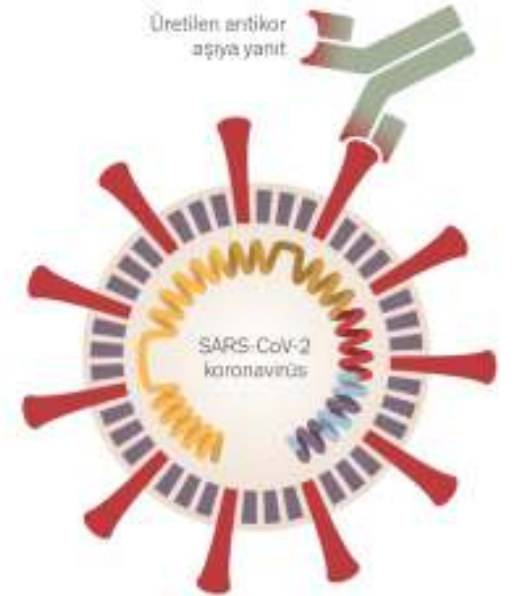


«COVID-19'da AŞILAMA»

Toplantısı 14.09.2020, EKMUD

COVID-19 AŞILARI ve GÜNCEL DURUM

Prof. Dr. Osman ERGANİŞ
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ AŞI GELİŞTİRME VE UYGULAMA MERKEZİ
KONYA TÜRKİYE
14 Eylül 2020



**Ülkemizde ve Dünya'da COVID-19 Aşılarının
Durumu,**

Ülkemizde Aşı Üretimi İmkanları ve Fırsatlar

**Aşının Yaygın kullanımı Öncesinde Gerekli
Süreçler**



nu

Perspective

Pandemic Preparedness: Developing Vaccines and Therapeutic Antibodies For COVID-19

Gregory D. Sempowski,^{1,2,*} Kevin O. Saunders,³ Priyamvada Acharya,³ Kevin J. Wiehe,¹ and Barton F. Haynes^{1,4,*}

¹Department of Medicine, Duke Human Vaccine Institute, Duke University School of Medicine, Durham, NC 27710, USA

²Department of Pathology, Duke Human Vaccine Institute, Duke University School of Medicine, Durham, NC 27710, USA

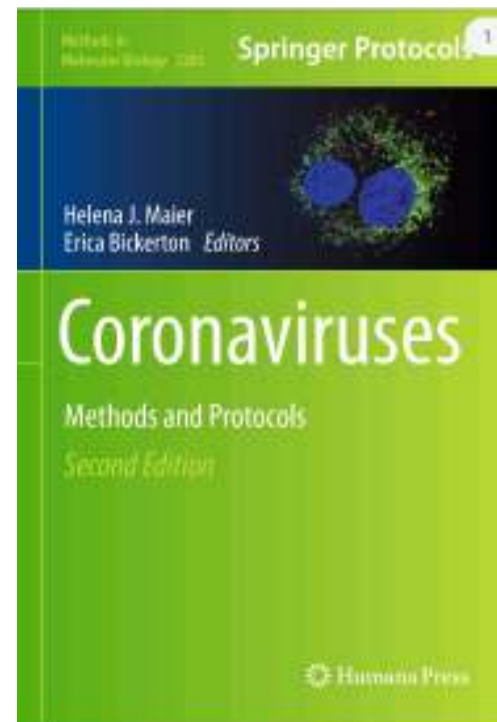
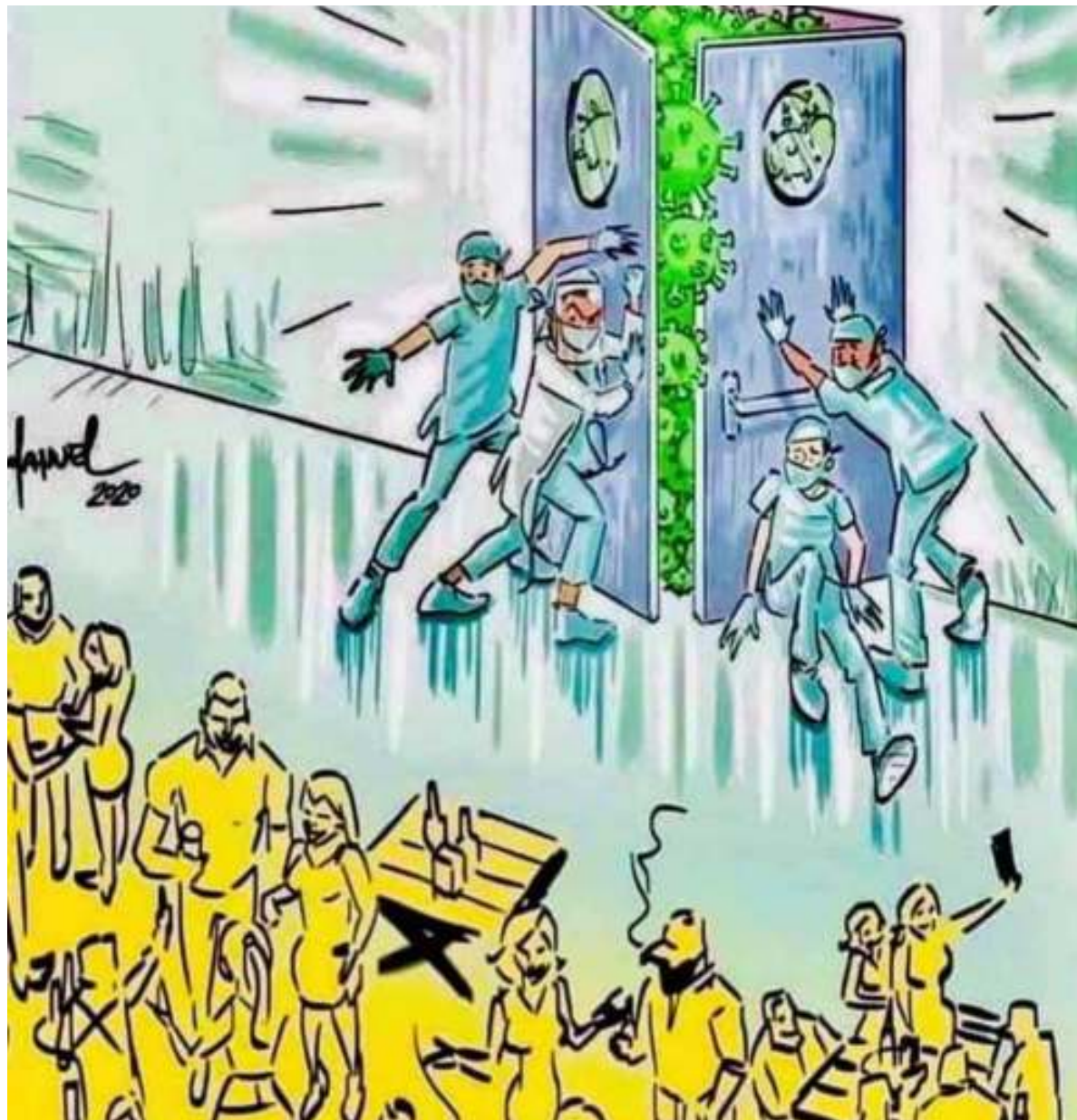
³Department of Surgery, Duke Human Vaccine Institute, Duke University School of Medicine, Durham, NC 27710, USA

⁴Department of Immunology, Duke Human Vaccine Institute, Duke University School of Medicine, Durham, NC 27710, USA

*Correspondence: gregory.sempowski@duke.edu (G.D.S.), barton.haynes@duke.edu (B.F.H.)

<https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.041>

The SARS-CoV-2 pandemic that causes COVID-19 respiratory syndrome has caused global public health and economic crises, necessitating rapid development of vaccines and therapeutic countermeasures. The world-wide response to the COVID-19 pandemic has been unprecedented with government, academic, and private partnerships working together to rapidly develop vaccine and antibody countermeasures. Many of the technologies being used are derived from prior government-academic partnerships for response to other emerging infections.





AŞILAR HAKKINDA ÖZ BİLGİLER

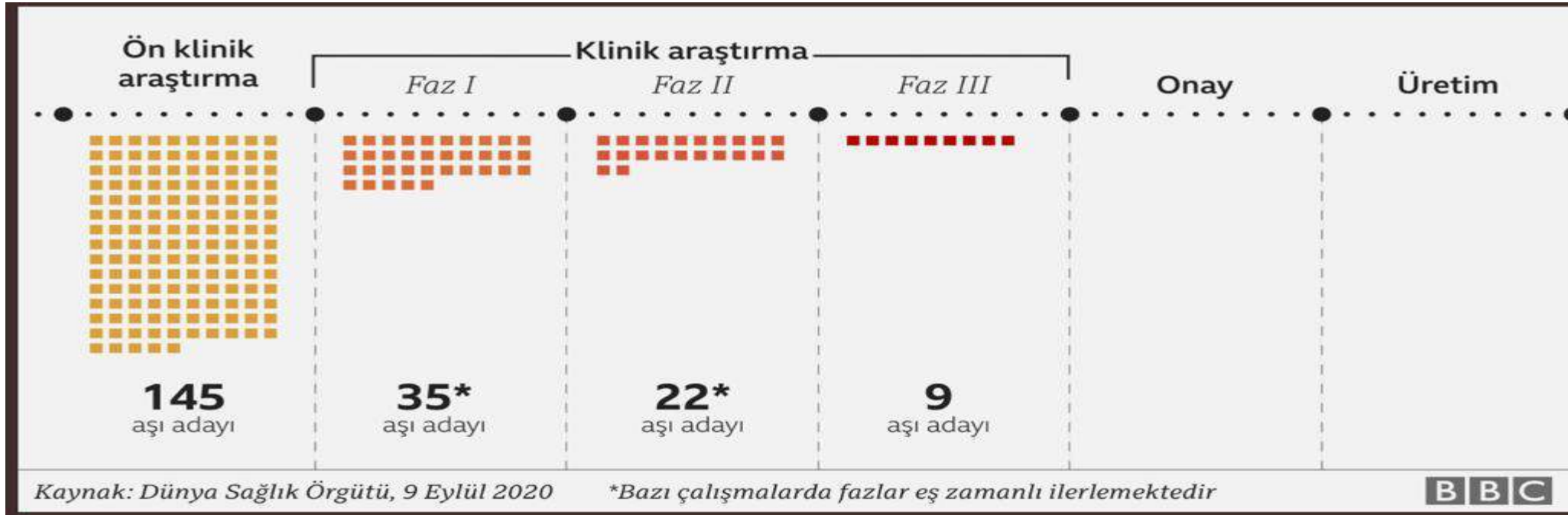
- **AŞı**, hastalık etkeninin genellikle virölensini oluŐturan yapılarından (toksin, hücre duvarı, kapsid, spike, RBD, pilus,) hazırlanan biyolojik maddelerdir.
- **Klasik aşılar**: Zayıflatılarak (attenüasyon), öldürülerek, toksid hale getirilerek,
- **Yeni AŞılar**: Etkenin koruyucu özelliklerdeki bir veya birkaç yapısı, veya bunların sentezinden sorumlu genleri (DNA, mRNA), veya bu genlerin başka bir hücrede (*bakteri, bitki veya hücre kültürü*) sentezlettirilmesi, veya sentetik peptidler olarakhazırlanabilir.
- ANCAK, **mRNA ve DNA tabanlı ruhsatlı aşı bulunmaması**, bu aşıların başarısı (*güvenlik etkinlik, koruma süreleri, ulaŐtırma, maliyet vb*) konularında tartışılmaktadır.

COVID-19 için Dünya'daki Aşı Geliştirme Yarışı

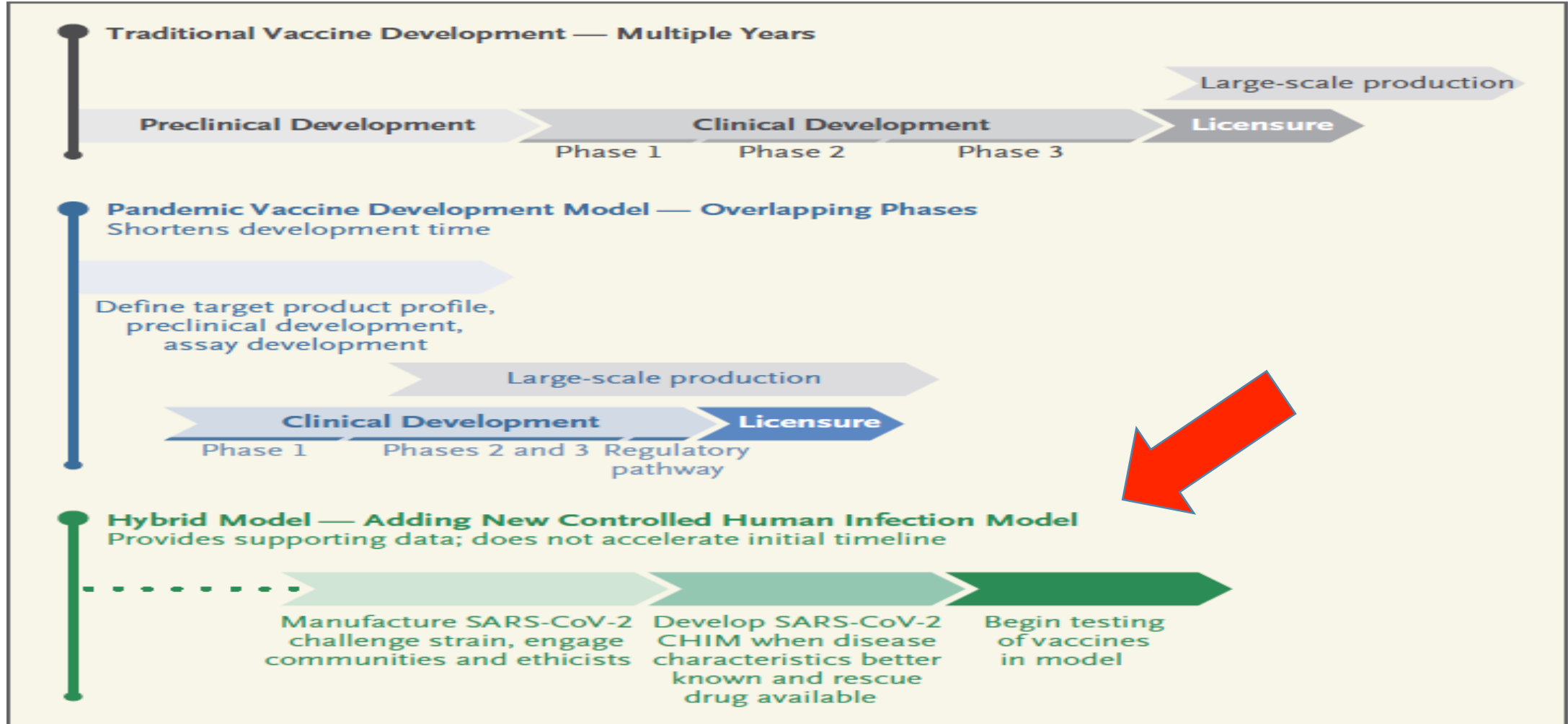
- NORMAL ŞARTLARDA İnsanlar için bir aşı geliştirme süreci **10.7 yıl**
- PANDEMi'de COVID-19 için Mart 2020 den bu yana ...süre **12-18 ay**
- **Bu durum nasıl deęiřti ?**

SARS-CoV-2 virusunun kısa sürede bir çok ülkeye yayılarak PANDEMİK karakter göstermesi, etkin ilacı/ilaçlarının veya aşının olmaması, SARS (2002) ve MERS (2012) Coronavirus enfeksiyonları süreçlerindeki tecrübeler ve teknolojik gelişmeler; **DSÖ nü ve bilim insanlarını daha hızlı davranmaya zorladı ve süreç hızlandırıldı.**

Normal Şartlarda Aşı Geliştirme Aşamaları



Alışılmış Aşı Geliştirme ve Üretim Modeli ile Pandemik Aşı Geliştirme Modeli ve Hibrid Model



SARS-CoV-2, Diğer Coronavirüsler ve Mutasyon

- Coronavirüsler, **hayvanlarda da** enfeksiyon etkenidir.
- Hayvanlardaki Corona virus enfeksiyonları, buzağı ve köpek yavrularında neonatal ishaller şeklinde, tavuklarda ise solunum sistemi enfeksiyonları ağırlıklı olarak seyreder.
- **COVID-19 Pandemisi öncesi için ruhsatlı insan Corona virus aşısı bulunmamakla birlikte**, hayvanlar (*sığırlar, köpekler ve tavuklar*) için ticari aşılar yaygın olarak kullanılmaktadır.
- SARS virüsü ile SARS-CoV-2 arasında genetik benzerlik % 76 olarak hesaplanmıştır.
- SARS-CoV-2 izolatları arasında yüzlerce küçük mutasyonlar olmasına karşın antijenik yapıları değiştirecek kadar mutasyona henüz rastlanmamıştır.

SARS-CoV-2 Vaccines: Status Report

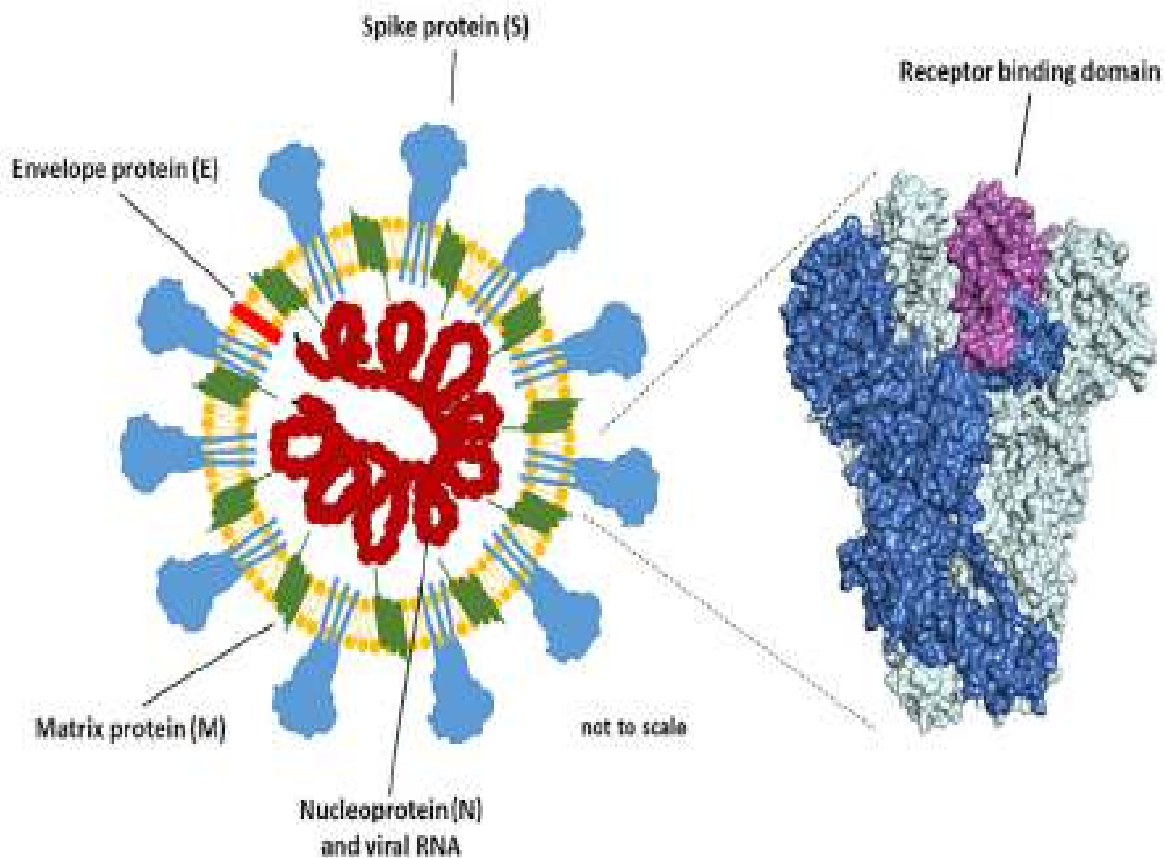
Fatima Amanat^{1,2} and Florian Krammer^{2,*}

