

DSÖ ve COVID-19 aşuları

Prof. Dr. Hakan S. Orer



1986 yılında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesini bitirdi. 1989-1991 yıllarında Fransız Hükümeti bursuyla gittiği Paris Pitié-Salpêtrière Tıp Fakültesi INSERM U288 araştırma merkezinde doktora tezini tamamlayarak 1992 yılında Hacettepe Üniversitesinden Farmakoloji Bilim Doktoru oldu. 1993-1995 yıllarında doktora sonrası çalışmalarını ABD Michigan State Üniversitesinde tamamladı. 1995 yılında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalında çalışmaya başladı. 1997 yılında doçent, 2003 yılında profesör unvanını aldı. 2002-2003 yıllarında ABD, Michigan State Üniversitesinde misafir öğretim üyesi olarak görev yaptı. 2003-2012 arasında Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü olarak çalıştı. 2013 yılından bu yana Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalında çalışan Dr. Orer, UNESCO Uluslararası Biyoetik Komitesi (IBC) üyesi ve DSÖ COVID-19 Animal Experiments Expert Group gözlemci üyesi görevlerini de sürdürmektedir.

Pandemi gibi dünya ölçeğinde bir sağlık sorunu ile her ülkenin kendi kendine mücadele etmesinin yeterli olmayacağı ortada iken ülkeleri ortak hedefte birleştirmesi beklenen Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) müdahaleye geç kaldığı iddiaları salgının ilk yılından itibaren kamuoyunu meşgul etti. Oysa, Wuhan'da ilk vakanın bildirilmesinden bir ay sonra, 30 Ocak 2020'de, DSÖ enfeksiyon hastalıkları için en yüksek uyarı seviyesi olan "uluslararası kaygı verici acil halk sağlığı (public health emergency of international concern-PHEIC) uyarısı" yapmıştı (1). Ancak az sayıda ülke dışında bu çağırının gereklerini yerine getiren olmadı (2). Çağrıya en hızlı tepkiyi veren ülkelerin 2003 yılında patlak veren SARS salgınından en çok etkilenen uzak doğu ülkeleri olması belli ki "yaşayarak öğrenmenin" önemini de gösteriyor.

Bir Birleşmiş Milletler (BM) kuruluşu olan DSÖ, üye ülkelere neyi nasıl yapması konusunda tavsiyelerde bulunup destek olabilse de ülke politikalarına karışma yetkisine sahip değildir. 1948 yılında, İkinci Dünya Savaşı'nın hemen ertesinde, sağlığın temel bir insan hakkı olduğu ilkesinden yola çıkarak herkesin en yüksek kalitede sağlık standartlarına erişebilmesi amacıyla kurulan DSÖ, COVID-19 gibi global acil sorunlarla mücadele edebilmek için genel direktöre doğrudan bağlı ayrı bir "sağlık acil durumları hazırlık ve müdahale" (health emergencies preparedness and response) birimine sahiptir (3). Dünyanın

herhangi bir bölgesine müdahale için bir erken uyarı sistemi de içeren bu yapılanmada gerekli stratejinin oluşturulmasından müdahale planlarına ve ülkelerin hazırlık seviyelerinin güçlendirilmesine kadar küresel ölçekte bir planlama yapılmaktadır. Bu bağlamda, bulaşıcı hastalıklar özel bir öneme sahiptir. Ancak COVID-19, dünyanın bir yüzyıldır karşılaştığı tüm diğer salgınlardan farklı olarak planlarda öngörülen müdahale şartlarının hızla yetersiz kaldığı bir seyir izledi (4). İlk başlarda gelişmiş sağlık sistemlerine sahip bazı ülkeler de dahil olmak üzere birçok ülkede hastane sayısı ve özellikle yoğun bakım kapasiteleri yetersiz kaldı. Aşı ve tedavi yöntemlerinin acilen geliştirilmesi amacıyla yeni ve yenilikçi yapılanmaların hayata geçirilmesi kaçınılmaz oldu. COVID-19 pandemi mertebesine ulaştığında, DSÖ girişimi ile Nisan 2020'de kurulan pandemiye karşı global araştırma girişimi farklı alanlardan ve ülkelere 3000'den fazla araştırmacıyı salgını bitirecek stratejileri tartışmak ve araştırma önceliklerini belirlemek için bir araya getirdi (5). Bu ölçekte bir iş birliği platformu daha önce görülmedik bir durum. Aslında pandemi bilimsel araştırma alanında dünya çapında bir yayın patlamasına ve ülkelerle firmalar arasında bir aşı/tedavi geliştirme yarışına sahne oldu. Özellikle gelişmiş ülkelerde, büyük miktarda kamu kaynağı bu amaçla ilaç sektörüne aktarıldı. Örneğin, Amerika Birleşik Devletleri'nde Başkan Trump yönetimi aşı keşfini, üretimini ve dağıtımını hızlandırmak için başlattığı "ışık hızı ope-

