



Dünyada Faz 3 Çalışmaları Devam Eden COVID-19 Aşı Adaylarının Güncel Durumu

Current Status of COVID-19 Vaccine Candidates in Phase 3 Trials in the World

Leyla İpek RUDVAN AL¹([iD](#)), Serhat ÜNAL¹([iD](#))

¹ Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Makale atfı: Rudvan Al İ, Ünal S. Dünyada faz 3 çalışmaları devam eden COVID-19 aşı adaylarının güncel durumu. FLORA 2020;25(4):474-9.

ÖZ

Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkan ve etkeni net olarak belirlenemeyen pnömoni vakaları ile başlayan araştırmalar yeni tip bir koronavirüsün varlığını ortaya koymuştur. Etken SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2), virüsün neden olduğu hastalık tablosuna ise COVID-19 (coronavirus disease-2019) adı verilmiştir. Tüm dünyada giderek artan vaka sayıları ve hastalığa bağlı artan ölüm oranları çok sayıda aşı çalışmasının da eş zamanlı olarak başlamasına sebep olmuştur. Dünya Sağlık Örgütü'nün 22 Aralık 2020 verilerine göre tüm dünyada hâlihazırda devam eden COVID-19 aşı çalışması sayısı 233 olup, klinik çalışmalar aşamasına geçmiş olan çalışma sayısı ise 61'dir. Bu çalışmaların 15'i ise Faz 3 aşamasında bulunmaktadır. Ülkemizde Dünya Sağlık Örgütü kayıtlarına göre devam eden 12 COVID-19 aşı çalışması bulunmaktadır ve bu aşaların tümü prelinik safhadadır. Bu derleme yazıda COVID-19 aşı çalışmaları içerisinde Faz 3 evresi devam eden 15 aşı adayı çalışma tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19; SARS-CoV-2; Aşı çalışmaları; Faz 3

ABSTRACT

Current Status of COVID-19 Vaccine Candidates in Phase 3 Trials in the World

Leyla İpek RUDVAN AL¹, Serhat ÜNAL¹

¹ Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, Hacettepe University, Ankara, Turkey

Research started with the pneumonia cases that emerged in Wuhan, China in December 2019 and whose cause could not be determined clearly, revealed the existence of a new type of coronavirus. The infectious agent was named SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2), and the disease setting caused by the virus was entitled COVID-19 (coronavirus disease-2019). The increasing number of cases and mortality rates due to the disease worldwide has caused a large number of vaccine research studies to be initiated simultaneously. According to the World Health Organization (WHO) December 22nd 2020 data, the number of Covid-19 vaccine research studies currently ongoing all over the world is 233 and the number of studies that have passed the clinical trials stage is 61. 15 of these studies are at Phase 3 stage. There are 12 ongoing COVID-19 vaccine studies in our country and all of them are in the preclinical stage. In this review article, 15 vaccine candidate studies whose Phase 3 stage continues, were discussed among the COVID-19 vaccine research studies.

Key Words: COVID-19; SARS-CoV-2; Vaccine studies; Phase 3

Geliş Tarihi/Received: 03/12/2020 - Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 17/12/2020

©Telif Haklı 2020 Flora. Makale metnine www.floradergisi.org web adresinden ulaşılabilir.