¹Graduate School of Biomedical Sciences, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA







²Department of Microbiology, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA

*Correspondence: florian.krammer@mssm.edu

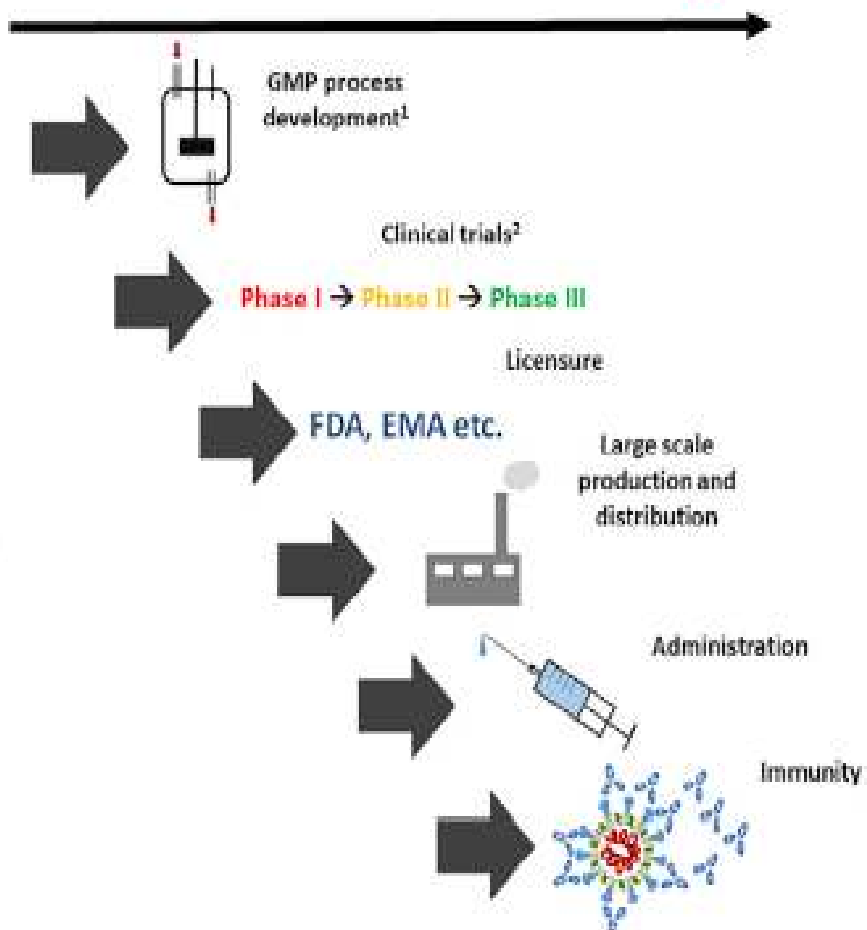
<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.03.007>



Current stage: Development of vaccine candidates and pre-clinical testing

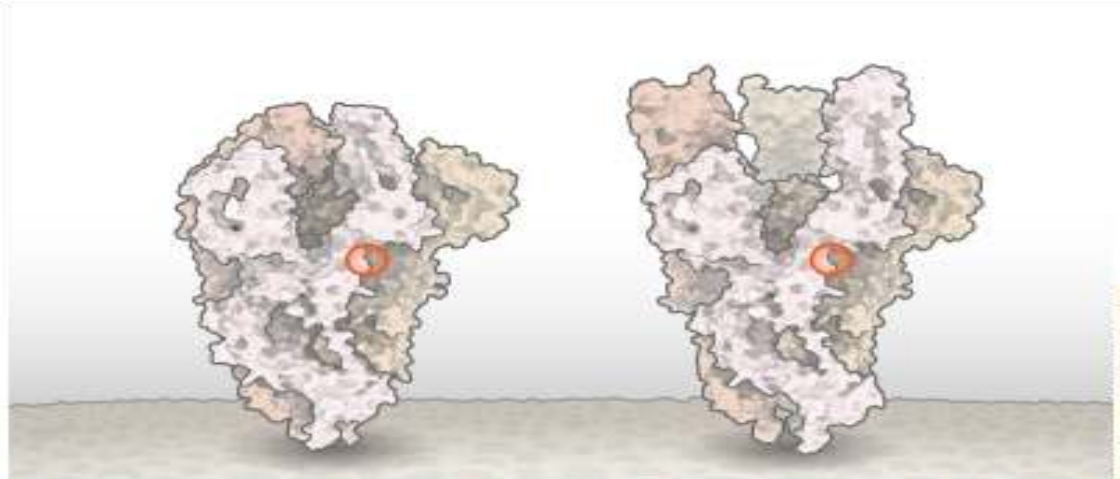
-  RNA vaccines
-  DNA vaccines
-  Recombinant protein vaccines
-  Vectored vaccines
-  Inactivated vaccines
-  Live attenuated vaccines

Time frame unclear. 6-18 months. Maybe longer. ?



SARS-CoV-2 ve Mutasyon

Feature



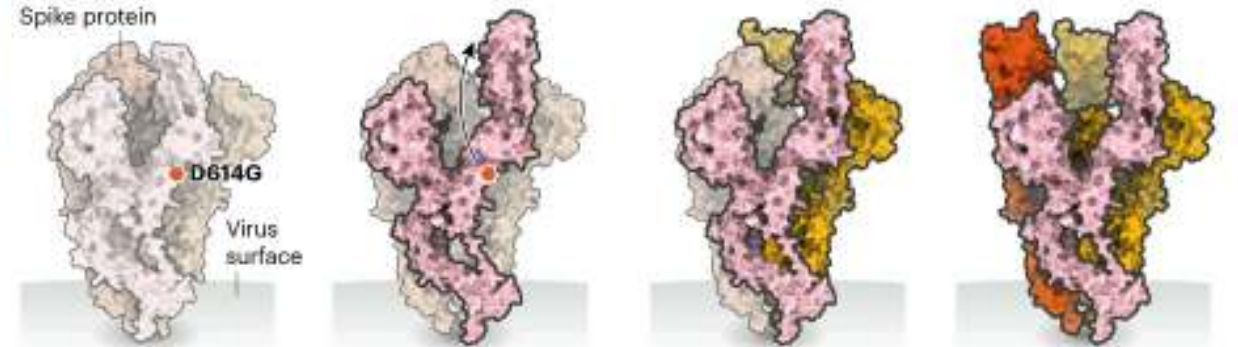
The spike protein of SARS-CoV-2 has a common mutation (circled) that seems to shift the protein from a closed (left) to an open (right) form.

MAKING SENSE OF CORONAVIRUS MUTATIONS

Different SARS-CoV-2 strains haven't yet had a major impact on the course of the pandemic – but they might in future. **By Ewen Callaway**

THE MUTATION THAT LOOSENS THE SPIKE PROTEIN

Spike proteins on SARS-CoV-2 bind to receptors on human cells, helping the virus to enter. A spike protein is made up of three smaller peptides in 'open' or 'closed' orientations; when more are open, it's easier for the protein to bind. The D614G mutation — the result of a single-letter change to the viral RNA code — seems to relax connections between peptides. This makes open conformations more likely and might increase the chance of infection.

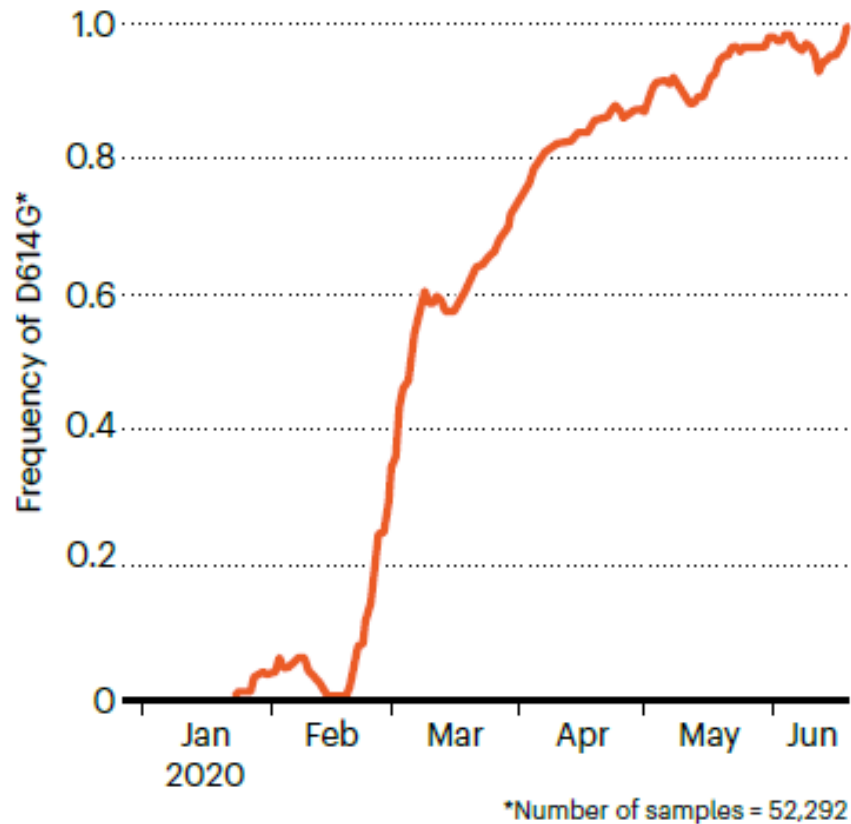


- SARS-CoV-2 izolatları arasında Yüzlerce Küçük mutasyonlar olmasına karşın antijenik yapıları değiştirecek kadar mutasyona henüz rastlanmamıştır.

SARS-CoV-2 Mutasyonu (D614G)

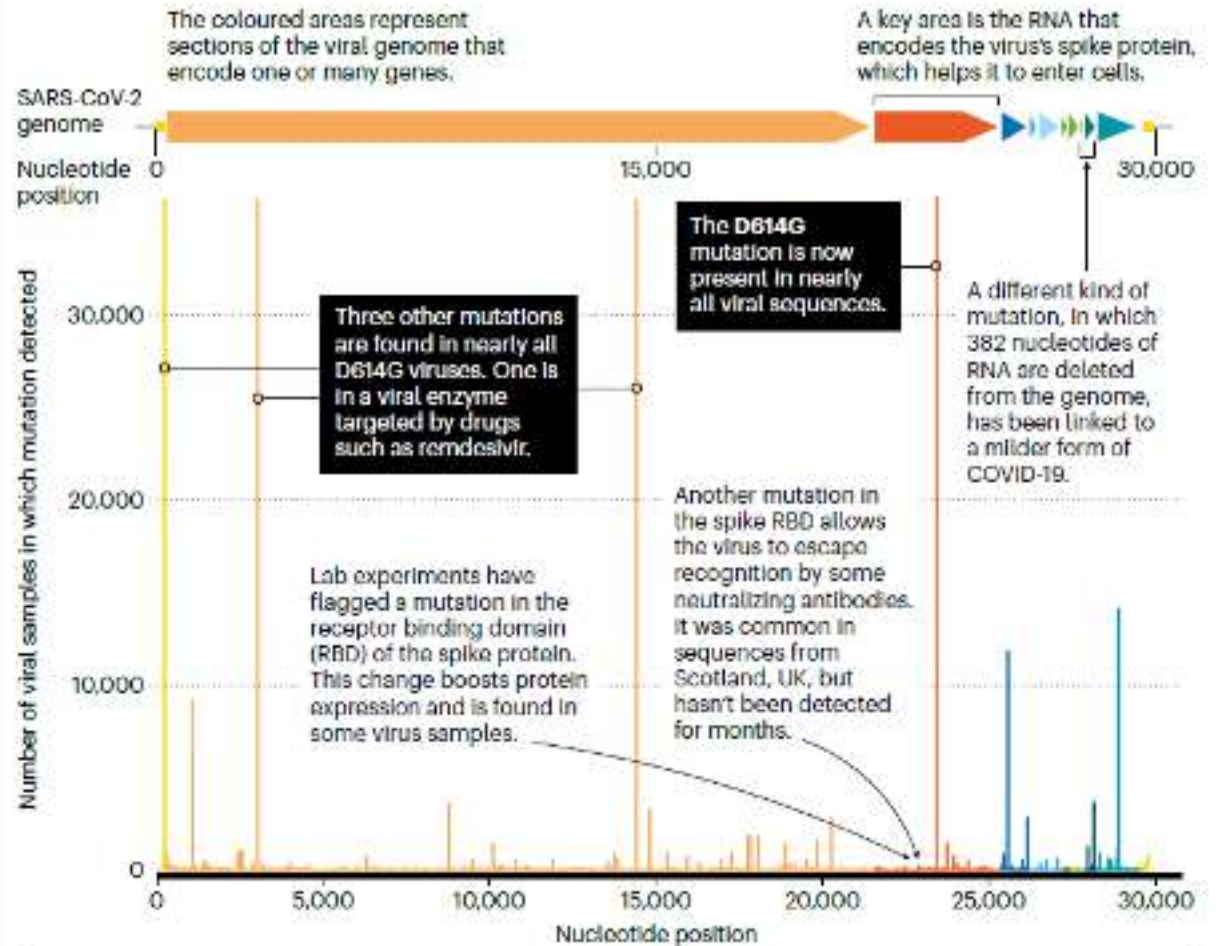
GLOBAL SPREAD

By the end of June, the D614G mutation was found in almost all SARS-CoV-2 samples worldwide.



A CATALOGUE OF CORONAVIRUS MUTATIONS

Various mutations have been detected in SARS-CoV-2 genomes, including the most prevalent one, D614G. The virus's genetic code has just under 30,000 nucleotides of RNA, or letters, that spell out at least 29 genes. The most common mutations are single-nucleotide changes.





SARS-CoV-2 Virus

A close look at the biology of SARS-CoV-2, and the potential influence of weather conditions and seasons on COVID-19 case spread

Kelechi A. Adedokun^{1*}, Ayodeji O. Odehinde^{2*}, Jellie O. Mustapha³ and Ramat T. Kamoludeen⁴

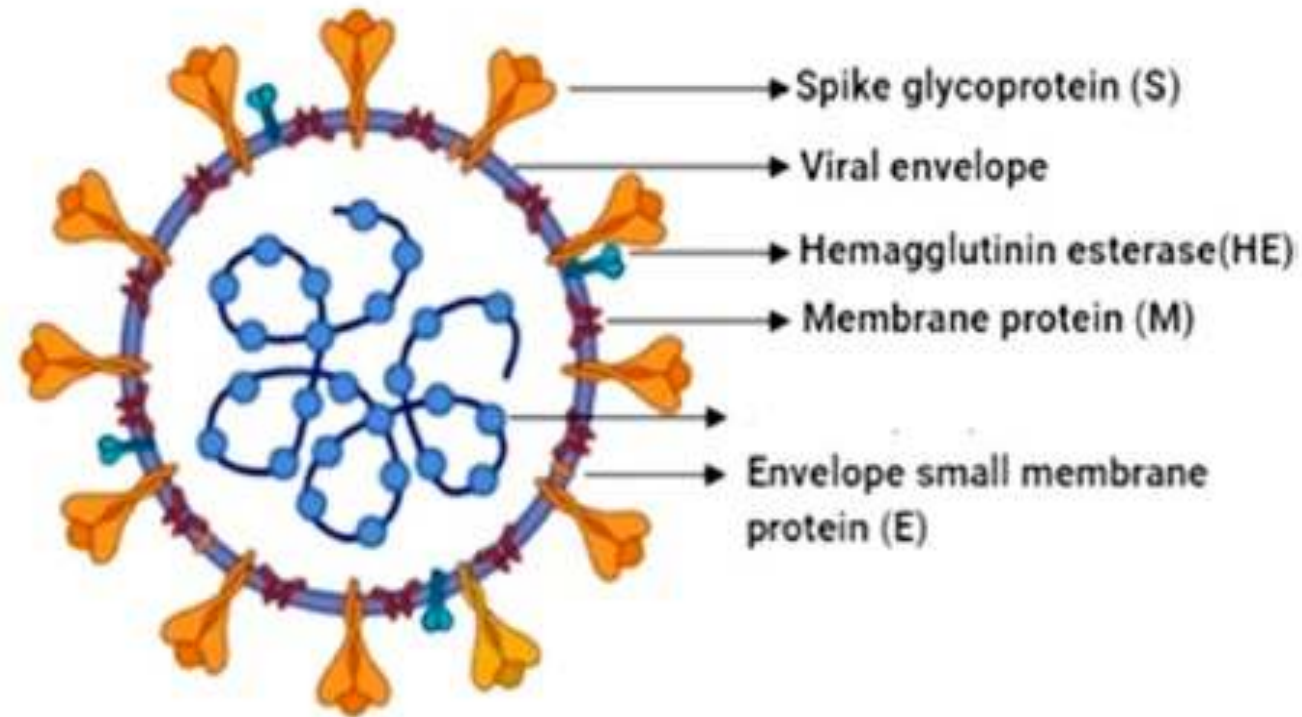


Fig. 1 The structural features of coronavirus SARS-CoV-2 and its main structural proteins

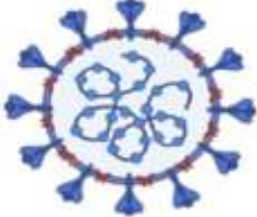

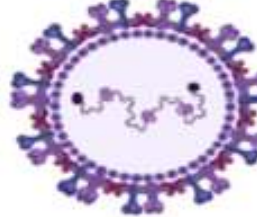
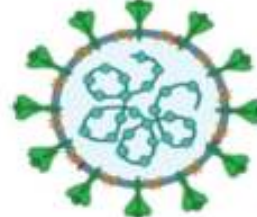
A close look at the biology of SARS-CoV-2, and the potential influence of weather conditions and seasons on COVID-19 case spread

Estere A. Adabekun¹, Aydin O. Olaniran², Ali O. Bolarinwa³ and Ramat T. Kuremu-Jusu⁴



SARS ve SARS-CoV-2 Benzele

Table 1 Epidemiological features of COVID-19 and other similar viral infections

Disease	COVID-19	Flu	RSV infection	SARS
Viral agent	SARS-CoV-2 	Influenza virus 	RSV 	SARS-CoV 
Transmission	Airborne droplet	Airborne droplet	Airborne droplet	Airborne droplet
Infection period	N/A	fall and winter	winter	Spring
Basic reproduction number (R_0)	2–2.5	1.7	3.5	2–5
Case fatality rate (CFR)	~ 7.1% ^a	0.05–0.1%	4.6%	9.6–11%
Incubation time	2–14 days ^b	1–4 days	4–5 days	2–7 days
Hospitalization rate	20%	2%	2.1%	Most cases
Annual infected (Global)	N/A	~ 1 billion	64 million	8098 (2003)

COVID-19 Coronavirus disease 2019

SARS-CoV-2 Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

RSV Respiratory syncytial virus

^aData: Updated by European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) on May 122 020)

