

Dünyada Faz 3 Çalışmaları Devam Eden SARS-CoV-2 Aşı Adayları

Aralık 2019 tarihinden bu yana tüm dünyada son yüzyılın en ciddi sağlık sorununu oluşturan COVID-19 pandemisi, Kuzey Yarımküre’de kış aylarının gelmesi ile birlikte bulaşma hızını artırmış ve 17 Şubat 2021 tarihi itibarıyla global ölçekte son 24 saatte 304.596 yeni olgu, 7218 ölüm bildirilmiştir. Aynı tarih itibarı ile tüm dünyadaki total vaka sayısı 109.068.745’e ulaşmış olup total ölüm sayısı 2.409.011’dir.

Tüm dünyada ülkeler total COVID-19 vaka sayısına göre sıralandığında ilk sırada Amerika Birleşik Devleti bulunmaktadır, sonrasında sırasıyla Hindistan-Brezilya-Rusya-Birleşik Krallık gelmektedir. Ülkemiz bu sıralamada toplam 2.594.128 vaka sayısı ile 9. sırada bulunmaktadır.

Hastalıktan korunmada maske kullanımı halen bilinen en etkili yöntemi oluşturmaktadır. Bunun yanısıra infeksiyonun damlacık ve kısmen de aerosol yoluyla bulaşması, hastalığın yayılımındaki en önemli faktörün kişilerin yakın mesafelerde ve kapalı ortamlarda başkalarıyla temas etmesi olduğunu ortaya koymaktadır.

2020 yılının bahar aylarında uygulamaya konulan kapatma önlemleri salgının ilk aşamasında oldukça etkili olarak, olgu sayılarında ciddi şekilde azalmaya yol açsa da yaz ayları boyunca önlemlerde gevşeme sebebiyle ve havaların soğumasını takiben salgın eskisinden de şiddetli olarak geri dönmüş bulunmaktadır. Bütün bu faktörlere ek olarak toplumlarda alınan önlemlerin bir yandan sosyal ve çalışma hayatı diğer taraftan da ülke ekonomileri üzerinde yarattığı olumsuz etkiler toplumda “pandemi yorgunluğu” olarak adlandırılan reaksiyonlara neden olmakta, sonuçta kişilerin bulaşmaya karşı almaları gereken önlemlere yeterli önemi göstermemesi hali de ciddi bir toplumsal sorun olarak karşımıza çıkmaktadır⁽¹⁾.

COVID-19 pandemisinin seyrini etkilemesi beklenen en az beş farklı durum söz konusudur. Bunlar:

- 1) Virüsün mutasyona uğrayarak hastalık yapma etkisini kaybetmesi
- 2) Toplumda hastalığı geçirerek bağışıklık kazananların kritik bir orana ulaşması sonrası hastalığın yayılımının durması (sürü bağışıklığı/toplumsal bağışıklık–“*herd immunity*”)
- 3) Hastalığa karşı etkin tedavi veya profilaksi yöntemlerinin bulunması
- 4) Kişilerin hastalığa genetik yatkınlıklarını belirleyecek faktörlerin saptanarak buna göre geliştirilecek “kişiselleştirilmiş” tıp uygulamaları
- 5) Aşılama ile toplumda yaygın bağışıklık sağlanması

Bunlar arasında kısa sürede gerçekleşme olasılığı en yüksek görülen durum aşılama değildir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından kayıt altına alınmış ve 16 Şubat 2021 verilerine göre klinik çalışmalarda denenmekte olan 66 aşı aday varken, klinik öncesi çalışmalarda kullanılan 176 aday molekül olduğu bildirilmektedir⁽²⁾. Faz 3 çalışmaları devam eden 66 aşı adayının kullandıkları teknolojiye göre dağılımları şu şekildedir;

Protein subunit	22	33%
Viral Vector (non-replicating)	10	15%
DNA	8	12%
Inactivated Virus	10	15%
RNA	7	11%
Viral Vector (replicating)	3	5%
Virus Like Particle	2	3%
VVr + Antigen Presenting Cell	2	3%
Live Attenuated Virus	1	2%
VVnr + Antigen Presenting Cell	1	2%

