

Aşılar da preklinik ve klinik çalışmalar

Prof. Dr. Hanefi Özbek



1965'te Sivas'ta doğdu. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesini bitirdi (1991). Van Kapalı Cezaevine tabip olarak atandı (1991). Van Türk Musikî Derneğini kurdu (1993). Yüzüncü Yıl Üniversitesi Eğitim Fakültesi Müzik Eğitimi Bölümünün kuruluşunda görev aldı (1994). Farmakoloji ve toksikoloji doktorasının ardından (1998) Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesinde yardımcı doçent doktor olarak göreve başladı (1998). Sağlık Bakanlığına İlaç ve Eczacılık Genel Müdür Yardımcısı olarak geçti (2008). Tıbbi farmakoloji alanında doçent oldu (2011). İstanbul Medipol Üniversitesinde Sağlık Hizmetleri MYO Müdürlüğü ve Tıp Fakültesi Öğretim Üyeliği yaptı. Halen İzmir Bakırçay Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı olarak görev yapmaktadır.

İlaç denince insanların zihnine genellikle Aspirin, penisilin, acı bir tat, enjeksiyon, şurup, merhem gibi kelimeler gelmektedir. Ancak vitaminler, aşılar, tıbbi mamalar söz konusu olduğunda, bunlar nedense sanki ilaç değil de "ilaç benzeri şeylermiş" gibi bir algı oluşmaktadır. Zihinlerde net bir şekilde yerleşmemiş olan bu ve benzeri kavramlar, aynı zamanda suistimal edilmeye de açık olan hususlardır. Ancak ilacın gerek bilim kitaplarında gerekse mevzuattaki tanımı incelendiğinde bu kavramlar net olarak yerli yerine oturmaktadır. İlaç veya beşerî tıbbi ürün, Sağlık Bakanlığının ilgili mevzuatında "Hastalığı önlemek, teşhis etmek veya tedavi etmek, fizyolojik bir fonksiyonu düzeltmek, düzenlemek veya değiştirmek amacıyla insana uygulanan doğal, sentetik veya biyoteknoloji kaynaklı etkin madde veya maddeler kombinasyonu" olarak tanımlanmaktadır (1). Bu tanıma bakıldığında genel itibarıyla hastalıkları önlemek amacıyla kullanılan aşıların da ilaç tanımı içerisinde yerini aldığı görülmektedir.

Aşıların keşfedilip insan ve hayvan sağlığı için kullanılmaları sağlık ve ekonomi açısından oldukça önemli olup COVID-19 pandemisi sırasında bu durumun ehemmiyeti, tüm dünyada bir kez daha tescillenmiş durumdadır. Böylece hastalıklardan korunma (profilaksi) konusu ve bunun sağlanması için kullanılan araçların başında gelen aşılar, ayrıca bu konuları ayrıntılı bir şekilde işleyen halk sağlığı ve bunları değerlendirmede kullanılan çok kıymetli bir araç/alan olan

epidemioloji bize önemlerini bir kez daha göstermişlerdir. Bu yazıda aşıların keşfi ve pazara arz edilmesine kadar olan süreç üzerinde durulacaktır.

Aşılar, bağışıklık sistemini uyararak hastalığa karşı koruma sağlayan biyolojik ürünler olup antijene özgü antikorların üretilmesiyle humoral bağışıklık oluşturabildikleri gibi hücresel bağışıklık da oluşturabilirler (2). Daha geniş bir tanımla aşılar "insan ve hayvanlarda hastalık yapma yeteneğinde olan virüs, bakteri vb. mikropların hastalık yapma özelliklerinden arındırılarak ya da bazı mikropların salgıladığı toksinlerin etkileri ortadan kaldırılarak geliştirilen biyolojik ürünlerdir" (3). Aşıların içerikleri, dolayısı ile aşığı meydana getiren unsurlar kabaca şunlardan oluşmaktadır (2, 4):

- Aktif içerik (genel olarak bakteri veya virüsten yapılan antijenden ibarettir),
- Alüminyum tuzları (vücuda her gün doğal olarak giren alüminyum düzeyinden çok daha düşük miktarda olup aşı içerisinde alındıklarında insan için bir toksisite kaynağı olarak değerlendirilmezler),
- Tiyomersal (aşı içerisinde koruyucu madde olarak konur),
- Bazı antibiyotikler (neomisin, polimiksin B, gentamisin ve kanamisin gibi antibiyotikler aşıda bakteri üremesini durdurmak amacıyla aşı içeriğine katılırlar),
- Jelatin (aşı için stabilizör olarak kullanılır).

