

# COVID-19: Bilimsel Araştırma Onay ve İzin Süreci

## COVID-19: Approval and Permission Processes of Scientific Research

### Öz

Sağlık Bakanlığı tarafından düzenli olarak yayınlanan COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Rehberinde, COVID-19'un güncel tedavisinde hidroklorokin, oseltamivir, azitromisin, lopinavir-ritonavir, tosilizumab ve favipiravir ilaçları yer almaktadır. Favipiravir hariç diğer ilaçlar Türkiye'de ruhsatlı olarak kendi endikasyonlarında kullanılmaktadır. Ancak bu ilaçların ruhsatlı endikasyonları arasında COVID-19 yer almamaktadır. Bu yazıda, Bakanlığın güncel Rehberinde yer alan COVID-19'un tedavisinde kullanılan ilaçlarla yapılabilecek bilimsel araştırmaların onay ve izin süreçleri kısaca sunulmaktadır.

**Anahtar Sözcükler:** COVID-19; bilimsel araştırma; onay; izin

### Abstract

In the COVID-19 (SARS-CoV-2 Infection) Guideline, regularly published by the Ministry of Health, hydroxychloroquine, oseltamivir, azithromycin, lopinavir-ritonavir, tocilizumab, and favipiravir are included in the current treatment of COVID-19. These drugs are used in their respective licensed indications in Turkey, except favipiravir. However, COVID-19 is not included among the licensed indications of these drugs. In this paper, the approval and permission processes of scientific research that can be carried out with the drugs used in the treatment of COVID-19 according to the current Guideline of the Ministry are presented briefly.

**Keywords:** COVID-19; scientific research; approval; permission

### Enes Karabulut<sup>1</sup>, Buket Güngör<sup>2</sup>, Yusuf Ergün<sup>3</sup>

<sup>1</sup> İstanbul Mehmet Akif Ersoy Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İyi Klinik Uygulama ve Araştırma Merkezi

<sup>2</sup> Antalya İl Sağlık Müdürlüğü

<sup>3</sup> Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Klinik Farmakoloji Birimi

Geliş/Received : 18.04.2020

Kabul/Accepted : 24.04.2020

DOI: 10.21673/anadoluklin.722744

Yazışma yazarı/Corresponding author

Enes Karabulut

İstanbul Mehmet Akif Ersoy Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İyi Klinik Uygulama ve Araştırma Merkezi, 34303, İstanbul  
E-posta: esamenes@gmail.com

### ORCID

Enes Karabulut: 0000-0001-7871-0609

Buket Güngör: 0000-0002-5802-1685

Yusuf Ergün: 0000-0002-6169-8911

Bilindiği üzere tüm dünyada olduğu gibi ülkemiz de Ağır Akut Solunum Sendromu Koronavirüs 2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, SARS-CoV-2) tipi koronavirüs salgınıyla karşı karşıya olup, koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) tanı ve tedavisi T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü bünyesinde kurulan COVID-19 Bilim Kurulunun önerileri çerçevesinde yürütülmektedir (1). (Tablo-1)

COVID-19 tedavisinde önerilen ilaçlar olan hidrosiklorokin, oseltamivir, azitromisin, lopinavir-ritonavir ve tosilizumab ülkemizde ruhsatlı beşerî tıbbi ürünler olup hepsi kısa ürün bilgilerinde (KÜB) tanımlanmış olan onaylı endikasyonlarında kullanılan ilaçlardır. Ancak bu ilaçların KÜB'ünde COVID-19 endikasyonu yer almamaktadır. Öte yandan endikasyon dışı ilaç kullanımı, ilacın ülkemizde onaylanmış endikasyonu dışındaki her türlü kullanımını kapsadığından bu ilaçlarla yapılan COVID-19 tedavisi *Endikasyon Dışı İlaç Kullanımı Kılavuzu* kapsamında işlem görmektedir (2). Bu ilaçlar COVID-19 tedavisinde kullanılmak üzere Bakanlık tarafından yakın zamanda "Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) Ek Onayı Alınmadan Kullanılabilecek Endikasyon Dışı İlaç Listesi"ne alınmış olduklarından hasta bazında endikasyon dışı ilaç kullanım talebi için Kurum'a başvuru yapılmasına gerek yoktur (3). (Tablo-2)