Kısaca hatırlatmak gerekirse yeni aşı geliştirme çalışmaları aynen yeni ilaç geliştirilmesinde olduğu gibi esas olarak 4 fazda gerçekleştirilmektedir⁽³⁾. Bunlardan Faz I’de aşı genellikle 50-100 kadar gönüllü üzerinde güvenilirlik ve etkin dozun saptanması amacıyla uygulanmakta, bu fazda etkili ve güvenli olduğu saptanan doz aşı daha çok sayıda ve farklı yaşta sağlıklı ve bazen altta yatan hastalığı olan gönüllülerde çoğu kere plasebo kontrollü olarak Faz II çalışmalarda denenmektedir. Klasik bir

Faz II çalışmasında gönüllü sayısı 400-1000 arasındadır. Bu aşamada da etkin ve güvenilir olduğu gösterilen aşı onbinlerle ifade edilen ve değişik yaş ve sağlık/altta yatan hastalık özelliklerine sahip geniş gönüllü topluluklarında plasebo kontrollü olarak Faz III aşamasında kullanılmaktadır. Bu faz çalışmaları sonucu yine etkin ve güvenilir bulunan aşı(lar) sağlık otoritelerine ruhsat onayı için başvurup, bu onayın alınmasından sonra kişilerin kullanımına sunulmak üzere pazarlanmaya başlanmaktadır. Aşının ruhsat alması sonrası yapılan çalışmalar Faz IV çalışma olarak adlandırılıp, artık bu aşamada plasebo kullanımı söz konusu olmamaktadır. Bu durumda ruhsatlanmış iki aşının etkinlik ve güvenlik açısından karşılaştırılması için bir Faz IV çalışma yapılabilir veya ruhsatlı aşı ile uzun süreli bir gözlemsel çalışma ile etkinlik ve güvenilirlik verisi toplanabilir. COVID-19 pandemisi sırasında durumun aciliyeti göz önüne alınarak çoğu faz çalışmaları Faz I ve II/ Faz II ve III kombine olarak yapılmıştır.

Halen COVID-19 için geliştirilen ve ruhsatlanma öncesi son klinik değerlendirme fazı olan Faz III çalışmalarda toplam 21 aşı adayı bulunmaktadır⁽²⁾. Bu aşuların genel özellikleri Tablo 1’de gösterilmiştir. Bu 21 aşı içinde 6 tanesi virüsün inaktive edilmesiyle elde edilirken, 4 aşıda insanda replike olma özelliğini kaybetmiş adenovirusların viral vektör olarak kullanılarak SARS-CoV-2’ye özgül genetik materyalin antijen olarak insan verilmesi yöntemi kullanılmaktadır. Aşı adaylarından 4 tanesi protein subunit aşısı olup 3 aşı adayı RNA, 3 aşı adayı da DNA tabanlı aşıdır. Ayrıca Faz 3 çalışmaları devam eden bu aşı adaylarından 1 tanesi de virüs benzeri partikül (“*virus-like particle*”) aşısıdır. Faz 3 çalışmaları devam eden m-RNA tabanlı aşı adayları COVID-19 spike proteinini kodlayan m-RNA teknolojisi kullanılmaktadır. Faz III çalışmaları tamamlanarak, öncül sonuçları duyurulan iki m-RNA tabanlı aşıda virüsün diken (“*spike*”) proteinlerini kodlayan m-RNA’nın bir lipid nanomolekül içinde aşı olarak kullanımı söz konusudur. Virüsün antijenik özellikteki proteinlerinin mikroskopik partiküller üzerine yerleştirilmesi ile hazırlanan bir başka aşı da halen Faz III çalışmalarda denenmektedir. Ayrıca Faz 3 çalışmaları halen devam eden DNA tabanlı 3 aşı adayında COVID-19 spike protein antijenlerini kodlayan DNA plazmidler kullanılmaktadır. Hücrelerde açılan geri dönüşümlü porlar ile hücreye entegre olan bu plazmidler aracılığı ile hücrede hedef antijenin üretilmesi ve hem T hücre aracılı immun yanıt hem de antikor aracılı immun yanıt (hücresel-humoral) tetiklenmektedir.