Aşıların geliştirilmesi yanında kullanımı ve kullanımından sonraki hasta güvenliği ile ilgili süreç de çok önemlidir. "Aşı programı sürerken toplumun aşı güvenliği (aşının uygulanan kişi için güvenli olması durumu) ile ilgili sorulara aşının etkililiği ile ilgili sorulardan daha çabuk yanıt vermek gerekebilir. Farmakovijilans raporları ve aktif süveyans yoluyla ortaya çıkacak bu endişelerin gözlemsel epidemiyolojik çalışma tasarımları ile giderilmesi veya doğrulanması önemlidir. Ayrıca ruhsat öncesi tespit edilmiş advers etkiler de daha doğru ve kesin bir şekilde belirlenmelidir. Bu nedenle aşı güvenliğinin gözlemsel çalışmalarla izlenmesi aşı programlarının bir parçası olmalıdır. Geleneksel kohort ve olgu kontrol çalışmalarında yüksek aşı kapsayıcılığı nedeniyle aşısız grup bulmanın ve aşıllar ve aşısızlar arasında karşılaştırılabilirliği sağlamanın zorluğu gibi nedenlerle aşı güvenliğinin ruhsat sonrası dönemde incelenmesi için alternatif tasarımlar geliştirilmiştir." (5).

İnsan için geliştirilmiş bir ilacın/aşının hastane veya eczanelerde kullanıma sunulabilmesi için otorite yani Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) tarafından ruhsatlandırılmış olması gerekir. Ruhsat, "bir beşerî tıbbi ürünün belirli bir formül ile belirli bir farmasötik şekil ve yitilikte, kabul edilen ürün bilgilerine uygun olarak üretilip piyasaya sunulabileceğini gösteren, Kurum tarafından düzenlenen" belgedir (6).

Aşıların ruhsatlandırılması için mevzuata göre şart olan süreçler şu sıra ile yapılır:



- Ar-Ge çalışmaları,
- Pre-klinik çalışmaları,
- Klinik çalışmalar (Faz 1, Faz 2 ve Faz 3 çalışmaları),
- Ruhsat başvurusu ve ruhsatlandırma süreci.

Aşıların keşfi ve pazara sunulmasına kadar olan bilimsel süreç diğer ilaçlardaki süreçlerle aşağı yukarı aynıdır. Bu yazının konusu olan prelinik ve klinik aşı araştırma süreci bazı nüansları ile birlikte aşağıda sunulmaya çalışılmıştır.

Ar-Ge Çalışmaları

Dünyada en yüksek Ar-Ge yatırımının ilaç sektörü tarafından gerçekleştirildiği bildirilmektedir (7). Türkiye'nin yerli aşı geliştirme çalışmaları ile bu sektöre önemli bir giriş yaptığı söylenebilir. Aşı Ar-Ge çalışmaları; hücre kültürü, mikrobiyolojik kültürler, rekombinant DNA (rcDNA) teknolojisi ve bilgisayar modelleri ile hedeflenen etkene karşı aşı üretiminde kullanılabilecek suş ve antijenlerin üretilmesi veya oluşturulması çalışmalarını içerir (8).

Aşı Prelinik Çalışmaları

Aşılar da kullanılacak antijen ve suşların uluslararası standartlara uygun olarak üretilmesi, aşı formülasyonlarının hazırlanması, in vitro ve in vivo deneylerin (deney hayvanları ile yapılan çalışmalar) yapılmasını kapsayan çalışmalardır (8). Bu dosya otoriteye sunulacak dosya olup örneğin COVID-19 aşısı için ruhsat alınması gerektiğinde otoriteye sunulacak olan dosyanın içeriği aşağıdaki bilgilerden oluşmaktadır (9):

Prelinik bir aşı çalışması sonunda aşağıdaki gibi bir sonuç dosyası oluşacaktır:

- Aşıların adjuvan içermeleri ve bu adjuvan içeren formülasyona bağlı olarak antijeni yavaş salıvermeleri sebebiyle inaktif aşılar genel itibarıyla intramusküler (kas içi) uygulanmaktadır. Bu yüzden bu prelinik aşı çalışmasında da aşı uygulaması intramusküler yoldan yapılmıştır.
- Aşı adayının etkinliğinin belirlenmesi, dolayısı ile immun cevabı uyarıp uyarmadığının tespiti amacıyla aşılama (immunizasyon) öncesi ve sonrasında çalışma boyunca haftada bir kez, aşı uygulanmış gruptaki farelerden (aşı grubu) ve kontrol grubu farelerden serum numuneleri alınmış; bu örnekler üzerinde ELISA ve mikronötralizasyon testleri gerçekleştirilmiştir. ELISA testi sonuçlarına göre aşılama farelerin %100'ünde virüs ...'ya karşı IgG yanıtının oluştuğu saptanmış; böylece aşı adayının farelerde immunojenik etkiye sahip olduğu gösterilmiştir.
- Aşı uygulanan farelerde koruyucu antikorların oluştuğu mikronötralizasyon testi ile araştırılmıştır. Aşılama tüm farelerde koruyucu antikor titreleri tespit edildiği için geliştirilen inaktif aşı adayının akciğerlerde ve nazal turbinatlarda (konkalarda) virüsün üreme-

sini engellediği ve farelerde koruyucu olduğu sonucuna varılmıştır.

Aşı adaylarının klinik (insan üzerinde) çalışmalarının başlayabilmesi için evvela otoritenin (Sağlık Bakanlığı TİTCK) yayımladığı "gereklilikler tablosu"ndaki şartların sağlanması gerekmektedir. Bu tablo ve "Beşeri Aşıların Klinik Dışı Değerlendirilmesine İlişkin Kılavuz" TİTCK'nın web sayfasında yayımlanmıştır (10, 11). Buna göre "Ana tohum serisi (bu aşamada aşı suşunun filogenetik kanıtı, mutasyona uğrayıp uğramadığı gibi hususlar araştırılmakta), sitotoksisite, pirojenisite, sterilite, potens (aşının biyolojik aktivitesi), immünojenisite ve etkinlik çalışmaları gibi 42 başlık ayrı ayrı çalışmaya tabi tutulur ve değerlendirilir.

Aşı Klinik Çalışmaları

Aşı klinik çalışmaları da diğer ilaçlarda olduğu gibi Faz 1, Faz 2, Faz 3 ve Faz 4 çalışmalarından oluşur. Faz 3 çalışma sonucu olumlu olduğunda aşı için TİTCK'na ruhsat başvurusu yapılabilir. Faz 1 çalışmaya başlamadan önce, gönüllülerin güvenliği açısından kısıtlı sayıda (birkaç kişi) sağlıklı gönüllüye, aşının normal dozunun çok altındaki bir dozu da denenebilmektedir. Buna mikrodoz çalışması ya da Faz 0 adı verilmekte-

1. Kalite Dosyası
2. Prelinik Çalışmalar
 - 2.1. Toksikite Çalışmaları
 - 2.1.1. Tek Doz Toksikite Çalışmaları
 - 2.1.2. Tekrarlı Doz Toksikite Çalışmaları
 - 2.1.3. Üreme ve Gelişimsel Toksikite Çalışmaları
 - 2.1.4. Genotoksikite ve Karsinojenisite Çalışmaları
- 2.2. Farmakodinamik Çalışmalar

- 2.2.1. İmmünojenisite Çalışmaları (Primer)
- 2.2.2. Güvenlilik Farmakolojisi (Sekonder)
- 2.3. Farmakokinetik Çalışmalar
- 2.4. Lokal Tolerans
- 2.5. Ek Çalışmalar: Adjuvan, eksipyanlar, koruyucu kullanılıyorsa bunlara özgü testlerin sonuçlarından oluşmaktadır.

dir. Bazı kaynaklarda preklinik deney hayvanı çalışmaları için yanlışlıkla Faz 0 çalışması ifadesinin kullanıldığı görülmektedir. Faz 0 çalışmalarının bu tür çalışmalarla bir ilgisi yoktur. Nitekim Faz 0 çalışması yapabilmek için Sağlık Bakanlığının izni ile kurulan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay almak, etik kurulu onayından sonra Sağlık Bakanlığının (TİTCK) izin almak ve gönüllülere klinik araştırma sigortası yaptırmak gerekmektedir. Faz 0 çalışmaları deney hayvanları ile yapılıyor olsaydı Tarım ve Orman Bakanlığının izni ile kurulan Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulundan (HADYEK) onay almak gerekecekti.