^bMedian time (%) = 5–6 days

Önceki Coronaviruslardan Alınan Dersler

Infect Dis Ther

<https://doi.org/10.1007/s40121-020-00300-x>



REVIEW

Vaccines for SARS-CoV-2: Lessons from Other Coronavirus Strains

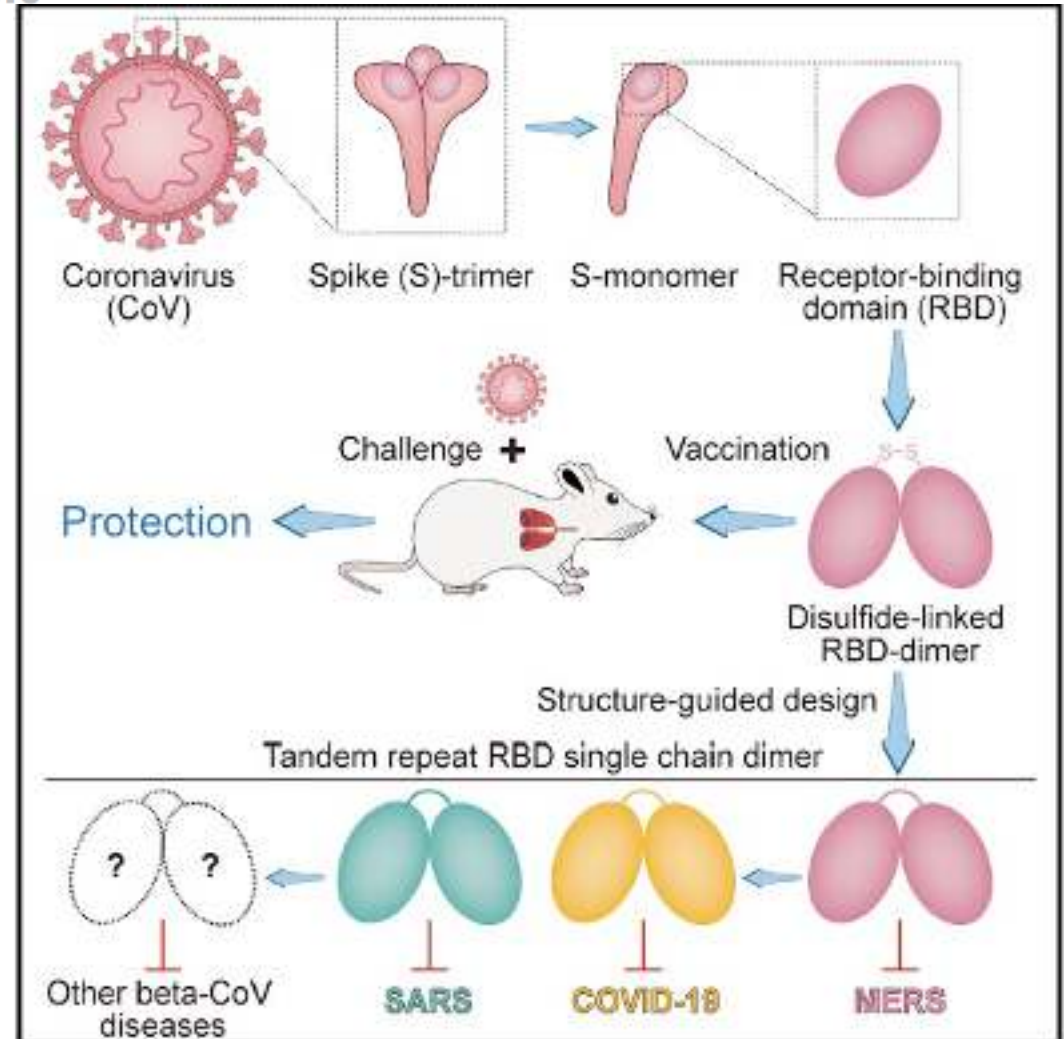
Eriko Padron-Regalado

Önceki Coronavirustan Alınan Dersler

Cell

Article

A Universal Design of Betacoronavirus Vaccines against COVID-19, MERS, and SARS



SARS-CoV-2 Virusu

- **SARS** ve **MERS** salgınları sürecinde, Coronavirus için aşı geliştirme üzerine çalışılmış olması, COVID-19 pandemisinde hızlı ve önemli ilerlemelere yol açmıştır.
- Virusun özellikle **Spike** proteininin (S1, S2, RBD vb) hücrelere girişte ACE-2 reseptörlerine tutunmaları ve S proteinlerine karşı gelişen antikörlerin koruyucu bulunması, COVID-19 için hedef antijenlerin belirlenmesinde önemli rol oynamıştır.
- Virusun S proteinleri önemli olmakla birlikte tüm yapı taşlarına karşı daha düşük olmakla birlikte vücutta immün tepki oluşmaktadır.

COVID-19 AŞI DİZAYNI VE



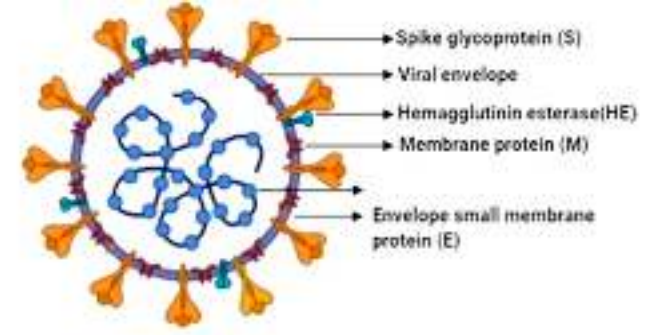
Janus, the two-headed Roman god of doors and beginnings. Credit: Science History Images/Alamy

COVID-19 vaccine design: the Janus face of immune enhancement

Peter J. Hotez^{1,2,3,4}✉, David B. Corry^{5,6}✉ and Maria Elena Bottazzi^{1,2,3} ✉

Previous work on severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) vaccines identified cellular immunopathology and antibody-dependent enhancement as potential safety issues. We discuss the implications of these findings for COVID-19 vaccine development and our approach to optimizing for safety and efficacy.

SARS-CoV-2 Virusuna Karşı Ol İmmünolojik Yanıtlar



- **Humoral Bağışıklık: Serolojik olarak** virusun Spike, Membran proteinleri, Envelop proteinlerine karşı antikolar oluşabildiği gibi sitokinlerde sentezlenmektedir. Antikolar, çeşitli testlerle (ELISA, EIA, VNT vb) ölçülebilmektedir. Bunlardan «koruyucu antikolar», nötralizan antikolardır.
- **Hücrel Bağışıklık:** Son zamanlarda iyileşenlerde antikor titrelerinin düşmesine rağmen (*tekrar hastalanan az sayıdaki kişi*) bağışıklık gelişmesi **hücrel bağışıklığa** bağlanmaktadır.
- **Sitokin Fırtınası:** Ancak bazı hastalarda görülen **sitokin fırtınasının** da immün sistemin aşırı reaksiyonunun (özellikle IL-1, IL-6, vd) bir sonucu olduğu da unutulmamalıdır.
- **ADE Reaksiyonu:** SARS enfeksiyonu sürecinde bildirilen ve özellikle Spike ve/veya RBD veya N karşı gelişen antikoların bazı hayvan deneylerinde **ADE reaksiyonu**na (Antibody Dependent Enhancement= özellikle akciğerlerde virusun hücreye girişine yardımcı olmasına bağlı aşırı reaksiyon), SARS-CoV-2 sürecinde çok üzerinde durulan bir konu olmuştur.
- **SARS-CoV-2 çalışmalarında ADE Bildirilmedi:** Bu sebeple; aşı çalışmalarında aday aşılarda koruyuculuk kriterlerinin yanısıra ADE reaksiyonuna yol açmadığının in vitro ve in vivo çalışmalarla gösterilmesi istenmektedir.
- **Şu ana kadar Preklinik ve Klinik aşamadaki yayınlarda ADE reaksiyonuna rastlanmaması önemli bir gelişme olarak değerlendirilmektedir.** Bunda özellikle Aluminium Hidroksid adjuvantının önleyici olduğu ileri sürülmektedir.

Önceki SARS çalışmalarda Hayvan Deneylelerinde ADE Reaksiyonun Görülmesi, Aluminium Potassium Hidroksid kullanılmis olmasından kaynaklanabilir

COVID-19 vaccines: neutralizing antibodies and the alum advantage

Peter J. Hotez^{1,2,3,4}, David B. Corry^{5,6}, Ulrich Strych^{1,2} and Maria Elena Bottazzi^{1,2,3}

Achieving high levels of neutralizing antibodies to the spike protein of SARS-CoV-2 in a safe manner is likely to be crucial for an effective vaccine. Here, we propose that aluminium-based adjuvants might hold the key to this.

ADE reaksiyonunun muhtemel sebepleri

1. İnaktivan maddenin antijenik yapıları bozması: **Formalin ile inaktivasyon**. Oluşan Nötralizan olmayan antikörlerin (IgG'lerin) Fc kısımlarından viral antijenlere (S, E, vb) bağlanarak hücre içine girişi kolaylaştırması
2. Adjuvant seçimi: Aluminium Potasyum Hidroksid ve diğer adjuvantlar: **Aluminyum Hidroksid ADE reaksiyonun önleme potansiyeli**

NOT: İnaktif aşuların çoğunluğunda inaktivan olarak BPL ve adjuvan olarak Aluminyum Hidroksid kullanılmıştır.

COVID-19 vaccine design: the Janus face of immune enhancement

Peter J. Hotez^{1,2,3,4}, David B. Corry^{5,6} and Maria Elena Bottazzi^{7,8,9}

Previous work on severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) vaccines identified cellular immunopathology and antibody-dependent enhancement as potential safety issues. We discuss the implications of these findings for COVID-19 vaccine development and our approach to optimizing for safety and efficacy.

Antibody-dependent enhancement

ADE is a second concern and generally results when non-neutralizing antibodies bind to newly infecting virus to promote enhanced virus uptake into host cells via Fcγ receptors (FcγRs)⁸. Perhaps the best known example of ADE occurs following infection with multiple dengue virus serotypes, first reported by Halstead and O'Rourke in the 1970s and now influencing the design of new dengue vaccines. However, ADE may also influence the clinical course of several important human respiratory virus infections. For example, an observational study found that the 2008–2009 trivalent inactivated seasonal influenza vaccine might have caused enhanced disease during H1N1 pandemic flu, although another study actually found the opposite. Immune-enhanced disease resulting from the formalin-inactivated respiratory syncytial virus (RSV) vaccine in the 1960s may also partially result from ADE, possibly from non-neutralizing antibody to virus antigens that were altered by the formalin, although it is also possible that the T_H17-type responses highlighted above might also be relevant.

Avoiding virus-vectored platforms

Some of the earliest SARS-CoV vaccine candidates used vectored-based platforms, and these were associated with immune enhancement or activation. In 2004–2005, scientists at the Public Health Agency of Canada's National Microbiology Laboratory in Winnipeg, Manitoba (who helped to develop the first successful Ebola vaccine), found that a recombinant modified vaccinia Ankara (rMVA) expressing the S-spike protein resulted in severe liver pathology upon SARS-CoV virus challenge. Similarly, rMVA expressing the S-spike also resulted in lung immunopathology in rhesus macaques, as did other virus-vectored constructs. Lung immunopathology is also linked to whole inactivated viral vaccines. However, it was determined that in many cases eosinophilic pathology is driven by the SARS nucleocapsid (N) protein, although a recent trial in nonhuman primates found that an alum-adjuvanted inactivated SARS-CoV-2 vaccine did not induce immunopathology [13]. Among the major conclusions of these studies was that they may be driven by T helper-17 (Th17) responses linked to interleukin-6 [12, 14], and that aluminum formulations exhibit greatly reduced immunopathology [15].

4



Janus, the two-headed Roman god of doors and beginnings. Credit: Science History Images/Alamy

Sitokin Fırtınası: COVID-19'u Anlamak

Immunity

 CellPress



Primer

Cytokine Storms: Understanding COVID-19

Nilam Mangalmurti² and Christopher A. Hunter^{1,*}

¹School of Veterinary Medicine, University of Pennsylvania, 380 South University Avenue, Philadelphia, PA 19104, USA

²Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Stemmler Hall, 3450 Hamilton Walk, Philadelphia, PA 19104, USA

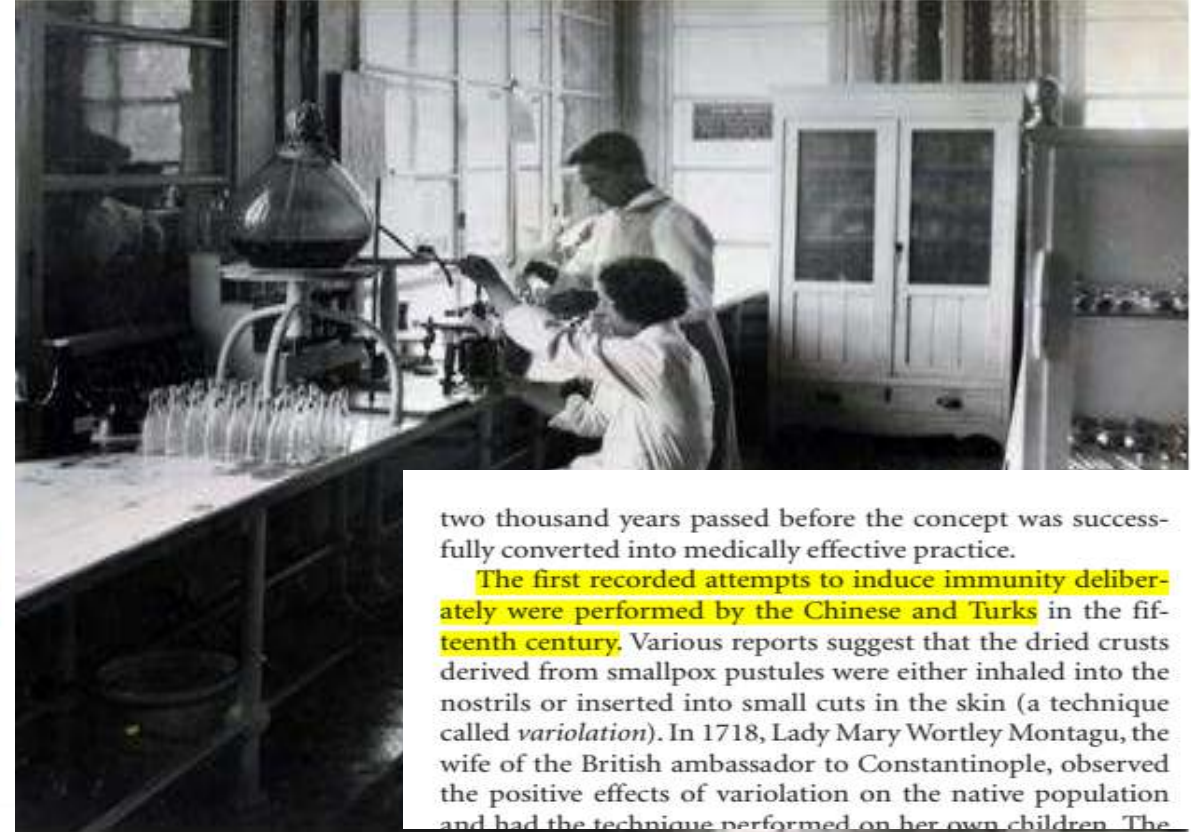
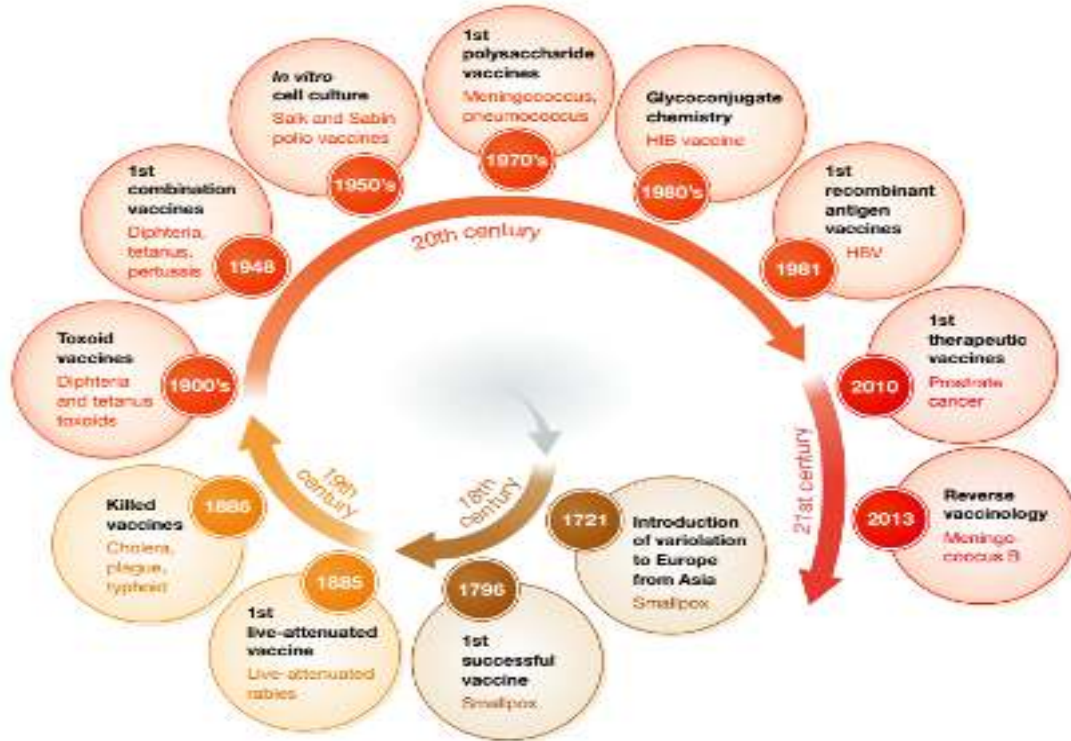
*Correspondence: chunter@vet.upenn.edu

<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.06.017>

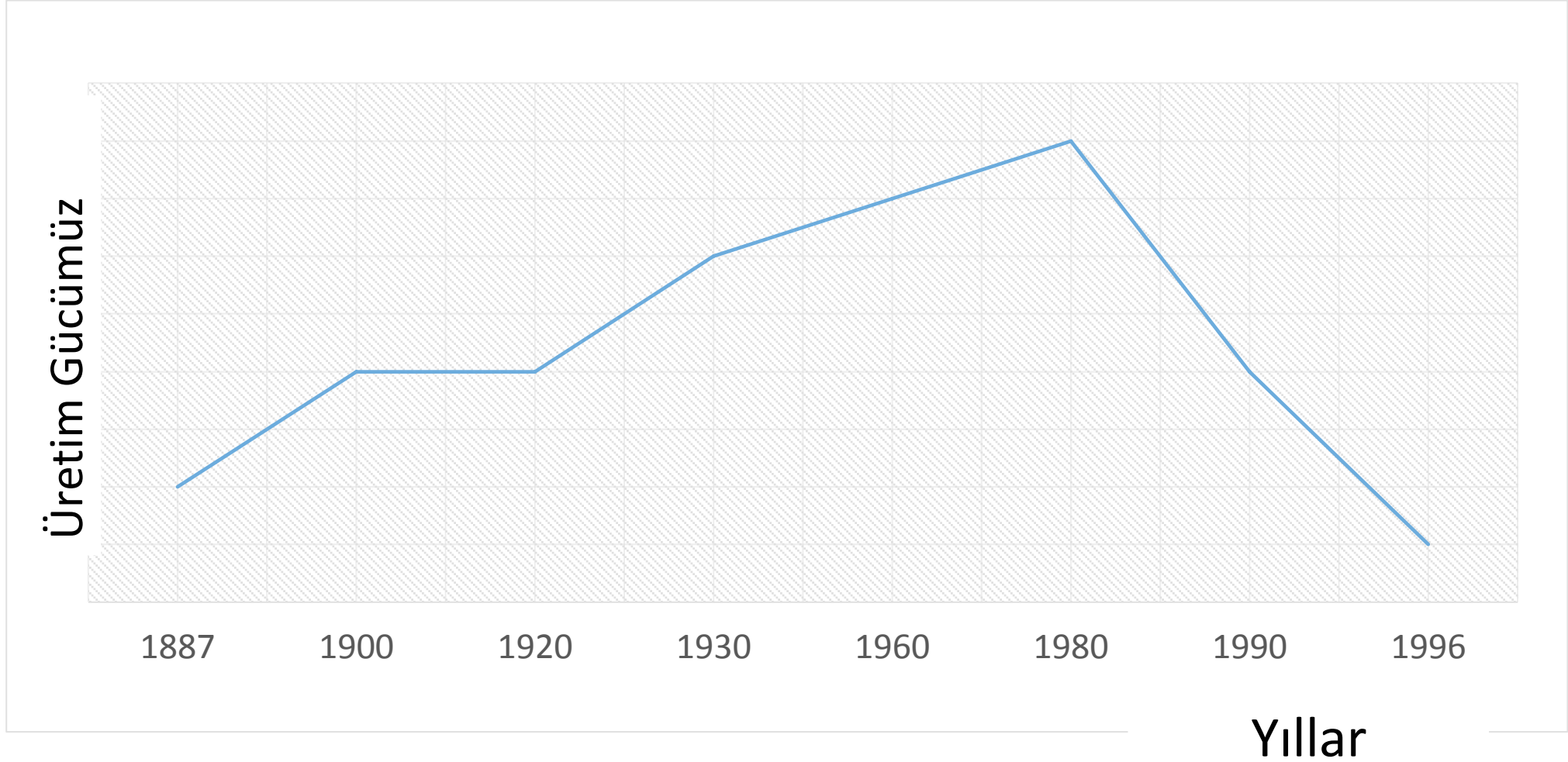
The elevated circulating levels of cytokines associated with a variety of infectious and immune-mediated conditions are frequently termed a cytokine storm. Here, we explain the protective functions of cytokines in “ideal” responses; the multi-factorial origins that can drive these responses to become pathological; and how this ultimately leads to vascular damage, immunopathology, and worsening clinical outcomes.