17 Şubat 2021 tarihi itibari ile Faz 3 çalışmaları devam eden aşı adayları, üreticileri ve buldukları ülkeler Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tabloda gösterilen aşular içinde Faz III çalışma sonuçlarını duyuran 3 aşı ile halen ülkemizde bir Faz III çalışmada denenmekte olan Sinovac aşısı ve Faz III çalışmaları devam eden aşılardan Janssen, Gamaleya, Cansino, Bharat Biotech ile Novavax aşularına ilişkin kısa değerlendirmeler aşağıda sunulmuştur.

BionThec /Pfizer

Yukarıda da belirtildiği üzere lipid nanomoleküller içine yerleştirilmiş, virüsün diken proteinini kodlayan mRNA ile geliştirilen bu aşı yaklaşık 44.000 gönüllüde plasebo kontrollü olarak kullanılmıştır. 18 Kasım 2020 tarihinde firma tarafından açıklanan veriler **aşının genel** etkinliğinin %95, 65 yaş üzeri kişilerde de %94 olarak saptandığına işaret etmektedir⁽⁴⁾. Görüldüğü üzere normal popülasyon ile geriatrik hasta grubundaki etkinlik birbirine çok yakındır.

Çalışma sırasında aşıya ilişkin ciddi bir yan etki saptanmamıştır. Bu aşı Türkiye’de de yaklaşık 500 gönüllü üzerinde çift-kör, plasebo kontrollü olarak kullanılmış olup bu gönüllü topluluğunda da şimdiye dek beklenen dışında ciddi bir yan etki gözlenmemiştir. Çalışma protokolü gereği gönüllüler aşı uygulanması sonrası 2 yıl süreyle izlenecektir. m-RNA aşılarının genel özelliği olarak, bu aşının da çok düşük ısılarda saklanmak zorunda olması geniş insan topluluklarının aşılama sırasında lojistik anlamda karşılaşılabilecek en önemli sorunu oluşturmaktadır. Üretici firmanın verdiği bilgiler göre aşı -70 °C’de 6 ay, firma tarafından geliştirilen özel koruyucu taşıma kaplarında 15 gün süreyle muhafaza edilebilmekte, normal buzdolabı ısısında ise 5 gün süreyle dayanmaktadır. Üretici firma 2020 yılı sonuna kadar 50 milyon doz üretebileceğini, bu rakamın 2021 yılı sonuna kadar 1,3 milyar doza ulaşacağını belirtmektedir. Bu aşı 19 Şubat 2021 tarihi itibariyel dünyada 44 ülkede uygulanmaktadır.

Moderna/NIAID

Bu aşı da Pfizer-Biontech gibi bir m-RNA aşısı olup, ABD’de yapılan Faz III çalışmasında yaklaşık 30.000 gönüllüde plasebo kontrollü olarak kullanılmıştır. ABD’de 99 merkezde 30.420 katılımcı ile devam eden Faz 3 çalışmasına ait veriler Şubat 2021’de yayımlanmıştır⁽⁵⁾. Buna göre ağır hastalık da dahil olmak üzere COVID-19 hastalığına karşı koruyuculuk %94.1 olarak bildirilmiştir ve diğer m-RNA aşısı olan Pfizer-Biontech aşısında olduğu gibi 65 yaş ve üzeri bireylerde etkinlik benzerdir.Çalışmaya katılan gönüllülerin hepsi >18 yaş olup, yüksek risk grupları (>65 yaş ve/veya altta yatan kronik hastalığı olanlar) çalışma popülasyonun %42’sini oluşturmaktadır. Rapora göre çalışmaya katılan gönüllülerde ciddi bir advers olaya rastlanmamıştır. Aşıyla yapılan Faz I çalışmaya katılan gönüllülerin takip sonuçlarına göre aşıyla serumda gelişen nötralizan antikorların varlığı 2. doz aşından sonra 90 güne kadar devam etmektedir⁽⁶⁾. Yapılan çalışmalarda aşının 2. dozundan bir hafta sonra alınan kanlardaki nötralizan antikorların SARS-CoV-’nin varyantlarına karşı genel olarak. Orijinal virüse benzer etkinlik gösterdiği saptanırken, sadece Güney Afrika varyantına (B.1.351) karşı 6.4 kat daha düşük bir etkinlik saptanmıştır⁽⁷⁾.

