRESİNİN SINIRLANDIRILMAMASI gerekir. Bu konuda Etik Kurulların duyarlı olması gerekir.
- **Çocukta + 5 YIL DAHA süre verilmesi bekleniyor.**
- **İstisna olmamalı:** Tanımlanmayan kalıtsal hast ?

# ÖZENDİRMEK UYGUN MUDUR?

- Çalışmaya katılmak konusunda tereddütleri olan çocuk ve ailesini;
- PARA DESTEĞİ VEREREK
- ÇOCUĞA HEDİYE / OYUNCAK VEREREK
- Motive etmek **etik dışı bir davranıştır.**
- Avrupa Birliği ve Türkiye mevzuatına uygun olan ödemeler; sadece YOL PARASI ve YEMEK PARASıdır. Çocuk ve refakatçısı olan aile bireylerini de kapsamalıdır.

# SONUÇ

- Çocuklar özel bir gruptur.
- Gereksiz olarak çalışmalara dahil edilmemelidir.
- Ancak...
- **ÇOCUĞUN DOĞRUDAN YARARLANABİLECEĞİ ve ileri tedavi ürünlerini kullanabileceği yeni tedavi imkanlarından faydalanması için şans tanınması gerekir.**