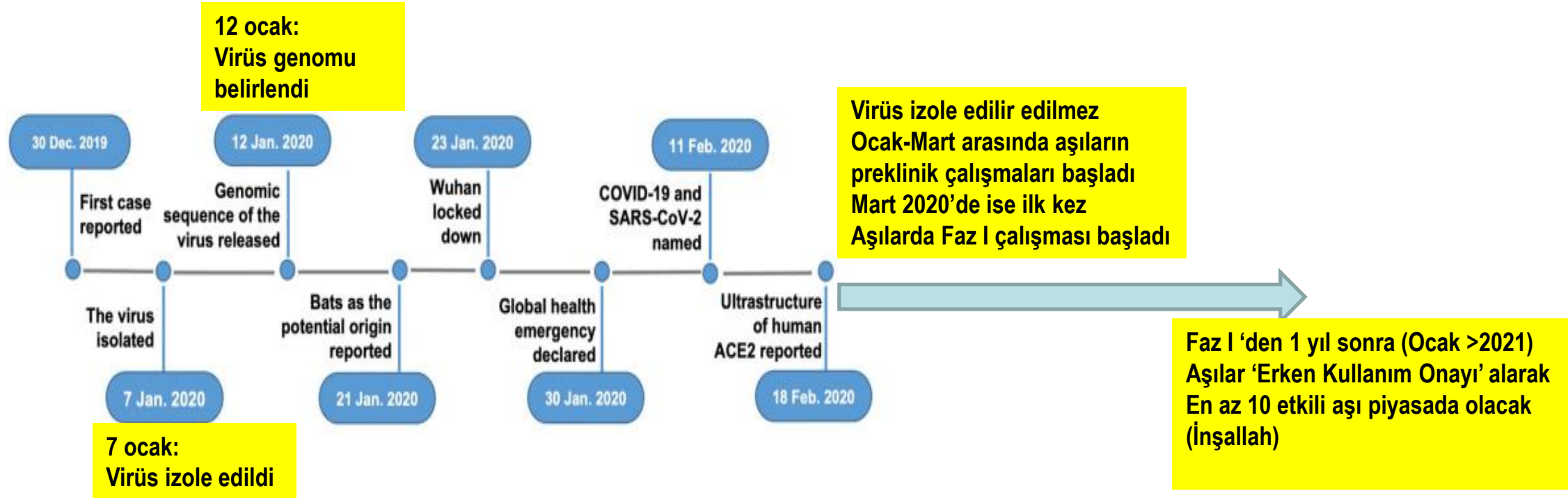


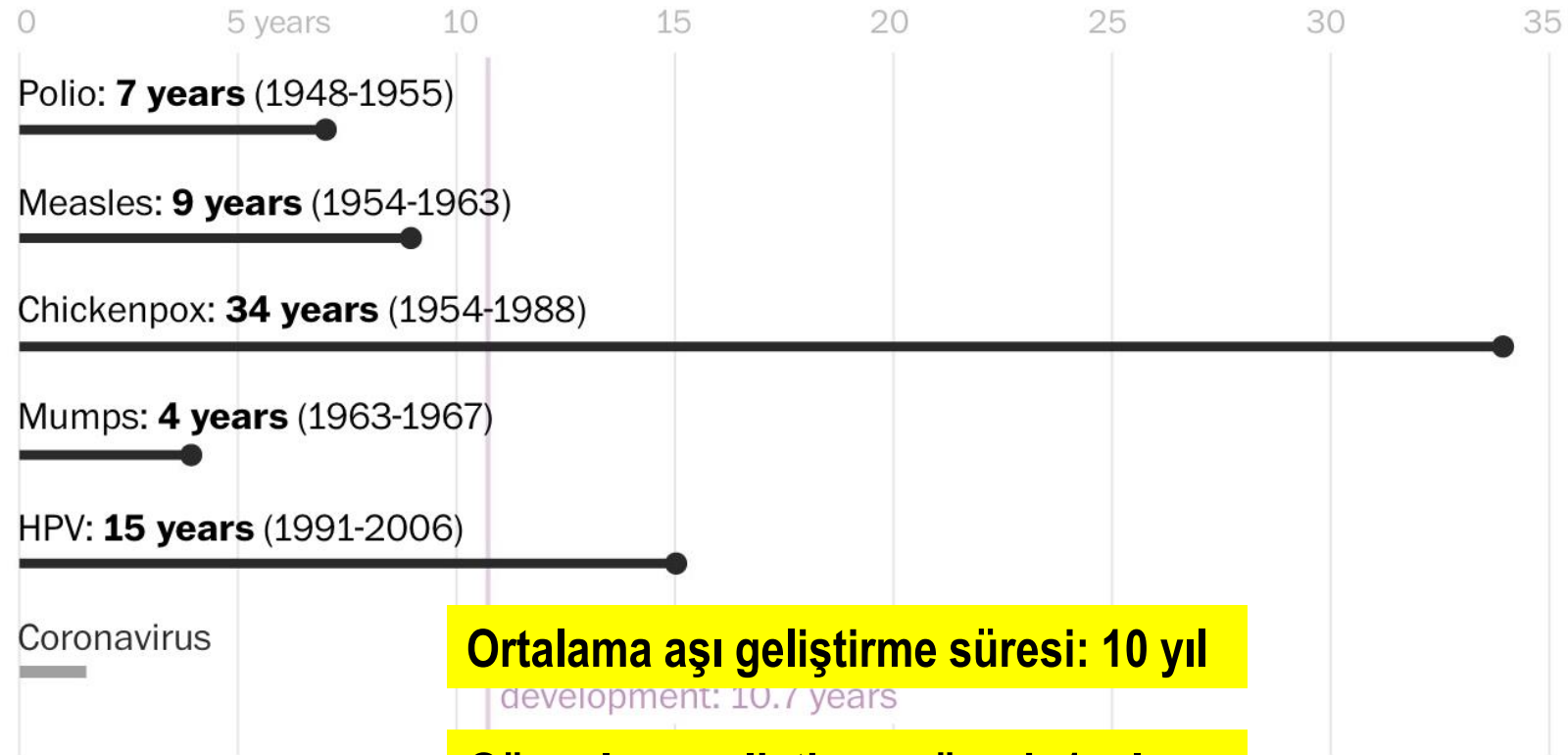
COVID-19: Güncel aşı çalışmaları



COVID-19 salgını döneminde oluşan önemli olayların kronolojisi



How long it took to develop other notable vaccines

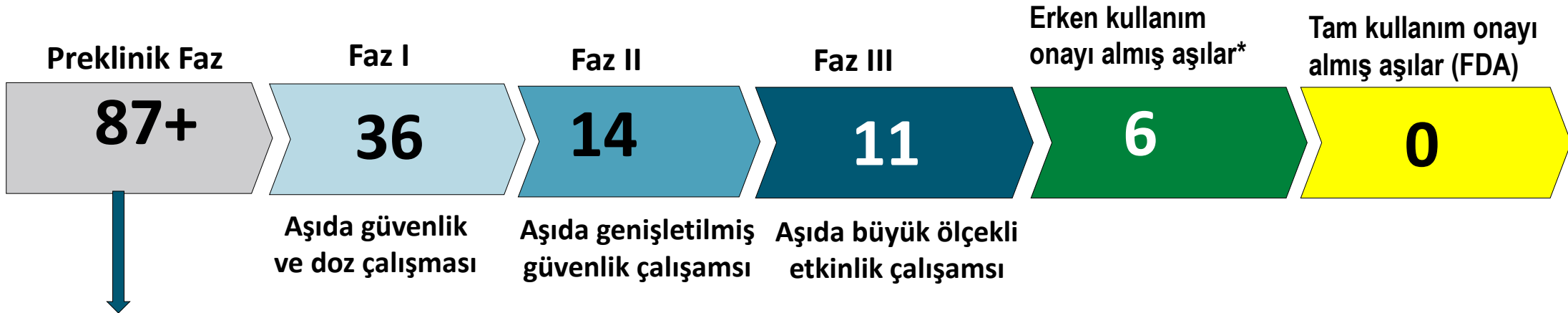


Ortalama aşı geliştirme süresi: 10 yıl

Güncel aşı geliştirme süresi: 1 yıl

Aşı geliştirme fazları ve Güncel SARS-CoV-2 aşı adayları

- Hedef molekülün keşfi, Preklinik Faz , Klinik Faz'lar, Üretim geliştirme : 3-8 yıl
- Faz I (güvenlik) , Faz II (güvenlik/immünojenite), Faz III (güvenlik /etkinlik) klinik çalışmaları: 2-10 yıl
- Düzenleyici inceleme (Regulatory review): 1-2 yıl



- Hücreler üzerinde ve daha sonra fare ve maymun gibi hayvanlardaki immun yanıtı test edilir

*Erken onay: Çin ve Rusya Faz III çalışmalarının sonucunu beklemeden onay vermiştir

*Uzmanlar bu uygulamanın ciddi risk olduğunu vurgulamaktadır

*Pandemi döneminde, bir aşı resmi onay öncesi 'emergency use authorization (EUA)' alabilir