Aşının stabilitesi -20 °C’de 6 ay, 2-8 °C’de 30 gün ve oda ısısında 24 saat olarak belirlenmiştir. Aşının bu yılsonuna kadar 20 milyon doza varan miktarlarda sağlanabileceği, 2021 yılı sonuna kadar 500 milyon ile 1 milyar doz miktarında üretilebileceği bildirilmiştir.

Oxford University/Astra-Zeneca

Bu aşı virüsün diken proteinini kodlayan genetik materyalinin non-replikatif bir şempanze adenovirüsü aracılığı ile 0 ve 28. günlerde iki doz uygulanmasıyla İngiltere, Güney Africa ve Brezilya'da 11.63 gönüllü üzerinde Faz III, plasebo kontrollü çalışmalarda denenmiştir⁽⁸⁾. İlginç bir biçimde İngiltere'de yapılan çalışmada 2471 gönüllü yanılılıkla aşının ilk dozunu yarı miktarda almış, takip eden 2. aşılama ise tam doz aşı ile yapılmıştır. Bu grupta antikor gelişme oranı %90 olarak saptanırken, her iki aşının da tam doz yapıldığı 8895 gönüllüde antikor gelişme oranı %62 olarak bulunmuştur. Bu durumun nedeni henüz açıklanamamakla birlikte, öne sürülen varsayımlar arasında düşük dozdaki ilk aşının T hücre yanıtını daha iyi uyardığı veya adenovirüs vektörüne karşı da gelişmesi olası antikorların düşük dozda daha az geliştiği veya hiç gelişmediği ya da düşük dozun "hafıza" immün hücreleri daha iyi uyardığı olasılıkları yer almaktadır⁽⁹⁾. Çalışma sırasında aşının uygulandığı bir gönüllüde transvers myelit gelişmesi sonucu çalışma bir süre durdurulmuş, ancak önce İngiltere ve Brezilya'da sonra ABD'de Eylül ayından itibaren çalışmanın devamına izin verilmiştir. Bu aşının önemli özelliklerinden birisi diğer iki aşıya kıyasla çok daha ucuz olması (doz başına fiyat 3-4 USD) ve standart buzdolabı ısısında uzun süre saklanabilmesidir.

Sinovac

Bu aşı Çin kökenli bir üretici tarafından üretilen inaktive virüs aşısı olarak halen Brezilya, Türkiye, Endonezya, Çin ve Şili'deki Faz III çalışmalarda denenmektedir. 17 Kasım tarihinde yayınlanan ve Çin'de Temmuz ayında tamamlanan kombine Faz I/II sonuçlarına göre aşı Faz I 'de 144, Faz II'de 600 gönüllüde denenmiştir⁽¹⁰⁾. Faz II aşamasında kullanılan ve halen Faz III çalışmalarda da denenilen aşı biyoreaktör yöntemi ile üretilmiş olup, bu aşının içeriğindeki antijenik özelliğe sahip diken protein konsantrasyonu Faz I'deki aşıya kıyasla yaklaşık 2 kat daha yüksek saptanmıştır. Halen Faz III çalışmalarda 3 mcg dozunda ve 0-14 gün aralığında kullanılmaktadır. Bu doz ve doz aralığında Faz II çalışmalarındaki gönüllülerde %92 düzeyinde antikor geliştiği saptanmış, buna karşın gönüllülerin %33'ünde ciddi olmayan düzeyde ve çoğunluğu baş ağrısı, halsizlik, ateş, enjeksiyon yerinde ağrı şeklinde tanımlanan basit yan etkiler gözlenmiştir. Bu aşının 60 yaş üstü gönüllülerde yapılan bir Faz II çalışmasında da 18-59 yaş grubundakine benzer bir etkinlik profiline sahip olduğu gösterilmiştir⁽¹¹⁾. Aşı Brezilya'da yaklaşık 11.000 gönüllüde, Endonezya'da 1620 gönüllüde çift kör, plasebo kontrollü randomize bir biçimde uygulanmış, ciddi bir yan etki gözlenmemiştir. Çin'de 31 Ekim tarihi itibarıyla 13-17 yaş arası gönüllülerde bir Faz III çalışma başlamış, Şili'de ise erişkin yaş grubunda bir Faz III çalışma için onay alınmıştır. Aşıya Çin'deki sağlık otoritesi tarafından erken onay verilmiş ve 20 Kasım 2020 tarihi itibarıyla yüksek riskli olduğu varsayılan yaklaşık 305.726 gönüllüye 494.300 doz aşı uygulanmıştır. Bu grupta saptanan yaklaşık 29.000 advers olay içinde yaşamı tehdit edecek boyutta

