

COVID-19 Aşıları

COVID-19 Vaccines

Erdinç Yavuz¹

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği

Çıkar çatışması:

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

İletişim adresi:

Erdinç Yavuz
erdincyavuz@gmail.com

Geliş tarihi: 10/12/2020

Kabul tarihi: 13/12/2020

Yayın tarihi: 25/12/2020

Özet

Yeni bir koronavirüs olan SARS-CoV-2'nin neden olduğu salgın 21. yüzyılın en önemli sağlık sorunudur. Virüsün yüksek bulaşıcılığı, ülkelerin sağlık sistemi üzerindeki eşi benzeri görülmemiş olumsuz etkisi ve bugüne kadar hastalığın prognozunu iyileştirebilecek tedavilerin bulunmaması bu hastalığa karşı etkin ve güvenilir bir aşı geliştirilmesinin önemini göstermektedir. Ayrıca pandeminin sona erdirilebilmesi için gereken %60-%70 toplum bağışıklığına ancak aşılarla ulaşılabileceği ileri sürülmektedir. COVID-19 pandemisi öncesinde bir aşının geliştirilmesi ortalama 10-15 yıl sürmekteydi. Ancak Çin'de ortaya çıkan viral pnömoni vakalarından virüsün izole edilip tüm genomunun araştırmacıların kullanımına sunulması ile birlikte son bir iki dekatta yoğun bir şekilde araştırılmakta olan mRNA, viral vektör gibi inaktif aşılar göre çok daha ucuz ve kısa sürede üretilebilen genetik temelli aşı geliştirme stratejilerinin SARS-CoV-2 aşısı geliştirilmesine adapte edilmesi bu sürenin 12-18 aya inmesini sağlamıştır. Ayrıca günde binlerce kişinin ölümüne neden olan ve zaman zaman hayatın sosyal ve ekonomik açılarından durmasına yol açan salgın için eşi benzeri görülmemiş bir finansal desteğin ve insan gücünün ayrılması aşı çalışmalarının hızlanmasına neden olmuştur. Aralık ayının ortası itibarıyla dokuz ayrı kategoride 52'si klinik fazda; bunların da 13'ünün Faz 3 aşamasında olduğu 214 aşı geliştirme çalışması vardır. Bu derleme, Faz 3 aşamasında olan ve klinik kullanıma yakın dört önemli aşının geliştirilme tarihçesi, güvenilirlik ve etkinliği ile ilgili yapılan çalışmaları ve aşıların özelliklerini özetlemektedir. Bu aşılarından ilki 11 Aralık 2020 tarihinde ilk kez Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayı alan ve bir mRNA aşısı olan Pfizer/Biontech aşısıdır. Moderna'nın geliştirdiği mRNA aşısı FDA onayına başvuran ikinci aşıdır. AstraZeneca'nın Oxford Üniversitesi ile birlikte geliştirdiği replike olmayan viral vektör aşısı özellikle düşük maliyeti ile ilgi çekmektedir. Çinli Sinovac'ın geleneksel aşı üretim teknolojisi ile geliştirdiği inaktif virüs aşısı CoronaVac ile T.C. Sağlık Bakanlığı'nın 50 milyon doz aşı için yaptığı anlaşma ülkemiz için bu aşığı gündeme getirmektedir. Yakın gelecekte acil kullanıma sunulan aşıların Faz 4 çalışmaları, bu aşıların etkinliği ve güvenilirliği hakkında çok önemli gerçek dünya verileri sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: COVID-19, mRNA, Vektörler, genetik, aşılar, inaktive

Summary

The epidemic caused by SARS-CoV-2, a new coronavirus, is proved itself to be the most important health problem of the 21st century. The high contagiousness of the virus, its unprecedented negative impact on the health system of countries, and the lack of treatments that can improve the prognosis of the disease to date indicate the importance of developing an effective and reliable vaccine against this disease. In addition, it has been suggested that 60%-70% population immunity (herd immunity) required to end the pandemic can only be achieved with vaccines. Before the COVID-19 pandemic, it took an average of 10-15 years to develop a vaccine. However, with the isolation of the virus from the first cases of viral pneumonia in China and making the entire genome available to researchers, the strategies of developing genetically-based vaccines that can be produced in a shorter time and cheaper than inactive vaccines such as mRNA, viral vector which have been intensively researched in the last one or two decades and their adaptation to SARS-CoV-2 vaccine development has reduced this time to 12-18 months. In addition, an unprecedented financial support and the allocation of manpower for the epidemic, which causes the death of thousands of people per day and causes life to halt both socially and economically, has accelerated the vaccine trials. As of mid-December, there were 214 vaccine development trials in nine different categories of which 52 were in clinical phases; 13 of these were in Phase 3. This review summarizes the history of development, safety and efficacy of the four important vaccines that are in Phase 3 and close to clinical use, and the characteristics of the vaccines. The first of these vaccines is the Pfizer / Biontech vaccine, an mRNA vaccine that received FDA approval for the first time on 11 December 2020. The mRNA vaccine developed by Moderna was the second vaccine that applied for FDA approval. The non-replicating viral vector vaccine developed by AstraZeneca with Oxford University attracts attention especially with its low cost. The agreement between the inactive virus vaccine CoronaVac, developed by Chinese Sinovac with traditional vaccine production technology, and the order of Republic of Turkey Ministry of Health for 50 million doses of vaccine puts this vaccine on the agenda for our country. Phase 4 studies of vaccines that will be put into emergency use in the near future will provide very important real-world data on the efficacy and safety of these vaccines..