Klinik Faz Çalışmaları

Faz I: Az sayıda insanda (10 kadar)

Güvenlik ve etkili dozu bulma çalışmaları yapılır

Faz II: Yüzlerce insanda (yaşlı, çocuk)

Güvenlik ve immün yanıt çalışmaları yapılır

Faz III: Binlerce gönüllü insanda etkinlik çalışmasıdır

Plasebo alanlar ile aşı alanların enfekte olma oranları karşılaştırılır

FDA (Haziran 2020) aşılananların en az %50 sinde koruma sağladığında etkin olduğunu bildirmiştir

Bu safhada aşının erken dönemde görülmiyen daha nadir yan etkileri de belirlenir

Kombine Faz: Aşı geliştirmenin hızlandırılmasının bir yolu da kombine fazlardır (Faz I/II çalışmaları)

COVID-19: Aşı tipleri: 8 tane

I-Nükleik asit aşıları:

mRNA / DNA

II-Virüs aşıları:

Zayıflatılmış virüs (atenüe) / **İnaktive virüs**

III-Viral vektör aşıları:

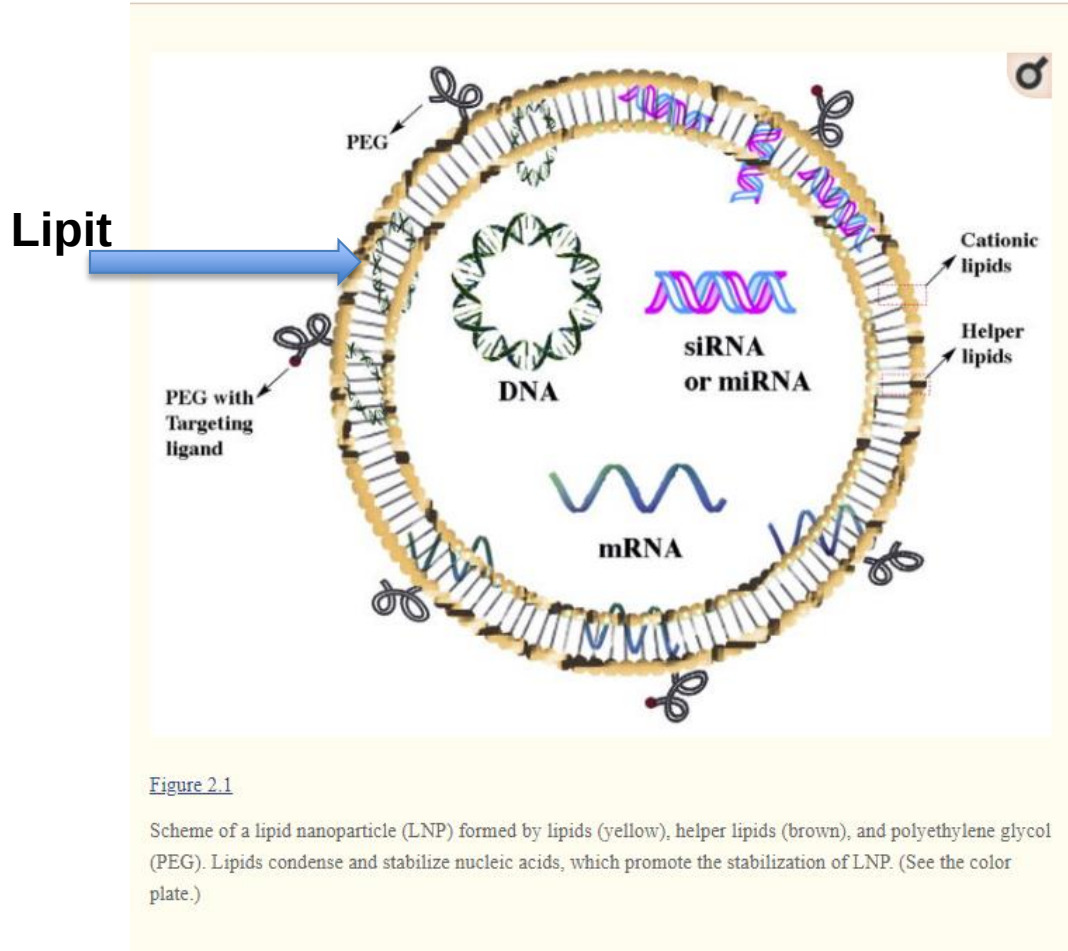
Çoğalan / **Çoğalmıyan**

IV-Subünit aşılar (Protein-bazlı aşılar / Rekombinant aşılar): Rekombinant aşı teknolojisi