Faz 1 Çalışmaları

Az sayıda (20-80 kişi) sağlıklı gönüllüde uygulanır; aşı farklı dozlarda uygulanır ve daha sonra antikor yanıtına bakılır. Bu fazda doğru aşı dozunun belirlenmesinin yanında aynı zamanda aşının insanlardaki güvenliliği de araştırılmaktadır. Faz I başarıyla tamamlanırsa faz II çalışmalarına geçilir (8).

Faz 1 aşı çalışmasının gerçekleştirilmesi:

- Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay ve TİTCK'dan izin alındıktan sonra dahil etme kriterlerine göre 60 sağlıklı erkek/kadın gönüllü çalışmaya dahil edilir. Gönüllülerden 40'ı 18-55 yaş aralığında, 20'si ise 56-70 yaş aralığında olacak şekilde gruplara ayrılır. Tüm gönüllüler için çalışmanın destekleyicisi tarafından klinik araştırma sigortası yaptırılması zorunludur.
- Gönüllülerin çalışmaya dahil edilme kriterleri son derecede sıkı olduğu için homojen bir gönüllü popülasyonu çalışmaya dahil edilmiş olmaktadır. Bu nedenle çalışma gruplarındaki gönüllü sayıları (sample size) Tip II istatistik hatasına karşı korunaklı kabul edilir.
- Çalışma randomize, çift kör, ulusal, tek merkezli, plasebo kontrollü bir çalışma desenine sahip olacak şekilde düzenlenir ve yaklaşık bir yıl sürecek şekilde planlanır.
- Çalışmanın yapılacağı Faz 1 klinik araştırma merkezi, çalışmaya başlamadan önce Sağlık Bakanlığı müfettişlerince denetlenir ve onay alındıktan sonra bu merkezde Faz 1 çalışması yürütülebilir.
- Gönüllü tarafından "gönüllü olur formu"nun imzalanması ile Faz 1 çalışması başlar.



- Herhangi bir beklenmeyen duruma karşı çalışmaya bütün gönüllüler üzerinde aynı anda başlamaz. Öncelikle çalışmaya iki farklı doz için birer kişi ile başlanır (örneğin birinci kişiye 3µg ve ikinci kişiye 6µg dozda aşı adayı kas içi yolla uygulanır. Bir hafta süreyle bu iki kişi izlenir ve gönüllülerle ilgili güvenlilik verileri toplanır. Veri izleme komitesi bu verileri inceler; onay verirse Faz 1 çalışmaya devam edilir, aksi takdirde çalışma tamamen sonlandırılır.
- Veri izleme komitesi çalışmanın devamına onay verirse kalan diğer gönüllüler üzerinde de çalışmaya başlanır ve herhangi bir aksilik olmadıkça çalışmaya devam edilir.
- 18-55 yaş arasındaki gönüllüler 3µg doz için 15 kişi, 6µg doz için 15 kişi ve plasebo için 10 kişi olacak şekilde üç bağımsız gruba ayrılır ve aşı adayı uygulaması yapılır. 56-70 yaş aralığındaki gönüllüler ise 10'ar kişiden oluşacak iki bağımsız gruba ayrılır ve 10 kişiye 3µg, diğer 10 kişiye ise 6µg aşı adayı uygulanır.
- Aşının ilk uygulandığı gün 0. (sıfırıncı) gün olarak kabul edilir. Çalışmanın 21. gününde gönüllülere ikinci kez uygulama yapılır. Böylece hem aşı hem plasebo uygulaması toplamda iki kez yapılmış olur.
- İkinci uygulamadan itibaren gönüllüler aşının etkililiği ve güvenliliği açısından bir yıl (365 gün) süre ile takip edilir.
- Veri izleme komitesi, Faz 1 çalışmasının başlatılmasından sonlandırılmasına kadar tüm süreci takip eder; gönüllülerin güvenliğinin tehlikede olduğu yönünde bir kanaat oluşursa çalışmayı hemen sonlandırır.
- Aşı adayının ikinci uygulamasından 365 gün sonra tüm gönüllülere son bir fizik muayene yapılır; alınan kan örneğinden biyokimya ve hematoloji tetkikleri, idrar örneğinden ise idrar muayenesi yapılır.
- Veri izleme komitesi fizik muayene, kan ve idrar tetkiki verilerini değerlendirerek bir sonuç raporu hazırlar; böylece Faz 1 çalışma sonlandırılmış olur.