Rehberde yer alan ilaçlardan favipiravirin durumu ise farklıdır. Favipiravir ne ülkemizde ruhsatlı bir beşerî tıbbi üründür ne de TİTCK Ek Onayı Alınmadan Kullanılabilecek Endikasyon Dışı İlaç Listesi'nde yer almaktadır. Bu ilaç, *Yurt Dışından İlaç Temini ve Kullanımı Kılavuzu* kapsamında işlem görmektedir olup, Sağlık Bakanlığı tarafından "Yurt Dışı İlaç Kullanımı"

çerçevesinde acil durumlarda toplu temin yoluyla tedarik edilmiş ve tedavideki yerini almıştır (4). Nitekim favipiravir 30.03.2020 tarihinden itibaren geçerli olan "Yurt Dışı Etkin Madde Listesi"ne de dahil edilmiştir (5).

Ülkemizde klinik araştırma süreçleri Sağlık Hizmetleri Temel Kanunu Ek Madde 10'a göre düzenlenmiştir (6). Yukarıda bahsi geçen ilaçlarla yapılacak klinik araştırmalar da ilgili madde gereği Sağlık Bakanlığı iznine tabidir. Nitekim bu konuyla ilgili TİTCK tarafından 16.04.2020 tarihinde bir genelge yayınlanmış ve klinik araştırma süreçlerinde Klinik Araştırmalar Etik Kurul (KAEK) onayının yeterli olmadığı ve TİTCK izninin de alınması gerektiği vurgulanmıştır (7). Genelgede ayrıca "*retrospektif araştırmalar da dahil olmak üzere tüm araştırmalarda kullanılması planlanan verinin elde edildiği ve ilgili hastaların takip edildiği bölüm/birimden hekim ya da hekimlerin araştırma ekibinde bulunması gerektiği; etik kurulların bu hususu göz önünde bulundurması; klinik araştırmalar dışında yürütülmesi planlanan retrospektif araştırmalar da dahil olmak üzere diğer tüm araştırmalarda Halk Sağlığı Yönetim Sistemi verilerinin kullanılabilmesi için Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü'nden izin alınması gerektiği; tüm araştırmalarda kişisel verilerin, 6698 sayılı Kişisel Verilerin Korunması Kanunu ve alt düzenlemelerine uygun şekilde elde edilerek işlenmesi*" gibi hususlar bulunmaktadır.

Diğer bir husus da müdahaleli ya da müdahalesiz tüm bilimsel araştırmalarda, yukarıda bahsedilen onay/izin süreçlerine ek olarak, Sağlık Bakanlığı hastanelerinde yürütülecek araştırmalarda İl Sağlık Müdürlüğünden de izin alınması gerekmesidir (8).

**Tablo 1.** Covid-19 ilaçları ve Sağlık Bakanlığı tarafından verilen izin türleri

| COVID-19 İlaçları   | Ruhsat (KÜB)                        | COVID-19 |          |                 |           |
|---------------------|-------------------------------------|----------|----------|-----------------|-----------|
|                     |                                     | Ruhsat   | Rehber** | Endikasyon Dışı | Yurt Dışı |
| Oseltamivir         | Influenza                           | -        | +        | +               | -         |
| Hidroksiklorokin    | Romatoid Artrit, SLE                | -        | +        | +               | -         |
| Azitromisin         | ÜSYE, Pnömoni<br>Genital Enfeksiyon | -        | +        | +               | -         |
| Favipiravir         | -                                   | -        | +        | -               | +         |
| Lopinavir-Ritonavir | HIV                                 | -        | +        | +               | -         |
| Tosilizumab         | Romatoid Artrit                     | -        | +        | +               | -         |

\* KÜB: Kısa Ürün Bilgisi, SLE: Sistemik Lupus Eritematosus, ÜSYE: Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu, HIV: Human Immunodeficiency Virus