Protein subüniti (Rekombinant Spike protein)

Virüs-benzeri partikül (Rekombinant virüs RNA'sı içermiyen zarf proteini)

Lipit nanopartikül (LNP) şeması

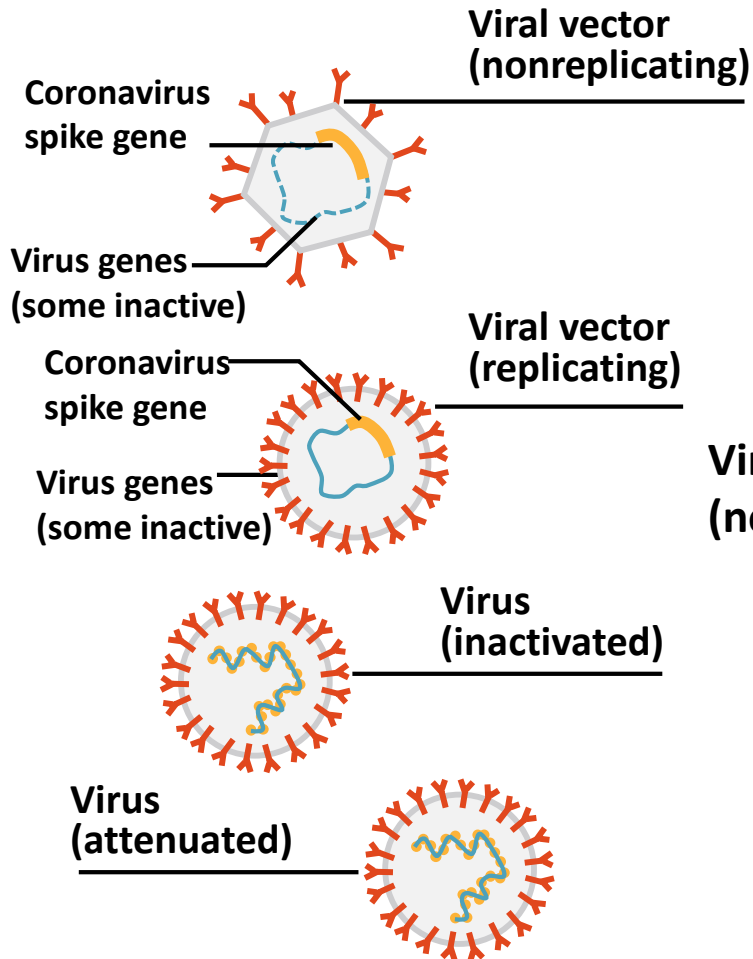
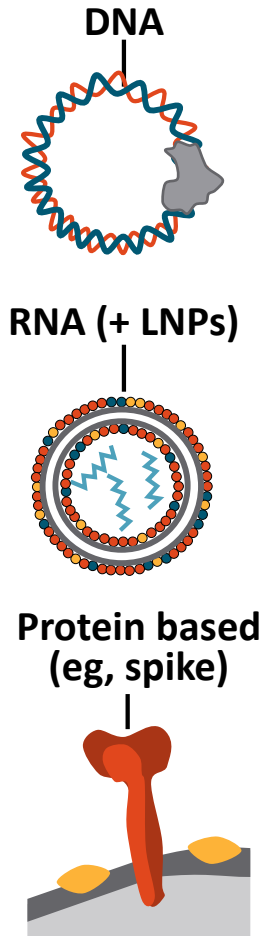


mRNA: Lipit nanopartikül (LNP) aşısı
Nanopartiküller'in boyutu 100 nanometrenin (nm) altındadır
Nanometre: Uzunluğu 1 metrenin milyarda biridir
Nanoteknoloji

- **LNP (Lipid nanoparticle): Nonviral (sentetik) vektördür**
- **Gen tedavisinde ve aşıda kullanılmaktadır**
- **LNP; viral vektörlerden daha güvenlidir; çünkü immunojenik viral proteinleri yoktur**