bir durum saptanmamıştır. Türkiye’deki Faz III çalışma 12 ildeki 25 merkezde çift kör, plasebo kontrollü gerökleştirilmiş, gönüllüler içinde ilk aşamada sadece sağlık personeline 1:1 randomizasyonla yapılan çalışma 20 Kasım tarihinden itibaren tüm gönüllülere açılmış ve randomizasyon şeması 2:1 (aşı:plasebo) olacak şekilde uyarlanmıştır. 24 Aralık’ta yapılan ara analizde aşının 2. dozundan 15 gün ve sonrasındaki etkinliğinin %91.2 olduğu açıklanmıştır. Bu tarihten sonra çalışmaya yeni gönüllü alımı durdurulmuş ve kademeli olarak çalışmanın plasebo kolundaki gönüllülere aşı uygulanmasına başlanmıştır.

18 Şubat 2021 tarihi itibari ile 10.220 kişiye, 24.24.938 doz aşı uygulanmış ve 2076 kişide toplam 4726 advers olay gözlenmiştir. Bu advers olaylar enjeksiyon yerinde ağrı, başağrısı, ateş, yorgunluk gibi hafif olaylardır. Sadece 1 kişide ciddi advers olay gelişmiştir ve bu olay anaflaksidir. Halen çalışma sonuçlarına ilişkin yeni bir ara analiz için çalışmalar devam etmektedir.

Novavax

21 gün ara ile intramuskuler olarak uygulanan ve protein subunit aşısı (Matrix-M1 adjuvanı içeren rekombinant spike protein nanopartikül aşısı) olan Novavax aşısının Faz 1 ve Faz 2 çalışmalarına ait sonuçlar Kasım-Aralık 2020’de yayımlanmıştır^(12,13). Plasebo kontrollü randomize çalışmada 83 kişiye adjuvan içeren aşı, 25 kişiye adjuvansız aşı ve 23 kişiye plasebo verilmiştir. Bu verilere göre aşısındaki Matrix–M1 adjuvanının nötralizan antikor titresi ve T hücre yanıtı üzerine indükleyici etkisi nettir. 23 Eylül 2020 de başlayan ve devam eden Faz 3 çalışmasında 18-84 yaş arası katılımcılar bulunmaktadır ve katılımcılardan bir gruba 0./21. Günlerde 5 µg SARS-CoV-2 rS + 50 µg Matrix-M1 adjuvan (co-formulated), diğer gruba plasebo verilmiştir. Çalışmanın 31 Mart 2021 tarihinde tamamlanması beklenmektedir.

Janssen (Johnson&Johnson) Pharmaceutical Companies

Adenovirus tip 26 vektor aşısı, intramuskuler olarak tek doz veya 0/56. günde 2 doz olarak yapılmaktadır. Faz 1 ve Faz 2 çalışmalarda katılımcılar aşı ve plasebo grubu olarak 2’ye ayrılmaktadır. Çalışmanın başında seronegatif olan; 2.aşılardan en az 14 gün sonra ve çalışmanın sonuna kadar molekuler olarak tanı konan orta-şiddetli COVID-19 vakalarının sayısı değerlendirilmektedir. Faz 1 ve Faz 2 çalışmalarının sonucunda tek doz aşının etkin olduğu gösterilmiştir⁽¹⁴⁾. Belçika ve ABD’de 12 merkezde yapılan Faz 1 ve Faz 2 çalışmalarına ait sonuçlar 5 subgruba ait immunojenite ve S-spesifik T hücre yanıtı ile ilgili verilerle Ocak 2021’de yayımlanmıştır⁽¹⁵⁾.