Çevrimiçi Yayın Tarihi: 31.12.2020

GİRİŞ

Koronavirüsler, Nidovirales sınıfındaki Coronaviridae ailesinin Coronavirinae alt ailesinde yer alan tek zincirli, pozitif polariteli, zarflı RNA virüsleridir ve alfa-beta-delta-gama olmak üzere 4 alt gruba ayrılırlar. Bunlar içerisinde alfa ve beta alt grupları daha çok memelileri infekte ederken delta ve gama alt grupları ise daha çok kuş-balıkleri infekte ederler. Koronavirüs alt tipleri insanlarda genellikle hafif üst solunum yolu infeksiyonu etkeni (e HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43 ve HCoV-HKU1 alt tipleri) olup nadir olarak da daha ağır solunum sistemi hastalıklarına neden olabilmektedirler. 2003 yılında ağır akut solunum sendromu [Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)] ve 2012 yılında Orta Doğu solunum sendromu [Middle East Respiratory Syndrome (MERS)] olarak tanımlanmış ciddi klinik tablolarından da sorumlu oldukları gösterilmiştir^[1-3]. Aralık 2019'da ilk olarak Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkan, Ocak 2020'de Wuhan kenti dışında da görülen ve etkeni tam olarak ortaya konamayan pnömoni vakaları ile başlayan araştırmalar sonucunda 7 Ocak 2020 tarihinde etkenin yeni tip bir koronavirüs olduğu ortaya konmuştur^[4]. Bu virüs Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 2019-nCoV (2019-novel coronavirus), Uluslararası Virüs Taksonomi Komitesi tarafından ise SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2) olarak adlandırılmış, virüsün neden olduğu hastalığa ise COVID-19 (coronavirus disease-2019) adı verilmiştir^[5,6]. Bu yeni tip koronavirüs ile ilgili olarak başlangıçta hayvan-hayvan bulaşı olduğu düşünülse de sonrasında hayvan-insan ve insan-insan bulaşları olduğu gösterilmiştir ve insan-insan bulaşı en temel sorun haline gelmiştir. Hastalık tipik olarak solunum sistemi semptomları ile seyretmektedir ancak sebep olduğu endotel hasarı ile multisistemik olarak da ilerleyebilmektedir. Kardiyovasküler sistem tutulumu sıklıkla koroner arter hastalığı şeklinde prezente olurken tromboemboli veya kanama gibi komplikasyonlar da ortaya çıkabilmektedir^[7-9]. Yapılan çalışma sayısı arttıkça konjonktivit başta olmak üzere göz tutulumu ile gidebileceği ve nörolojik semptomlara da sebep olabileceği gösterilmiştir^[10,11].

DSÖ 11 Mart 2020 tarihinde COVID-19'u küresel pandemi olarak ilan etmiştir. 27 Ara-

lık 2020 tarihi itibarıyla tüm dünyadaki toplam COVID-19 vaka sayısı 79.232.555'e, ölüm sayısı ise 1.754.493'e ulaşmıştır^[12]. Türkiye'de ilk COVID-19 vakası 10 Mart 2020 tarihinde görülmüş; bu hastalığa bağlı ilk ölüm ise 17 Mart 2020 tarihinde bildirilmiştir^[13]. Ülkemizde olduğu gibi tüm dünyada da ciddi hastalık tablosu ile seyreden COVID-19 vaka sayısının ve hastalığa bağlı ölümlerin gün geçtikçe artması nedeniyle aşı çalışmaları daha da büyük önem kazanmaktadır.

DSÖ 22 Aralık 2020 tarihinde tüm dünyada devam eden COVID-19 aşı çalışmalarının güncel halini yayımladı^[14]. Buna göre DSÖ tarafından kayıt altına alınmış olan, takip edilen ve insanlar tarafından erişime açık olan 233 çalışmanın 172'si prelinik aşamadayken kalan 61 çalışma klinik değerlendirme sürecindedir. DSÖ kayıtlarına göre ülkemizde devam eden COVID-19 aşı çalışması sayısı 12'dir ve tamamı prelinik aşamadadır. Bu çalışmalar ve kullandıkları teknolojiler şunlardır;

- Ege Üniversitesi-DNA Aşısı
- Koçak Farma İlaç ve Kimya San. AŞ.-İnaktive Aşı
- Selçuk Üniversitesi-İnaktive Aşı
- Erciyes Üniversitesi-Adeno5 tabanlı aşı-İnaktive Aşı
- Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi-Kodon deoptimize canlı attenuue aşı
- Ankara Üniversitesi-Adenovirus vektör aşısı
- İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi-Rekombinant S protein bazlı aşı
- Boğaziçi Üniversitesi-Peptid+novel adjuvant aşı
- Selçuk Üniversitesi-mRNA bazlı aşı
- Bezmialem Vakıf Üniversitesi-Virus like particle (VLP) aşı
- Ortadoğu Teknik Üniversitesi-Virus like particle (VLP) aşı