COVID-19: Aşı tipleri

Aşı platformu

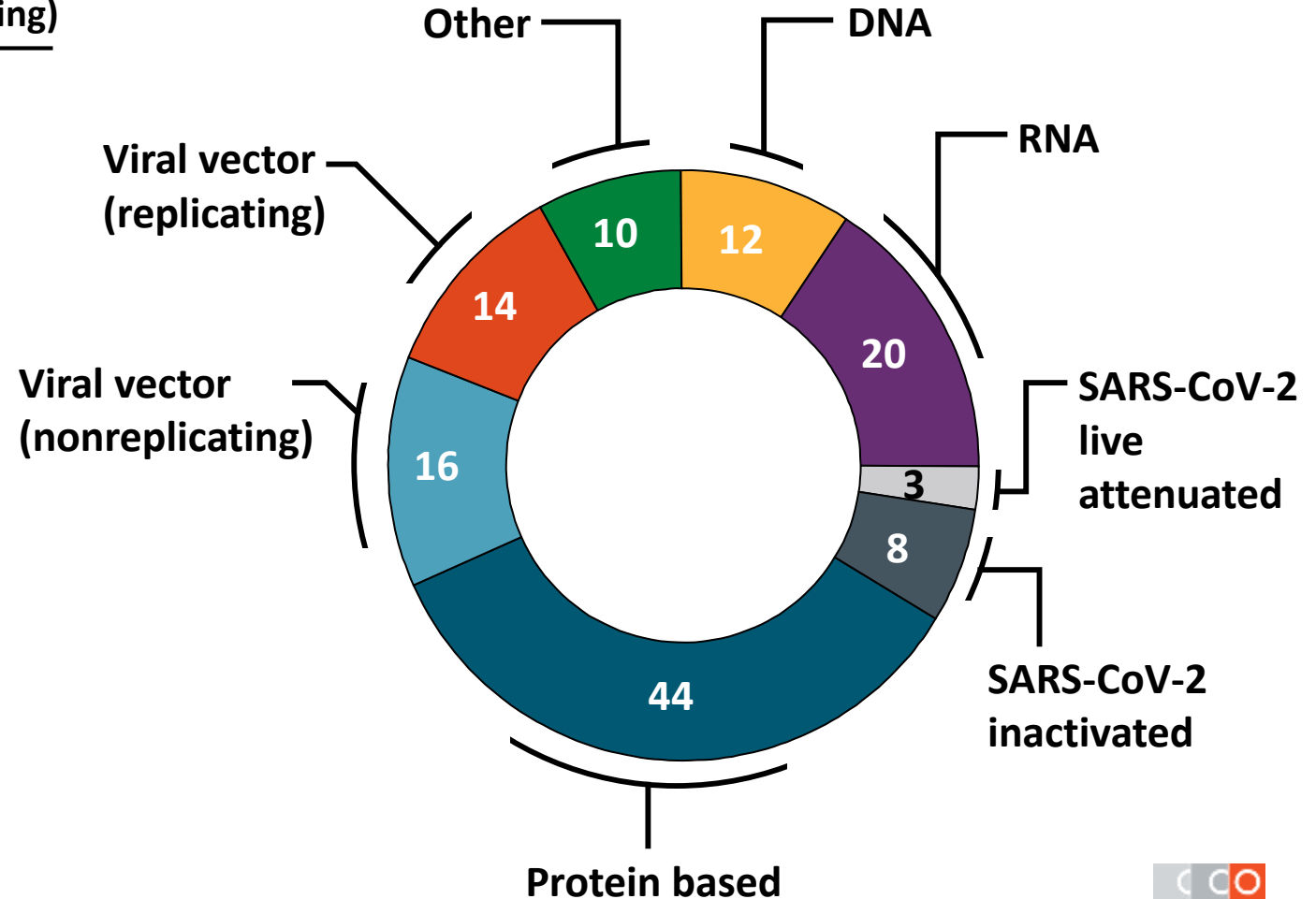


Virus
 Inactivated
 Weakened
 Atenüe aşı

Viral vector
 Replicating
 Non-replicating

Nucleic acid
 DNA
 RNA

Rekombinant proteinler
Protein-based
 Protein subunit
 Virus-like particles



248

vaccine
candidates

51



in clinical testing

Stage of development

- ☐ Pre-clinical (197)
- ☒ Phase I (23)
- ☒ Phase I/II (16)
- ☒ Phase II (2)
- ☒ Phase III (10)
- ☐ Licensed (0)

Vaccine type

- ☒ RNA (32)
- ☒ DNA (19)
- ☒ Non-replicating viral vector (33)
- ☒ Replicating viral vector (20)
- ☒ Inactivated (14)
- ☒ Live-attenuated (4)
- ☒ Protein subunit (76)
- ☒ Virus-like particle (15)
- ☒ Other/Unknown (35)

Colour code for vaccine type

RNA

DNA

Non-replicating viral vector

Replicating viral vector

Inactivated

Live-attenuated

Protein subunit

Virus-like particle

Other/Unknown

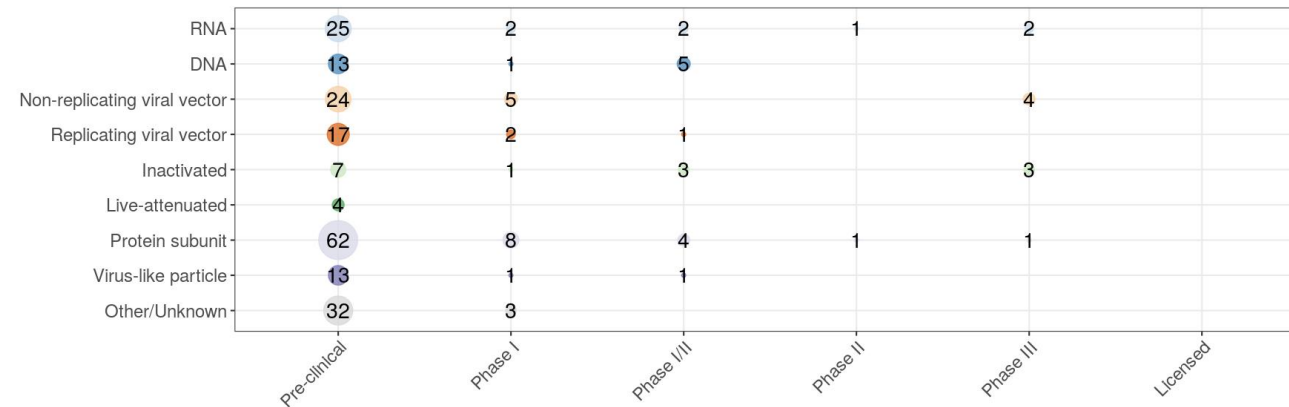
Last updated on **26 October 2020**.

We currently update the vaccine landscape weekly, pooling the latest information from the [WHO](#), the [Milken Institute](#) and [clinicaltrials.gov](#). We are also grateful for additional information provided directly by vaccine developers.

For a copy of the database, or to inform us of a candidate that is not included, please contact vaccines@lshtm.ac.uk.

Full pipeline

Summary

**Faz III:****2 tane mRNA aşısı (Moderna ve Pfizer-BioNTec)****3 tane inaktif aşı: Vero-Cell (Çin aşısı; Sinovac)**

https://vac-lshtm.shinyapps.io/ncov_vaccine_landscape/

Dünya Sağlık Örgütü COVID-19 Aşı Listesi – 29 Ekim 2020

45 aşı klinik değerlendirme aşamasında

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
Sinovac X	Inactivated	Inactivated	2	0, 14 days	IM		NCT04383574 NCT04352608 NCT04551547		NCT04456595 669/UN6.KEP/EC/2020
Wuhan Institute of Biological Products/Sinopharm	Inactivated	Inactivated	2	0,21 days	IM		ChiCTR2000031809 Interim Report		ChiCTR2000034780
Beijing Institute of Biological Products/Sinopharm	Inactivated	Inactivated	2	0,21 days	IM		ChiCTR2000032459		ChiCTR2000034780 NCT04560881
University of Oxford/AstraZeneca	Non-Replicating Viral Vector	ChAdOx1-S	1		IM		PACTR202006922165132 2020-001072-15 NCT04568031 Interim Report	2020-001228-32	ISRCTN89951424 NCT04516746 NCT04540393 CTRI/2020/08/027170
CanSino Biological Inc./Beijing Institute of Biotechnology	Non-Replicating Viral Vector	Adenovirus Type 5 Vector	1		IM	ChiCTR2000030906 Study Report		ChiCTR2000031781 Study Report	NCT04526990 NCT04540419
Gamaleya Research Institute	Non-Replicating Viral Vector	Adeno-based (rAd26-S+rAd5-S)	2	0,21 days	IM		NCT04436471 NCT04437875 Study Report		NCT04530396 NCT04564716
Janssen Pharmaceutical Companies	Non-Replicating Viral Vector	Ad26COVS1	2	0, 56 days	IM		NCT04436276		NCT04505722
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)	2020-004123-16
Moderna/NIAID X	RNA	LNP-encapsulated mRNA	2	0, 28 days	IM	NCT04283461 Interim Report Final Report		NCT04405076	NCT04470427
BioNTech/Fosun Pharma/Pfizer X	RNA	3 LNP-mRNAs	2	0, 28 days	IM		2020-001038-36 ChiCTR2000034825 NCT04537949 Study Report		NCT04368728

