

Aşı adayları yeterli güvenliğe sahip mi?

Prof. Dr. Hilmi Orhan

Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi

2020 Mart'ından itibaren tüm dünyayı etkisi altına alan Covid-19 pandemisi halen günlük yaşamı ciddi biçimde etkilemeyi sürdürüyor. Yaz döneminde açık hava sayesinde azalan vaka sayıları, havaların soğuması ve kapalı mekanlara dönüşmesiyle birlikte yeniden artışı geçti.

Hükümetler birbiriyle taban tabana zıt iki olgu; toplum sağlığını koruma ve bireylerin refah düzeyini sürdürme işlevleri arasında sıkışmış durumda, çünkü kapanma uygulaması küresel salgının kontrol altına alınabilmesini sağlıyor ancak aynı zamanda ülke ekonomilerini ciddi zarara uğrattıyor. Tüm bu olaylar bir an önce SARS-CoV-2'ye karşı etkili aşı ve ilaçların geliştirilmesi taleplerine neden oluyor. Ne var ki aşı ya da ilaç geliştirilmesi, ilgili bilim alanlarının ve teknolojinin birlikte kullanılmasını gerektiren, yıllara yayılan bir süreç.

Hangi uluslararası kararlarla aşı çalışmaları hızlandırıldı? Hangi kriterler arandı? Türkiye'deki durum hangi aşamada? Riskler ne? Neler yapılabilir?

Neden uzun sürüyor?

Ancak Covid-19 gibi hızla yayılan ve önemli sayılarda ölüme yol açan durumlarda olduğu gibi yıllarca bekleyecek zamanımız yoksa ne yapacağız? Öncelikle ilaç ya da aşı geliştirme sürecinin neden bu kadar uzun sürdüğüne bakalım; aşı geliştiriminin 5-18 yıl (1) sürmesinin temelinde insan vücuduna girdiğinde neler olacağını bilmediğimiz aday maddelerle karşı karşıya olmamız yatar. Düz mantıkla bakarsak bunu aşmanın en kolay yolu ilaç adayını insanlara uygulayıp sonuçlarını gözlemek.

Ancak ilaç ya da aşı adayları son derece karmaşık ve bireyler arasında büyük farklılık gösterebilen insan vücuduna girdiklerinde sadece bizim hedefleyerek öngördüğümüz tedavi edici etkilerle sınırlı kalmazlar, değişen nicelik ve nitelikte farklı etkilere de neden olurlar. Bu etkiler bazen hastada kalıcı zarara yol açabilecek ya da yaşamını tehlikeye sokabilecek kadar ciddi de olabilir. Dolayısıyla nelere yol açacağını bilmediğimiz bir maddeyi insanlara vermek ne vicdani ne de yasal açıdan mümkün. Aslında başından sonuna kadar **bütün ilaç/aşı geliştirme sürecini** adayın insanda ne kadar güvenli olacağını anlamaya yönelik çalışmalar olarak özetleyebiliriz.

Geliştirme sürecine baktığımızda nitelik açısından 2 ana bölüme ayrıldığını görüyoruz; insan öncesinde yapılan çalışmalar (cansız ortam ve deney hayvanları; klinik öncesi) ve insan çalışmaları (klinik denemeler). İlaç/aşı geliştirme çalışmalarının en zor aşaması insan çalışmalarına geçiş, yani "insanda ilk" (first in human; FIH) olarak adlandırılan aşama. Klinik öncesinde yapılan çalışmalardan sonra istenmeyen etkileri mümkün olduğunca ön-
görülmeye çalışılan bir maddeyi insanlara uygulamak durumundayız. Bu aşamada öne çıkan bazı çarpıcı örnekler



hepimizin belleğinde henüz yerini koruyor; en son örneklerden biri 2016 yılında bir ilaç adayının Fransa'da sağlıklı gönüllülerde gerçekleştirilen faz I klinik çalışmasında 1 ölüm ve en az 5 gönüllüde nörolojik hasar ortaya çıkması (2).

Hızlandırma Faz 1'de yapılıyor

Başta ki soruya dönersek, SARS-CoV-2 pandemisi gibi her gün ciddi sayıda can kayıplarının olduğu bir durumda ne yapacağız? İşte bu acil soruna bir çözüm bulabilmek amacıyla pandeminin başında, 18 Mart'ta Avrupa İlaç Kurumu (EMA) ve Amerikan Gıda ve İlaç Kurumu'nun (FDA) başkanlık ettiği ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Avrupa Komisyonunun da (EC) dahil olduğu toplam 20 **civarında düzenleyici kuruluş**, *International Coalition of Medicines Regulatory Authorities* (ICMRA) adı altında bir araya geldiler ve aşı geliştirmeyle ilgili ilaç sektörüne yönelik öneri niteliğinde kararlar aldılar (3).

ICMRA raporunda yer alanlar "öneri", ancak ilaç ruhsatlandırma ve sağlık konusunda küresel düzeydeki ana kuruluşlar yayınlayınca insan öncesi süreçler tamamlanmadan FIH çalışmalarına başlamanın önü açılmış oldu. Peki önemli sağlık risklerine karşın bu nasıl mümkün ola-

TÜRKİYE'DE DE UMUT VERİCİ AŞI ÇALIŞMALARI VAR

Ülkemizde ise henüz modern yöntem ve teknolojilerin bir arada kullanılmasıyla üretilmiş etkili ve güvenli bir antiviral aşı örneğimiz yok. Ülke olarak anti-Covid-19 aşı geliştirme sürecinden geri kalmamız ve azımsanamayacak bilimsel potansiyelimizi hızla benzer sağlık sorunlarını çözmeye yönlendirmemiz hepimizin ortak dileği.