Ülkemizde Aşı Üretimi İmkanları ve Fırsatlar

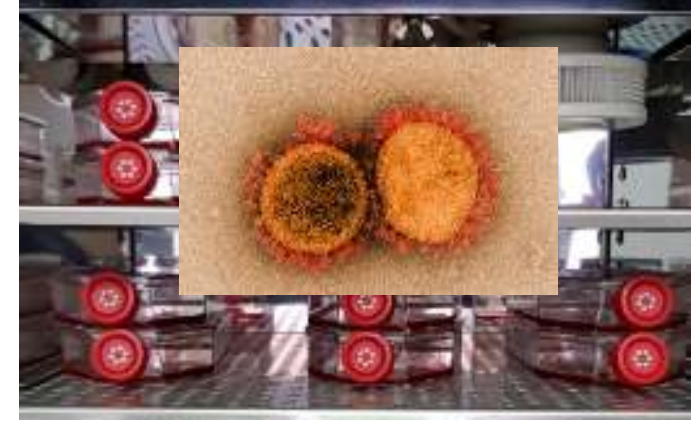
- Aşığı ilk keşfeden ve kullananlar Türklerdir (Koyun-Keçi Çiçek Aşısı) .



Yerli İnsan **Aşısı Üretiminde** Yıllar itibarı ile Durumumuz



30 senedir İTHAL edilen Aşı Ülkede ÜRETEBİLİR Mİ?





**HIGH DOSE+CoS
Vaccine Candidate**

2x10⁹ VPS/mL

Lot: 01/ August

TUBITAK 1004/18

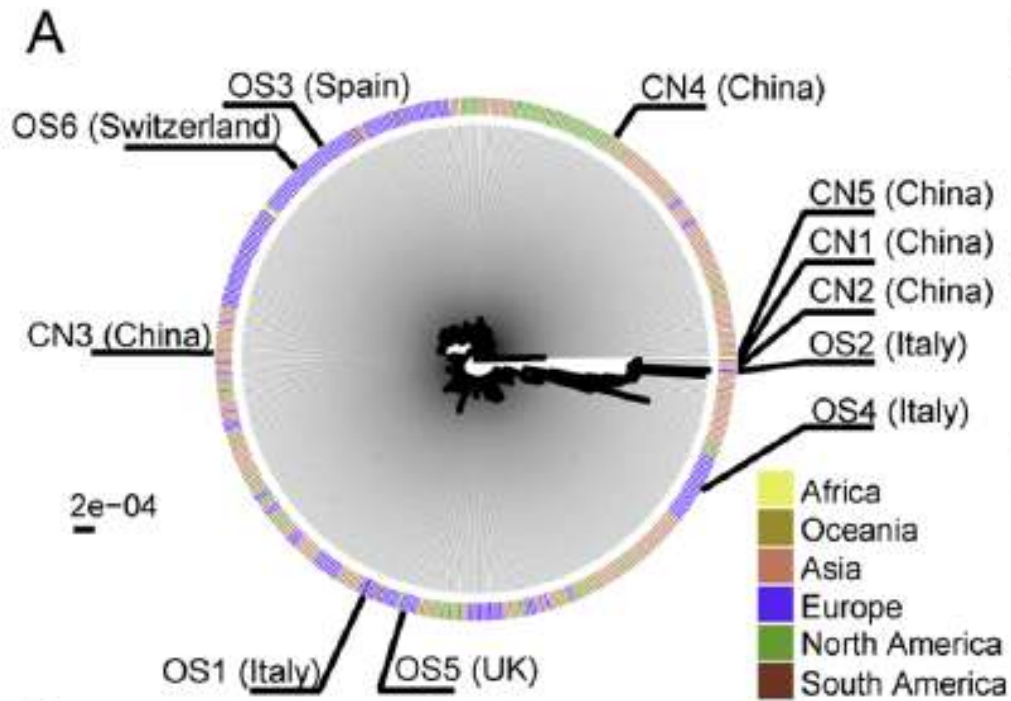
**HIGH DOSE Inactivated
Vaccine Candidate**

10⁹ VPS/mL, 0.5%

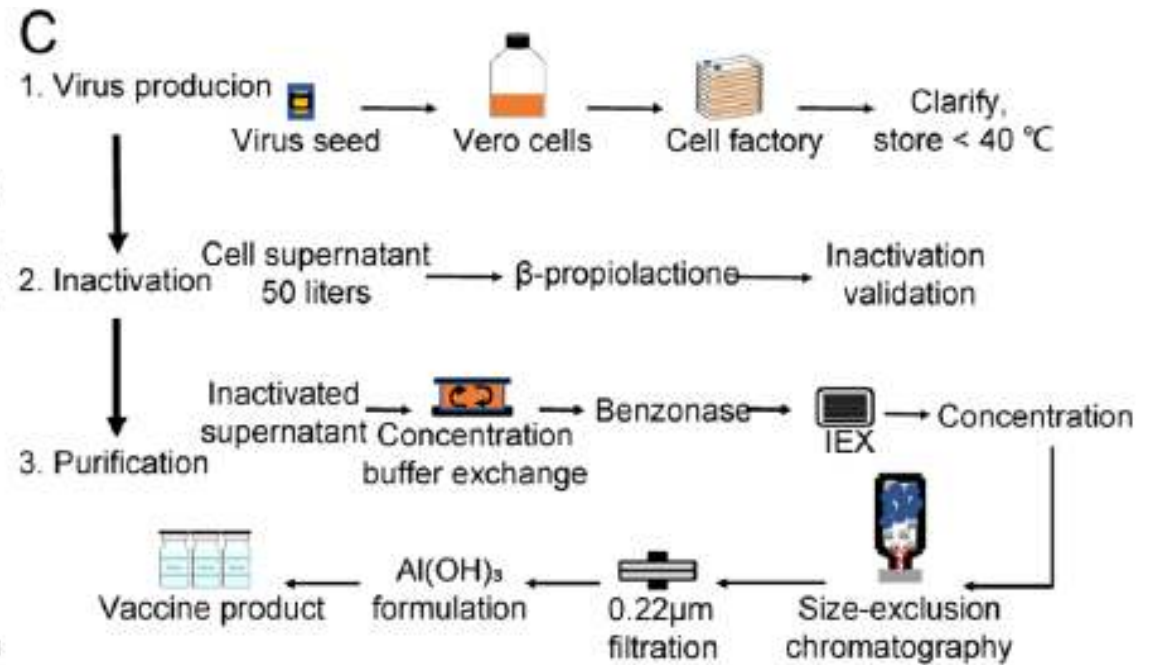
Lot: 01/ August

TUBITAK 1004/18

Dünya'daki SARS- CoV-2 için Aşı Çalışmaları

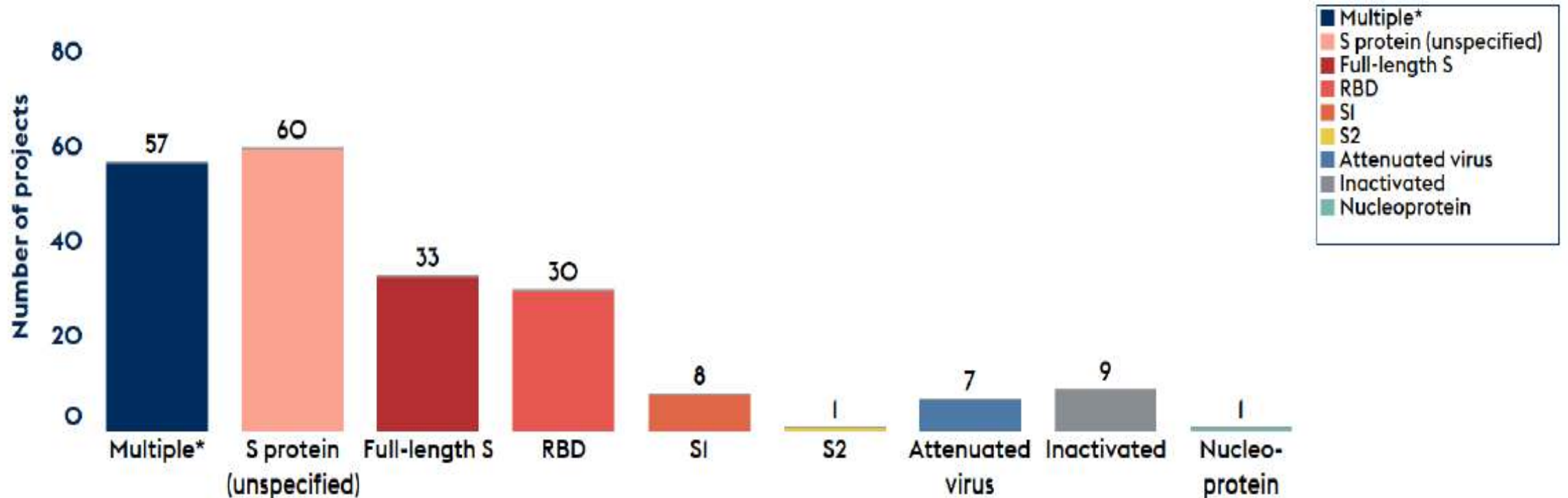


B



D kDa **E** M PicoVacc

Antijenik Özelliklerine Göre SARS-CoV-2 AŞI ÇALIŞMALARI



Supplementary Figure 1 | **Profile of COVID-19 vaccine projects by antigen target.** *Multiple: vaccine projects target more than one antigen in their approach. The data is for projects with available information only. See Supplementary Box 1 for



The Coronavirus
Outbreak >

and Cases

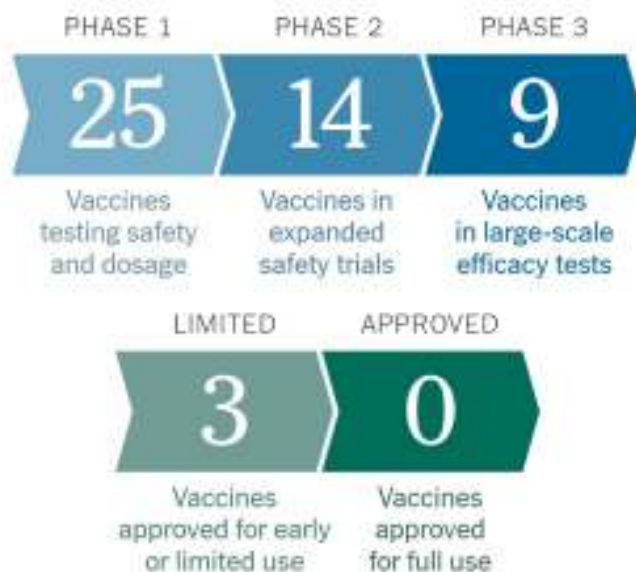
Vaccine Tracker

F.D.A. Regula

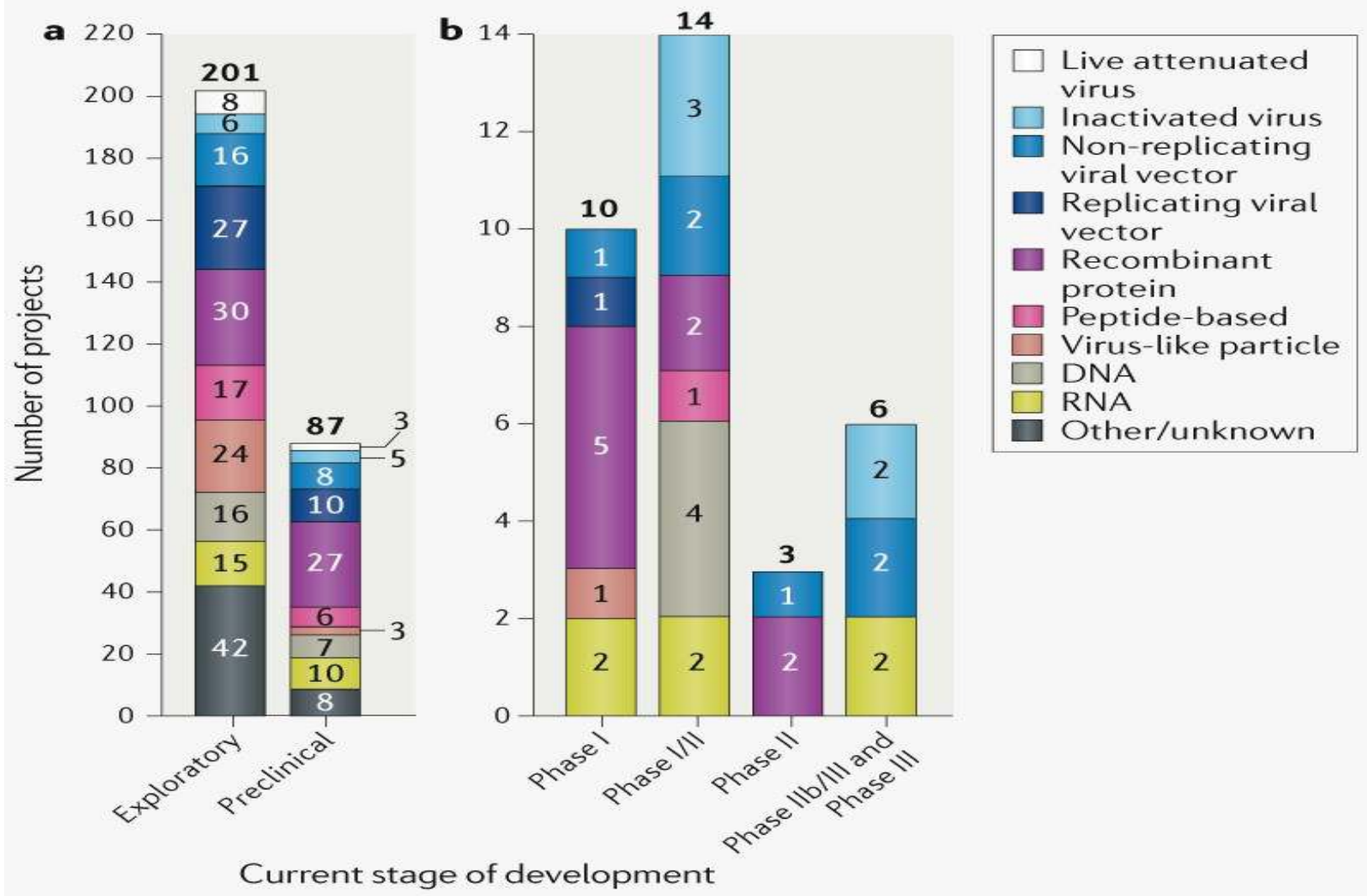
WORLD COUNTRIES ▾ | U.S.A. STATES ▾ TESTING

Coronavirus Vaccine Tracker

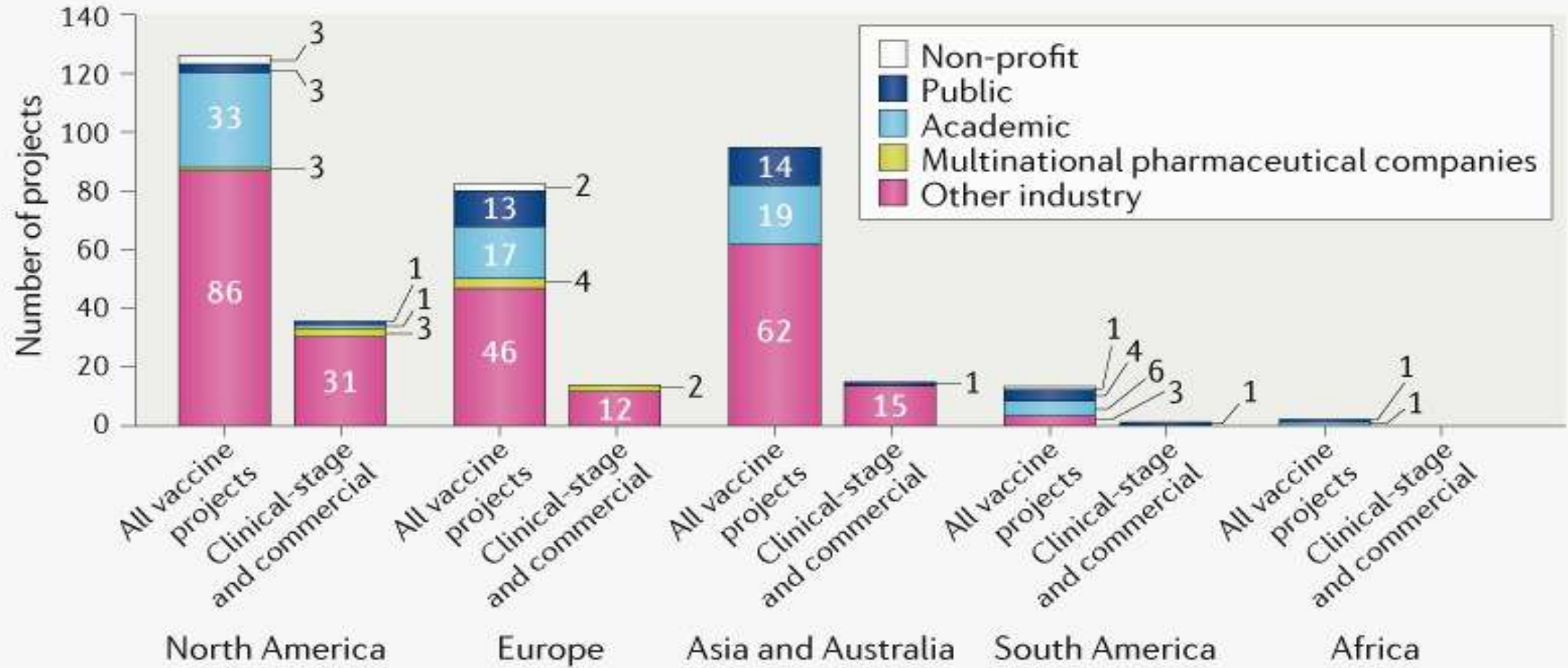
By Jonathan Corum, Denise Grady, Sui-Lee Wee and Carl Zimmer Updated September 10, 2020



Aşı Geliştirme Aşamalarına Göre Projeli Çalışmalar



Kitalara /Bölgelere Göre Aşı Çalışmaları



8 Eylül 2020 itibarı ile DSÖ- Klinik Aşamadaki Aşılar

DRAFT landscape of COVID-19 candidate vaccines –
8 September 2020

34 candidate vaccines in clinical evaluation




COVID-19 Vaccine developer/manufacturer	Vaccine platform	Type of candidate vaccine	Number of doses	Timing of doses	Route of Administration	Clinical Stage			
						Phase 1	Phase 1/2	Phase 2	Phase 3
University of Oxford/AstraZeneca	Non-Replicating Viral Vector	ChAdOx1-S	1		IM		PACTR202006922165132 2020-001072-15 Interim Report	2020-001228-32	ISRCTN89951424 NCT04516746
CanSino Biological Inc./Beijing Institute of Biotechnology	Non-Replicating Viral Vector	Adenovirus Type 5 Vector	1		IM	ChiCTR2000030906 Study Report		ChiCTR2000031781 Study Report	NCT04526990
Gamaleya Research Institute	Non-Replicating Viral Vector	Adeno-based (rAd26-S+rAd5-S)	2	0,21 days	IM	NCT04436471 NCT04437875 Study Report			NCT04530396
Janssen Pharmaceutical Companies	Non-Replicating Viral Vector	Ad26COVS1	2	0, 56 days	IM		NCT04436276		NCT04505722 (not yet recruiting)
Sinovac	Inactivated	Inactivated	2	0, 14 days	IM		NCT04383574 NCT04352608		NCT04456595 669/UN6 KEP/EC/2020
Wuhan Institute of Biological Products/Sinopharm	Inactivated	Inactivated	2	0,14 or 0,21 days	IM		ChiCTR2000031809 Interim Report		ChiCTR2000034780
Beijing Institute of Biological Products/Sinopharm	Inactivated	Inactivated	2	0,14 or 0,21 days	IM		ChiCTR2000032459		ChiCTR2000034780
Moderna/NIAID	RNA	LNP-encapsulated mRNA	2	0, 28 days	IM	NCT04283461 Interim Report		NCT04405076	NCT04470427