rasyonu (operation warp speed)" ile potansiyel aşı üreticisi altı firmaya ilk aşamada 10 milyar doları aşan bir fon aktardı (6). Özellikle gelişmiş ülkelerin ve kâr odaklı ilaç firmalarının ayrıştırıcı ve ben merkezli politikalarıyla birlikte düşünüldüğünde dünya genelinde bu ölçekte bir faaliyetin koordinasyonunun ne denli zor olacağı daha iyi anlaşılmaktadır. DSÖ ile Dünya Bankası, Uluslararası Para Fonu (IMF) ve Dünya Ticaret Örgütü (WTO) gibi uluslararası büyük mali kuruluşlar da bir araya gelerek düşük gelirli ülkelere aşı ve diğer tıbbi malzemelerin temini için kaynak yaratacak multilateral COVID-19 görev gücü (Multilateral Leaders Task Force on COVID-19) kurulmasına olanak sağladı (7). Bu bakımdan DSÖ'nün, farklı hedefleri ve talepleri olan "paydaşları" bir arada tutarak kapsayıcı bir politika yürütmeyi başardığı kabul edilebilir.

Pandeminin durdurulması için en önemli silah COVID-19 aşısının geliştirilmesi ve risk gruplarından başlayarak hızla en geniş nüfusa uygulanmasıdır. Daha aşı geliştirilme aşamasındayken, gelişmiş ülkelerle gelişmekte olan ülkeler arasında aşuya erişim bakımından eşitliklerin olacağı öngörüsüyle bir dizi girişim başlatıldı. Pandeminin ancak dünya çapında bir dayanışmayla sonlandırılacağı DSÖ Genel Direktörü Dr. Tedros A. Ghebreyesus'un "Herkes güvende olmadıkça kimse güvende olamaz." sözüyle bir kere daha vurgulansa da bunu tam anlamıyla gerçekleştirebilecek bir yapılanma kurulabilirdi söylenemez.



Yine de DSÖ bünyesinde kurulan “COVID-19 kaynaklarına erişimi hızlandırma girişimi” (Access to COVID Tools (ACT)-Accelerator) ve bunun bir uzantısı olarak CEPI (The Coalition for Epidemic Preparedness Innovations) ve Gavi (The Vaccine Alliance) ile ortak, adil ve hakkaniyetli olarak hızlı/güvenli aşı ve bilgi-teknoloji transferi sağlamayı hedefleyen COVAX, bu alanda önemli bir kazanım olmuştur (8, 9). CEPI ve Gavi, sivil toplum kuruluşlarıyla uluslararası örgütleri (DSÖ, UNICEF Dünya Bankası) bir araya getirerek düşük gelirli ülkelerde salgın hastalıkların önlenmesi ve aşılama kampanyaları yürütmeyi amaçlayan geniş katımlı bir iş modelidir (10). Temel yaklaşım, bir yandan düşük gelirli ülkelerin aşıya erişimini sağlarken diğer yandan aşı geliştirme ve üretimini ilaç firmaları için cazip hale getirerek yaygın ve sürdürülebilir bir aşı tedarik sistemi oluşturmaktır. Bu modelin COVID-19’a uyarlandığı COVAX’a bakılacak olursa sisteme üye gelişmiş ve gelişmekte olan 144 ülkenin alım garantisi vererek DSÖ onaylı aşıları düşük ve düşük-orta gelirli 92 ülkeye (low and lower-middle income-LMIC) uygun koşullarda sağlamayı hedeflediği görülmektedir (11). Bu tip birlikteliklerin cazibesi, biraz da hükümetleri üreticilerle bire bir ticari anlaşma yapma külfetinden kurtararak daha avantajlı koşullarla aşı tedarik edebilmelerinden kaynaklanmaktadır. Üye ülkelerin yanı sıra erken pazar taahhüdü

(advanced market commitment-AMC) programıyla COVAX üzerinden aşı bağışığı yapacağını bildiren (aralarında Türkiye ve ABD’nin de olduğu) bazı başka üye olmayan ülkeler de bulunmaktadır. Ancak COVAX, geçmiş 10 ayda imkânı olan ülkelere hibe edileceği açıklanan aşıların sadece yaklaşık %16’sini teslim edebildi (12). Halen dünya nüfusunun yarısından azı iki doz aşı almış durumda ve düşük gelirli ülkelerle zengin ülkeler arasında kolay kapatılmayacak bir uçurum var (Tablo 1). Eleştirilere rağmen COVAX aracılığıyla toplu aşı tedarikinin ülkelerin aşı üreticileriyle tek tek pazarlık yapmasına göre daha sürdürülebilir bir erişim sağladığı iddia ediliyor (13).