\*\* Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Rehberi

Tablo 2. TİTCK ek onayı alınmadan kullanılabilir endikasyon dışı ilaç listesi (07.04.2020 tarihinden itibaren geçerli)

| Sıra No | Branş Adı                                                                                                             | İlaça Özel Aranılan Kullanım Şartları                                                                                                                                                                     | İlaçlar (Etkin Madde Olarak) | Endikasyonları                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1       | Tüm Hekimler                                                                                                          | Covid-19 Tanısında Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Tarafından Temin Edilerek Hastanelere Dağıtımı Yapılmak Üzere                                                                                             | Hidroksiklorokin Sülfat      | Covid-19 Enfeksiyonu Tanısı Konulan Hastaların Tedavisi İçin; Sağlık Bakanlığı Tarafından Yayınlanan Güncel Covid-19 Hasta Yönetimi Ve Tedavisi Rehberinde Belirtilen Doz Ve Sürede Kullanılır.                                                                                                                                                                                                  |
| 2       | Tüm Hekimler                                                                                                          | Covid-19 Tanısında Öncelikle Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Aracılığıyla Temin, Gereken Durumlarda Hastanenin Depolardan Temini, Bu Mümkün Olmadığı Takdirde Ancak Serbest Eczanelerden Temin Edilmek Üzere | Osetamivir                   | Covid-19 Enfeksiyonu Tanısı Konulan Hastaların Tedavisi İçin; Sağlık Bakanlığı Tarafından Yayınlanan Güncel Covid-19 Hasta Yönetimi Ve Tedavisi Rehberinde Belirtilen Doz Ve Sürede Kullanılır.                                                                                                                                                                                                  |
| 3       | Tüm Hekimler                                                                                                          | Covid-19 Tanısında Öncelikle Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Aracılığıyla Temin, Gereken Durumlarda Hastanenin Depolardan Temini, Bu Mümkün Olmadığı Takdirde Ancak Serbest Eczanelerden Temin Edilmek Üzere | Azitromisin                  | Covid-19 Enfeksiyonu Tanısı Konulan Hastaların Tedavisi İçin; Sağlık Bakanlığı Tarafından Yayınlanan Güncel Covid-19 Hasta Yönetimi Ve Tedavisi Rehberinde Belirtilen Doz Ve Sürede Kullanılır.                                                                                                                                                                                                  |
| 4       | Enfeksiyon Hastalıkları Veya Göğüs Hastalıkları Veya Yoğun Bakım Veya İç Hastalıkları                                 | Covid-19 Tanısında Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Tarafından Temin Edilerek Hastanelere Dağıtımı Yapılmak Üzere                                                                                             | Lopinavir +Ritonavir         | Covid-19 Enfeksiyonu Tanısı Konulan Hastaların Tedavisi İçin; Sağlık Bakanlığı Tarafından Yayınlanan Güncel Covid-19 Hasta Yönetimi Ve Tedavisi Rehberinde Belirtilen Doz Ve Sürede Kullanılır.                                                                                                                                                                                                  |
| 5       | Enfeksiyon Hastalıkları Veya Romatoloji Veya Hematoloji Veya Göğüs Hastalıkları Veya Yoğun Bakım Veya İç Hastalıkları | Covid-19 Tanısında Hastanenin Depolardan Temini, Bu Mümkün Olmadığı Takdirde Serbest Eczanelerden Temin Edilmek Üzere                                                                                     | Tocilizumab                  | Covid-19 Enfeksiyonu Tanısı Konulan Hastaların Tedavisi* İçin; 4-8 Mg/Kg Olmak Üzere Toplam 400 Mg Kullanılır. Klinik Semptom Ve Bulgularda İyileşme Olmaması Halinde 12 Saat Sonra Aynı Doz Tekrarlanır. Tedavi Dozu Tek Seferde 800 Mg'ı Geçmemelidir.<br><br>* Sağlık Bakanlığı Tarafından Yayınlanan Güncel Covid-19 Hasta Yönetimi Ve Tedavisi Rehberinde Belirtilen Koşullara Uygun Olarak |