8 Eylül 2020 itibarı ile DSÖ- Klinik Aşamadaki Aşılar

BioNTech/Fosun Pharma/Pfizer	RNA	3 LNP-mRNAs	2	0, 28 days	IM		2020-001038-36 ChiCTR2000034825 NCT04537949 Study Report		NCT04368728
Novavax	Protein Subunit	Full length recombinant SARS CoV-2 glycoprotein nanoparticle vaccine adjuvanted with Matrix M	2	0, 21 days	IM		NCT04368988 Study Report	NCT04533399 (phase 2b)	
Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical/Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences	Protein Subunit	Adjuvanted recombinant protein (RBD-Dimer)	2 or 3	0,28 or 0,28,56 days	IM	NCT04445194		NCT04466085	
Curevac	RNA	mRNA	2	0, 28 days	IM	NCT04449276		NCT04515147	
Institute of Medical Biology, Chinese Academy of Medical Sciences	Inactivated	Inactivated	2	0, 28 days	IM	NCT04412538	NCT04470609		
Research Institute for Biological Safety Problems, Rep of Kazakhstan	Inactivated	Inactivated	2	0, 21 days	IM		NCT04530357		
Inovio Pharmaceuticals/ International Vaccine Institute	DNA	DNA plasmid vaccine with electroporation	2	0, 28 days	ID		NCT04447781 NCT04336410		
Osaka University/ AnGes/ Takara Bio	DNA	DNA plasmid vaccine + Adjuvant	2	0, 14 days	IM		NCT04463472 NCT04527081		
Cadila Healthcare Limited	DNA	DNA plasmid vaccine	3	0, 28, 56 days	ID		CTRI/2020/07/026352		
Genexine Consortium	DNA	DNA Vaccine (GX-19)	2	0, 28 days	IM		NCT04445389		
Bharat Biotech	Inactivated	Whole-Virion Inactivated	2	0, 14 days	IM		NCT04471519		
Kentucky Bioprocessing, Inc	Protein Subunit	RBD-based	2	0, 21 days	IM		NCT04473690		
Sanofi Pasteur/GSK	Protein Subunit	S protein (baculovirus production)	2	0, 21 days	IM		NCT04537208		
Arcturus/Duke-NUS	RNA	mRNA			IM		NCT04480957		
ReiThera/LEUKOCARE/Univercells	Non-Replicating Viral Vector	Replication defective Simian Adenovirus (GRAd) encoding S	1		IM	NCT04528641			

8 Eylül 2020 itibarı ile DSÖ- Preklinik Aşamadaki Aşılar

145 candidate vaccines in preclinical evaluation

Platform	Type of candidate vaccine	Developer	Coronavirus target	Current stage of clinical evaluation/regulatory status- Coronavirus candidate	Same platform for non-Coronavirus candidates
DNA	DNA, engineered vaccine inserts compatible with multiple delivery systems	DIOsynVax Ltd / University of Cambridge	SARS-CoV-2 and Sarbeco-Coronaviruses	Pre-Clinical	
DNA	DNA vaccine	Ege University 	SARS-CoV2	Pre-Clinical	
DNA	DNA plasmid vaccine RBD&N	Scancell/University of Nottingham/ Nottingham Trent University	SARS-CoV2	Pre-Clinical	
DNA	DNA plasmid vaccine S ₁ S ₂ RBD &N	National Research Centre, Egypt	SARS-CoV2	Pre-Clinical	
DNA	DNA with electroporation	Karolinska Institute / Cobra Biologics (OPENCORONA Project)	SARS-CoV2	Pre-Clinical	
DNA	DNA with electroporation	Chula Vaccine Research Center	SARS-CoV2	Pre-Clinical	
DNA	DNA	Takis/Applied DNA Sciences/Evvivax	SARS-CoV2	Pre-Clinical	
DNA	Plasmid DNA, Needle-Free Delivery	Immunomic Therapeutics, Inc./EpiVax, Inc./PharmaJet	SARS-CoV2	Pre-Clinical	SARS
DNA	DNA vaccine	BioNet Asia	SARS-CoV2	Pre-Clinical	
DNA	msDNA vaccine	Mediphage Bioceticals/University of Waterloo	SARS-CoV2	Pre-Clinical	
DNA	DNA vaccine	Entos Pharmaceuticals	SARS-CoV2	Pre-Clinical	
DNA	bacTRL-Spike	Symvivo	SARS-CoV2	Pre-Clinical	
Inactivated	Inactivated + alum	KM Biologics 	SARS-CoV2	Pre-Clinical	JE, Zika
Inactivated	Inactivated	Selcuk University	SARS-CoV2	Pre-Clinical	
Inactivated	Inactivated	Erciyes University 	SARS-CoV2	Pre-Clinical	
Inactivated	Inactivated whole virus	National Research Centre, Egypt	SARS-CoV2	Pre-Clinical	
Inactivated	Inactivated	Beijing Minhai Biotechnology Co., Ltd.	SARS-CoV2	Pre-Clinical	
Inactivated	TBD	Osaka University/ BIKEN/ NIBIOHN	SARS-CoV2	Pre-Clinical	
Inactivated	Inactivated + CpG 1018	Sinovac/Dynavax	SARS-CoV2	Pre-Clinical	
Inactivated	Inactivated + CpG 1018	Valneva/Dynavax	SARS-CoV2	Pre-Clinical	
Inactivated	Inactivated		SARS-CoV2	Pre-Clinical	
Live Attenuated Virus	Codon deoptimized live attenuated vaccines	Mehmet Ali Aydınlar University / Acıbadem Labmed Health Services A.S.	SARS-CoV2	Pre-Clinical	
Live Attenuated Virus	Codon deoptimized live attenuated vaccines	Codagenix/Serum Institute of India	SARS-CoV2	Pre-Clinical	HAV, InfA, ZIKV, FMD, SIV, RSV, DENV
Live Attenuated Virus	Codon deoptimized live attenuated vaccines	Indian Immunologicals Ltd/Griffith University	SARS-CoV2	Pre-Clinical	

Relevant WHO documents for SARS-CoV-2 vaccines and other biologicals

This table provides examples of existing WHO guidance documents adopted by WHO Expert Committee on Biological Standardization, published in Technical Report Series (TRS) ¹, that may provide useful guidance and information for the development, production and evaluation of candidate SARS-CoV-2 vaccines². This list is not exhaustive but focused on evaluation of vaccines. Some guidelines may also be applicable for other COVID-19 interventions such as therapeutic products (e.g. antibodies).

¹Available on: <https://www.who.int/biologicals/vaccines/en/>.

²Refer to WHO Blueprint information: <https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/novel-coronavirus/en/>. As shown, multiple SARS-CoV-2 vaccine candidates use same/similar platforms as for the other vaccines for which there are established WHO guidance.

WHO Guidelines/Recommendations	Scope of document and highlights identified that may be relevant to SARS-CoV-2 vaccines	Applicability/product type(s)
Guidelines/Recommendations for other vaccines that may share the same/similar platforms as for SARS-CoV-2 vaccine candidates		
Guidelines on the quality, safety and efficacy of Ebola vaccines, WHO TRS 1011, Annex 2. 2017	-Provide scientific and regulatory guidance for national regulatory authorities (NRAs) and vaccine manufacturers on the quality, nonclinical and clinical aspects of Ebola vaccines relevant to marketing authorizations. -Focus on Ebola vaccines based on viral vectors. Some principles may be applicable for other platforms. <ul style="list-style-type: none"> • viral vectors used to develop Ebola vaccines including replicating and non-replicating are covered by the Guidelines. -Discuss opportunities to accelerate vaccine development and product availability during a public health emergency, consider the principles which may be applied to product development,	Recombinant viral vectored vaccines

**U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Biologics Evaluation and Research
June 2020**

Contains Nonbinding Recommendations

**Development and Licensure of
Vaccines to Prevent COVID-19**

Guidance for Industry





SARS-CoV-2 Vaccines: Status Report

Fatima Amanat^{1,2} and Florian Krammer^{2,*}

¹Graduate School of Biomedical Sciences, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA

²Department of Microbiology, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA

*Correspondence: florian.krammer@mssm.edu

<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.03.007>

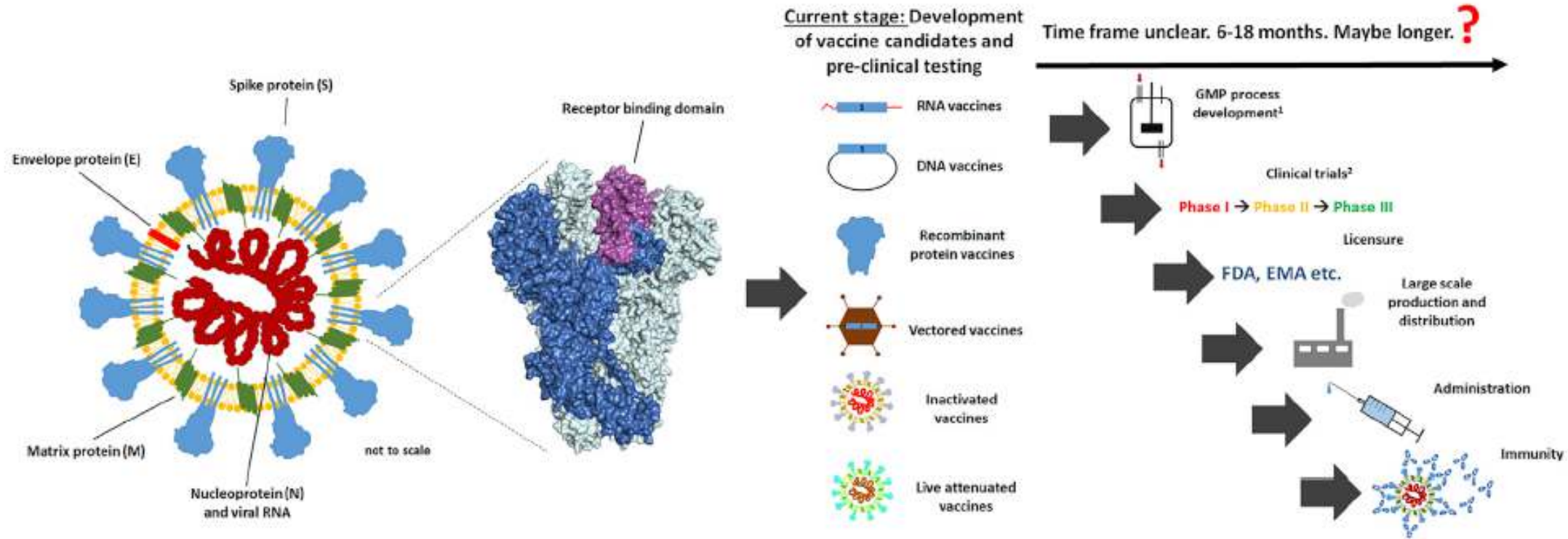


Figure 1. Overview of Potential SARS-CoV-2 Vaccine Platforms

30 senedir İTHAL edilen Aşı Ülkede ÜRETEBİLİR Mİ?

- Yerli Beşeri Aşı Üretmek için bir çok firma girişimde bulunmuş Ancak bir türlü üretemediği/ürettirilmediğinden Ruhsatlı Ürün Çıkarıp YATIRIMI AYAAĞA KALDIRMADIĞINDAN dolayı tesisleri atıl kalmıştır.
- Ar-Ge şirketi durumundaki birkaç şirket, Devlet Destekli projeler almış henüz üretim tesisi (GMP sertifikalı) kuramadığından ilerletememiştir.
- Üniversitelerde bir aşamalara kadar gelen Araştırma Geliştirme Çalışmaları ÜRETİCİ firma /tesis olmadığından makalelerde kalmaya mahkum olmaktadır.

Hayvan Aşılarının Üretimi

- Ülkemizde hayvanlardaki bulaşıcı-salgın hastalıklar (*Brusellosis, şarbon, ŞAP, Mycoplasma, Koyun-keçi Çiçek, Koyun Vebası, Lumpy Skin Disease, Gazlı Gangren, Trichophytosis,*) için GMP sertifikalı tesislerde aşılar üretilmektedir.



Beşeri Aşılarının Üretimi

- Ülkemizde *(ithal toksoid aşı bulk'ı ithal edip-dolum yapan TURK İLAÇ A.Ş. Hariç)* Sağlık Bakanlığında GMP sertifikalı üretici bulunmamaktadır.
- COVID-19 pandemi sürecinde ülkemizde TÜBİTAK VE TÜSEB destekli 13 farklı EKİP tarafından yürütülen SARS-CoV-2 için AŞI GELİŞTİRME PROJESİ gerçekleştirilmektedir.
- Halen, Projelerden 2'si gelişme itibarı ile TÜBİTAK tarafından yeterli görülerek TÜSEB'e proje desteği için sunulmuş ve TİTCK değerlendirmesindedir.
- **Gelinen noktada bir ÜRETİM YERİ aranmaktadır.**

Dünya'da SARS-CoV-2 için Üretim Tesisi

- Bir çok ülkede önceden Coronavirus aşuları üretilmediğinden dolayı SARS-CoV-2 için HAZIR aşı üretim tesisi bulunmamaktadır.
- Adenovirus vektöründe S protein, *Pichia pastoris* te Spike protein, hücre kültüründe VLP, Hücrelerde veya bakterilerde sentezlenen DNA aday aşuları ve benzeri aday aşular BSL-2 ortamlarda üretilebilir.
- SARS-CoV-2 virusundan hazırlanacak attenüe veya inaktif aşular BSL-3 ortamlarda üretilir.
- RNA aşısı (-80 C ve üzerinde saklanması taşınması gerekir) makinalarda gen dizilimleri halinde sentezlenerek üretilir.

KLİNİK AŞAMADAKİ BİR ÇOK ADAY AŞI, aynı platformda henüz ruhsatlı aşılardan olmadığından etkinlikleri ve özellikle de güvenlilikleri tartışılmaktadır. Eğer başarılı olurlarsa, Önümüzdeki Dönemlerde Mevcut Aşıların Bir Çoğu Yeni Teknolojik Aşılarla Hazırlanacaklarını Göreceğiz.

Coronavirus

COVID-19 vaccine won't alter your DNA: Widely shared misinformation is not true

The Moderna and Pfizer vaccine candidates that began phase 3 testing in July both use mRNA. Such vaccines are a new and unproven technology that experts say offer an easier and faster way to produce vaccines compared to traditional methods.

Dünya'da SARS-CoV-2 için Üretim Tesisi

- Bir çok ülkede önceden Coronavirus aşuları üretilmediğinden dolayı SARS-CoV-2 için KIZAMIK aşısı üreten yerlerin kullanımı düşünülmektedir (Ör: Fransa)
- Bazı ülkelerde Hayvan Aşısı Üretim Tesislerini kullanmayı planlamaktadırlar (Ör: Yeni Zelanda)
- Türkiye'de GMP li 2 Hayvan aşısı fabrikası bulunmaktadır.
- Bunların Sağlık Bakanlığı GMP denetçilerinin kontrolünden sonra gerekirse revizyonlar yapılarak KISA VADEDE ÜRETİM için kullanılabilir.



DENEY HAYVANLARI UNİTESİ

ÇEŞİTLİ DEPARTMANLARDAN
OLUŞAN AŞI ÜRETİM FABRİKASI

KALİTE KONTROL VE YÖNETİM

VETAL

VETAL AŞI FABRİKASI









Prof. Dr. Serkan Topaloğlu @drtopaloglu · 9 Eyl

Kurulumuzda bugün TÜBİTAK COVID-19 Türkiye Platformunca yürütülen yerli ve milli aşı geliştirme çalışmalarını değerlendirdik. @Tubitak





T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE İLAÇ VE
TIBBİ CİHAZ KURUMU

VİRAL AŞI ADAYLARININ KLİNİK ARAŞTIRMALARA GEÇİŞİ İÇİN GEREKLİLİKLER TABLOSU

Bu doküman, viral aşı adayları için klinik araştırma aşamasına geçiş öncesinde tamamlanması gereken çalışmaların özetini içerir. Bu dokümanın yasal olarak bir bağlayıcılığı bulunmamakla birlikte aşı geliştirme sürecine yol göstermesi açısından hazırlanmıştır. Aşı adaylarına ilişkin değerlendirme yürürlükteki mevzuat ve uluslararası kılavuzlar doğrultusunda yapılacaktır.

04.09.2020

Antijenler / Aşı türleri	Adenoviral	mRNA	VLP	DNA	İnaktif	Peptid	Kodon deoptimize canlı atenüe aşı	Rekombinant Protein	Açıklamalar
--------------------------	------------	------	-----	-----	---------	--------	-----------------------------------	---------------------	-------------

ÜRÜN KARAKTERİZASYONU									
Ana Tohum Serisi (<i>Master Seed Lot</i>) Çalışma Tohum Serisi (<i>Working Seed Lot</i>)	✓	X	X	X	✓	X	✓	X	<p>Virüs suşu kullanılacaksa; aşı suşunun filogenetik kanıtı, mutasyona uğrayıp uğramadığı ve bu amaçla yapılan pasaj sayısı verilmelidir. Yüksek immün yanıt verecek suşun seçilip ana tohum serisinin oluşturulması, akabinde de çalışma tohum serisinin hazırlanması gerekmektedir. Bu amaçla tohum serisi dışında bir kontaminasyon olmadığının kanıtlanması gerekmektedir.</p> <p>Aşı vektörünün genotipik ve fenotipik özellikleri tanımlanmalı, aşı tohum serisinin genetik stabilitesi, tohum serilerinin üretiminde kullanılan maddelerin analizi ve tohum serilerinin kalite kontrollerine (saflık, tanıma testleri, üreme özellikleri, biyokimyasal özellikleri) bakılmalıdır.</p>
Eğer Plazmid Kullanılmışsa; Plazmid Seçimi ve Kullanımı	✓	✓	✓	✓	X	✓	X	✓	<p>Kullanılan plazmidin haritası ve tüm nükleotid dizisi verilmelidir. İlgili antijenik genin diziliminin doğruluğu kanıtlanmalıdır.</p>
Kullanılan Hücre Hattı	✓	X	✓	✓	✓	✓	✓	✓	<p>Devamlı hücre kültür hatlarının sertifikalı tedarikçilerden alınması veya geçmişinin belgelenmesi gerekmektedir. Kaçınıcı pasajdan alındığı ve maksimum ne kadar pasajlanabileceği belirtilmelidir.</p> <p>Virüsün adaptasyonu aşamasında, primer hücre kültürlerinin veya canlı hayvanların kullanılmasına ihtiyaç duyulan durumlarda, virüsün</p>

Antijenler / Aşı türleri	Adenoviral	mRNA	VLP	DNA	İnaktif	Peptid	Kodon deoptimize canlı athenüe aşı	Rekombinant Protein	Açıklamalar
Tripsin (sığır kaynaklı)	Domuz kaynaklı tripsinin kullanıldığı durumda tripsinde domuz için bulaşıcı hastalıklardan arı ve steril olduğu testlerle kanıtlanmış olmalıdır. Bunun dışında rekombinant tripsin mevcut olup, bu tür tripsinlerin kullanılması durumunda rekombinant ürünlerde yapılması gereken analizler (TSE dahil) geçerlidir.								
Kullanılan Antibiyotik	Üretimin herhangi bir aşamasında beta laktam ve penisilin türevi antibiyotikler kullanılmamalıdır. Üretimde zorunluluk olduğunda antibiyotikler ancak gerekçe gösterilerek izin verilen miktarlarda kullanılmalıdır.								
Sitotoksosite	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X	✓	Uygun hücre hattı ya da ortamlarında sitotoksosite testleri gerçekleştirilmelidir.
Üretim için İnkübasyon Süresi ve Şartları	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	Optimum üretim koşulları ve süreci ayrıntılı olarak açıklanmalıdır. [Hücre inkübasyon süresi, hücre üretim şekli (bioreaktör, yüksek hacimli flask vb.)]
Klarifikasyon (Ayrıştırma)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	Santrifüj veya filtrasyon kullanımı detaylı olarak belirtilmelidir.
Konsantre Etme	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	Konsantre etme işleminin filtrasyon, kimyasal vb. yöntemler ile gerçekleştirilme durumu belirtilmelidir.
Safılaştırma	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	Safılaştırma için; kromatografi veya sükröz gradiyent santrifüj vb. yöntemlerin kullanımı belirtilmelidir.
Safsızlık	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	İşlemden gelen safsızlıkların (DNA ve protein safsızlıkları hariç) teorik olarak hesaplanması kabul edilebilir.
İnaktivasyon	X	X	X	X	✓	X	X	X	İnaktivasyon işlemi için hangi yöntemin (kimyasal, fiziksel vb.) kullanıldığı detaylandırılmalıdır. İnaktivasyonun gerçekleştiği valide edilmiş testlerle kanıtlanmalıdır. Kimyasal işlem yapıldı ise, kalıntının kabul edilebilir düzeyde olduğu testler ile kanıtlanmalıdır.
Kalıntı Testleri	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	Kalıntı testleri (inaktivasyon için kullanılan kimyasal, antibiyotik, DNA, protein) Farmakopede belirtilen yöntemler kullanılarak yapılmalı ve test sonuçları Farmakopede belirtilen sınırlar içerisinde olmalıdır.
Pirojenisite	?	?	?	?	?	?	?	?	Üreticinin isteğine bağlı olarak yapılabilir. Pirojenisite testi yapılması durumunda üretici teste yapılacak dilüsyonların oranlarını ve Farmakopede belirtilen şekilde kabul kriterlerini belirlemelidir.