- Faz 1 çalışma sonucu etkililik ve güvenlilik yönünden uygun bulunursa Faz 2 çalışmaya geçilebilir.

Faz 2 Çalışmaları

Bu aşamada çalışmaya aşının etkisinin araştırıldığı hastalığa sahip 100-300 kadar gönüllü dahil edilir. Gönüllüler yan etkiler açısından yakından izlenir. Aşının bağışıklık yanıtı oluşturma düzeyi ve güvenliliği konusunda daha fazla veri elde edilir. Faz II çalışma başarıyla tamamlanırsa ise faz III çalışmalarına geçilir (8).

- Faz 2 çalışmalar için Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay ve TİTCK'dan izin almak şarttır (Faz 1 için alınmış onay ve izin Faz 2 çalışmalar için geçerli değildir). Tüm gönüllüler için çalışmanın destekleyicisi tarafından klinik araştırma sigortası yaptırılması zorunludur.
- Faz 2 çalışma için 18-55 yaş aralığında ve dahil etme kriterlerine uygun 200 sağlıklı erkek/kadın gönüllü çalışmaya dahil edilir.
- Faz 2 çalışmanın deseni çift kör, çift doz, paralel, randomize tasarım olarak düzenlenir. 200 gönüllü iki bağımsız çalışma grubuna ayrılır: 100 gönüllüye 3µg, diğer 100 gönüllüye ise 6µg dozda aşı adayı kas içi yoldan uygulanır.
- Tüm gönüllülere ilk aşı uygulamasının yapıldığı gün 0. (sıfırıncı) gün olarak kabul edilir ve çalışmanın 28. gününde ikinci doz uygulaması yapılır. Tüm çalışma 8 ay sürecek şekilde planlanır.
- İlk aşı uygulamasından 60 dakika önce tüm gönüllüler advers (ters) olay yönünden sorgulanır. İlk aşı uygulamasından itibaren 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14, 21, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 42. günlerde ve ayrıca 2, 4 ve 6. aylarda advers etki sorgulaması yapılır.
- İmmünojenisite açısından değerlendirilmek amacıyla ilk aşı uygulamasından 60 dakika önce gönüllülerden kan örneği alınır. İlk aşı uygulamasından sonraki 7, 14, 21, 28, 35 ve 42. günlerde, ayrıca 2, 4 ve 6. aylarda tekrar kan örneği alınır.
- Kan örnekleri üzerinde "enzime bağlı immünozorban yöntem (ELISA) ve nötralizan yöntem ile sitokin analizi gerçekleştirilir.
- Elde edilen verilere bakılarak Faz 3 çalışmada uygulanacak aşı dozu şimdiden gözden geçirilir ve gerekirse yeniden belirlenir.

- Çalışma sonlandırılır; çalışma sonuçlarına göre etkililik ve güvenlilik yönünden aşı adayları değerlendirilir. Buna göre aşı adayından istenen etkililik ve güvenlilik sonuçları elde edilememiş ise çalışma burada sonlandırılır. Aşı adayları etkili ve güvenli bulunmuş ise bundan sonra Faz 3 çalışmaya geçilebilir.

Faz 3 Çalışmaları

Bu aşamada genel itibarıyla 1.000-5.000 kadar gönüllü yer alır, ancak aşı çalışmalarında daha fazla gönüllü sayısına çıkılmaktadır. Faz III aşamasında çalışmaya dahil edilen gönüllüler iki çalışma grubuna ayrılır: Bir grup gönüllüye aşı verilirken (aşı grubu) diğer grup gönüllüye (kontrol grubu) içeriğinde aşı bulunmayan çözeltili (plasebo) zerk edilir. Bu gruplardaki gönüllüler kendilerine aşı mı yoksa plasebo mu uygulandığını bilmezler, yani gönüllülere körleme yapılır. Böylece bias (taraf tutma, yanlılık) oluşması önlenmeye çalışılır. Plasebonun kullanılması, aşından ileri gelen etki ile plasebo etkisinin karşılaştırılabilmesini sağlar. Böylece aşından kaynaklanan etkinin plasebo etkisi ile benzer mi olduğu yoksa aşı adayının etkisinin plasebo etkisinden anlamlı seviyede daha fazla mı olduğu ortaya konulabilir. Aşı ve plasebo verilen gruplardan elde edilen veriler, aşının etkisi ve gönüllüler üzerindeki güvenliliği açısından karşılaştırılır. Sonuç olarak aşı adayının etkisi ve güvenliliği hakkında karar verilir ve bu karar olumlu ise aşı için TİTCK'ya ruhsatlandırma amacıyla başvurulur.