### Müdahaleli Klinik Araştırmalar (Faz 1-4)

Bu ilaçlarla ilgili KÜB dahilinde yapılacak her türlü klinik araştırma İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik gereğince Faz IV ya da Gözlemsel Çalışma kapsamında değerlendirilmekte olup KAЕК onayını ve TİTCK Klinik Araştırmalar Dairesinin (KAD) iznini gerektirmektedir (9). Ancak COVID-19 endikasyonu bu ilaçlar için belirlenmiş KÜB'de yer almadığı için, yapılacak klinik araştırmalar Yönetmelik gereğince, yeni endikasyon kapsamında Faz III klinik araştırma olarak KAЕК onayına ve TİTCK KAD iznine tabi olacaktır. Nitekim ilgili yönetmelikte Faz III ve IV klinik araştırmalar

(Madde 10/1/c, ç) ile Gözlemsel çalışma (Madde 4/ö) sırasıyla şu şekilde tanımlanmıştır: i) Faz III veya III. Dönem: Faz I ve Faz II dönemlerinden geçmiş araştırma ürününün, araştırmanın niteliğine ve mahiyetine göre seçilmiş, yeterli sayıda gönüllü hastaya uygulanarak, etkililiği, emniyeti, yeni bir endikasyon araştırması, farklı dozları, yeni veriliş yolları ve yöntemleri, yeni bir hasta popülasyonu ve yeni farmasötik şekiller yönünden denendiği klinik araştırma dönemidir.; ii) Faz IV veya IV. Dönem: Türkiye'de ruhsat almış ürünlerin onaylanmış endikasyonları, pozoloji ve uygulama şekilleri, izinli ürünlerin ise önerilen kullanımlarına yönelik emniyetinin ve etkililiğinin daha fazla incelenmesi veya yerleşik

diğer tedavi, ürün ve yöntemlerle karşılaştırılması için fazla sayıda gönüllü hasta üzerinde gerçekleştirilen klinik araştırma dönemidir.; iii) Gözlemsel ilaç çalışması: İlaçların Türkiye’de ruhsat aldığı endikasyonları, pozoloji ve uygulama şekillerinde, Bakanlığın güncel tanı ve tedavi kılavuzlarına uygun olarak tedavisi devam eden hastalarda, spontan reçete edilen ilaca ait verilerin toplandığı epidemiyolojik çalışmaları” (9).

Ruhsatı olmayan favipiravirin müdahaleli araştırmalarda (Faz 1-3) kullanımını da izin/onay süreçleri kapsamına dahildir.

### Müdahalesiz Klinik Araştırmalar (Gözlemsel)

Diğer yandan, Bakanlığın yayımladığı algoritmalar çerçevesinde COVID-19 olası/kesin vakalarına “rutin tedavi amacıyla” uygulanan bu ilaçlarla ilgili yapılacak gözlemsel (tanımlayıcı veya analitik) araştırma ve yayınlar ile ilgili olarak *Endikasyon Dışı İlaç Kullanımı Kılavuzunun* Yasaklar başlıklı beşinci maddesi şu şekilde tanzim edilmiştir: “Kurum tarafından verilmiş izinler doğrultusunda yapılan tedaviler ve bunlardan elde edilecek sonuçlar, Bakanlık dışında herhangi bir kurum/kuruluş ve/veya üçüncü kişiler ile paylaşamaz, amacı dışında kullanılamaz. Bu kapsamda elde edilen veriler ile Kurum tarafından bilimsel yayım yapılabilir. Bunun haricinde herhangi bir kurum/kuruluş ve/veya üçüncü kişilerce bilimsel yayım amacıyla (vaka takdimi hariç) kullanılabilmesi için Kurum izni alınması zorunludur. Yine bu kapsamda elde edilen veriler ilaç ruhsatlandırma çalışmalarına esas veri olarak kullanılamaz.” (2).

Dolayısıyla rehberde yer alan ilaçlar için Kurum tarafından verilmiş izinler doğrultusunda yapılan tedaviler vasıtasıyla yapılacak müdahalesiz yani gözlemsel araştırmalar (vaka serileri, prospektif/retrospektif kohort, retrospektif/prospektif olgu-kontrol), vaka takdimi hariç, KAİK onayı ve TİTCK Ekonomik Değerlendirmeler ve İlaç Tedarik Yönetimi Dairesi Başkanlığı izni ile yapılabilecektir.