CanSino Bio. Inc.

Adenovirus Tip 5 vektor aşısı, tek doz intramuskuler olarak uygulanmaktadır. Mayıs ayında, Faz 1 güvenlik denemesinden umut verici sonuçlar yayımlanmıştır. Temmuz ayında Faz 2 denemelerinde

aşının güçlü bir bağışıklık tepkisi gösterdiği bildirilmiştir^(16,17). 500 katılımcı ile 11 Eylül 2020 tarihinde başlayan Faz 3 çalışmalarının 31 Temmuz 2021 tarihinde tamamlanması planlanmaktadır. Şu anda devam eden Faz 3 çalışmasına 20 bin kişi aşı ve 20 bin kişi de plasebo grubunda olmak üzere 40 bin kişinin katılması hedeflenmektedir. Çalışma Pakistan'da sürdürülmektedir.

Gamaleya Research Institute (Sputnik 5)

Adenovirus vektör bazlı ,21 gün ara ile 2 doz şeklinde intramuskuler olarak uygulanmaktadır. 10 Ağustos 2020 tarihinde Faz 1 ve Faz 2 çalışmaları 76 kişinin katılımı ile tamamlanmıştır. 7 Eylül 2020 tarihinde Rusya'da 25 farklı merkezde 21.977 katılımcı ile başlayan Faz 3 çalışmalarının 1 Mayıs 2021'de tamamlanması planlanmaktadır ancak aday aşısı 11 Ağustos 2020'de henüz Faz 3 çalışmaları tamamlanmadan Rusya Sağlık Bakanlığı tarafından tescil edilmiştir. Etik sınırların ihlal edilmesi ve gelişebilecek yan etkilerin öngörülememesi sebebiyle eleştiri toplamaktadır. Şubat 2021'de Faz 3 çalışmasına ait kısmi veriler yayımlanmış olup buna göre aşının etkinliği %91.6 olarak bildirilmiştir. Aşı grubunda ciddi advers olay sıklığı %0.3 iken plasebo grubunda bu oran %0.4'tür ve bağımsız veri izleme komitesi tarafından aşı ile ilişkili olmadıkları rapor edilmiştir. Ayrıca aşından bağımsız olduğu ifade edilen 4 ölüm bildirilmiştir⁽¹⁸⁾.

Bharat Biotech

Whole-Virion inaktive aşısı olup intramuskuler olarak 28 gün ara ile 2 doz şeklinde yapılmaktadır. Hindistan'da tamamlanan Faz 1 çalışmasına ait veriler Ocak 2021'de yayımlanmıştır⁽¹⁹⁾. Buna göre aşının tüm dozları iyi tolere edilmiştir, aşı ile ilişkili ciddi advers olay yaşanmamıştır. En sık görülen advers olay enjeksiyon yerinde ağrı olup bunu baş ağrısı ve yorgunluk izlemektedir. 11 Kasım 2020 tarihinde 25.800 katılımcı ile başlatılan Faz 3 çalışmasının 1 yıl sürmesi planlanmaktadır. Katılımcılar aşı ve plasebo olmak üzere 2 gruba ayrıldıktan sonra aşının semptomatik COVID-19 enfeksiyonu üzerine etkisi ve SARS-CoV-2 nötralizan antikor ile SARS-CoV-2 S1 protein-spesifik bağlayıcı antikor düzeyi değerlendirilmektedir.