Keywords: COVID-19, mRNA, Vectors, Genetics, Vaccines, Inactivated

Giriş

Yaklaşık bir yıl önce ortaya çıkan Beta-corona virüs SARS-CoV-2'nin neden olduğu pandemi, nispeten hafif geçirilen bir yaz mevsimi sonrası bütün şiddeti ile tüm dünyayı etkisi altına almış durumdadır. Son yirmi yıldır Corona virüslerin sebep olduğu SARS CoV (2002-2003), MERS-CoV (2012)'dan sonra bu üçüncü salgında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre 13 Aralık 2020 tarihi itibarıyla 70.248.477 konfirme edilmiş vaka ve 1.595.184 ölüm rapor edilmiştir.^[1] Aynı tarihte Sağlık Bakanlığı tarafından Türkiye'de pandemi başlangıcından itibaren bildirilen toplam enfekte olan kişi sayısı 1.836.728 ve ölüm sayısı 16.417'dir.^[2]

SARS-Cov-2 için rapor edilen temel üreme sayısı (R_0) olan 2,5-3,5 göz önüne alındığında virüsün transmisyonunun durması için toplumun %60-%72'sinin ($1 - 1 / R_0$) aşılmasına ihtiyaç olduğu hesaplanmıştır.^[3] Tüm dünyada sağlık sistemleri üzerine eşi benzerine az rastlanılan bir yük getiren ve sosyoekonomik hayatı ciddi ölçüde sekteye uğratan pandeminin kontrol altına alınabilmesi ve sona erdirilebilmesi için geliştirilmekte olan aşılarla acilen ihtiyaç vardır.

Aşı Geliştirme Süresi

Konseptten klinik kullanıma bir aşı geliştirmenin maliyeti 200-500 milyon dolardır ve 5-18 yıl sürer.^[4] (**Şekil-1**) Ancak COVID-19 gibi tüm dünyayı etkisine alan ciddi bir pandemide aday aşı geliştirilmesine

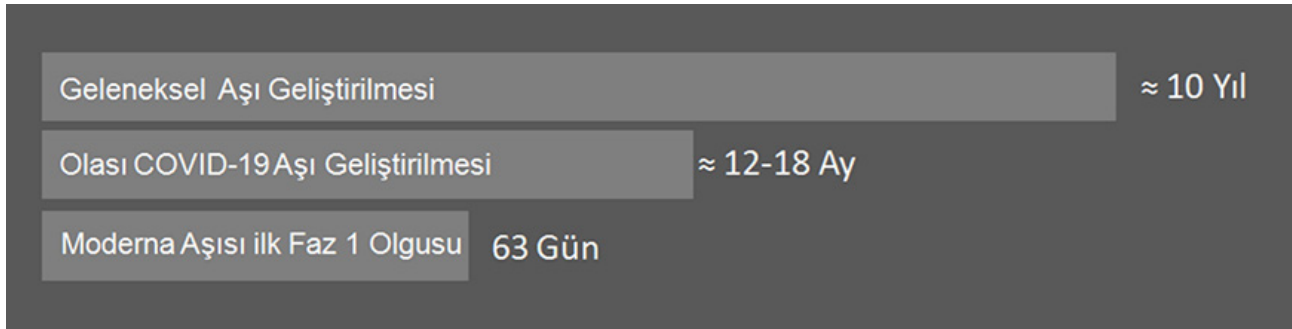
ayrılan daha önce görülmemiş finansal kaynak ve bu konuda pandemi öncesi yürütülmekte olan çalışmaların SARS-Cov-2'e karşı aşı geliştirilmesine yönlendirilmesi doğal kabul edilmelidir.

Ocak 2020'de Wuhan'da görülen ilk viral pnömoni olgularından izole edilen virüsün genomunun Çin'li araştırmacılar tarafından tüm bilim dünyasına duyurulması son 10-15 yıldır ciddi ilerleme gösteren genetik mühendislik tekniklerinin kullanılarak etkili ve güvenli bir aşının üretimi için dünya çapında bir yarış başlatmıştır.^[5]

Bu gelişmiş genetik teknikler pandemi öncesinde Ebola, SARS-Cov-1, Zikra gibi virüsler için aşı geliştirme çalışmalarının yanında kanser tedavisinde de yoğun bir şekilde araştırılmaktaydı.^[4] Ayrıca aşı geliştirme çalışmalarında araştırma fazlarının birlikte yürütülmesi (Faz 1/2, Faz 2/3 gibi) geliştirme süresi açısından bir avantaj sağlamıştır. Bu durum COVID-19 için geliştirilmekte olan aday aşılarda 12-18 ay gibi bir sürede acil kullanıma nasılsunulabildiğini açıklamaktadır. Birleşik Devletler'de geliştirilmekte olan Moderna şirketinin aşısı genom diziliminden 63 gün gibi çok kısa bir süre sonra Faz 1 klinik çalışma kapsamında bir insana uygulanmıştır.^[6] Aşı geliştirme çalışmalarında sürdürülmesi zorunlu olan fazlar **Tablo 1**'de özetlenmiştir.

Farklı Aşı Türleri

DSÖ verilerine göre 11 Aralık 2020 tarihi itibarıyla dünyada 28 ülkede geliştirilmekte olan 9 ayrı



Şekil 1: Aşı geliştirme süreçleri

kategoride 214 farklı aşı mevcuttur.^[7] Bu aşılardan 52'si klinik fazda, 13'ü Faz 3 aşamasındadır. **Tablo 2** farklı aşı kategorilerini özetlemektedir. Faz 3 aşamasında olan 7 aşıya farklı ülkeler tarafından acil kullanım onayı verilmiştir. (**Tablo 3**)

DSÖ'ye göre Türkiye'de geliştirilmekte olan 12

aşı vardır.^[7] (**Tablo 4**) Bunlardan Erciyes Üniversitesi'nin yürüttüğü inaktif virüs aşısının 5 Kasım 2020'de insan denemelerine başlayarak Faz 1'e geçtiği bildirilmektedir.^[8]

Kısa süre içerisinde klinik kullanıma sunulması planlanan dört aşı özellikle ilgi çekmektedir:

Tablo 1: Tablo 1. Aşı geliştirme çalışmalarında sürdürülmesi zorunlu olan fazlar

Preklinik	Güvenlik ve uygunluk açısından veri toplanır. Tekrar eden hayvan çalışmaları yapılır. Toksik ve farmakolojik etkiler araştırılır. İnsan deneyleri başlamadan önce gerçekleştirilir.
Faz 1	İlk klinik fazdır. Sağlıklı insanlardan oluşan küçük bir grupta (20-100 gönüllü) gerçekleştirilir. Farklı dozlardaki güvenilirlik ve immün cevap değerlendirilir. Genellikle 1-2 yıl sürer ancak COVID-19 aşı çalışmaları için 3 ay sürmesi beklenmektedir.
Faz 2	Yüzlerce kişi (100-300) ile gerçekleştirilir. Güvenirlik ve etkinlik daha ayrıntılı değerlendirilir. Aşının optimal dozu ve aşı şeması hakkında bilgi verir. Genellikle 2-3 yıl sürer ancak COVID-19 aşı çalışmaları için 8 ay süreceği tahmin edilmektedir.
Faz 3	Binlerce kişiyi (300-3000) çalışma kapsamına alır. Güvenirlik ve etkinlik daha geniş bir popülasyonda yeniden değerlendirilir. Genellikle 2-4 yıl sürer ancak COVID-19 aşı çalışmalarında Faz 2 ile birleştirilebilir.
RR	Regulatory Review: Devletlerin düzenleyici kuruluşları Faz 3 çalışma sonuçlarını inceleyerek ruhsatlama başvurusunu değerlendirir. İlaç üretimi ile eş zamanlı olabilir. Genellikle 1-2 yıl sürer ancak COVID-19 için bir kaç ay süreceği şekilde hızlandırılabilir.
Faz 4	Aşı kitlesel olarak kullanılmaya başladıktan sonraki safhadır. Onay sonrası aşının gerçek hayat etkinliği ve güvenilirliği izlenir.

Tablo 2: COVID-19 için geliştirilen aşılardan türleri ve örnekler.

Aşı Türü	Örnek
1. İnaktif virüs aşısı	Sinovac/CoronaVac, Sinopharm, Bharat Biotech
2. Canlı zayıflatılmış virüs	Codegenix, Mehmet Ali Aydınlar University/ Acibadem Labmed Health Services A.S.
3. Protein alt-ünite	Novavax
4. DNA-temelli	Osaka University, Inovio Pharmaceuticals
5. RNA-temelli	Pfizer/Biontech, Moderna
6. Replike olan viral vektör	Institut Pasteur
7. Replike olmayan viral vektör	AstraZeneca/Oxford, Sputnik V, Johnson & Johnson, CanSino Biologics
8. Virüs benzeri partikül	Icosavax, Max-Planck Institute, Spybiotech, Medicago Inc.
9. Diğerleri	Ose Immunotherapeutics

1. Pfizer/Biontech:

Tarihçe

Almanya kökenli Biontech araştırmacıları Ocak ayında COVID-19'a karşı bir mRNA aşısı dizayn etmeye başladılar. Mart ayında New York (ABD) temelli ilaç şirketi Pfizer ile ortaklık kuran grup klinik çalışmalarına Mayıs ayında başladı.

İki farklı aşı denendi. İki versiyon da antikor ve T hücre cevabı oluşturunca "BNT162b2" kodu verilen ve daha az yan etkiye neden olan aşı ile 27 Temmuz'da Faz 3'e geçildi. 9 Kasım'da Faz 3 çalışmasının ilk ara sonuçlarını açıklayarak etkinlik bildirimini yapan ilk aşı grubu oldular.

18 Kasım'da ikinci kez Faz 3 ara sonuçları açık-

Tablo 3: Acil/erken kullanım onayı alan ya da ruhsat alan aşılar.

Aşı	Ülke
Pfizer/Biontech	ABD, İngiltere, Kanada, Suudi Arabistan, Bahreyn, Meksika
CanSino	Çin
Sputnik V	Rusya
Vector Institute	Rusya
Sinopharm-Beijing	B.A.E
Sinopharm-Wuhan	B.A.E
Sinovac	Çin

Tablo 4: Türkiye'de sürdürülmekte olan aşı çalışmaları.

Klinik Fazdakiler:
1. Erciyes Üniversitesi, inaktif virüs aşısı, Faz 1 (5 Kasım 2020)
Preklinik Fazdakiler:
1. Selçuk Üniversitesi, inaktif aşı.
2. Erciyes Üniversitesi, viral vektör aşı.
3. Koçak Farma İlaç ve Kimya San A.Ş., inaktif aşı.
4. Mehmet Ali Aydınlar University/Acıbadem Labmed Health Services A.Ş., canlı atenüe aşı.
5. Ege Üniversitesi, DNA aşısı.
6. Ankara Üniversitesi, viral vektör aşısı.
7. Boğaziçi Üniversitesi, protein subunit aşısı.
8. Selçuk Üniversitesi, mRNA aşısı.
9. Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Virüs Benzeri Parçacık.
10. ODTÜ, Virüs Benzeri Parçacık.
11. İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi /9 Eylül Üniversitesi, Rekombinant S protein

lanan aşının %95 etkinliği olduğu ileri sürüldü. Kasım ayında hem Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) ve Avrupa İlaç Ajansı (EMA)'na "acil kullanım izni" için başvuru yapıldı. 2 Aralık 2020 tarihinde ilk defa bir Batı ülkesi, İngiltere tarafından acil kullanım yetkisi verildi ve bu ülkede ilk kez toplu aşılamalara başlandı. 9 Aralık'ta Kanada ve Bahreyn aşının acil kullanıma izin verdiler. 11 Aralık 2020 FDA onayı alan ilk COVID-19 aşısı oldu.^[8,9]

Aşı

Genetik temelli bir mRNA aşısı olan Pfizer/Biontech aşısı, bir RNA virüsü olan SARS-CoV-2 virüsünün genomunun S-proteinini (Spike proteini) kodlayan genetik kodun lipid nanopartiküller içerisinde insan vücuduna enjekte edilmesi yöntemi ile immün yanıt oluşturmaktadır.^[10] Aşı 21 gün arayla I.M olarak iki doz (0,3 ml) yapılmaktadır. Oldukça düşük bir sıcaklıkta, -70°C taşınması ve saklanması gereken aşı buzdolabı ısısında (2-8°C) 5 gün dayanabilmektedir.