156 aşı pre-klinik değerlendirmede
12 aşı Türkiye’de pre-klinik değerlendirmede

WHO, 30 Ekim 2020

WHO Listesindeki Türkiye COVID-19 Aşıları:12 aşı (pre-klinik değerlendirilmede)

1-İnaktif Aşı

- Koçak Farma
- Selçuk Üniversitesi
- Erciyes Üniversitesi

2-DNA aşısı

- Ege Üniversitesi

3-Zayıflatılmış virüs aşısı

- Acıbadem Üniversitesi

4-Adenovirüs vektör

- Ankara Üniversitesi
- Erciyes Üniversitesi

5-Protein subünit

- İzmir Biyotıp ve Genom merkezi
- Boğaziçi Üniversitesi

6-mRNA aşısı

- Selçuk Üniversitesi

7-VLP aşısı

- Bezmialem Vakıf Üniv.
- ODTÜ

Aşıya immün yanıt nasıl gelişmekte ?

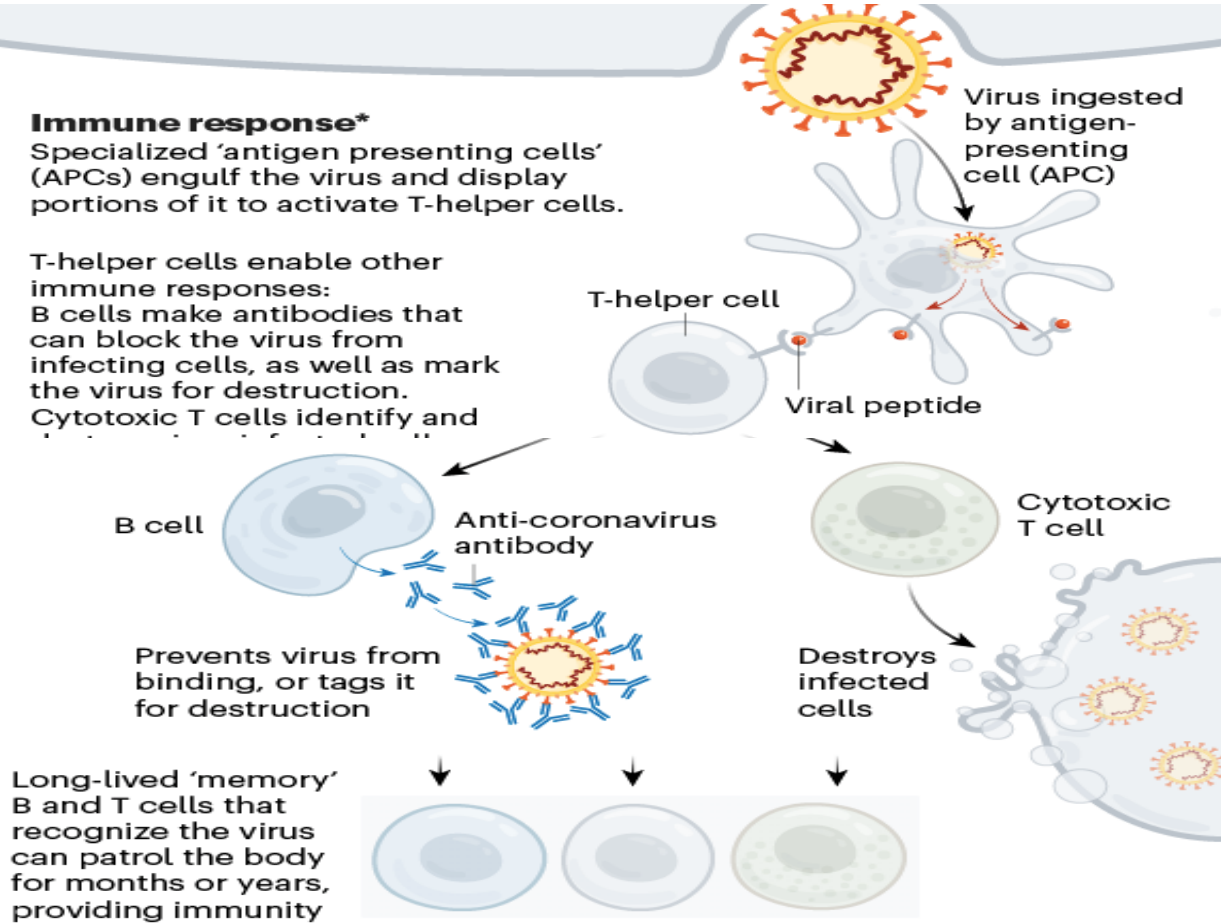
Adaptiv immün sistemle gelişmektedir

Adaptiv immün sistem antijenleri tanır ve öğrenir

Immune response*

Specialized 'antigen presenting cells' (APCs) engulf the virus and display portions of it to activate T-helper cells.

T-helper cells enable other immune responses:
B cells make antibodies that can block the virus from infecting cells, as well as mark the virus for destruction.
Cytotoxic T cells identify and