Halen klinik çalışmalarda denenmekte olan aşılardan birbirlerine kıyasla daha üstün veya güvenli olduğunu gösteren, aynı çalışma içinde farklı aşılardan birbiriyle kıyaslandığı bir çalışma söz konusu değildir. Öncül sonuçlar yüksek risk gruplarında (yaşlılar, kronik hastalığı olanlar vb) aşının etkili olduğunu belirtse de henüz bu etkinliğe ilişkin verilerin ayrıntıları bilinmemektedir. Ayrıca klinik etkinliği gösterilen aşılarda bu etkinliğin ne kadar süreyle devam edeceği, ilave bir rapel dozu gerekip gerekmeyeceği, aşının sadece hastalığı önlemekle kalmayıp, bulaşmayı da engelleyip engellemeyeceği bilinmemektedir⁽²⁰⁾. Etkin bir toplumsal bağışıklığın ancak toplumun en az %60'nın hastalığa karşı (aşı veya doğal bağışıklık yoluyla) immünite kazanması sonucu sağlanabileceği tahmin edilmekte, ancak bu kadar büyük bir nüfusu aşımak için gerekli olan aşı miktarının 2021 yılı

ortalarına kadar sağlanamayabileceği tahmin edilmektedir. Ayrıca aşı reddi ve aşı korkusu gibi durumların yaygın bağışıklık sağlama stratejilerine önemli engel teşkil etme riski de bulunmaktadır.

Erken aşı ruhsatı sonrasında aşı çalışmalarında ortaya çıkabilecek etik sorunlar mevcuttur. Şu anda farklı ülkelerde kullanım onayı alan en az 8 farklı aşı mevcuttur. Bu durumda bu aşuların onay aldığı yaş grubu, hasta vb gönüllü gruplarında plasebo kontrollü bir aşı çalışması yapmak etik olarak mümkün olmayabilecektir⁽²¹⁾. Bu durumda gönüllülerden yeniden bilgilendirilmiş onam alınması ve çalışmanın körlüğünün bozularak plasebo kolundaki gönüllülere durumlarının açıklanması ve bu kişilerin aşı olmak üzere olanaklarını değerlendirmesi gerekebilecektir. Ruhsat almış aşuların varlığında ancak bu aşularla halen geliştirilmekte olan aşuların karşılaştırılacağı eşdeğerlik çalışmaları veya ruhsatlı iki aşının karşılaştırılacağı Faz IV türü çalışmalar yapılabilecek, aşuların uzun süreli etkinliği ve güvenliliğini değerlendirmek ise yapılacak prospektif, gözlemsel çalışmalarla mümkün olabilecektir.

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü COVID-19 geliştirilmekte olan aşı listesinde yer alan ve Faz III klinik çalışmalarda kullanılan aşular

Üretici Firma-Kurum/Ülke	Aşı tipi	Doz Sayısı	Doz Aralığı
Sinovac- Çin	İnaktive	2	0-14 gün
Wuhan IBP/ Sinopharm- Çin	İnaktive	2	0-21 gün
Beijing IBP/ Sinopharm- Çin	İnaktive	2	0-21 gün
Bharat Biotech- Hindistan	İnaktive	2	0-28 gün
Oxford Üniv./ AstraZeneca-İngiltere	Non-replike viral vektör-ChAdOx1-S	2	0-28 gün
Cansino BIB- Çin	Non-replike viral vektör-Adenovirüs Tip 5	1	
Gamaleya Ens.- Rusya	Non-replike viral vektör- 2 ayrı tip adenovirüs	2	0-21 gün
Janssen- ABD	Non-replike viral vektör-	1 veya	
	Adenovirüs tip 26	2	0-56 gün
Novavax- ABD	Protein subunit	2	0-21 gün
Moderna/NIAID- ABD	Enkapsüle mRNA	2	0-28 gün
Bionthec/Fosun Pharma/Pfizer- Almanya/ABD	Enkapsüle mRNA	2	0-28 gün
Anhui Zhifei Longcom BP/Chinese Academy of Sciences-Çin	Protein subunit	3	0-28-56 gün