Firmanın geliştirdiği özel kutularda ise 15 gün saklanabilmektedir. Vialler açıldıktan sonra 6 saat içerisinde kullanılması gerekmektedir. Doz başına 20\$ maliyeti olacağı tahmin edilmektedir.^[8]

Faz 1/2 Çalışmaları

Mayıs ayında biri Almanya'da diğeri Birleşik Devletler'de olmak üzere iki Faz 1/2 çalışması başlatılmıştır. Çalışma sonuçları 14 Ekim'de hakemli dergilerde yayınlanmıştır.^[12,13] BNT162b1 ve BNT162b2 kod adlı iki aşı doz, etkinlik ve yan etki açısından değerlendirilmiştir. Çalışmalarda 18-55 yaş ve 65-85 yaş grupları ayrı ayrı çalışılmıştır. BNT162b2 kodlu aşının 30 µg dozunda 2.dozdan 7 gün sonra yeterli immunolojik cevabı daha düşük yan etki profiliyle verdiği görülmesi üzerine Faz 3 çalışmasına bu aşıyla ve bu dozda devam edilmesine karar verilmiştir. Birleşik Devletler'de başlayan Faz 1/2 çalışmaları 44.000 kişiye genişletilerek Faz 3 çalışması olarak devam ettirilmiştir.^[8]

Tablo 5. Faz 3 çalışmasında olan dört COVID-19 aşısının karşılaştırılması.

Firma	Orijin	Aşı ismi	Aşı tipi	Doz	İnterval (Gün)	Etkinlik	Saklama Koşulları	Doz başına maliyet (\$)
Pfizer/Biontech	Almanya	BNT162b2	mRNA	2x0,3 ml IM	21	%95	-70°C	20
Moderna	ABD	mRNA-1273	mRNA	2x100 µg IM	28	%94,1	-20°C	33
AstraZeneca/Oxford	İngiltere	AZD1222	Viral Vektör	1x1/2 1x1 Çalışma Dozu IM	28	%62,1 %90	2-8°C	3-5
Sinovac Biotech	Çin	CoronaVac	İnaktif aşı	2x3 µg/0,5 ml IM	14	-	2-8°C	10-15

Tablo 6. Faz 3 çalışmasında olan dört COVID-19 aşısının hakemli bilimsel dergilerde yayınlanma durumu.

Firma	Faz 1/2 Yayın Tarihi	Faz 3 Yayın Tarihi
Pfizer/Biontech	Evet ^{12,13} /Ekim 2020	Evet ¹⁴ /Aralık 2020
Moderna	Evet ^{16,17} /Kasım-Eylül 2020	Hayır
AstraZeneca/Oxford	Evet ²⁰ /Ağustos 2020	Evet ^{21,22} /Kasım-Aralık 2020
Sinovac Biotech	Evet ²⁵ /Ekim 2020	Hayır

Faz 3 Çalışması

Toplam 6 ülkede (Birleşik Devletler, Arjantin, Brezilya, Güney Afrika, Almanya ve Türkiye) 152 ayrı merkezde 16 yaşından büyük 43.548 katılımcı ile 27 Temmuz-14 Kasım tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Konfirme edilen 170 COVID-19 vaka-sının 162'si (3'ü ciddi hastalık) plasebo grubunda, 8'i (biri ciddi hastalık) aşı grubundaydı. (p<0.0001) Buna göre etkinlik %95 olarak hesaplanmıştır. Yaşlı hasta grubunda (>65 yaş) etkinlik benzer şekilde 94,7olarak saptandı. Aşı grubunda en sık görülen yan etkiler sırasıyla, enjeksiyon yerinde ağrı, yorgunluk, baş ağrısı, kas ağrısı, üşüme-titreme, eklem ağrısı, ateş, kusma ve diare olarak rapor edildi.

Yan etkiler genç yaş grubunda (16-55 yaş) ve ikinci dozdan sonra daha sık görüldü. Faz 3 çalışma sonuçları 20 Kasım'da FDA'e sunulmuş 11 Aralık 2020 tarihinde ise FDA Birleşik Devletler'de aşının dağıtımını ve 16 yaş üstü bireylerde uygulanabilmesi için acil kullanım iznini vermiştir.^[11] Ayrıca çalışma sonuçları hakemli bir dergide 10 Aralık 2020'de yayımlanmıştır.^[14]

Sipariş Eden Ülkeler

Birleşik Devletler 100 milyon doz FDA onayı sonrası artı 500 milyon doz, Japonya 120 milyon doz, AvrupaBirliği 200 milyon doz, İngiltere 40 milyon doz rezerve etmiştir.^[8]

2. Moderna:

Tarihçe

Boston (Birleşik Devletler) yerleşimli Moderna, son yıllarda mRNA teknolojisi ile RSV, İnfluenza, CMV ve Zika gibi bazı virüslere karşı aşı geliştirmeye çalışan bir özel bir biyoteknoloji şirketi olarak bilinmektedir. Geliştirdikleri mevcut aşı teknolojisini pandemi sonrası bir COVID-19 aşısı üretmek için kullanmaya başladılar. Birleşik Devletler Sağlık Bakanlığı'nın bir parçası olan ve uzun yıllardır

tıp alanında bilimsel projelere fon sağlayan ve pek çok Nobel ödülü alan çalışmaya destek veren Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) ile bir işbirliğine gitmişlerdir. Ayrıca Birleşik Devletler Federal Hükümetinden "Operation Warp Speed" kapsamında 2 milyar doların üzerinde finans desteği aldıkları duyurulmuştur.^[8]