Antijenler / Aşı türleri	Adenoviral	mRNA	VLP	DNA	İnaktif	Peptid	Kodon deoptimize canlı athenüe aşı	Rekombinant Protein	Açıklamalar
Bakteriyel Endotoksin	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	Üretici endotoksin testinde yapılacak dilüsyonların oranlarını ve Farmakopede belirtilen şekilde kabul kriterlerini belirlemelidir.
Kullanılacak Adjuvan	Kullanılacak adjuvanların, lisanslı ve daha önce ruhsatlı insan aşılarında kullanılmış adjuvanlar olması durumunda, doz başına limiti ve tespiti için test yöntemi belirtilmelidir (Farmakopede alüminyum ve tuzları için testler mevcuttur.) Yeni nesil adjuvanlarda (lisansı olmayan) hem adjuvan için hem de antijen-adjuvan kombinasyonunun güvenilirlik ve etkililik çalışmaları yapılmalıdır. Adjuvanın etkisi klinik öncesi immünojenisite çalışmalarında gösterilmelidir. Yeni bir adjuvan için toksikolojik veri mevcut değilse, önce sadece adjuvanın toksisite çalışmaları yapılmalıdır.								
Koruyucu	?	?	?	?	?	?	?	?	Tek dozlu aşılar da mümkünse koruyucu kullanılmamalıdır. Kullanılacak ise Farmakopede önerilen koruyucular limit dahilinde kullanılmalı ve düzeyi testler ile kanıtlanmalıdır.
Stabilizer	?	?	?	?	?	?	?	?	Stabilizer kullanılması durumunda limiti belirtilmeli ve miktarı Farmakopede belirtilen testler ile kanıtlanmalıdır.
Sterilite	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	Tüm aşı türleri steril olmalıdır. Farmakopede belirtilen yöntemle sterilite kanıtlanmalıdır.
Farmasötik Dozaj Şekli	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	Farmakopede belirtilen kalite kontrol testlerini karşıladığı gösterilmelidir.
Bitmiş Ürün	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	Klinik araştırmada kullanılacak bitmiş araştırma ürünü iyi imalat Uygulamalarına (Good Manufacturing Procedure - GMP) uygun üretilmelidir. Klinik araştırmada kullanılacak araştırma ürününün, hayvanlarda yapılacak güvenilirlik çalışmalarında kullanılan araştırma ürünü ile aynı seriden olması beklenmektedir.
Potens	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	Aşının türüne uygun bir potens testiyle aşının biyolojik aktivitesi gösterilmelidir.
Stabilite	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	Stabilite raf ömrü sürecince (üretici tarafından belirtilen koşullarda) hızlandırılmış ve gerçek zamanlı stabilite testleri ile kanıtlanmalıdır. Mümkün olduğunca stabiliteye konu olan seriler ile hayvan güvenilirlik çalışmaları ve klinik araştırmaların sürdürülmesi sağlanmalıdır. Acil halk sağlığı durumu söz konusu olduğunda gerçek zamanlı stabilite testi için daha kısa süreyi içeren stabilite bilgisi kabul

Antijenler / Aşı türleri	Adenoviral	mRNA	VLP	DNA	İnaktif	Peptid	Kodon deoptimize canlı atenuüe aşı	Rekombinant Protein	Açıklamalar
--------------------------	------------	------	-----	-----	---------	--------	------------------------------------	---------------------	-------------

KONSEPT / İMMÜNOJENİSİTE KANIT ÇALIŞMALARI									
İmmünojenisite ve Etkililik Çalışmaları	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	<p>Deneyde kullanılacak hayvan türünün, ürüne immünojenisite yönünden duyarlı olması gereklidir. Seçilen hayvan türü ve modelinin uygunluğu ve seçilme sebebi gerekçelendirilmelidir.</p> <p>İmmünojenisite değerlendirmesi kemirgen ve/veya kemirgen olmayan türde yapılabilir. Kullanılacak hayvan türünün virüse duyarlı bir tür olması gerekmektedir. COVID-19 için hamster, hACE2 transgenik fare, Balb/C fare, gelincik ya da primat kullanılabilir.</p> <p>Virüs aşı immünojenisite çalışmalarında fare kullanılacaksa farelerin MHV (Murin Hepatit Virüsü) yönüyle ari olmaları gerekmektedir.</p> <p>İmmünojenisite çalışmalar için istatistiksel analiz yapılmasına yetecek sayıda (% 95 güvenlik limitleri içerisinde sonuç elde edebilmek amacıyla) hayvan kullanılması (kemirgenler için grup başına en az 10; kemirgen olmayanlar için en az 4) gerekmektedir.</p> <p>Adaptif immün yanıtta, aşı adayının oluşturduğu Th-1 ve Th-2 hücre polarizasyonu ile nötralizan antikor düzeyine ve aşı adayının ERD (Enhanced Respiratory Disease)'ye yol açmadığına dair verilerin sunulması gerekmektedir.</p> <p>Klinik olarak önerilen uygulama yolu ile uygulama yapılmalıdır.</p> <p>Aşının etkililiğinin kavram-kanıt çalışmalarıyla gösterilmesi beklenir. Acil halk sağlığı durumunda faz I insan araştırmalarına başlamadan önce etkililik (challenge) çalışmalarının tamamlanması zorunlu değildir; ancak faz II araştırmalara başlamadan önce bu çalışmaların tamamlanması istenir.</p> <p>Challenge metodu uygulanacaksa hayvan test ünitesi BSL3 (biyogüvenlik seviyesi 3) olmalıdır.</p> <p>Nötralizasyon metodu kullanılacaksa testin yapıldığı laboratuvar BSL 3 olmalıdır.</p> <p>Psödovirüs kullanılacaksa BSL3 ortamına ihtiyaç yoktur.</p>

Preklinik ve Klinik Aşamada Değerlendirmeler

- 1-PREKLİNİK AŞAMA: Aşı adayının güvenli (endotoksin, host DNA, vb bir çok açıdan negatif olması) olması, yeterli humoral ve hücre sel bağışıklık oluşturması, toksik olmaması, ADE oluşturmaması (T4/T8 polarizasyonu ve challenge), Hayvan deneylerinin uygun miktarlarda ve türlerde gerçekleştirilmesi,.....
- 2. KLİNİK AŞAMA: Aday aşının öncelikle güvenli (kısa ve uzun dönem zararlar) olması, bağışıklık sağlaması, sağlanan bağışıklık süresinin uzun olması, aşının stabilitesi, kısa sürede ürüne dönüştürülebilirliği,

Klinik Aşama İÇİN Değerlendirmeler (Örnek)

KLİNİK ÇALIŞMALAR

Özet

Cin'de başlayıp tüm Dünya'ya bulaşan Pandemi COVID-19 hastalığına karşı Türkiye'den izole edilen T-1004 projesi kapsamında geliştirilecek /geliştirilen COVID-19 aday aşısı (aşılardan) prelinik çalışmalar aşamasından sonra, bir özel aşısı üreticisi (.....) firmada üretimi, kontrolü ve Faz-1 klinik çalışmalarını kapsamaktadır. COVID-19 aday aşısının güvenliği, reaktogenisitesi ve immunojenisitesinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır (WHO 2019). WHO (2019) WHO Expert Committee on Biological Standardization. WHO Technical Report Series 1016, ISBN 9 789241 210256

Detaylı Açıklama

Sağlıklı ve tüm uygunluk kriterlerini karşılayan, 18 ila 60 yaşları dahil, sağlıklı, tek etiketli, acık etiketli, doz artırıcı bir faz-1 klinik çalışmadır. Bu klinik çalışma, TÜSEB tarafından uygun bulunduğu takdirde;, İnaktif COVID-19 aday aşısının güvenlik, reaktogenik ve immunojenik etkinliklerini değerlendirme üzere planlanmış olup, 1. ve 21. günlerde IM/SC yolla uygulanmasını kapsar.

Çalışma Dizaynı

Çalışma Türü: Girişimsel (Klinik Çalışma)

Tahmini Kayıt: > 21 aşı, 7 plasebo

Müdahale Modeli: Sıralı Atama

Maskeleye: Yok

Birincil Amaç: Önleme

Resmi Başlık: 18-60 Yaşındaki Sağlıklı Yetişkinlerde İnaktif COVID-19 Aday Aşısını Değerlendirmek İçin

Tek Merkezli, Açık Etiketli Doz Arttırıcı Faz I Klinik Araştırma

Fiili Çalışma Başlangıç Tarihi:/...../2021

Tahmini Birincil Tamamlanma Tarihi:/...../2021

Tahmini Çalışma Bitiş Tarihi:/...../2021

COVID-19 aday aşının Faz-1 Çalışması		
Doz Grubu	N	Uygulama
Düşük	7	Kasıçı/Sukutan
Orta	7	Kasıçı/Sukutan
Yüksek	7	Kasıçı/Sukutan
Placebo	7	Kasıçı/Sukutan

Değerlendirme Ölçüleri

	Aşama	Yan etki Güvenlik İndeksi	Örnekleme ve Süreleri	Risk (ler)
Primer	1	Yan etki / Güvenlik	Aşılama sonrası 0-7 günler	Aşılama sonrası yan etki
Sekonder	1	Yan etki / Güvenlik	Aşılama sonrası 0-28 günler	Aşılama sonrası olumsuz etkilerin ortaya çıkması
	2	Yan etki / Güvenlik	Aşılama sonrası 6 ay içerisinde ve 0-28 günler	Aşılama sonrası ciddi advers etkilerin ortaya çıkması
	3	Laboratuvar önlemlerinin güvenlik indeksleri	Aşılama öncesi, 7. gün aşılama sonrası	Laboratuvar güvenlik testlerinde anormal değişikliklerin ortaya çıkması
	4	İmmünojenik endeksleri GMT (ELISA)	Aşılama sonrası 14 ve 28. Günler ile 3. ve 6. Aylar	Serumda, SARS-CoV-2 ye karşı (GMT) yeterli antikorlar olmaması
	5	GMT İmmünojenite endeksleri (VNT yöntemi)	Aşılama sonrası 14 ve 28. Günler ile 6. Aylar	Serumda VNT ile antikor titrelerinin dağılımı
	6	Seropositivite oranlarının immünojenite	Aşılama sonrası 14 ve 28. Günler ile 3. ve 6. Aylar	Serumda ELISA ile SARS-CoV-2 ye özgü antikorların miktarı ve dağılımı
	7	Hücresele Bağışıklık İmmünite İndeksleri	Aşılama sonrası 14 ve 28. Günler ile 6. Aylar	Spesifik hücresele bağışıklık yanıtları

Diğer Kritik Analizleri

Sıra	Test	Ne zaman	Amaç
1	Tutarlılık analizi (ELISA ve VNT)	Aşılama sonrası 14 ve 28. Günler ile 6. Aylar	VNT ile ELISA titrelerinin tutarlılık analizi
2	Doz-yanıt ilişkisi- Humoral bağışıklık	Aşılama sonrası 14 ve 28. Günler ile 3.- 6. Aylar	Çalışma grupları arasında antikor titrelerinin geometrik ortalamaları (GMT) ve aşı dozu arasındaki ilişki
3	Antikorlarının sebat analizi	Aşılama sonrası 14 ve 28. Günler ile 3.- 6. Aylar	Çalışma grupları arasında antikorların kalıcılık analizi
4	Zaman-doz-yanıt ilişkisi -Humoral bağışıklık-	Aşılama sonrası 14 ve 28. Günler ile 3.- 6. Aylar	antikorların görünüm süresi ile aşılama dozu arasındaki ilişki analizi
5	Doz-yanıt ilişkisi -hücresele bağışıklık-	Aşılama sonrası 14 ve 28. Günler ile 3.- 6. Aylar	Çalışma grupları arasında SRS-COV-2'ye karşı hücresele bağışıklık seviyeleri ile aşı dozu arasındaki ilişki
6	Hücresele bağışıklık kalıcılık analizi	Aşılama sonrası 14 ve 28. Günler ile 6. Ay	Spesifik hücresele immün yanıtın kalıcılık analizi
7	Zaman-doz-yanıt ilişkisi -hücresele bağışıklık-	Aşılama sonrası 14 ve 28. Günler ile 6. Ay	hücresele bağışıklığın görünüm süresi ile aşılama dozu arasındaki ilişki.

Seçim Kriterleri

- Yetişkin (18-60 yaşlarda erkek-kadın) ve gönüllü olmak şartı ile;
- Uygunluk Kriterleri

Dahil Etme Kriterleri:

- 18 ila 60 yaş arası
- Bilgilendirilmiş onam içeriğini anlayabilen ve bilgilendirilmiş onamı imzalamaya istekli
- 6 aylık çalışma takip süresince tüm çalışmalarını tamamlamaya istekli ve tamamlama yeteneğinde olan
- HIV tanı testinde negatif
- Çalışma öncesi testlerde serolojik testte COVID-19 a karşı antikor olmayan (IgG ve IgM negatif)
- Akciğer BT görüntülerinde COVID-19 yönünden Normal
- Aksiller sıcaklık $\leq 37.0^{\circ}\text{C}$.
- BMI Endeksi 18.5-30.0.
- RT-PCR yoluyla nazofaringeal bezlerden / balgam ve anal bezlerden negatif
- Hematolojik-klinik ve biyokimya muayenesi gibi laboratuvar testleri normal aralıkta
- Tıbbi öykü ve fizik muayene ile genel sağlık durumu iyi.

Dışlama Kriterleri:

- Aile öyküsü nöbet, epilepsi, beyin veya akıl hastalığı
- Araştırma aşısının herhangi bir bileşenine alerjisi olan veya daha şiddetli bir alerjik reaksiyon ve geçmişte alerji öyküsü olan.
- Kayıt gününde β -HCG (insan koryonik gonadotropin) gebelik testinde (idrarda) hamile, emziren veya pozitif olan veya sonraki 6 ay boyunca hamile kalan kadın
- Herhangi bir akut ateş hastalığı veya enfeksiyonları.
- Coronavirus (SARS, MERS veya COVID-19)
- Majör konjenital defektler veya astım, diyabet veya tiroid hastalığı gibi iyi kontrol edilmeyen kronik hastalıklar. Aritmi, iletim bloğu, miyokard enfarktüsü

AŞILAR İÇİN TEHLİKELİ ACELECİLİK

EDITORIAL

A dangerous rush for vaccines

The chasm between science and politics continues to grow, with Russian President Putin announcing this week that a fast-tracked vaccine for coronavirus disease 2019 (COVID-19) is ready for use, and President Trump indicating days earlier that a vaccine could be ready in the United States before the 3 November presidential election. There's been a dangerous rush to get to the vaccine finish line first. In a race of "Sputnik" proportions (as Putin puts it), quick approval by regulatory agencies is needed to "win." This is dangerous thinking, driven by political goals and instant gratification: Shortcuts in testing for vaccine safety and efficacy endanger millions of lives in the short term and will damage public confidence in vaccines and in science for a long time to come.

a Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee to consult on the approval of vaccines and any associated emergency use authorizations. There are calls for assurances that there will not be any such authorization for COVID-19; the only emergency use authorization ever granted for a vaccine was for one against anthrax because of the purported threat of biological warfare involving this agent. In any event, the scientific community in the United States must insist that approvals of an emergency use authorization or for a COVID-19 vaccine itself should be made in consultation with the FDA's Committee—and actions around the world should involve similar scientific oversight.

Premature approval of a vaccine in the United States (or anywhere) could be a disastrous replay of the hydroxychloroquine fiasco but with



H. Holden Thorp
Editor-in-Chief,
Science journals.
hthorp@aaas.org;
@hholdenthorp

9 İlaç Şirketi Koronavirüs Aşılarında 'Bilimin Yanında Durmaya' Söz Verdi

Rakiplerin ortak açıklaması, Başkan Trump'ın cumhurbaşkanlığı seçimlerinden önce aşı için bastırması nedeniyle halkın güvenini yeniden kazanma çabası olarak görüldü.



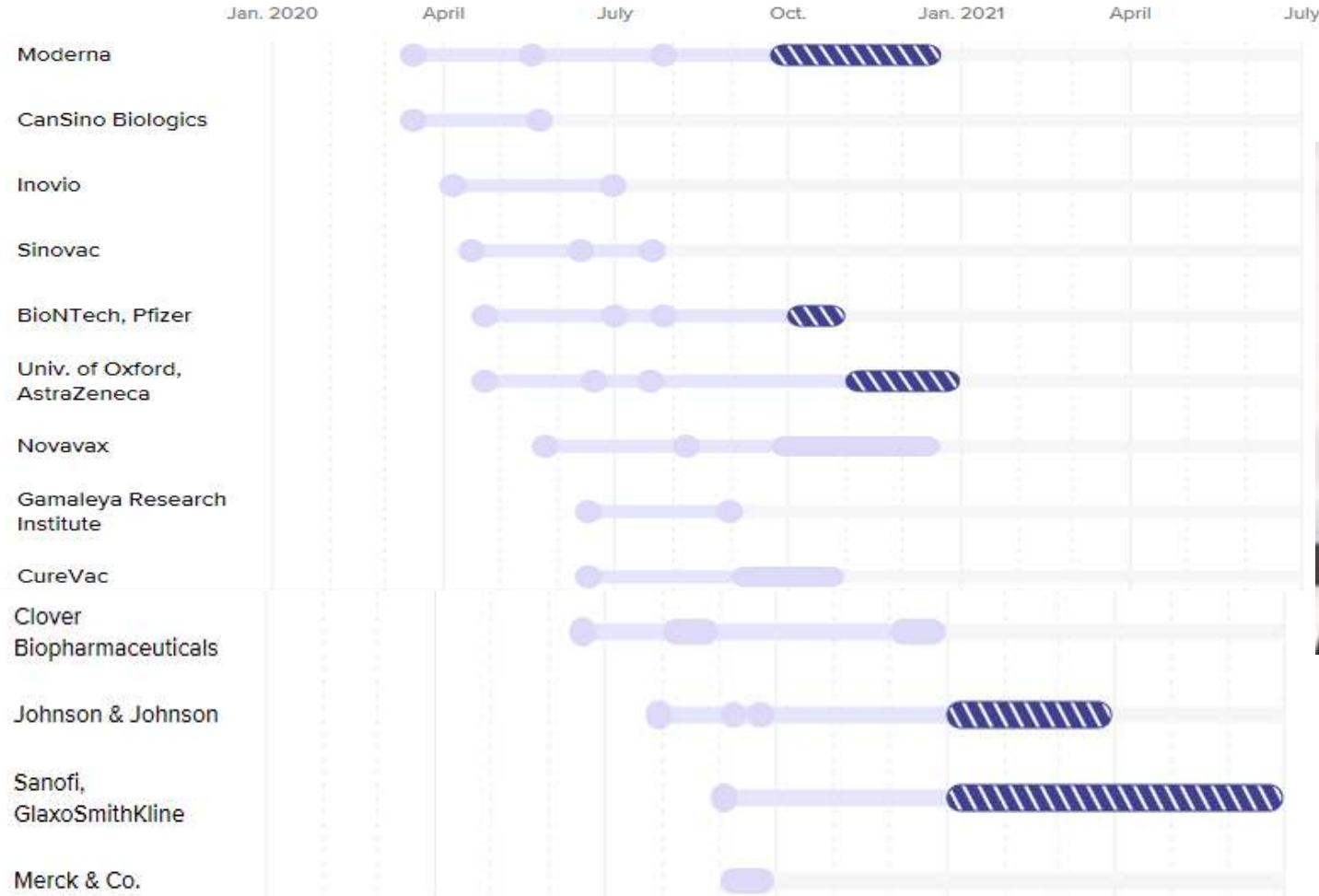
Firmaların Faz Aşamaları ve Aşı Hazırlıkları

1. gönüllüye aşı yapıldı

1. veri mevcut

Geç aşama çalışmasının başlangıcı

1. tedarik mevcut



Firmalar, Faz Durumları ve Aşı Temin Zamanları

Moderna

Güncellenme tarihi 10 Eylül 2020

Aşı türü



Messenger RNA
Koronavirüs spike proteinini için genetik talimatlar, lipid nanopartikül yoluyla hücrelere mRNA'da kodlanmıştır.