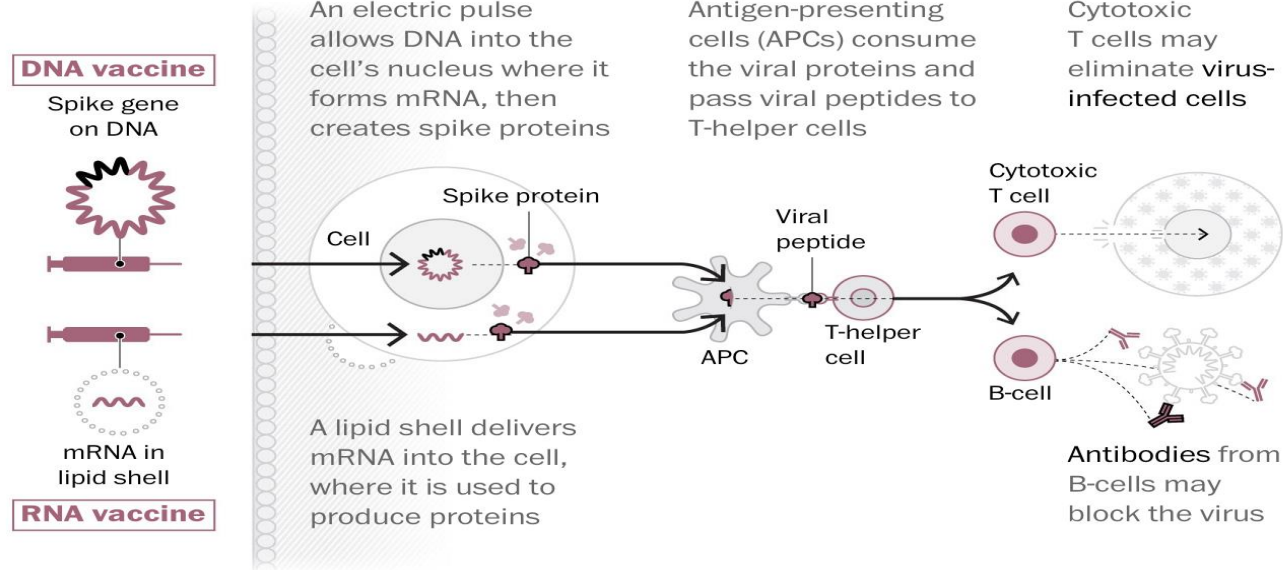


*Simplified

©nature

- 1-APC'ler virüsü veya aşığı alır ve işler
- 2-Viral petidleri Th'lerine sunarak aktive eder
- 3-Aktive Th-L'leri ise
 - B-L'lerini antikor yapmaları için uyarır (virüsü nötralize eder)
 - Sitotoksik T-L'leri ise enfekte hücreleri yıkması için uyarır
- 6-Antijeni aylarca-yıllarca tanıyabilen bellek B ve T-L'leri oluşur
- 7-Bellek lenfositler antijenle karşılaşınca anamnestic reaksiyonla antikor oluşur

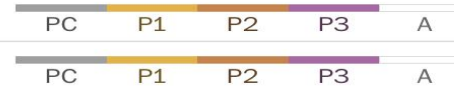
mRNA ve DNA aşıları: Hızlı ve çok miktarda üretilebiliyor



Nucleic acid vaccines, developed by...

Moderna; National Institutes of Health

Pfizer; BioNTech; Fosun Pharma

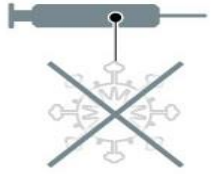


- Pfizer ve BioNTech mRNA aşısının;
- İlk ara etkinlik analizinde (first interim efficacy analysis) aşının etkinliği (koruyuculuğu) >%90 bulundu
- Analiz gönüllülerde doğrulanmış 94 COVID-19 olgusunda yapıldı
- Son analiz 164 doğrulanmış olguya erişildiğinde yapılacaktır
- Faz III çalışması 27 temmuz 'da başladı ve 43,538 gönüllü katıldı (8 kasıma kadar 38,955 gönüllüye 2.doz yapıldı)
- FDA'ya Emergency Use Authorization (EUA) için başvuracak
- Pfizer and BioNTech: 2020'de 50 milyon aşı dozu ve 2021 de ise 1.3 milyar doz üretilmesi planlanıyor

Atenüe aşı

Weakened virus

Weakened virus

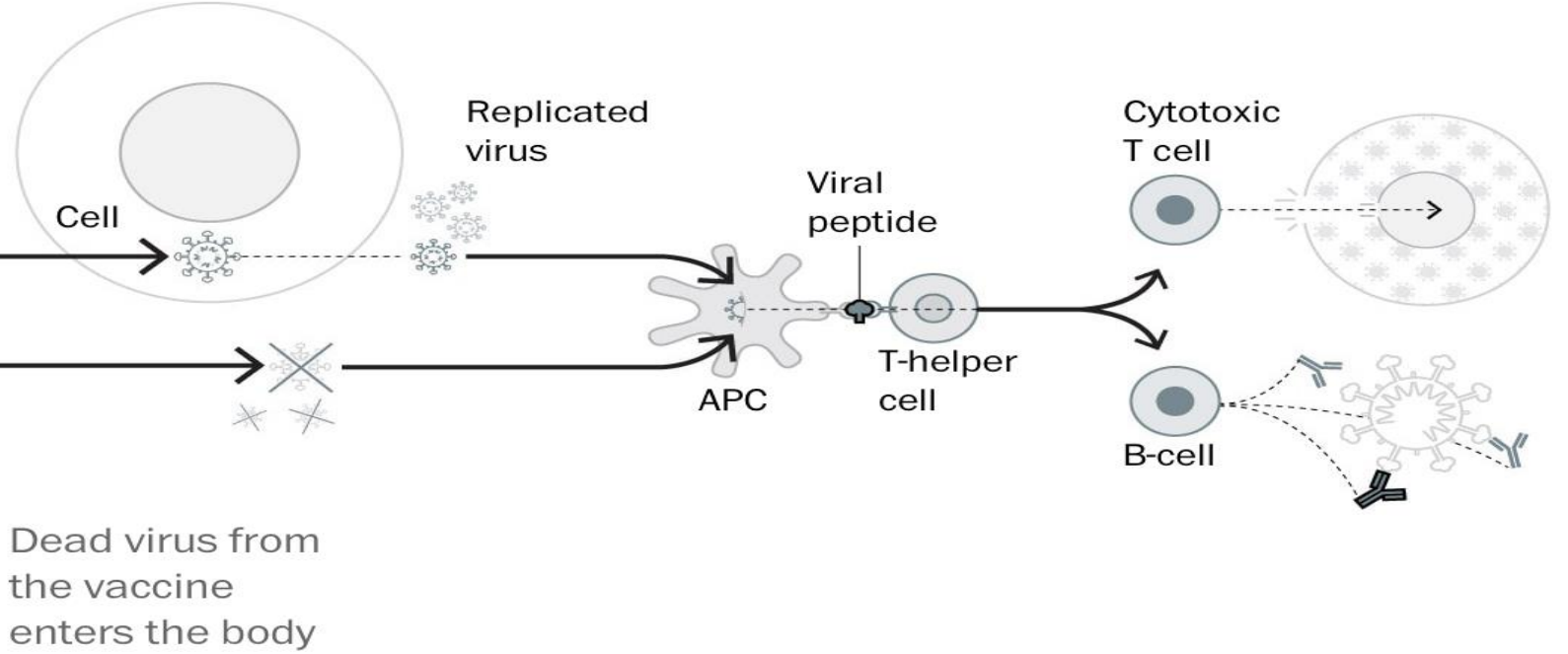


Dead virus

Inactivated virus

İnaktive aşı

Weakened virus replicates in human cells.



İnaktive virüs aşıları (Çin)

Faz III: 2020 sonuna hazır

The Wuhan Institute of Biological Products / Chinese company Sinopharm

Faz III: Sinopharm Beijing Institute of Biological Products

Faz III: Sinovac firması (Vero Cell) (Mart 2021)

Weakened and inactivated virus vaccines, developed by...