Nitekim İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi (İBG), Ankara, Ege ve Hacettepe Üniversiteleri gibi kurumlarımızda ve özel sektörde yürütülen umut verici aşı çalışmaları var. Buna karşın ülkede yapılan çalışmalarda ICMRA'nın özel koşullarla önerdiği klinik öncesi güvenlik testlerinin atlanarak FIH aşamasına geçilmesini riskli buluyorum. Bir miktar gecikmeye de yol açacak olsa klinik öncesi testlerin hızla, ancak gerektirdiği özenle tamamlanması ve aşı geliştirme çalışmalarında daha emin adımlarla gidilmesi yerinde olur.

Hem unutmayalım, aşı adaylarının doğrudan insana uygulanması durumunda ölüm dahil ciddi sağlık kayıpları riskinin yanı sıra, böyle bir kötü olasılıkla ülkemiz **biliminin güvenilirliği ve saygınlığı da önemli zarar görür**. Son iki yıl içerisinde söz konusu etkinlik ve güvenlik (toksikoloji) testlerinde uluslararası düzeyde iyi laboratuvar uygulamaları çerçevesinde onay olarak akredite olmuş merkezlerimiz başta olmak üzere, gerekli toksisite testlerinin zamanında yapılması, ülke olarak anti-Covid-19 aşı geliştirmede başarıya ulaşma olasılığımızı çok artıracaktır.

çak? Bunun yanıtı: **Temel toksikolojik yaklaşım; yarar/zarar hesabı**. İlaç/aşı geliştirme çalışmalarında güvenlik testlerinin amacı insanlarda herhangi bir önemli sağlık kaybına yol açmadan kayda değer yarar sağlamak.

Ancak Covid-19 gibi her gün yüksek sayılarda ölüme yol açan tehlike durumunda bazı güvenlik önlemlerinden ödün verilebilir, yani etkili bir ilaç ya da aşı bulabilmek amacıyla gerekli süreyi önemli oranda kısaltarak belli oranda risk alınabilir. Uluslararası koalisyonun yaptığı tam olarak bu; geliştirilecek aşaların güvenliliğinden verilen ödümlerle faz I'de olabilecek sağlık kayıplarının, aşının gecikmesi durumundaki kayıplara göre çok daha düşük sayıda kalacağı öngörülmüyor. Ancak verilen ödün, kayıtsız-şartsız değil.

Hızlandırmada önlemler de alındı

ICMRA'nın bu hızlandırma için aldığı **ilk önlem** şu; yüksek sayıda gönüllüye uygulama yapmayı gerektiren Faz II ve III'e geçmeden önce FIH (Faz 1) ile model toksisite çalışmalarının deney hayvanlarında eşzamanlı yapılması öneriliyor. İkinci önlem olarak Faz 1'de potansiyel riskler konusunda iyice bilgilendirilen genç ve sağlıklı bireylerin denemelere alınması ve toksisite açısından yakından izlenmesi öneriliyor. Faz 1 uygulamasının gençlerde yapılması olası toksik etkilerin şiddetinin daha düşük, vücudun direncininse daha güçlü olması olasılığını artırıyor.

Hızlandırılmış güvenlik çalışmaları açısından kişisel olarak en önemlisi olduğumu düşündüğüm nokta ise şu; **ICMRA bu serbestliği daha önce benzer aşı geliştirme platformlarını (RNA, DNA, virus-like particles vb.) kurmuş ve başarılı deneyimleri olan firmalar için önerdiğini altını çizerek vurgulamış**. Bunun yanı sıra aşı geliştirme sürecinden önce klinik öncesi toksisite testlerine neden ihtiyaç duymadıklarını gerekçelendirmeleri de isteniyor. Yani bir yerde **somut olarak kendini kanıtlamış, nitelikli deneyim sahibi firmaların önü açılmış oluyor**.

Şu anda başarılı bir aşıya en yakın girişim olan BioNtech-Pfizer ortaklığı ve aşıya yakın diğer firmalar, ICMRA'nın önerdiği yolu izledikleri için, ancak bundan da önemlisi benzer teknoloji ve yöntemlerle aşı üretme deneyimleri olduğu için hızlı yol aldılar. Bunlardan özellikle **Uğur Şahin tarafından kurulmuş olan BioNtech ve öncülü olan GanyMed firmasının antiCovid-19 aşı adayı öncesinde başarılı mRNA temelli antikanser bileşik ve yine Pfizer'la birlikte mRNA temelli grip aşısı deneyimleri var (4,5)**.

Kaynaklar

1. Wilson P. 2010. <https://www.oxfam.org/en/research/giving-developing-countries-best-shot>.
2. Moore N. *BMJ* 2016 May 18; 353: i2727.
3. ICMRA summary report, 2020. http://www.icmra.info/drupal/sites/default/files/2020-03/First%20regulatory%20COVID-19%20workshop%20-%20meeting%20report_March%202020.pdf.
4. Sahin U. ve ark. *Nat Rev Drug Discov* 2014 Oct; 13(10): 759-80.
5. Reuters staff. 2018. <https://www.reuters.com/article/us-pfizer-biontech-alliance-idUSKBN1L10F5>.