Hedef tedarik

Lenza ile yılda 500 milyon ila 1 milyar doz

Dış finansman

 2,48 milyar dolara kadar

CEP: Açıklanmayan

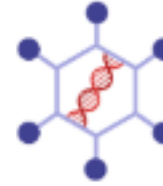
Geliştirme zaman çizelgesi



CanSino Biologics

10 Eylül 2020 güncellendi

Aşı türü



Replike olmayan viral vektör
Adenovirüs tip 5 vektörü aracılığıyla verilen koronavirüs bağış proteinini için DNA dizisi

Hedef tedarik

Açıklanmayan

Dış finansman

Çin: Miktar açıklanmadı

Geliştirme zaman çizelgesi



Firmalar, Faz Durumları ve Aşı Temin Zamanları

Inovio

10 Eylül 2020'de geliştirildi

Aşı türü



DNA
Elektroporasyon yoluyla verilen
koronavirüs başak proteinini kodlayan
DNA plazmid

Hedef tedarik

2021'de 100 milyon doz

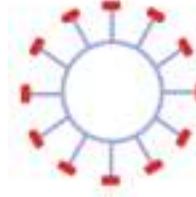
Dış finansman

 83 milyon \$
CEPI 17 milyon \$

Sinovac

10 Eylül 2020'de geliştirildi

Aşı türü



Aktif olmayan virüs
SARS-CoV-2 izole edilir,
genişletilir ve daha sonra
kimyasal işlemle enfeksiyözsüz
hale getirilir

Hedef tedarik

Yılda 100 milyon doz

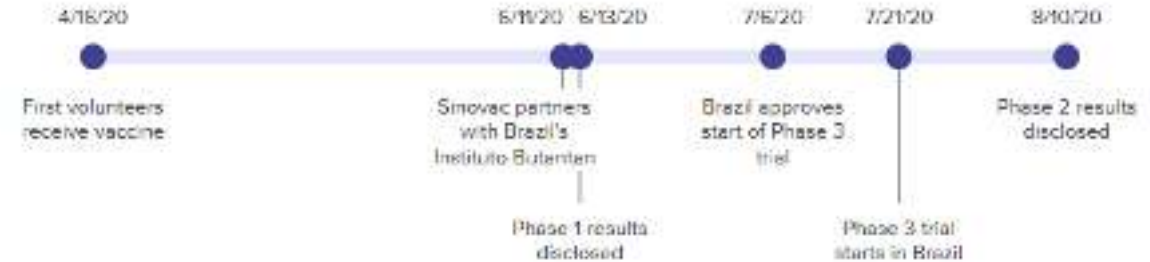
Dış finansman

Advantech Capital, Vivo Capital'dan 15
milyon dolar

Geliştirme zaman çizelgesi



Geliştirme zaman çizelgesi



Firmalar, Faz Durumları ve Aşı Temin Zamanları

BioNTech, Pfizer

10 Eylül 2020 güncellendi

Aşı türü



Messenger RNA

Koronavirüs spike proteinini için genetik talimatlar, lipid nanopartikül yoluyla iletilen mRNA'da kodlanmıştır.

Hedef tedarik

2020'de 100 milyon doz
2021'de 1,3 milyar doz

Dış finansman



1,95 milyar \$

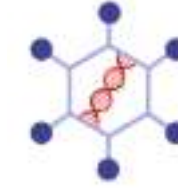
Geliştirme zaman çizelgesi



Üniv. of Oxford, AstraZeneca

Güncellenmiş 11 Eylül 2020

Aşı türü



Replike olmayan viral vektör

Şempanze viral vektörü ile verilen koronavirüs başak proteinini için DNA dizisi

Hedef tedarik

Ortaklarla 2 milyar doz

Dış finansman



1,2 milyar dolara kadar

CEPI 383 milyon dolara kadar



367 milyon dolara kadar



Yaklaşık 80 milyon dolar



Açıklanmayan

Geliştirme zaman çizelgesi

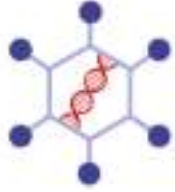


Firmalar, Faz Durumları ve Aşı Temin Zamanları

Gamaleya Araştırma Enstitüsü

Gözetilmiştir 11 Eylül 2020

Aşı türü



Replike olmayan viral vektör

Adenovirüs tip 5 ve tip 26 vektörleri aracılığıyla verilen koronavirus başak proteinini için DNA dizisi

Hedef tedarik

Yıl sonuna kadar 200 milyon doz

Dış finansman

 Açıklanmayan

Geliştirme zaman çizelgesi



CureVac

10 Eylül 2020 güncellendi.

Aşı türü




Messenger RNA

Koronavirüs spike proteini için genetik talimatlar, lipid nanopartikül yoluyla iletilen mRNA'ya kodlanmıştır.

Hedef tedarik

Milyanlarca genişleyen yüz milyondan fazla doz

Dış finansman

 640 milyon \$

 85 milyon dolara kadar

CEPI 8 milyon \$

Geliştirme zaman çizelgesi

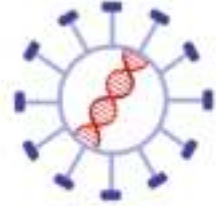


Firmalar, Faz Durumları ve Aşı Temin Zamanları

Merck & Co.

11 Eylül 2020'de güncellendi

Aşı türü



Viral vektörün kopyalanması
Kızamık (Themis) veya veziküler stomatit (IAVI) virüsü yoluyla verilen viral antijen için DNA dizisi

Hedef tedarik

Açıklanmayan

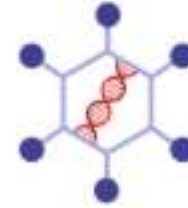
Dış finansman

 38 milyon \$ (IAVI aracılığıyla)

Johnson ve Johnson

10 Eylül 2020 güncellendi

Aşı türü




Replikasyon olmayan viral vektör
Adenovirüs tip 26 vektörü aracılığıyla verilen koronavirüs başak proteini için DNA dizisi

Hedef tedarik

Dünya çapında 1 milyar doz

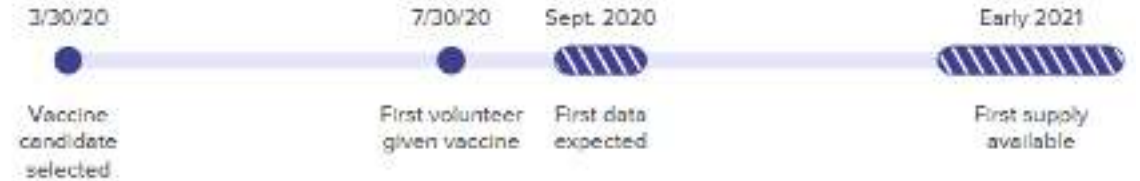
Dış finansman

 1,46 milyar \$

Geliştirme zaman çizelgesi



Geliştirme zaman çizelgesi



Firmalar, Faz Durumları ve Aşı Temin Zamanları

Sanofi, GlaxoSmithKline

11 Eylül 2020'de güncellendi

Aşı türü




Protein bazlı

Böcek hücre dizilerinde üretilen, bir adjuvanla birlikte ekstrakte edilen ve verilen koronavirüs türevli protein

Hedef tedarik

2021 ortasına kadar 1 milyar doz

Dış finansman

 2,13 milyar \$

Geliştirme zaman çizelgesi



OXFORD+ASTRAZENECA FAZ-1 RAPORU

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



Pedro M Folegatti*, Katie J Ewer*, Parvinder K Aley, Brian Angus, Stephan Becker, Sandra Belij-Rammerstorfer, Duncan Bellamy, Sagida Bibi, Mustapha Bittaye, Elizabeth A Clutterbuck, Christina Dold, Saul N Faust, Adam Finn, Amy L Flaxman, Bassam Hallis, Paul Heath, Daniel Jenkin, Rajeka Lazarus, Rebecca Makinson, Angela M Minassian, Katrina M Pollock, Maheshi Ramasamy, Hannah Robinson, Matthew Snape, Richard Tarrant, Merryn Voysey, Catherine Green*, Alexander D Douglas*, Adrian V S Hill*, Teresa Lambe*, Sarah C Gilbert*, Andrew J Pollard*, on behalf of the Oxford COVID Vaccine Trial Group†



Summary

Background The pandemic of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) might be curtailed by vaccination. We assessed the safety, reactogenicity, and immunogenicity of a viral vectored coronavirus vaccine that expresses the spike protein of SARS-CoV-2.

Methods We did a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial in five trial sites in the UK of a chimpanzee adenovirus-vectored vaccine (ChAdOx1 nCoV-19) expressing the SARS-CoV-2 spike protein compared with a meningococcal conjugate vaccine (MenACWY) as control. Healthy adults aged 18–55 years with no history of laboratory confirmed SARS-CoV-2 infection or of COVID-19-like symptoms were randomly assigned (1:1) to receive ChAdOx1 nCoV-19 at a dose of 5×10^{10} viral particles or MenACWY as a single intramuscular injection. A protocol amendment in two of the five sites allowed prophylactic paracetamol to be administered before vaccination. Ten participants assigned to a non-randomised, unblinded ChAdOx1 nCoV-19 prime-boost group received a two-dose schedule, with the booster vaccine administered

Lancet 2020; 396: 467–78

Published Online

July 20, 2020

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31604-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31604-4)

50140-6736(20)31604-4

This online publication has been corrected. The corrected version first appeared at thelancet.com on August 13, 2020

See [Comment](#) page 448

*Contributed equally

†Members are listed in the

RUSLARIN AŞISININ FAZ 1/2 ÇALIŞMASI

Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia



Denis Y Logunov, Inna V Dolzhikova*, Olga V Zubkova, Amir I Tukhvatullin, Dmitry V Shcheblyakov, Alina S Dzharullaeva, Daria M Grousova, Alina S Erokhova, Anna V Kovyryshina, Andrei G Botikov, Fatima M Izhaeva, Olga Popova, Tatiana A Ozharovskaya, Ilias B Esmagambetov, Irina A Favorskaya, Denis I Zrelkin, Daria V Voronina, Dmitry N Shcherbinin, Alexander S Semikhin, Yana V Simakova, Elizaveta A Tokarskaya, Nadezhda L Lubenets, Daria A Egorova, Maksim M Shmarov, Natalia A Nikitenko, Lola F Morozova, Elena A Smolyarchuk, Evgeny V Kryukov, Vladimir F Babira, Sergei V Borisevich, Boris S Naroditsky, Alexander L Gintsburg*

Summary

Background We developed a heterologous COVID-19 vaccine consisting of two components, a recombinant adenovirus type 26 (rAd26) vector and a recombinant adenovirus type 5 (rAd5) vector, both carrying the gene for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) spike glycoprotein (rAd26-S and rAd5-S). We aimed to assess the safety and immunogenicity of two formulations (frozen and lyophilised) of this vaccine.

Methods We did two open, non-randomised phase 1/2 studies at two hospitals in Russia. We enrolled healthy adult volunteers (men and women) aged 18–60 years to both studies. In phase 1 of each study, we administered

Published Online
September 4, 2020
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31866-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31866-3)

See Online/Comment
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31867-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31867-5)

*Contributed equally

Ar-Ge ile Geliştirilen Ürünün *Large-Scale* Üretiminin Sanayiye Aktarımı

Science

POLICY FORUM

Cite as: W. N. Price *et al.*, *Science*
10.1126/science.abc9588 (2020).

Knowledge transfer for large-scale vaccine manufacturing

By W. Nicholson Price II^{1,2}, Arti K. Rai^{3*}, Timo Minssen²

¹University of Michigan Law School, Ann Arbor, MI, USA. ²Centre for Advanced Studies in Biomedical Innovation Law (CeBIL), University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark. ³Duke University Law School and Center for Innovation Policy, Durham, NC, USA. ⁴University of Copenhagen Faculty of Law, Copenhagen, Denmark.

***Corresponding author. Email: rai@law.duke.edu**

Massive, rapid production will require firms to share know-how not just about what to make but how to make it.

Çin CDC Başkanı Deneysel Aşı Enjekte Edildi

By Associated Press
28 Temmuz 2020 10:46



Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'nin (Çin CDC) başkanı Gao Fu, Çin'in önde gelen aşı adaylarından birinin araştırmasında yer aldı, ancak hangi şirketin aşısını aldığını belirtmeyi reddetti.



HABERLER.COM



48 günlük tedaviyle koronavirüsten kurtulan Türk hasta: 10 dakikalık oksijen için servetimi verirdim

Tarsus Devlet Hastanesi'nde temizlik şefi olarak görev yapan ve 10 Mart'ta yakalandığı koronavirüsten 48 günlük tedavinin ardından kurtulan Ahmet Yertan'ın "10 dakikalık oksijen için tüm servetimi verirdim" sözleri hastalığın etkisine inanmayanlar için adeta ders niteliğinde.



34.08.2020 10:38 | Son Güncelleme: 34.08.2020 10:38

Koronavirüs aşısı Sputnik V, bütün ülkeye yollandı

Rusya Sağlık Bakanı Mikhail Muraşko, koronavirüse karşı üretilen Sputnik V aşısının pazartesi gününe kadar ülkenin tüm bölgelerine ulaşacağını duyurdu.

Tweetle

Takip et: @cumhuriyetgaz

Facebook'ta paylaş

WhatsApp

E-posta

A+ A-

(DHA)

12.09.2020



Pandemik İlimi-Siyaset-Ticaret-Sağlık:

oturum aç
Bizi destekle →

The Guardian

Haberler **Görüş** Spor Kültür Yaşam tarzı

The Guardian görünümü Köşe yazarları Daha

Görüş
Hadi gerçeğe dönelim.
Hiçbir aşı sihirle bizi
'normale' döndürür gibi
çalışmaz
Jeremy Farrar

Yakın çözümleri hayal etmek yalnızca insandır. Ancak ilerleme kontrollü beklentilerden gelecek

Paz 6 Eyl 2020 09:15 BST



Warp Speed Operasyonu'nun bilimsel başkanı Moncef Saloui, 29 yılını GlaxoSmithKline'da aşı yaparak geçirdi.
STUART ISETT CC 2.0

ABD aşı baskısının lideri, siyaset bilimden üstün gelirse istifa edeceğini söyledi

By **Jon Cohen** | 03 Eylül 2020, 17:00

Science'in COVID-19 raporları, Pulitzer Center ve Heising-Simons Foundation tarafından desteklenmektedir.



CORONAVIRUS

The search for a COVID-19 animal model

A comparison of SARS-CoV-2 replication, transmission, and disease in mice to monkeys

By **Seema S. Lakdawala**¹ and
Vineet D. Menachery²

As the pandemic caused by severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2 (SARS-CoV-2) continues to cause worldwide upheaval, scientists are racing to find appropriate animal models to study the coronavirus disease 2019 (COVID-19) attributed to the virus. The optimal animal model will depend on the scientific question. On page 1016 of this issue, Shi *et al.* (1) describe severe viral burden and airborne transmission of SARS-CoV-2 between cats

studying this species, early reports indicate that they are unsuitable for SARS-CoV-2 infection, likely due to receptor incompatibility (5). Therefore, transgenic mice that express the human angiotensin-converting enzyme 2 (hACE2), which is the host cell receptor for SARS-CoV-2 entry, will be useful to examine COVID-19 (5–7). Preliminary work with hACE2 mice demonstrates susceptibility but limited disease severity (8) (see the table).

Shi *et al.* administered a large dose of SARS-CoV-2 intranasally to a wide range of animals—ferrets, cats, dogs, pigs, chickens, and ducks—to test replication, pathogene-

a combined intranasal and intratracheal administration shed virus in the upper and lower respiratory tract, but clinical symptoms were mild. Similarly, Gao *et al.* (9) tested the efficacy of an inactivated vaccine in rhesus macaques. In this study, vaccination with inactivated SARS-CoV-2 produced antibodies against the viral spike protein and nucleoprotein in mice, rats, and macaques. Macaques vaccinated with 3 or 6 μg of inactivated virus in alum were challenged 22 days later and demonstrated reduced viral RNA in nasal and anal swabs.

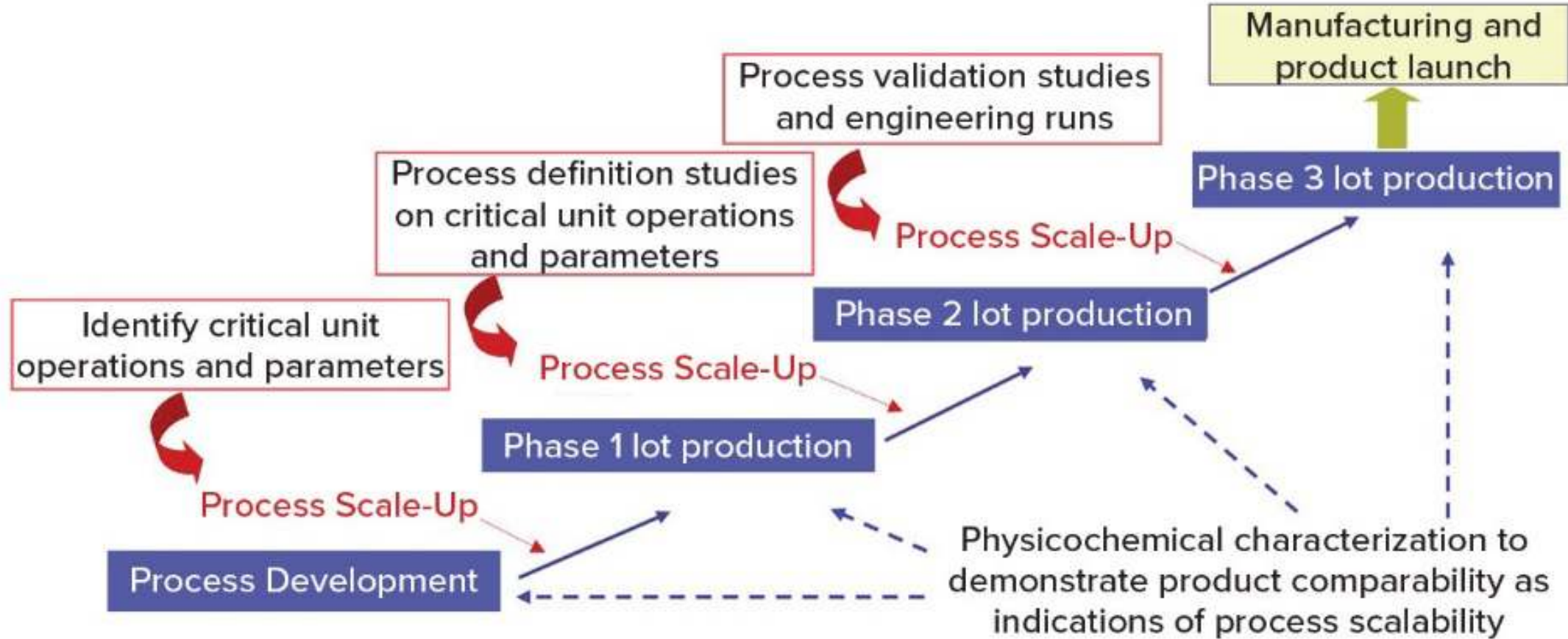
Together, these studies, along with preliminary studies in hamsters (10), suggest

Searching for the best animal model to study COVID-19

Comparison of currently available animal models for SARS-CoV-2 infection and COVID-19.