İçinde bulunduğumuz yüzyıl içinde karşılaşılan SARS, MERS ve Ebola gibi salgınlarda elde edilen bilgi birikimi, başta hastalığın görüldüğü coğrafyalar olmak üzere bu süreçte koordinasyonu sağlayan BM kuruluşlarına aşı geliştirme ve ardından sahaya aktarma için önemli bir avantaj sağladı. CEPI ve Gavi gibi yeni yapılanmalar da bu sürecin ürünleri arasında sayılabilir. DSÖ, özellikle düşük gelirli ülkelerde en büyük aşı sağlayıcısı olan UNICEF ile yetersiz sağlık sistemlerini destekleyen önemli bir paydaştır. COVID-19, en hızlı aşı geliştirilen salgın olarak tarihe geçti. Aşı keşfi için endüstriye yapılan doğru-destek dışında başta ABD ve AB

Yeni ilaç geliştirilmesi normal koşullarda 7-12 yıl gibi uzun süre alırken daha önce denenmemiş teknolojiler kullanan mRNA tabanlı aşıların acil kullanım onayı ile yaygın kullanıma girmesi 11 ay içinde başarılıydı. mRNA’nın bir tedavi ajanı olarak geliştirilmesi sürecinin de pandemiyle çakışması aşının hızlı geliştirilmesinde etkili oldu.



olmak üzere ulusal sağlık otoriteleri ve DSÖ süreçleri hızlandırmak adına ön sıralarda yer aldılar. Bu çerçevede, yukarıda sözü edilen COVID-19 hızlandırıcı (ACT-Accelerator) kapsamında kurulan uzman gruplar, yaptıkları haftalık toplantılarla araştırma sonuçlarının bilim camiasında hızla tartışılmasını sağlayarak ve gerektiğinde araştırma sürecini hızlandıracak materyal değişimi gibi çok önemli bir lojistik konuyu hızla çözümlyerek değerli bir katkı yapmaktadır. Bu faaliyetler prelinik araştırmalarda uygun deneysel modellerin belirlenmesi, klinik araştırma alanında ise yeni adaptif araştırma tasarımları ile sonuçlanmıştır (14, 15). Bu sayede faz 1-2 ve 3 klinik araştırmalarının birbiri üzerine biniştirilerek sürelerinin kısaltılmasıyla söz konusu ilaç-aşı araştırmalarının hızla ruhsat aşamasına geçebilmesi sağlandı. Dikkate değer bir diğer tasarım da değişik ülkelerde kullanılan farklı tedavi ajanlarının aynı klinik araştırma protokolü ile takip edilerek karşılaştırılabilir/birleştirilebilir veri elde edilmesine dayalı "dayanışma" (solidarity) klinik araştırmasının, farklı aşıların etkililiklerini değerlendirmek için uyarlanmasıdır (16). Bu tip "çok merkezli, çok aşılı, uyarlanmış, plasebo paylaşımlı, olay odaklı, bireysel randomize edilmiş" klinik araştırma tasarımlarıyla yeni COVID-19 aşılarının ne ölçüde etkili ve güvenli olduklarının değerlendirilmesi mümkün olacaktır. Protokolde aşı yapılan ücra bölgelerde araştırma yapabilmek için mobil araştırma merkezlerinin kurulması, ara değerlendirmelerle etkisiz olduğu anlaşılan aşıların araştırma dışına çıkarılması ve uzun takip süreleri

sayesinde aşının terapötik ve toksik etkilerinin değerlendirilmesi gibi yenilikçi özellikler bulunmaktadır.