Ocak ayının 23'ünde "mRNA-1273" adını verdikleri aşı için genetik dizilimi tamamladılar. Bundan sadece 63 gün sonra 16 Mart'ta Faz 1 çalışması kapsamında ilk kez bir gönüllüye aşı enjekte edildi ve ilk insan çalışmasına başlayan aşı oldu. Mayıs ayında Faz 2, Temmuz ayının sonunda Faz 3 çalışmalarına geçildi. COVE (Coronavirus Efficacy) adı verilen Faz 3 çalışmasının ara sonuçları Pfizer'ın aşısından sonra dünyada ikinci olmak üzere 16 Kasım'da %94.5 etkinlik bilgisi ile duyuruldu.^[15] Yine Pfizer/Biontech aşısından 2 hafta sonra 30 Kasım'da acil kullanım onayı için FDA'e başvuru yapılmıştır.^[8]

Aşı

Moderna'nın mRNA-1273 aşısı Pfizer/Biontech aşısı gibi SARS-CoV-2 virüsünün genomunun S-proteinini (Spike proteini) kodlayan genetik kodun lipid nanopartiküller içerisinde formülasyonu ile üretilmektedir. Her iki aşı immün cevap geliştirme stratejisi açısından aynı yöntemi kullanmaktadır. (Şekil 2) Aralarındaki fark, genetik kod dizilimindeki teknik farklılık ile kullanılan ayrı lipid nanopartikül yapılarıdır.^[16] Aşı 100 µg dozunda 28 gün arayla IM iki kez olarak uygulanmaktadır. Aşının -20°C'de 6 ay, buzdolabı ısısında 30 gün, oda ısısında 24 saat saklanabildiği bildirilmektedir. Doz başına 33\$ fiyatı olacağı tahmin edilmektedir.^[8]

Faz 1/2 Çalışmaları

Aşının Faz 1 çalışmaları dünyada ilk olarak Mart ayında başlamış; 18-55 yaş aralığında 45 sağlıklı kişi ve 56 yaş üstü 40 sağlıklı kişi ile yürütülmüştür. Birleşik Devletler'de gerçekleştirilen her iki çalış-

manın sonuçları hakemli bilimsel bir dergide yayınlanmıştır.^[16,17] Her iki çalışmada da sadece hafif-orta şiddette yan etkiler görülmesi aşının güvenirliliği konusunda kanıt sağlamış ve daha iyi immün cevap alınan yüksek doz 100 µg ile Faz 3 çalışmasına geçilmesine karar verilmiştir. Faz 1 çalışmaları sonrası aşılardan 34 sağlıklı bireyin daha uzun dönem immün cevapları incelenmiş ve ilk aşından 119 gün sonra tüm katılımcılarda antikor cevabının azalmakla birlikte devam ettiği gösterilmiştir 3 Aralık'ta yayınlanmıştır.^[18]

Faz 3 Çalışması

Birleşik Devletler'de gerçekleştirilen ve COVE olarak isimlendirilen Faz 3 çalışmasına 27 Temmuz tarihinde 7.000 gönüllünün 65 yaş üstü, 11.000 gönüllünün ise farklı etnik gruplardan olduğu 18 yaş üstü toplam 30.000 katılımcı ile başlanmıştır. Ayrıca 65 yaş altındaki 6.000 gönüllünün ciddi kronik hastalığı olduğu ve toplamda tüm gönüllü popülasyonun %42'sinin yüksek riskli grupta olduğu açıklanmıştır.

Çalışmanın ara sonuçları 30 Kasım'da kendi web sitelerinden duyurulmuş (Henüz hakemli bilimsel bir dergide yayınlanmamıştır.) ve bu sonuçlarla FDA acil kullanım onayına başvurduklarını bildirmişlerdir. Açıklanan sonuçlara göre gözlenen 196 COVID-19 enfeksiyonunun 185'i plasebo kolunda, 11'i aşı kolunda gerçekleşmiştir. Buna göre %94,1 etkinlik açıklanmıştır. Plasebo grubunda 30 ciddi enfeksiyon gözlenmiş ve bir hasta kaybedilmiştir. Aşı grubunda ciddi hastalık ya da ölüm bildirilmemiştir. En sık görülen yan etkiler enjeksiyon yerinde ağrı, yorgunluk, kas ağrısı, eklem ağrısı, baş ağrısı ve enjeksiyon bölgesinde eritem/kızarıklık olarak rapor edilmiştir.^[19]

Sipariş Eden Ülkeler

Birleşik Devletler 100 milyon doz, Avrupa Birliği 160 milyon doz rezerve etmiştir. Kanada, Japonya ve Katar ile de benzer anlaşmalar yapıldığı bildirilmektedir.^[8]

3. AstraZenaca/Oxford

Tarihçe

Oxford Üniversitesi (Birleşik Krallık) ve bir İngiliz-İsveç ilaç şirketi AstraZenaca'nın pandemi başladıktan hemen sonra geliştirdikleri AZD1222 isimli aşı için İngiltere, Güney Afrika ve Japonya'da Mart ayından itibaren Faz 1/2 çalışmaları yapılmıştır. Faz 2/3 çalışmaları Mayıs'ta, Faz 3 çalışmaları Haziran'da başlamıştır. Bu çalışmaların sonuçları hakemli bilimsel dergilerde yayınlanmıştır.^[20,21]

Bu bakımdan ilk kez bir Faz 3 çalışması ara sonucunu hakemli bir dergide yayınlayan ilk aşı grubu oldular. Birleşik Devletler Federal Hükümeti'nden bir milyar doların üzerinde finansal destek (Operation Warp Speed) aldıkları bildirilmiştir. İlginç olarak 11 Aralık'ta benzer bir adenovirüs vektör aşısı olan Sputnik V'nin araştırmacılarıyla iki aşıda kullanılan vektörlerin birlikte kullanımı ile daha güçlü bir immün yanıt elde edilip edilemeyeceği ile ilgili bir çalışma için işbirliği yapıldığı duyuruldu.^[8]

Aşı

AZD1222 replike olma özelliği ortadan kaldırılmış bir şempanze adenovirüsü ChAdOx1'i SARS-Cov-2 virüsünün S (spike) proteinini kodlayan DNA dizilimini hücre içine taşıması için vektör olarak kullanan biyoteknoloji ürünü bir aşıdır. Adenoviral vektör-temelli aşılarda dizayn edilmelerinin ve kitlesel çapta üretimlerinin kolay olması klinik kullanım için çok önemlidir. Bu yöntemle Ebola, Hepatit C, Influenza, Sıtma, Tüberküloz ve HIV ile ilgili aşı geliştirme çalışmaları yapılmaktadır.