Beijing Institute of Biological Products; Sinopharm

PC P1 P2 P3 A

Sinopharm

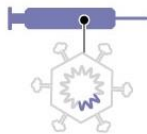
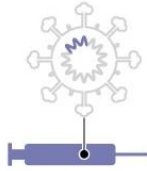
PC P1 P2 P3 A

Sinovac (Vero Cell=SARS-CoV-2 inaktive aşı)

PC P1 P2 P3 A

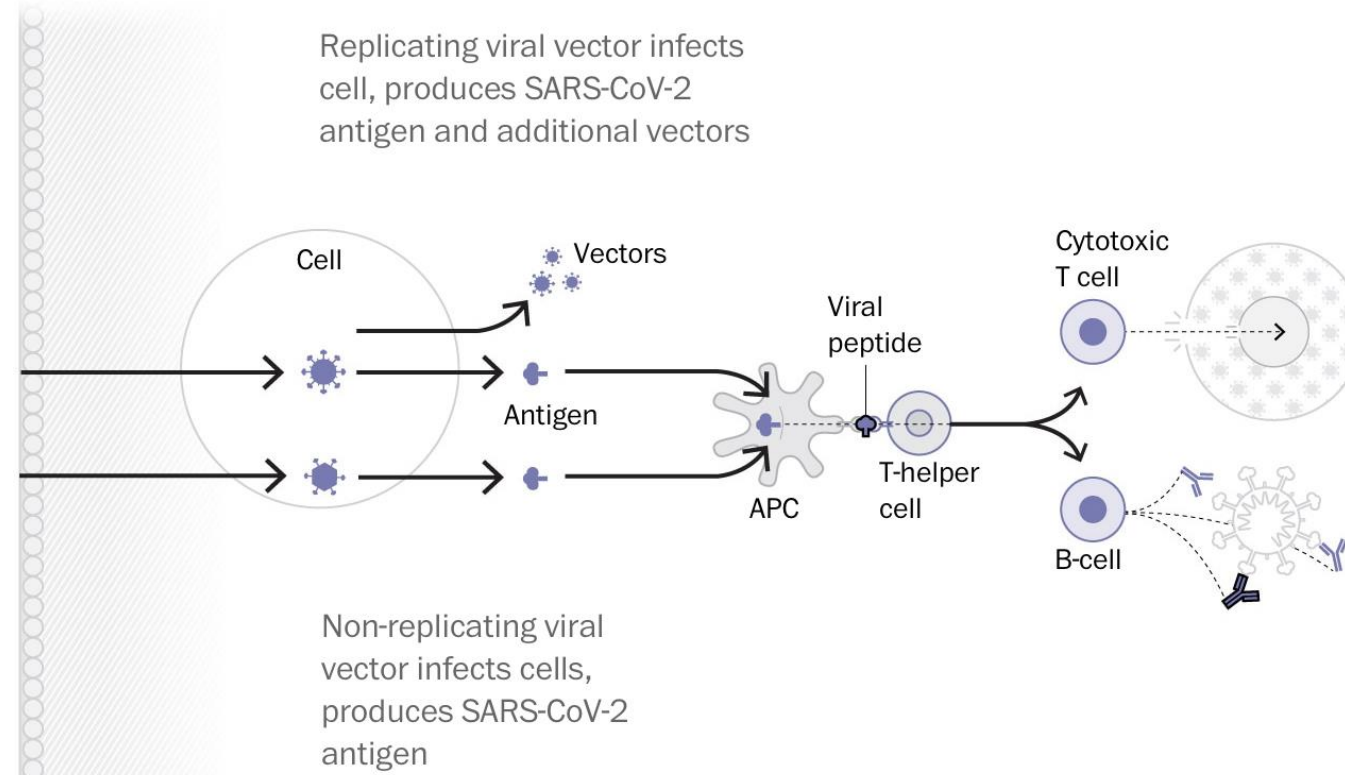
Replicating viral vector

SARS-CoV-2 gene in a different virus



SARS-CoV-2 gene in a different virus

Non-replicating viral vector



Stabil ve güçlü immün yanıt oluşturabilen bol miktarda protein ekspresyonu yapabilirler

Viral-vectored vaccines, developed by...

AstraZeneca; University of Oxford



CanSino Biologics; Beijing Institute of Biotechnology;
Canada's National Research Council; Petrovax



Gamaleya Research Institute*



Johnson & Johnson, Beth Israel Deaconess Medical Center

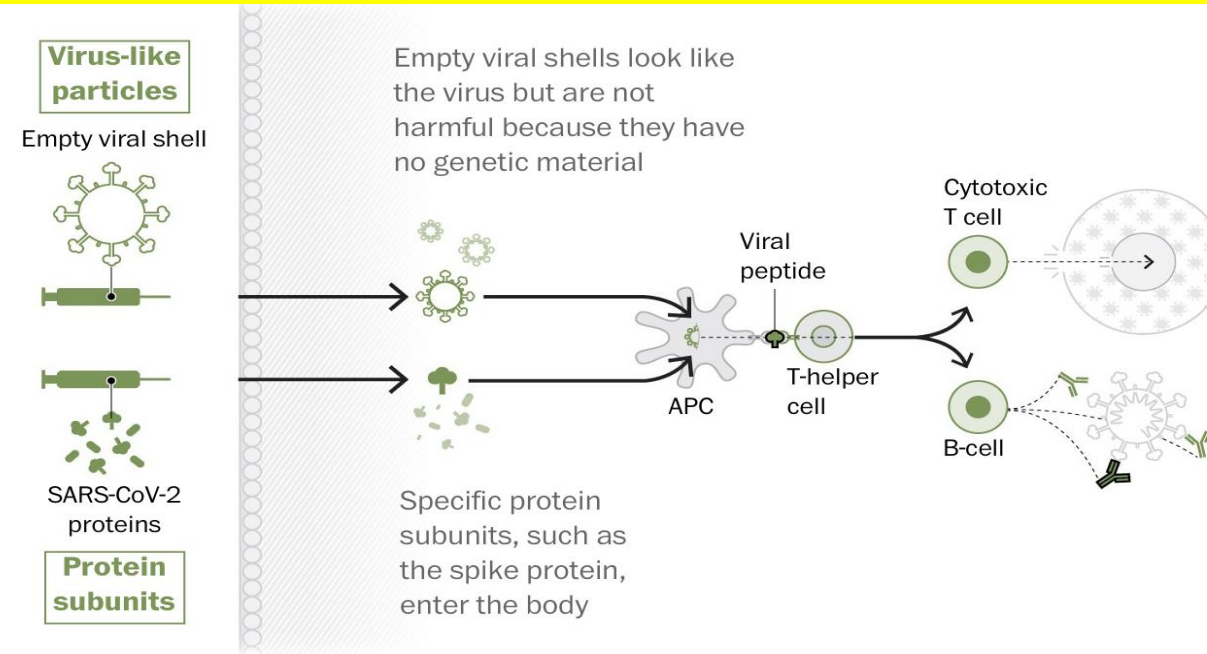




Subunit vaccines

Some traditional vaccines work by delivering viral proteins to cells. The technologies to manufacture those protein fragments vary, but companies are using [insect cells](#) and yeast. The hepatitis B vaccine relies on a viral protein created by genetically engineered yeast.