Medicago Inc.-Kanada	Tütün yaprağı kökenli virüs benzeri partikül ve AS03 adjuvanı	2	0-21 gün
Institute of Medical Biology/Chinese Academy of Medical Sciences-Çin	İnaktive	2	0-28 gün
Inovio Pharmaceuticals/International Vaccine Institute/Advaccine (Suzhou) Biopharmaceutical Co., Ltd-ABD	DNA Tabanlı	2	0-28 gün
CureVac-Almanya	RNA Tabanlı	2	0-28 gün
AnGes / Takara Bio /Osaka University-Japonya	DNA Tabanlı	2	0-14 gün
Zydus Cadila-Hindistan	DNA Tabanlı	3	0-28-56 gün
Clover Biopharmaceuticals Inc./GSK/Dynavax-Avustralya	Protein subunit	2	0-21 gün
COVAXX / United Biomedical Inc-Tayvan	Protein subunit	2	0-28 gün

Yazarlar:

Dr. Leyla İpek Rudvan Al Hacettepe Üniversitesi Aşı Enstitüsü

Prof. Dr. Murat Akova Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.D.

Kaynaklar

- 1)** Harvey N. The concept of “fatigue” in tackling covid-19. *Thebmjopinion*. October 26, 2020. <https://blogs.bmj.com/bmj/2020/10/26/the-concept-of-fatigue-in-tackling-covid-19/>
- 2)** World Health Organization. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines. February 16, 2021. <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
- 3)** Centers for Disease Control and Prevention. Vaccine testing and the approval process. <https://www.cdc.gov/vaccines/basics/test-approve.html>.
- 4)** Polack FP, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med* 2020, December 10. DOI: 10.1056/NEJMoa2034577.
- 5)** Baden RL. et. al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine, *N Engl J Med* 2021;384:403-16. DOI: 10.1056/NEJMoa2035389
- 6)** Widge AT, et al. Durability of responses after SARS-CoV-2 mRNA-1273 vaccination. *N Engl J Med* 2020, December 3. DOI: 10.1056/NEJMc2032195
- 7)** Wu K, et al. Serum Neutralizing Activity Elicited by mRNA-1273 Vaccine — Preliminary Report. *N Engl J Med* February 17, 2021. DOI: 10.1056/NEJMc2102179
- 8)** Voysey M, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet* 2021;397:99-111. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32661-1
- 9)** Callaway E. Why Oxford’s positive COVID vaccine results are puzzling scientists. *Nature*. November 23, 2020. DOI: 10.1038/d41586-020-03326-w
- 10)** Zhang Y, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18–59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis* 2021;21:181-92. DOI:10.1016/S1473-3099(20)30843-4
- 11)** Wu Z, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in healthy adults aged 60 years and older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis* 2021, February 3. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30987-7
- 12)** Keech C, et al. Phase 1–2 Trial of a SARS-CoV-2 Recombinant Spike Protein Nanoparticle Vaccine, *NEJM*, December 10, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2026920
- 13)** Guebre-Xabier M, et al. NVX-CoV2373 vaccine protects cynomolgus macaque upper and lower airways against SARS-CoV-2 challenge. *Vaccine* 2020;38:7892-6.
- 14)** Mercado, NB, et al. Single-shot Ad26 vaccine protects against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. *Nature* 2020;586:583-8. DOI: 10.1038/s41586-020-2607-z

- 15)** Sadoff J, et al. Interim results of a phase 1–2a trial of Ad26.COV2.S Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 2021, January 13. DOI: 10.1056/NEJMoa2034201
- 16)** Zhu FC, et al. Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2020;396:479-88. DOI: 10.1016/S0140- 6736(20)31605-6
- 17)** Zhu FC, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. *Lancet* 2020;395:1845-54. DOI:10.1016/S0140-6736(20)31208-3
- 18)** Logunov DY, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet* 2021;397:671-81. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00234-8
- 19)** Ella R, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBV152: a double-blind, randomised, phase 1 trial, *Lancet* January 21, 2021. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30942-7
- 20)** Subbarao K. COVID-19 vaccines:time to talk about the uncertainties. *Nature* 2020;586:475. DOI: 10.1038/d41586-020-02944-8
- 21)** Dal-Re R, et al. Ethical and scientific considerations regarding the early approval and deployment of a COVID-19 vaccine. *Ann Intern Med* 2021;174:258-60. DOI: 10.7326/M20-7357