Yeni ilaç geliştirilmesi normal koşullarda 7-12 yıl gibi uzun süre alırken daha önce denenmemiş teknolojiler kullanan mRNA tabanlı aşıların acil kullanım onayı ile yaygın kullanıma girmesi 11 ay içinde başarılıydı. mRNA'nın bir tedavi ajanı olarak geliştirilmesi sürecinin de pandemiyle çakışması aşının hızlı geliştirilmesinde etkili oldu (17). Burada süreci hızlandıran faktörlerden birisi de keşfedilen yeni ilaç ve aşıların etkili ve güvenli olduklarını değerlendiren ulusal ruhsat otoritelerinin DSÖ platformları aracılığıyla veriye erişim ve yorumlama yeteneklerini artırmalarıdır. Yeni aşı ve tedavi yöntemlerinin DSÖ tarafından onaylanması da prelinik ve klinik araştırma verilerinin değerlendirmesi ile olur. Bu alanda da iş birliği yapılması önemlidir. DSÖ, ilaç piyasası gelişmemiş ülkelerde tüberküloz, sıtma ve HIV, AIDS gibi hastalıklarla mücadelede gereken ilaçları tedarik etmek için, aralarında

Tablo 1: Ülke gelir gruplarına göre iki doz aşılama oranları

Ülke grubu	2 doz aşılama Dünya nüfusu içindeki oranı (%)
Düşük gelirli	1
Düşük-orta gelirli	28
Yüksek-orta gelirli	48
Yüksek gelirli	23
Toplam (Dünya)*	39,8

*Toplam Dünya nüfusu içinde 2 doz aşılama oranı
Kaynak: ourworldindata.org [Erişim tarihi: 12/12/2021]

ABD, AB, Japonya ve G. Kore'nin de bulunduğu ar-ge'ye dayalı ilaç endüstrisi gelişmiş ülkelerin oluşturduğu Uluslararası Harmonizasyon Konseyi (International Harmonization Council-ICH) üyesi ülke ruhsat otoritelerini "bağlayıcı-yetkili (stringent)" olarak tanımlamıştır (18). Bu sınıflandırma daha sonra daha da geliştirilerek başlıca ruhsat otoriteleri arasında bir olgunluk seviyesi oluşturulmuştur. Halen kullanılmakta olan COVID-19 aşılarının ruhsat aldığı ülkeler, aşının DSÖ tarafından onaylanıp onaylanmadığına göre bir kriter sistemine dahil edilmiştir (19). Kasım 2021 itibarıyla DSÖ tarafından onaylanan 8 aşıya ek olarak halen faz 3 sonuna gelmiş veya acil kullanım onayıyla bazı ülkelerde kullanımda olan karar ya da veri değerlendirme aşamasında 13 aşı daha bulunmaktadır (20, 21). DSÖ, pandeminin başlarında yayımladığı kılavuzda, COVID-19 aşısının etkili kabul edilebilmesi için aşılama oranının en az %50'sinde (güven aralığının alt ucu %30 olmak üzere) hastalığı önlemesi koşulunu şart koştu (22). Yeni varyantların ortaya çıkmasıyla aşı etkililiği de değişmektedir. Son olarak saplanan yüksek bulaştırıcılığa sahip omikron varyantının aşı etkililiğini azalttığı yönünde emareler vardır (23, 24).

Mutasyonlarla sürekli evrim geçiren bir virüs karşısında DSÖ'nün pandemiyle mücadelede etkisiz kaldığını öne sürerler, gerekçe olarak güçlü ülkeler ve siyasi kutuplaşmaların BM kuruluşları üzerinden güç gösterisi yapmasına işaret etmektedir (25). Aşının politik bir araç olarak kullanılmasını önlemek için patent haklarının serbest olmasına yö-



nelik küresel bir kampanya da yürütülüyor. UNESCO'nun biyoetik ve araştırma etiği uzmanlarından oluşan IBC ve COMEST komiteleri de yayımladıkları bildirimlerle aşının toplumsal bir ürün olduğu ve erişimin hak sayılması gerektiğini vurgulayarak patent kurallarının pandemi çerçevesinde askıya alınmasını önerdiler (26). Ancak, kanser tedavisi gibi başka alanlarda da kullanılabilecek yeni teknolojiler üzerindeki patent korumasının tamamen kaldırılması gerçekçi görünmemektedir. Bütün bunlara karşın DSÖ'nün de büyük katkılarıyla bilimsel alanda uyumlu bir iş birliği, katılım ve dayanışma ile sessiz ama etkili bir mücadeleye sürdürülmekte olduğu da görülmektedir.