Rekombinat protein teknolojisi çok sayıda hastalık için yaygın kullanılmaktadır. Bu nedenle tecrübe artmıştır ve üretim kapasitesi de artmıştır

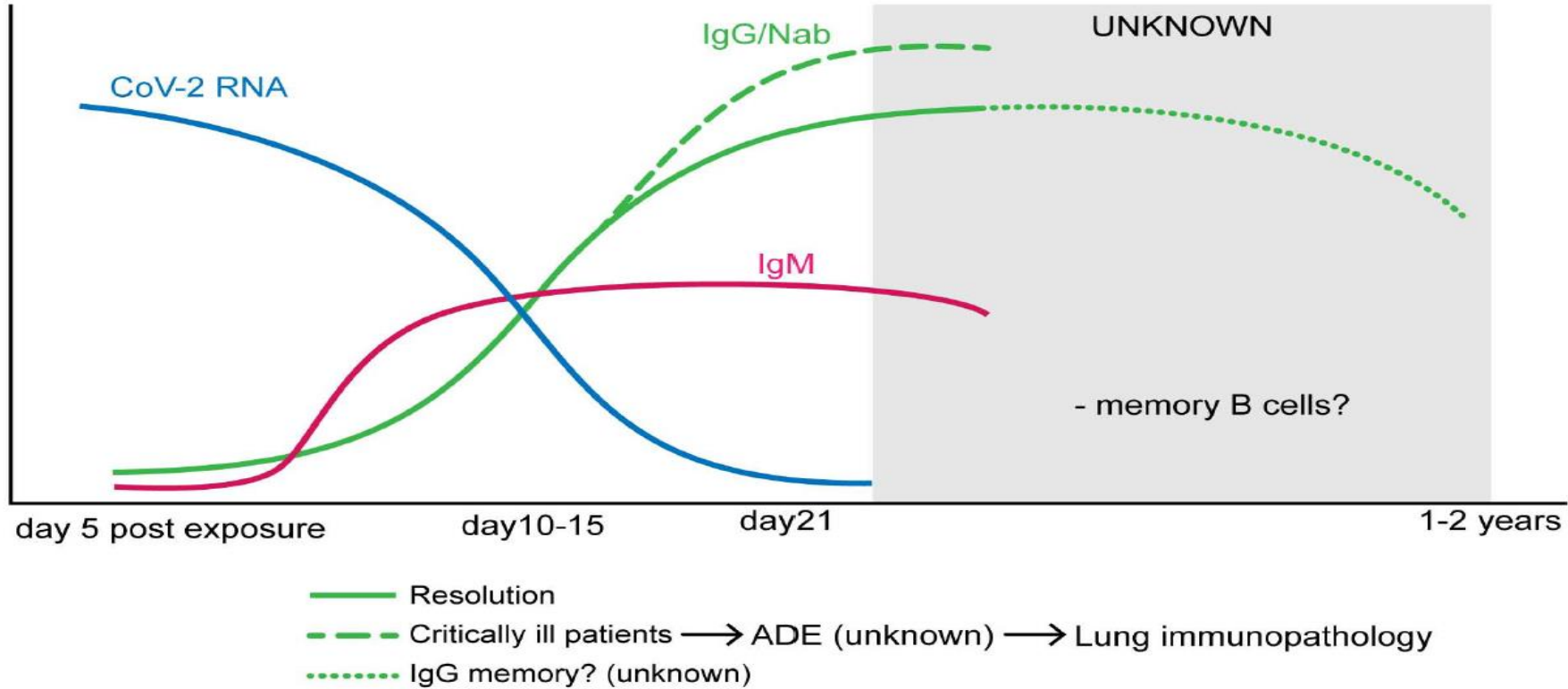
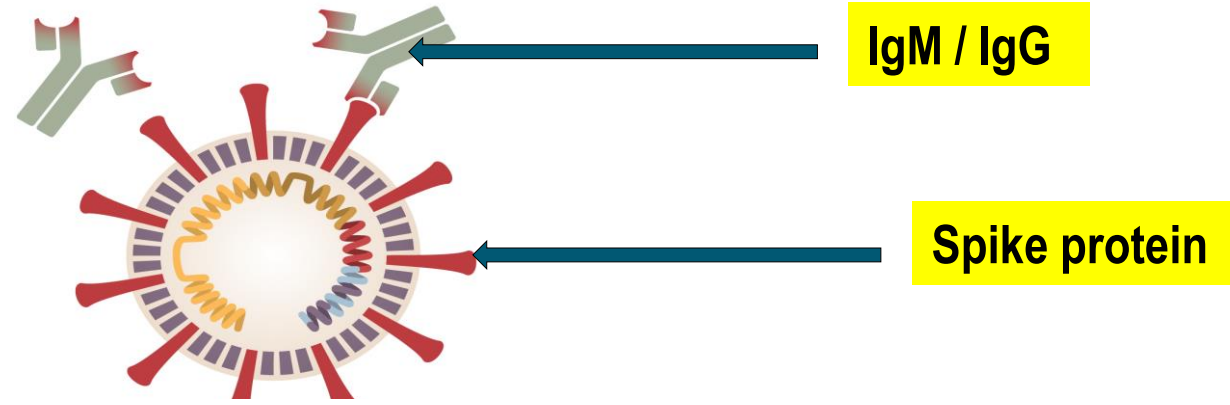


Subunit vaccines, developed by...

Novavax

PC P1 P2 P3 A

Tüm bu aşılar karşı yanıt olarak antikor üretilir (nötralizan antikor)



Sonuç olarak

- 2021 ve 2022 de en az 10 aşı piyasada olacak
- Hangi aşı daha etkili ? ; Bunu zamanla öğreneceğiz
- Risk gruplarında etkili olacak mı?
- İmmüdüşkünlerde etkili olacak mı ?
- Ne kadar süreyle koruyucu olacak
- Aşı tekrarlanacak mı?
- Kimlere öncelikle yapılacak?



İlginiz için teşekkürler