Aşı geliştirme çalışmalarının prelinik evresi araştırma ve geliştirme çalışmalarını içeren laboratuvar ve hayvan deneyleri süreçlerini kapsar. Bu aşamalar başarı ile geçildikten sonra insan çalışmaları ile devam eden klinik aşamaya geçilir. Klinik değerlendirme aşaması ise 4 farklı evrede

devam eder. Bunlardan ilki yani Faz 1 çalışmaları araştırılan ürünün etkinliğinden ziyade güvenli doz aralığını ve yan etki profilini belirlemek için az sayıda (genellikle sağlıklı) gönüllüler ile yapılan çalışmalardır. Faz 2 çalışmalarda potansiyel tedavinin etkinlik ve güvenilirliğini belirlemek esas amaçtır; 100-300 kişinin katılımı ile gerçekleşir. Faz 3 çalışmaları genelde farklı merkez ve farklı ülkelerden birkaç yüz-birkaç bin kişinin katılımı ile gerçekleşen ve ürünün etkili/güvenli olduğu gösterildiği takdirde sonrasında ruhsatlandırma için başvurulabilen aşamadır. Faz 4 aşaması ise postmarketing safhasıdır ve toplumda etkinlik ile yaygın kullanımla ilişkili yan etkiler hakkında bilgi toplamayı amaçlar. Aşı çalışmaları genellikle sağlıklı katılımcılar ile yapılır ancak bazı durumlarda ileri yaş, hipertansiyon, diyabetes mellitus gibi risk gruplarında da yürütülebilir. Çalışmalara katılan tüm gönüllülere etki/yan etki konusunda ayrıntılı bilgi verilip bilgilendirilmiş onam belgesi alınır. Çalışmaların standartlara uygun bir şekilde devam etmesi çok önemlidir^[15].

Dünyada Faz 3 Çalışmaları Devam Eden COVID-19 Aşı Adayları

COVID-19 aşı adaylarında farklı teknolojiler denenmektedir^[16]. Bu teknolojiler;

-Komple viron aşıları (canlı attenuue/zayıflatılmış)

-Nükleik asit bazlı aşılar (DNA/RNA)

-Viral vektör aşıları (adenovirus/kızamık virusu kullanılır.)

-Protein bazlı aşılar olarak tanımlanabilir.

Dünyada Faz 3 aşaması ile devam eden 13 COVID-19 aşı adayı çalışması vardır:

1. Sinovac
2. Wuhan Institute of Biological Products/Sinopharm
3. Beijing Institute of Biological Products/Sinopharm
4. Bharat Biotech
5. Oxford University/AstraZeneca
6. BioNTech/Fosun Pharma/Pfizer
7. CanSino Biological Inc./Beijing Institute of Biotechnology

8. Gamaleya Research Institute

9. Janssen Pharmaceutical Companies

10. Novavax

11. Moderna/NIAID

12. Anhui Zhifei ongcom Biopharmaceutical/Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences

13. Medicago Inc.

14. CureVac AG

15. Inovio Pharmaceuticals-International Vaccine Institute

Sinovac, Wuhan Institute of Biological Products/Sinopharm ve Beijing Institute of Biological Products/Sinopharm inaktif virüs aşısıdır.

Sinovac intramuskuler (im) olarak 14 gün ara ile 2 doz şeklinde yapılmaktadır. Katılımcılar 18-59 yaş aşı grubu/> 60 yaş aşı grubu/18-59 yaş plasebo grubu/> 60 yaş plasebo grubu olmak üzere 4 gruba ayrılırlar. Katılımcılarda 2 doz aşından sonraki COVID-19 vaka insidansı ile her aşı dozundan sonra 7. güne kadar olan yan etkiler değerlendirilmektedir. Evre 2 sonuçlarına göre aşılardan 14 gün sonra nötralizan antikorlar indüklenmektedir. Eylül 2020 tarihinde ülkemizde de onay almış olan aşısıdır. 21 Temmuz 2020 tarihinde 13.060 katılımcı ile başlayan Faz 3 çalışmalarının Ekim 2021'de tamamlanacağı öngörülmektedir^[17,18].