Avrupa İlaç Ajansı (EMA) bir Ebola adeno-vektör aşısına kullanım onayı vermiştir.^[23] ChAdOx1 bir DNA virüsü olduğundan S-proteininin DNA yapısında kodlanarak vektör virüsün genomunun içerisine yerleştirilmesi gerekmektedir. Bu yöntemle elde edilen ChAdOx1-S zayıflatılmış vektör virüs insanlara enjekte edildiğinde virüs hücre içerisine alınır ve taşıdığı genetik materyali sitoplazmaya

bırakır. Virüs replike olma özelliğini kaybettiğinden insanda hastalık oluşturamaz. Sitoplazmadaki DNA materyali insan hücresinin çekirdeğine taşınır. Burada hücrenin olağan işleyişini kullanarak mRNA'ya transkripte olur. Çekirdekdeki insan DNA'sına entegre olmadığı ileri sürülmektedir. SARS-CoV-2 s proteinini kodlayan mRNA sitoplazmaya geçer ve diğer mRNA aşuları ile aynı şekilde ribozomları kullanarak S-proteinin üretilmesine ve sonuç olarak hücre zarında eksprese edilerek immün yanıt oluşturulmasına neden olur.^[20]

Faz 3 çalışmalarında ilk dozda düşük/yarım doz ($2,2 \times 10^{10}$ virüs partikülü içeren aşı) 28 gün sonra tam doz ($4,4 \times 10^{10}$ virüs partikülü içeren aşı) aşının uygulanmasının etkinliği önemli ölçüde artırdığı gösterildiğinden bu doz şeması araştırılmaya devam etmektedir. Aşı 28 gün arayla IM olarak uygulanmaktadır.^[21] Standart buzdolabı sıcaklıklarında ($2-8^{\circ}\text{C}$) uzun süre saklanabilmektedir. Bir diğer avantajı da doz başına 3-5\$ olan fiyatıdır.

Faz 1/2

Nisan ayının sonunda İngiltere'de başlatılan ve 1.077 gönüllünün katıldığı plasebo kontrollü bir çalışmada AZD1222'nin güvenilir ve etkin olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada ilk dozda plasebo için diğer aşı gruplarının aksine bir meningeokok aşısı kullanılmıştır. İkinci dozda plasebo olarak tuzlu su içeren enjeksiyonlar yapılmıştır. Tüm gönüllülerde S-proteinine spesifik T hücre cevapları ile nötralizan antikor cevabı gözlenmiştir. En sık görülen yan etkiler ağrı, ateş hissi, üşüme-titreme, kas ağrısı, baş ağrısı ve halsizliktir. Ciddi bir yan etki gözlenmemiştir.^[20]

Faz 2/3

Farklı ülkelerde yürütülmekte olan Faz 2/3 çalışmalarından İngiltere'de iki merkezde Mayıs-Ağustos aylarında 560 gönüllü ile gerçekleştirilen Faz 2 komponentinin sonuçları 18 Kasım'da hakemli

bilimsel bir dergide yayınlanmıştır. Halsizlik, baş ağrısı, ateş hissi ve kas ağrısı en sık görülen yan etkiler olarak rapor edilmiştir. Ciddi bir yan etki görülmemiştir. Değerlendirilen tüm yaş gruplarında S-proteinine karşı T hücre cevapları ile nötralizan antikor cevabı gözlenmiştir.^[21]

Kısa süre önce 8 Aralık'ta AZD1222 için Faz 3 ara sonuçları bildiren bir çalışma dünyada ilk kez hakemli bilimsel bir dergide yayınlanmıştır. Bu ara etkinlik değerlendirmesi için İngiltere, Brezilya ve Güney Afrika'da yürüttüğü dört çalışmaya (COV001, COV002, COV003 ve COV005) katılan 23.848 gönüllüden COV002 ve COV003'e katılan 11.636 gönüllünün değerlendirmeye alınma kriterlerini karşıladığı (İngiltere'den 7.548, Brezilya'dan 4.088 gönüllü) belirtilmektedir. Etkinlik değerlendirilmesi için semptomatik hastalığın yanı sıra PCR testleri kullanılmıştır. Buna göre iki standart doz alan grupta etkinlik %62,1; ilk dozu düşük/yarı doz ikinci dozu standart olan grupta etkinlik %90 olarak hesaplanmıştır. Aşı grubunda hastaneye yatış ya da ciddi hastalık görülmemiştir.^[22]

Eylül ayında bir gönüllüde transversmiyelit görülmesi nedeniyle AstraZeneca sürdürülmekte olan faz 3 çalışmalarını durdurmuş, bir hafta sonra Birleşik Devletler dışındaki ülkelere çalışmalara devam edilmiştir. Daha sonra FDA Birleşik Devletlerdeki çalışmaların devam etmesine izin vermiştir. Brezilya'da yürütülmekte olan bir çalışmada bir gönüllü kaybedilmiş ancak aşı ile ilgisi olmadığı düşünüldüğünden çalışma durdurulmamıştır.^[8]

Sipariş Eden Ülkeler

Birleşik Devletler 300 milyon doz, Avrupa Birliği 400 milyon doz rezerve ettiği bildirilmektedir.^[8]

4. Sinovac

Tarihçe

Sinovac Biotech Ltd., bulaşıcı hastalıklara karşı

koruma sağlayan aşıların araştırılması, geliştirilmesi, üretimi ve ticarileştirilmesine odaklanan Çin (Pekin) merkezli bir biyofarmasötik şirkettir.