ANIMAL MODEL	UPPER RESPIRATORY TRACT*	LOWER RESPIRATORY TRACT†	FECES/ FECAL SWAB	CONTACT TRANSMISSION	AIRBORNE TRANSMISSION	WEIGHT LOSS	SOURCE
Cat (6 to 9 months)	Y†	N	Y	NR	Y (33%)	NR	(1)
Chicken	N	N	NR	N	NR	NR	(1)
Dog	N	N	Y	N	NR	NR	(1)
Duck	N	N	NR	N	NR	NR	(1)
Ferret	Y†	Y§	Y	Y (100%)	Y (30%)	NR	(1,14)
hACE2 mouse	NR	Y†	Y†	NR	NR	Y	(8)
Hamster	Y†	Y†	Y†	Y (100%)	NR	Y	(10)
Kitten	Y†	Y†	NR	NR	Y (33%)	NR	(1)
Macaque	Y	Y	NR	NR	NR	N	(2,9)
Pig	N	N	NR	N	NR	NR	(1)

Aşı Geliştirme Aşamaları ve Klinik Çalışmalar



DSÖ nün Faz 2b/Faz 3 için Aşı Gereklilikleri

Vaccine prioritization for WHO Phase IIb/III clinical trial

Purpose of the document

The proposed attributes and criteria provide considerations for the evaluation and prioritization of COVID-19 candidate vaccines to be considered for further development by WHO. The target audience includes product developers, manufacturers, regulators and funding agencies.

The attribute and criteria below lay out some of the considerations that structure WHO's case-by-case assessments of COVID-19 vaccines in the future, with emphasis on prioritization for Phase IIb/III evaluation. Criteria that are considered of major importance in ranking the vaccines are reported in bold in the table. WHO will also provide a scoring guide to promote consistency and predictability of evaluation.

ATTRIBUTE	MINIMALLY ACCEPTABLE PROFILE	COMPLIANT yes/no	CRITERIA	Candidate Vaccine #1 Score	COMMENT
Safety profile 25 points	Adverse event profile supports advancement to phase IIb/III Data from animal and human studies support no apparent risk of enhanced disease in vaccinees		Lack of significant disease enhancement risk supported by clinical and/or preclinical data from relevant/suitable animal model(s), and of unexpected serious findings (e.g. unexpected AE) that could require more investigations		
			Availability and rigor of safety follow-up , e.g. diary card etc		
			Safety database size adequate to support phase IIb/III ¹		
			Type of population included, e.g Elderly, pregnant women and subjects with chronic conditions		
			Developmental and reproductive studies		
Potential for efficacy 25 points	Evidence that the selected dose induces adequate immune responses in humans that might confer protection		Magnitude of the immune response in humans (at selected dose) as compared with putative protective levels, supported by challenge studies showing vaccine protection from disease (e.g., pneumonitis) in characterized animal model or by other data (including any surrogate marker derived from clinical trial or natural history of disease data). Immune responses measured are ideally pertinent to the mechanism of protection of the candidate vaccine, e.g. titre of neutralizing antibodies and CMI responses for vaccines intended to induce one.		
			Quality of immune response assays for key immunogenicity read-outs ²		
			Quality of data supporting putative protective levels ³		
			Sufficient evidence supporting dose selection including dosing/response in the elderly		
			Rapidity/level of immune response after the first vaccine dose		
			Durability of the immune response		

¹ Minimum # of subjects required for entry to phase IIb/III will be indicated in scoring guide

² E.g., for vaccines inducing humoral immunity (even if they also induce cellular immunity): Use of international standards in human studies where feasible, Neutralizing titers evaluate both IC50 and IC80, and Sensitivity of any pse

Vaccine stability 10 points	Stability data are sufficient to assure delivery of dose to be tested		The vaccine has adequate stability ⁴ Quality of stability studies		
Vaccine implementation 15 points	Manageable regimen considering resource settings Any special requirements for immunization can be addressed Maximum parenteral dose volume: 1 mL		Regimen: Single dose preferred Acceptability of route of administration, Dose volume (0.5 ml is preferred for parenteral) Special requirements that might interfere with implementation is not preferred		Moved regimen here from under "efficacy", because it is critical for implementation.
Vaccine availability 25 points	Demonstrated capability to rapidly scale-up production to allow inclusion in the trial and for broader use ³		number of regimens of adequate quality available for Phase IIb/III clinical trial		
			Forecast of phased production capacity including buffer and delivery device capacity		
OVERALL SCORE					

Note: This assessment may not be used for commercial or promotional purposes. WHO disclaims any and all liability and responsibility for any injury, death, loss, damage or other prejudice of any kind whatsoever that may arise as connection with the use of this assessment.

Aşı Geliřtirmede Yeni Bir Yaklaşım:

İnsan Challenge Önerileri

- Virusu alanların %80'inin hastalanmadığı COVID-19 enfeksiyonunda % 100 enfeksiyon oluşturulabilen (Koch Postulatına göre=) uygun hayvan modeli olmadığından, gerçek kuyuculuğun ortaya konabilmesi için DSÖ de dahil sağlıklı insanları aşıladıktan sonra virus ile challenge yapılması bile önerilmektedir.

Key criteria for the ethical acceptability of COVID-19 human challenge studies

6 May 2020

1. Preamble

The pandemic of coronavirus disease 2019 (COVID-19), caused by SARS-CoV-2, poses an extraordinary threat to global public health, socioeconomic stability, food security and other social goods (1, 2). Left unchecked, COVID-19 would probably claim millions of lives and place extreme strain on health care systems worldwide. While control measures such as physical distancing can help to reduce the spread of COVID-19, these measures come at enormous social and economic costs that may be disproportionately borne by underprivileged groups. Major challenges for the current public health response include (a) a lack of safe, effective vaccines and treatments; and (b) gaps in scientific knowledge regarding pathogenesis, immunity and transmission (3, 4).

Controlled human infection studies (or “human challenge studies”) involve the deliberate infection of healthy volunteers. Such studies can be particularly valuable for testing vaccines (5, 6). They can be substantially faster to conduct than vaccine field trials, in part because far fewer participants need to be exposed to experimental vaccines in order to provide (preliminary) estimates of efficacy and safety. Such studies can be used to compare the efficacy of multiple vaccine candidates and thus select the most promising vaccines for larger studies. Well designed challenge studies might thus not only accelerate COVID-19 vaccine development (7–9), but also make it more likely that the vaccines ultimately deployed are more effective.

Covid vaccine makers may need to infect subjects to get results

If the disease ebbs further in some regions, not enough people will be exposed to the coronavirus to make studies possible. Researchers may have to consider deliberately infecting healthy volunteers with the virus, though it's still too early to take that step, he said.

Bloomberg May 30, 2020, 13:39 IST



Human Challenge Studies to Accelerate Coronavirus Vaccine Licensure

Nir Eyal,^{1,2,3} Marc Lipsitch,^{4,5} and Peter G. Smith⁶

¹Center for Population-Level Bioethics, Rutgers University, New Brunswick, New Jersey, USA, ²Department of Philosophy, Rutgers University, New Brunswick, New Jersey, USA, ³Department of Health Behavior, Society and Policy, Rutgers School of Public Health, Piscataway, New Jersey, USA, ⁴Center for Communicable Disease Dynamics, Department of Epidemiology, Harvard T. H. Chan School of Public Health, Boston, Massachusetts, USA, ⁵Department of Immunology and Infectious Diseases, Harvard T. H. Chan School of Public Health, Boston, Massachusetts, USA, and ⁶MRC Tropical Epidemiology Group, London School of Hygiene & Tropical Medicine, London, UK

Controlled human challenge trials of SARS-CoV-2 vaccine candidates could accelerate the testing and potential rollout of efficacious vaccines. By replacing conventional phase 3 testing of vaccine candidates, such trials may subtract many months from the licensure process, making efficacious vaccines available more quickly. Obviously, challenging volunteers with this live virus risks inducing severe disease and possibly even death. However, we argue that such studies, by accelerating vaccine evaluation, could reduce the global burden of coronavirus-related mortality and morbidity. Volunteers in such studies could autonomously authorize the risks to themselves, and their *net* risk could be acceptable if participants comprise healthy young adults, who are at relatively low risk of serious disease following natural infection, if they have a high baseline risk of natural infection, and if during the trial they receive

DOĞAL CHALLENGE' Karşı Koruma Gücü

- Salgının Sürdüğü Bölgelerde **Antikorsuz** ve **Hastalığı Geçirmemiş** İnsanlarda DOĞAL ENFEKSİYONA karşı Etkinlik Çalışmaları en gerçekçi sonuçları verecektir.

Grup	Uygulanan	SARS-CoV-2 bulaşıp Hastalanarak Gelen
Aşı	1000	%
Plasebo	1000	%

Aşının Yaygın kullanımı Öncesinde Gerekli Süreçler

- 1. Aşı adaylarının **Prelinik dönemde** hayvanlar için **güvenli** ve **koruyucu bağışıklık** sağladığı kanıtlanmalıdır.
- 2. **Klinik aşamalarda**, farklı yaş gruplarındaki; Güvenli (% 100) , Etkin (> % 50) olmalıdır. Hastalıktan iyileşenlerdeki ortalama titrelerden daha yüksek antikolar oluşturmalıdır. Hücresel immüniteyi uyarmalı, ancak sitokin fırtınasına yol açmamalıdır. **Tüm sistemler üzerindeki** etkileri incelenmeli, allerjik reaksiyonlara, genotoksisiteye sebep olmamalıdır.

 U.S. National Library of Medicine

[ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov)

Aşının Yaygın kullanımı Öncesinde Gerekli Süreçler

Farklı Dozların Antikor Titreleleri ve Seyri

Veri Tabloları

Tablo 1: Bağlayıcı Antikorlar Geometrik Ortalama Titreleleri (GMT'ler) S-2P'ye Geometrik Ortalama Yanıt (% 95 CI) İyileşen Sera (N = 38) = 142.140 (81.543 - 247.768)

	N	25 µg	N	100 µg	N	250 µg
1.gün	15	116 (72-187)	15	131 (65 - 266)	15	178 (81 - 392)
15. Gün*	15	32.261 (18.723 - 55.587)	15	86.291 (56.403 - 132.016)	15	163.449 (102.155 - 261.520)
29. Gün	15	40.227 (29.094 - 55.621)	15	109.209 (79.050 - 150.874)	14	213.526 (128.832 - 353.896)
36. gün	13	391.018 (267.402 - 571.780)	15	781.399 (606.247 - 1.007.156)	14	1.261.975 (973.972 - 1.635.140)
43. Gün	13	379.764 (281.597 - 512.152)	14	811.119 (656.336 - 1.002.404)	14	994.629 (806.189 - 1.227.115)
57. Gün	13	299.751 (206.071 - 436.020)	14	782.719 (619.310 - 989.244)	13	1.192.154 (924.878 - 1.536.669)

* Tüm katılımcılar 15. günde serokonversiyon yaptı

Tablo 2: Canlı Virüs Nötralizasyon Testi PRNT₈₀ Geometrik Ortalama Sonuçlar

Geometrik Ortalama Yanıt (% 95 CI)
İyileşen Sera (N = 3) = 158,3

	N	25 µg	N	100 µg
1.gün*	15	4	15	4
43. Gün	13	339,7 (184,0 - 627,1)	14	654,3 (460,1 - 930,5)

* Tüm 1. Gün numuneleri, test edilen en düşük seyreltme, 1: 8'de% 80'den daha az inhibe edici aktivite sergiledi ve bu nedenle, 4 titresi atandı

Tablo 3: Pseudovirüs Nötralizasyon Testi ID₅₀ Geometrik Ortalama Sonuçlar

Geometrik Ortalama Yanıt (% 95 CI)
Nekahat Sera (N = 38) = 109,2 (59,6 - 199,9)

	N	25 µg	N	100 µg	N	250 µg
1.gün	15	10	15	10	15	10
15. Gün*	15	14,5 (9,8 - 21,4)	15	23,7 (13,3 - 42,3)	15	26,1 (14,1 - 48,3)
29. Gün	15	11,7 (9,7 - 14,1)	15	18,2 (12,1 - 27,4)	14	20,7 (13,3 - 32,3)
36. gün	13	105,8 (69,8 - 160,4)	15	256,3 (182,0 - 361,1)	14	373,5 (308,6 - 452,2)
43. Gün	13	112,3 (71,2 - 173,3)	14	343,8 (261,2 - 444,8)	14	332,2 (266,3 - 411,2)

NIH U.S. National Library of Medicine
ClinicalTrials.gov

Aşının Yaygın kullanımı Öncesinde Gerekli Süreçler

Farklı Dozların T Lenfosit Oranları, IgG, IgA,IgE ve Diğer Biyokimyasal Değerleri

MedDRA “System Organ Classes” (SOCs)	Number of participants with AEs (%)			
	Gam-COVID-Vac		Gam-COVID-Vac-Lyo	
	rAd26-S (n=9)	rAd5-S (n=9)	rAd26-S (n=9)	rAd5-S (n=9)
SOC Investigations				
Aspartate aminotransferase increased	1 (11.1)	0	0	0
Mild (Grade 1)	0	0	0	0
Moderate (Grade 2)	1 (11.1)	0	0	0
Blood cholesterol increased	1 (11.1)	0	0	0
Blood immunoglobulin A increased	0	0	0	1 (11.1)
Blood immunoglobulin M decreased	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0
Blood immunoglobulin E increased	1 (11.1)	2	0	0
Blood lactate dehydrogenase increased	0	1 (11.1)	0	0
Blood pressure increased	1 (11.1)	0	0	0
Blood pressure decreased	1 (11.1)	0	0	0
B-lymphocyte count decreased	0	0	0	3 (33.3)
B-lymphocyte count increased	3 (33.3)	5 (55.6)	2 (22.2)	0
CD4 lymphocytes increased	2 (22.2)	2 (22.2)	1 (11.1)	4 (44.4)
CD4 lymphocytes decreased	1 (11.1)	0	0	0
CD4 lymphocytes decreased	0	0	0	0
CD4/CD8 ratio decreased	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (11.1)	0
CD4/CD8 ratio increased	0	1 (11.1)	0	0
CD8 lymphocyte percentage decreased	4 (44.4)	0	0	0
CD8 lymphocytes decreased	1 (11.1)	0	0	0
CD8 lymphocytes increased	1 (11.1)	2 (22.2)	1 (11.1)	0
Lymphocyte count increased	0	0	2 (22.2)	0
Lymphocyte percentage increased	1 (11.1)	0	0	0
Natural killer cell count decreased	5 (55.6)	4 (44.4)	6 (66.7)	4 (44.4)

Aşının Yaygın kullanımı Öncesinde Gerekli Süreçler Farklı Sistemlere Etkilerinin Takip Edilmesi

Natural killer cell count increased	0	2 (22.2)	0	0
Monocyte count increased	5 (55.6)	0	0	0
Platelet count increased	1 (11.1)	0	0	0
Red blood cell sedimentation rate increased	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0
T-lymphocyte count increased	3 (33.3)	6 (66.7)	2 (22.2)	4 (44.4)
T-lymphocyte count decreased	1 (11.1)	0	0	0
White blood cell count increased	1 (11.1)	0	0	0
SOC Nervous system disorders				
Headache	6 (66.7)	3 (33.3)	3 (33.3)	4 (44.4)
SOC General disorders and administration site conditions				
Administration site induration	0	0	0	1 (11.1)
Asthenia	3 (33.3)	3 (33.3)	0	0
Decreased appetite	2 (22.2)	0	0	0
Hyperthermia	8 (88.9)	2 (22.2)	1 (11.1)	1 (11.1)
Pain (muscle and joint pain)	3 (33.3)	2 (22.2)	1 (11.1)	2 (22.2)
Pyrexia	0	1 (11.1)	0	0
Mild (Grade 1)	0	0	0	0
Moderate (Grade 2)	0	1 (11.1)	0	0
Vaccination site pain	7 (77.8)	5 (55.6)	5 (55.6)	7 (77.8)
Vaccination site pruritus	1 (11.1)	0	0	0
Vaccination site warmth	0	0	0	1 (11.1)
SOC Respiratory, thoracic and mediastinal disorders				
Oropharyngeal pain	0	1 (11.1)	0	0
SOC Gastrointestinal disorders				
Diarrhoea	1 (11.1)	0	0	0
SOC Cardiac disorders				
Palpitations	3 (33.3)	1 (11.1)	0	0
SOC Immune system disorders				
Urticaria	1 (11.1)	0	0	0

GENEL KONULAR

Forbes

7,340 görüntüleme | 4 Eylül 2020, 13:38 EOT

Moderna Insider'lar Neden Bu Kadar Çok Hisse Satıyor?

Jim Collins hakkında bulunan Piyasalar

Forbes'dan Daha Fazla



Moderna CEO'su Stephane Bancel, bu sabah Moderna'nın katılımcılar arasında etnik çeşitliliği sağlamak için Covid-19 deneme kaydını duraklatacağını belirterek haber yaptı. Bu CNBC tarafından bildirildi, ancak Moderna ve hisseleri ile ilgili gerçek haberler SEC dosyalarından kolayca elde

'Koronavirüs insan yapımı, raporum hazır'

Google Haberlere Abone ol

Google News



13 Eylül 2020 10:10



Koronavirüsü inceleyen ilk bilim insanlarından olan ve salgını duyurmak için ABD'ye kaçan Çinli virolog Dr. Li-Meng Yan, dünya gündemini sarsacak açıklamalarda bulundu.

Healthworld.com
From The Business Times

Covid vaccine makers may need to infect subjects to get results

If the disease ebbs further in some regions, not enough people will be exposed to the coronavirus to make studies possible. Researchers may have to consider deliberately infecting healthy volunteers with the virus, though it's still too early to take that step, he said.

Bloomberg May 30, 2020, 13:39 IST



Durum Özeti

1. Dünya'da **aşı Ar-Ge ve Üretimi** büyük aşı firmalarının elindedir.
2. Bazı Ülkelerde (Çin ve Rusya) Ar-Ge ve Üretim Devlet tarafından Güçlü bir şekilde desteklenmektedir.
3. Dünya Firmaları ve Devletler Pandemi sürecinde hızla ürüne yönelerek, süreci kısaltmışlardır.
4. RNA bir virus olan SARS-CoV-2 için yüksek ve uzun süreli koruma beklenmemektedir. Çoğu aşı için 3-4 hafta aralıkla 2 doz ile 6 aylık koruma (>%50) beklenmektedir.
5. En kısa sürede kendi aşılarımızı üretir olmalıyız.

Durum Özeti

6. **Farklı formülasyonlarda aşuların olması** uygulanacak yaş-risk grupları için olumlu alternatifler sağlamaktadır.
7. **BCG: *İmmünstimulatör etki.*** BCG, T lenfositlerini stimüle ederek non spesifik bağışıklığı desteklemektedir.
8. **Rotavirus Aşısı:** Çocuklarda % 15-20 Rotavirus ishallerinin olması COVID-19 pandemisi sürecinde SARS-CoV-2 ile birlikte seyretmesi durumunda daha ağır sonuçlara yol açabilir.
9. **Pnömonok ve Grip Aşuları:** SARS-CoV-2 ile bulaş öncesinde tahrip olmuş solunum sistemi daha ağır sonuçlara yol açabileceğinden dolayı, yararlı olacaktır.
10. **Kızamık Aşısı:** Salgın sürecinde hem aşı temini hem de sağlık kurumlarına gitme çekincelerinden dolayı çocukların kızamık aşuları ihmal edilmemelidir.

Sabrınız için teŝekkür ederim