Faz 3 aşı çalışmasının gerçekleştirilmesi:

- Faz 3 çalışmaları için de Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay, TİTCK'dan izin alınması şarttır (Faz 2 için alınmış onay ve izin Faz 3 çalışmaları için geçerli değildir). Tüm gönüllüler için çalışmanın destekleyicisi tarafından yine klinik araştırma sigortası yaptırılması zorunludur.
- Faz 3 çalışma için 18-55 (yaşın üst sınırı daha da arttırılabilir) yaş aralığında ve dahil etme kriterlerine uygun 14.000 sağlıklı erkek/kadın gönüllü çalışmaya dahil edilecektir. Gönüllüler içerisinde seropozitif veya PCR testi pozitif olanlar, IgG veya IgM pozitif olanlar çalışmadan çıkarılacaktır. Çalışma sırasında ayrılmak isteyen gönüllüler, alerjik belirtiler gösterenler, vs. çalışmadan çıkarılacaktır. Böylece geriye istatistiksel olarak yeterli bir gönüllü örneklem

sayısının kalması sağlanacaktır.

- Faz 3 çalışmanın deseni çift kör, çift doz, paralel, plasebo kontrollü, randomize tasarım olarak düzenlenir.
- Çalışma 12 ay (+30 gün) olarak planlanır. Aşı adayının farklı dozları ve plasebo için bağımsız çalışma grupları oluşturulur.
- Çalışma sonunda elde edilen verilere göre aşı etkili ve güvenilir bulunmuş ise ruhsat alınması amacıyla TİTCK'ya başvuru yapılabilir.

Ruhsat Başvurusu ve Ruhsatlandırma Süreci

Ruhsat almak amacıyla TİTCK'ya başvuruda bulunabilmek için aşı adayına ait preklinik ve klinik araştırma süreçlerinin başarılı bir şekilde sonuçlandırılması ve bunun dosya halinde belgelendirilmesi gerekir. TİTCK'daki İlaç Ruhsatlandırma Dairesi, ilgili bilim adamlarından oluşan ve kararlarında bağımsız olan Ruhsat Komisyonu ile birlikte çalışarak aşı adayının ruhsat süreçlerini yürütür ve ruhsat verilmesi ya da verilmemesi hususunu karara bağlar.

Otorite, pandemi gibi acil gereklilikler olduğunda işlemleri hızlandırarak aşılar için bilimsel değerlendirmelere dayanmak şartıyla "Acil Kullanım Onayı" da verebilir (12). Nitekim Coronavac 600 SU/0.5 ml IM Enjeksiyon Süspansiyon İçeren Flakon ve "Sputnik V" olarak bilinen "Gam-COVID-Vac Kombine Vektör Aşı" bu kapsamda değerlendirilmiştir. Acil kullanım onayı için TİTCK'nın yayımlanmış olduğu "Acil Kullanım Onayı Başvurusu ve Değerlendirmesi Hakkında Kılavuz" esas alınır (13). Acil kullanım onayı başvurusu sadece ön değerlendirme uygun bulunan aşılar için yapılır. Buna göre Kurum (TİTCK), acil kullanım onayı başvurularını, bağımsız uzmanlardan oluşan komisyonlar aracılığı ile aşağıdaki kriterlere göre değerlendirir:

- Aşının yarar/risk dengesinin pozitif olması,
- Kapsamlı klinik verilerin başvuru sahibi tarafından daha sonra sağlanabilecek olması,
- Karşılanmamış tıbbi ihtiyacın giderilmesi,
- Ek veri gerektirmesine rağmen ilgili aşının klinik kullanımında bulunmasının halk sağlığına sağladığı faydanın, bulunmamasının oluşturacağı riske kıyasla daha fazla olması

Sonuç olarak aşı adayının acil kullanım onayı alıp almamasına karar verilir.