Çin için enterovirüs71 (EV71), hepatit A ve B, mevsimsel grip, H5N1 pandemik grip (kuş gribi), H1N1 (domuz gribi), suçiçeği ve kabakulak aşıları üretmektedir. CoronaVac ismi verilen aşı geleneksel aşı üretim yöntemiyle, canlı SARS-CoV-2 virüsünün laboratuvar ortamında üretilip inaktif hale getirilmesiyle geliştirilen bir aşıdır.

Aşının üretimi daha önce bahsedilen genetik temelli aşılar göre (mRNA ve vektör) daha uzun sürer çünkü canlı virüs kültürlerde yetiştirilmeli ve sonra inaktive edilmelidir. Sinovac, aşı adayının güvenliğini, toleransını, dozajını ve aşılama şemasını belirlemek için 13 Nisan 2020'de Çin'de Faz 1/2 insan klinik denemeleri yapmak üzere Çin Ulusal Tıbbi Ürünler İdaresi'nden (NMPA) onay aldı.^[8,24] Bu çalışmanın sonuçları 17 Kasım'da hakemli bir bilimsel dergide yayınlandı.^[25]

Elde edilen yüksek serokonversiyon değerleri sonrası Brezilya (Haziran), Türkiye (Eylül), Endonezya (Ağustos) ve Çin'de (Kasım) dört ayrı Faz 3 çalışması başlatıldı. Çin hükümeti, Sinovac aşısına Temmuz ayında sınırlı kullanım için acil durum onayı verdi. Ekim ayında, Çin'in doğusundaki Jiaxing kentindeki yetkililer, tıp çalışanları, liman müfettişleri ve kamu hizmeti personeli de dahil olmak üzere nispeten yüksek riskli işlerde çalışan kişilere CoronaVac verdiklerini açıkladılar.^[8]

Brezilya'da sürdürülen Faz 3 çalışmasında 10 Kasım'da gözlenen ciddi bir yan etki yüzünden çalışmanın durdurulduğu Brezilya'daki Ulusal Sağlık Gözetim Ajansı tarafından yapılan incelemeler sonrası 11 Kasım'da çalışmanın devamına izin verildiği duyuruldu.^[8,24] Brezilya'lı yetkililer, Faz 3 çalışmalarında test ettikleri beş aşı arasında en güvenli aşının CoronaVac olduğunu açıkladı.^[8] Sağ-

lık Bakanlığı 1 Aralık'ta yapılan anlaşma ile 50 milyon doz CoronaVac aşısının Türkiye'ye getirileceğini ve Aralık ayında gelecek en az 10 milyon aşı ile de sağlık çalışanları ve yüksek riskli kişilerden başlanmak üzere aşılamanın başlanacağını duyurdu. Endonezya 6 Aralık'ta 1,2 milyon doz CoronaVac aşısının ülkeye ulaştığını açıkladı.^[24]

Aşı

CoronaVac geleneksel aşı üretim teknolojisi ile hazırlanan inaktif bir virüs aşısıdır. Aşının Faz 3 çalışmalarında 3 µg/0,5 ml dozunda 14 gün arayla iki kez I.M olarak uygulandığı rapor edilmektedir.^[25] Aşı diğer inaktif aşılar gibi buzdolabı ısısında muhafaza edilebilmektedir. Aşı için Brezilya'nın 10 \$/doz, Endonezya 13.5 \$/doz ödediği ileri sürülmüştür.^[8]

Faz 1/2

CoronaVac'ın Faz 1 çalışması Çin'de 16 Nisan - 25 Nisan 2020 tarihleri arasında taranan 185 kişiden 144 katılımcı ile ve Faz 2 çalışması 3 Mayıs - 5 Mayıs 2020 arasında taranan 662 kişiden kriterlere uyan 600 katılımcı ile gerçekleştirildi. Toplam 743 katılımcı en az bir doz aşı aldı. (Faz 1 için 143 ve Faz 2 için 600) Faz 1'deki 143 katılımcı ve Faz 2'deki 591 katılımcı, immünojenik değerlendirme için uygun bulundu.^[25] Aşının iki farklı dozu (3 µg vs. 6 µg) ve iki farklı aralığı (14 gün vs. 28 gün) canlı SARS-CoV-2'e karşı nötralizan antikor ve serokonversiyon oranı için karşılaştırıldı.

Daha yüksek doz ve daha uzun süreli aralık ile düşük doz ve kısa süreli aralık arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmayınca Faz 3 çalışmalarının 3 µg ve 14 gün aralık ile devam edilmesine karar verildi. Bu doz ve sürede nötralizan antikor sıklığı %94,1 ve serokonversiyon sıklığı %97,4 olarak saptanmıştır. Aynı grupta aşı yapılan grupta yan etki sıklığı %33, plasebo grubunda %22 olarak bulunmuş ve plasebo ile enjeksiyon yerinde

ağrı dışında istatistiksel farklılık saptanmamıştır. Ciddi yan etki gözlenmemiş olup en sık görülen yan etkiler enjeksiyon bölgesinde ağrı, ateş, halsizlik, ishal ve kas ağrısı olarak rapor edilmiştir.^[25] Sinovac 16 Eylül 2020'de Çin'de 3-17 yaş arası 552 gönüllü ile 0-28 iki doz aşının güvenilirlik ve etkinliğini bir Faz 1/2 çalışması ile denemeye başlamıştır.^[7]

Faz 3

Sinovac aşısının etkinliğinin değerlendirilmesi için Brezilya (Haziran), Türkiye (Eylül), Endonezya (Ağustos) ve Çin'de (Kasım) dört ayrı Faz 3 çalışması başlatmıştır. İlk çalışma 3 Temmuz 2020'de Brezilya'da, 18 yaş üstü 13.060 gönüllü hedefiyle başlamıştır. İkinci çalışma 11 Ağustos 2020'de Endonezya'da 18-59 yaş arası 1.620 gönüllü hedefi

ile başlamıştır. Türkiye'de 14 Eylül 2020'de 24 ayrı merkezde başlayan üçüncü çalışma 18-59 yaş arası 13.000 gönüllü ile yürütülmektedir. Son çalışma Çin'de 31 Ekim'de başlanan ve 1,040 18 yaş üstü gönüllüyü kapsayan Faz 3 çalışmasıdır.^[7] Henüz bu çalışmaların sonuçları açıklanmamıştır. Brezilya çalışmasının ara sonuçlarının Aralık ayı ortasında duyurulacağı bildirilmektedir.^[8]

Sipariş Eden Ülkeler

Brezilya 46 milyon doz, Türkiye 50 milyon doz, Endonezya 45 milyon doz (1,2 milyon teslim edildi).^[8,24] **Tablo 5** bu dört aşının temel özelliklerini karşılaştırmaktadır. **Tablo 6** ise Faz 3 çalışmasında olan dört COVID-19 aşısının hakemli bilimsel dergilerde yayınlanma durumunu özetlemektedir.