COVID-19 rehberinde yer alıp yurt dışı etkin madde listesine dahil edilen favipiravirle ilgili olarak da *Yurt Dışından İlaç Temini ve Kullanımı Kılavuzu* Yasaklar başlıklı dokuzuncu madde şu şekilde düzenlenmiştir: “Kurum tarafından verilmiş izinler doğrultusunda yapılan tedaviler ve bunlardan elde edilecek sonuçlar, Bakanlık dışında herhangi bir kurum/kuruluş ve/veya üçüncü kişiler ile paylaşamaz, amacı dışında kullanılamaz.

Bu kapsamda elde edilen veriler ile Kurum tarafından bilimsel yayım yapılabilir. Bunun haricinde herhangi bir kurum/kuruluş ve/veya üçüncü kişilerce bilimsel yayım amacıyla (vaka takdimi hariç) kullanılabilmesi için Kurum izni alınması zorunludur. Yine bu kapsamda elde edilen veriler beşerî tıbbi ürün ilaç ruhsatlandırma çalışmalarına esas veri olarak kullanılamaz.”

Dolayısıyla favipiravirle yapılabilecek müdahalesiz çalışmalar da endikasyon dışı ilaçlar için bahsedilen onay ve izin süreçlerine tabidir (4).

COVID-19 pandemisi nedeniyle olgu fatalite hızlarının ve mortalite hızlarının endişe verecek düzeyde yükseldiği ve acilen bilimsel verilere ihtiyaç duyulduğu bu süreçte gerek etik kurulların gerekse TİTCK’in araştırmacılara kolaylık sağlayacak ve işleyişi hızlandıracak tedbirleri bir an önce almaları tavsiye edilmektedir.

### KAYNAKLAR

1. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Rehberi. 14.04.2020. [https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19\\_Rehberi.pdf](https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19_Rehberi.pdf)
2. Endikasyon Dışı İlaç Kullanımı Kılavuzu. 09.02.2019. <https://titck.gov.tr/storage/Archive/2019/legislation/601621f0-2e3e-40d4-97cd-65bef02b1a61.pdf>
3. TİTCK Ek Onayı Alınmadan Kullanılabilecek Endikasyon Dışı İlaç Listesi. 07.04.2020. <https://www.titck.gov.tr/dinamikmodul/45>
4. Yurt Dışından İlaç Temini ve Kullanımı Kılavuzu. 10.01.2020. <https://titck.gov.tr/storage/Archive/2020/legislation/7136bf82-e9d1-4e4d-ac43-01f6c1b3d885.pdf>
5. Yurt Dışı Etkin Madde Listesi (30.03.2020 Tarihinden İtibaren Geçerli Olan Liste). 27.03.2020. <https://www.titck.gov.tr/dinamikmodul/44>
6. Sağlık Hizmetleri Temel Kanunu Ek Madde 10. 15.05.1987. <https://www.mevzuat.gov.tr/MevzuatMetin/1.5.3359.pdf>
7. COVID-19 Hastalarında Tedavi Yaklaşımları ve Bilimsel Araştırmalar konulu Genelge. 16.04.2020. [https://titck.gov.tr/storage/Archive/2020/contentFile/COVID-19%20Hastalar%C4%B1nda%20Tedavi%20Yakla%C5%9F%C4%B1mlar%C4%B1%20ve%20Bilimsel%20Ara%C5%9F%C4%B1rmalar\\_f7fa018d-0672-4711-bbbb-4df573090573.pdf](https://titck.gov.tr/storage/Archive/2020/contentFile/COVID-19%20Hastalar%C4%B1nda%20Tedavi%20Yakla%C5%9F%C4%B1mlar%C4%B1%20ve%20Bilimsel%20Ara%C5%9F%C4%B1rmalar_f7fa018d-0672-4711-bbbb-4df573090573.pdf)
8. İstanbul İl Sağlık Müdürlüğü 15916306-601.99 sayılı yazısı. 10.04.2020
9. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik. 13.04.2013. <https://www.mevzuat.gov.tr/Metin.Asp?MevzuatKod=7.5.17285&MevzuatIliski=0>