Faz 4 Çalışmaları

TİTCK tarafından ruhsatlandırılmış olan aşının toplumda uygulanmaya başlanması sonrasında aşıyla ilgili güvenlilik ve etkililik bilgileri ile uzun dönem etki sonuçları toplanmaya devam edilir (8). Aşının farmakoekonomik yönü de yine bu dönemde değerlendirilebilir. Aşı pazarından çekilene kadar bu faz devam eder (örneğin Aspirin yaklaşık 100 yıldır Faz 4 aşamasında halen takip edilmektedir).

Teşekkür: Bu makaleyi hazırlamamda aşı konusundaki tecrübelerini benimle paylaşarak verdiği destekten dolayı Prof. Dr. Aydın Erenmemişoğlu'na teşekkür ederim.

Kaynaklar

- 1) İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik (Resmî Gazete Tarihi: 13.04.2013 Resmî Gazete Sayısı: 28617).
- 2) Birinci Basamak Sağlık Çalışanları için Aşı Rehberi, Türk Tabipleri Birliği Yayınları, Ankara-2018.
- 3) <https://asi.saglik.gov.tr/genel-bilgiler/49-a%C5%9F%C4%B1-nedir,-nas%C4%B1-etki-eder.html> (Erişim Tarihi: 06.12.2021).
- 4) FDA (ABD İlaç ve Gıda Kurumu), Vaccines. (<https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/VaccineSafety/ucm096228.htm#nolink>) (Erişim Tarihi: 06.12.2021)
- 5) Hekimoğlu CH. Aşı Epidemiyolojisi: Gözlemsel Aşı Güvenliliği Çalışma Tasarımları, Türk Hij Den Biyol Derg, 2021; 78(2): 219 – 232.
- 6) <https://www.titck.gov.tr/faaliyetalanlari/ilac/ilac-ruhsatlandırma> (Erişim Tarihi: 06.12.2021).
- 7) Duman G, Tezer D, Yücel Ç. Türkiye'de ve Dünyada İlaç Araştırma ve Geliştirmesinin Önemi, Türkiye Klinikleri J Pharmacol-Special Topics 2017;5(2):57-63.
- 8) <https://covid19asi.saglik.gov.tr/TR-78025/asi-gelistirme-calismalari.html> (Erişim tarihi: 19.12.2021).
- 9) <https://www.titck.gov.tr/duyuru/covid-19-asi-gelistirme-calismasi-yurutulen-arastirma-gruplarinin-dikkatine-04092020215139> (Erişim Tarihi: 06.12.2021).
- 10) https://titck.gov.tr/storage/Archive/2020/announcement/ViralAAdaylarnnKlinikAratmalaraGeiininGerekliliklerTablosuRev01_a3a82610-7555-4fb5-8560-ffa0bcb4379.pdf (Erişim Tarihi: 06.12.2021).
- 11) [https://titck.gov.tr/storage/Archive/2021/content-File/Be%C5%9Fer%20A%C5%9F%C4%B1lar%C4%B1n%20Klinik%20D%C4%B1C5%9F%C4%B1%20De%C4%9Ferlendirmesine%20%C4%B0li%C5%9Fkin%20K%C4%B1lavuz%20\(KAD-KLVZ-21\)%20\(Rev.01\)_2fdc8f74-2887-4a54-b2e5-484a27670c3c.pdf](https://titck.gov.tr/storage/Archive/2021/content-File/Be%C5%9Fer%20A%C5%9F%C4%B1lar%C4%B1n%20Klinik%20D%C4%B1C5%9F%C4%B1%20De%C4%9Ferlendirmesine%20%C4%B0li%C5%9Fkin%20K%C4%B1lavuz%20(KAD-KLVZ-21)%20(Rev.01)_2fdc8f74-2887-4a54-b2e5-484a27670c3c.pdf)
- 12) <https://www.titck.gov.tr/haber/kamuoyunun-dikkatine-13012021185623> (erişim tarihi: 06.12.2021).
- 13) Acil Kullanım Onayı Başvurusu ve Değerlendirmesi Hakkında Kılavuz (<https://www.titck.gov.tr/mevzuat/acil-kullanim-onayina-iliskin-kilavuz-13012021210708>) (Erişim Tarihi: 21.12.2021).