Kaynaklar:

1. World Health Organization (2020). Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. (13/12/2020 tarihinde <https://covid19.who.int/> adresinden ulaşılmıştır).
2. T.C. Sağlık Bakanlığı (2020). Covid-19 Bilgilendirme Sayfası. (13/12/2020 tarihinde <https://covid19.saglik.gov.tr/> adresinden ulaşılmıştır).
3. Anderson RM, Végvari C, Truscott J, Collyer BS. Challenges in creating herd immunity to SARS-CoV-2 infection by mass vaccination. *Lancet*. 2020;396(10263):1614-1616. doi:10.1016/S0140-6736(20)32318-7
4. Kis Z, Shattock R, Shah N, Kontoravdi C. Emerging Technologies for Low-Cost, Rapid Vaccine Manufacture. *Bio-technol J*. 2019;14(7):1-2. doi:10.1002/biot.201970055
5. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020 Feb 20;382(8):727-733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017. Epub 2020 Jan 24. PMID: 31978945; PMCID: PMC7092803.
6. Moderna Announces First Participant Dosed in NIH-led Phase 1 Study of mRNA Vaccine (mRNA-1273) Against Novel Coronavirus (13/12/2020 tarihinde <https://www.sec.gov/Archives/edgar/data/1682852/000119312520074867/d884510dex992.htm> adresinden ulaşılmıştır.)
7. World Health Organization (2020). Draftlandscape of COVID-19 candidate vaccines. (13/12/2020 tarihinde <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccine> adresinden ulaşılmıştır).
8. Coronavirus Vaccine Tracker. (13/12/2020 tarihinde <https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html> adresinden erişilmiştir.)
9. COVID-19 Aşı Çalışmaları. (13/12/2020 tarihinde https://www.ttb.org.tr/kutuphane/covid19-rapor_6/covid19-

- rapor_6_Part24.pdf adresinden erişilmiştir.)
10. Conte C, Sogni F, Affanni P, Veronesi L, Argentiero A et al. Vaccines against Coronaviruses: The State of the Art. *Vaccines (Basel)*. 2020 Jun 17;8(2):309. doi: 10.3390/vaccines8020309.
 11. Walsh EE, Frenck RW Jr, Falsey AR, Kitchin N, Absalon J et al. Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates. *N Engl J Med*. 2020 Oct 14;NEJMoa2027906. doi: 10.1056/NEJMoa2027906.
 12. Mulligan MJ, Lyke KE, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A et al. Phase I/II study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. *Nature*. 2020 Oct;586(7830):589-593. doi: 10.1038/s41586-020-2639-4.
 13. Potential Vaccine Against COVID-19. (13/12/2020 tarihinde <https://www.modernatx.com/modernas-work-potential-vaccine-against-covid-19> adresinden erişilmiştir.)
 14. Jackson LA, Anderson EJ, Roupheal NG, Roberts PC, Makhene M et al.; mRNA-1273 Study Group. An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 - Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2020 Nov 12;383(20):1920-1931. doi: 10.1056/NEJMoa2022483.
 15. Anderson EJ, Roupheal NG, Widge AT, Jackson LA, Roberts PC et al.; mRNA-1273 Study Group. Safety and Immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med*. 2020 Sep 29;NEJMoa2028436. doi: 10.1056/NEJMoa2028436.
 16. Widge AT, Roupheal NG, Jackson LA, Anderson EJ, Roberts PC et al.; mRNA-1273 Study
 17. Group. Durability of Responses after SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccination. *N Engl J Med*. 2020 Dec 3. doi: 10.1056/NEJMc2032195.
 18. Moderna Announces Primary Efficacy Analysis Phase 3 COVE Study. (13/12/2020 tarihinde <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/moderna-announces-primary-efficacy-analysis-phase-3-cove-study> adresinden erişilmiştir.)
 19. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, Angus B, Becker S et al.; Oxford COVID Vaccine Trial Group. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020 Aug 15;396(10249):467-478. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31604-4.
 20. Ramasamy MN, Minassian AM, Ewer KJ, Flaxman AL, Folegatti PM et al.; Oxford COVID Vaccine Trial Group. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2020 Nov 18;S0140-6736(20)32466-1.
 21. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, Angus B, Becker S et al.; Oxford COVID Vaccine Trial Group. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020 Aug 15;396(10249):467-478.
 22. Shakti Singh, Rakesh Kumar and Babita Agrawal (November 5th 2018). Adenoviral Vector-Based Vaccines and Gene Therapies: Current Status and Future Prospects, Adenoviruses, Yulia Desheva, IntechOpen, DOI: 10.5772/intechopen.79697. Available from: <https://www.intechopen.com/books/adenoviruses/adenoviral-vector-based-vaccines-and-gene-therapies-current-status-and-future-prospects#B21>.
 23. CoronaVac SARS-CoV-2 Vaccine. (13/12/2020 tarihinde <https://www.precisionvaccinations.com/vaccines/corona-vac-sars-cov-2-vaccine> adresinden erişilmiştir.)
 24. Xia S, Zhang Y, Wang Y, Wang H, Yang Y et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-CorV: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2020 Oct 15;S1473-3099(20)30831-8. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30831-8.