Kaynaklar

- 1) COVID-19 Interactive Timeline. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/interactive-timeline>. (Erişim Tarihi: 03.12.2021)
- 2) Maxmen, A. (2021). Why Did the World's Pandemic Warning System Fail when COVID Hit? *Nature*, 589(7843), 499-500.
- 3) WHO-Organizational Structure. <https://www.who.int/about/structure> (Erişim Tarihi: 03.12.2021)
- 4) Coronavirus: The First Three Months as it Happened. (2020). *Nature*. <https://www.nature.com/articles/d41586-020-00154-w> (Erişim Tarihi: 03.12.2021)
- 5) COVID-19 Research and Innovation Achievements, April, 2021. <https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-research-and-innovation-achievements> (Erişim Tarihi: 03.12.2021)
- 6) <https://www.bloomberg.com/news/features/2020-10-29/inside-operation-warp-speeds-18-billion-sprint-for-a-vaccine> (Erişim Tarihi: 03.12.2021)
- 7) Multilateral Leaders Task Force on COVID-19. <https://www.covid19taskforce.com/en/programs/task-force-on-covid-19-vaccines> (Erişim Tarihi: 03.12.2021)
- 8) The Access to COVID-19 Tools, (ACT) Accelerator. <https://www.who.int/initiatives/act-accelerator> (Erişim Tarihi: 03.12.2021)
- 9) COVAX Working for Global Equitable Access to COVID-19 Vaccines. <https://www.who.int/initiatives/act-accelerator/covax> (Erişim Tarihi: 14.12.2021)
- 10) CEPI The COVAX Marketplace. <https://cepi.net/the-covax-marketplace/> (Erişim Tarihi: 14.12.2021)
- 11) Gavi COVAX Facility. <https://www.gavi.org/covax-facility> (Erişim Tarihi: 14.12.2021)
- 12) COVID-19 Vaccine Doses Donated to COVAX. <https://ourworldindata.org/grapher/covax-donations-per-dose-used?country=FRA~ESP~SWE~USA~CAN~NOR~NZL~GBR~PRT~CHE~DEU~DNK~ITA~BEL~European+Union~JPN~ARE~NLD~FIN~IRL~HKG> (Erişim Tarihi: 14.10.2021)
- 13) Berkley, S. (2021). COVAX: More than a Beautiful Idea. *Lancet*, 398(10298), 388.
- 14) Munoz-Fontela, C., Dowling, W. E., et al. (2020). Animal Models for COVID-19. *Nature*, 586 (7830), 509-515.
- 15) Krause, P., Fleming, T. R., Solidarity Vaccines Trial Expert, G. (2020). COVID-19 Vaccine Trials Should Seek Worthwhile Efficacy. *Lancet*, 396(10253), 741-743.
- 16) Solidarity Trial Vaccines <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-trial-of-covid-19-vaccines> (Erişim Tarihi: 14.12.2021)
- 17) Forni, G., Mantovani, A., Lincei, R. (2021). COVID-19 Vaccines: Where We Stand and Challenges Ahead. *Cell Death Differ*, 28(2), 626-639.
- 18) WHO-Listed Authority (WLA). <https://www.who.int/initiatives/who-listed-authority-reg-authorities> (Erişim Tarihi: 14.12.2021)
- 19) List of Vaccine Producing Countries with Functional NRAs. <https://www.who.int/initiatives/who-listed-authority-reg-authorities/list-of-vaccine-prod-countries> (Erişim Tarihi: 14.12.2021)
- 20) Status of COVID-19 Vaccines within WHO EUL/PQ Evaluation Process. https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/Status_COVID_VAX_20Oct2021.pdf (Erişim Tarihi: 03.12.2021)
- 21) The New York Times Vaccine Tracker <https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html> (Erişim Tarihi: 14.12.2021)
- 22) WHO Target Product Profiles for COVID-19 Vaccines. https://cdn.DSÖ.int/media/docs/default-source/blue-print/DSÖ-target-product-profiles-for-covid-19-vaccines.pdf?sfvrsn=1d5da7ca_5&download=true (Erişim Tarihi: 14.12.2021)
- 23) Callaway, E. (2021). Heavily Mutated Omicron Variant Puts Scientists on Alert. *Nature*, 600 (7887).
- 24) Winning, A., Roelf, W. Pfizer Shot Less Effective in South Africa after Omicron Emerges, Study Shows. <https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/pfizer-vaccine-protecting-against-hospitalisation-during-omicron-wave-study-2021-12-14/> (Erişim Tarihi: 14.12.2021)
- 25) Hernandez, J.C. Trump Slammed the W.H.O. Over Coronavirus. He's Not Alone. <https://www.nytimes.com/2020/04/08/world/asia/trump-who-coronavirus-china.html> (Erişim Tarihi: 14.12.2021)
- 26) UNESCO's Ethics Commissions' Call for Global Vaccines Equity and Solidarity: Joint Statement by the UNESCO International Bioethics Committee (IBC) and the UNESCO World Commission on the Ethics of Scientific Knowledge and Technology (COMEST) <https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000375608.locale=en> (Erişim Tarihi: 14.12.2021)