Wuhan Institute of Biological Products/Sinopharm'a ait aşı 21 gün ara ile im olarak uygulanır. 6000 katılımcı ile 10 Eylül 2020'de başlayan Faz 3 çalışmalarının 1 Eylül 2021'de bitmesi planlanmaktadır^[19].

Beijing Institute of Biological Products/Sinopharm aşısı ile ilgili bilgimiz oldukça sınırlıdır; im olarak 21 gün ara ile 2 doz şeklinde yapılmaktadır. 2 doz aşından 14 gün sonra ortaya çıkan COVID-19 insidansı ve anti-SARS-CoV-2 nötralizan antikor düzeyleri değerlendirilmektedir. 3000 katılımcı ile 16 Eylül 2020'de başlayan Faz 3 çalışmalarının 1 Aralık 2020'de bitmesi planlanmaktadır.

Bharat Biotech aday aşısı Whole-Virion inaktive aşı olup im olarak 28 gün ara ile 2 doz şeklinde yapılmaktadır. 11 Kasım 2020 tarihinde

25.800 katılımcı ile başlatılan Faz 3 çalışmasının 1 yıl sürmesi planlanmaktadır. Katılımcılar aşı ve plasebo olmak üzere 2 gruba ayrıldıktan sonra aşının semptomatik COVID-19 enfeksiyonu üzerine etkisi ve SARS-CoV-2 nötralizan antikor ile SARS-CoV-2 S1 protein-spesifik bağlayıcı antikor düzeyi değerlendirilmektedir^[20].

Oxford University/Astra Zeneca aday aşısı (AZD1222) SARS-CoV-2 aşısı için en uygun teknoloji olarak seçilmiştir. Adenovirüs aşısı vektörü kullanılmaktadır. Katılımcılar COVID-19 aşısı yapılan grup ve MenACWY aşısı yapılan grup olmak üzere 2'ye ayrılmaktadır. Katılımcılar 2 doz aşı yapıldıktan sonra 28, 90, 182 ve 364. günlerde kontrole çağırılıp SARS-CoV-2 antikor düzeyleri bakılmaktadır. Tek dozla güçlü bir immün yanıt oluşturmaktadır ve iyi tolere edilmektedir^[21,22].

BionTech/Fosun/Pfizer aday aşısı im olarak 28 gün ara ile yapılmaktadır. 3 LNP-mRNAs aşısıdır. Faz 1-2 çalışmalarında SARS-CoV-2'ye karşı antikor oluşumu ve virüse yanıt veren T hücreleri üretilmesini sağladığı bildirilmiştir. 43.998 katılımcı ile 29 Nisan 2020'de başlayan Faz 3 çalışmalarının 29 Ocak 2023 tarihinde tamamlanması planlanmaktadır^[23].

CanSino Bio. Inc. aday aşısı Adenovirus Tip 5 vektör aşısı, tek doz im olarak uygulanmaktadır. Mayıs ayında, Faz 1 güvenlik denemesinden umut verici sonuçlar yayınlanmıştır. Temmuz ayında Faz 2 denemelerinde aşının güçlü bir bağışıklık tepkisi gösterdiği bildirilmiştir. 500 katılımcı ile 11 Eylül 2020 tarihinde başlayan Faz 3 çalışmalarının 31 Temmuz 2021 tarihinde tamamlanması planlanmaktadır. Şu anda devam eden Faz 3 çalışmasına 20 bin kişi aşı ve 20 bin kişi de plasebo grubunda olmak üzere 40 bin kişinin katılımı hedeflenmektedir. Çalışma Pakistan'da sürdürülmektedir^[24-26].

Gamaleya Research Institute aday aşısı (Sputnik 5) Adenovirus vektör bazlı, 21 gün ara ile 2 doz şeklinde im olarak uygulanmaktadır. 10 Ağustos 2020 tarihinde Faz 1 ve Faz 2 çalışmaları 76 kişinin katılımı ile tamamlanmıştır. 40.000 katılımcı ile 7 Eylül 2020 tarihinde başlayan Faz 3 çalışmalarının 1 Mayıs 2021'de tamamlanması planlanmaktadır ancak aday aşısı 11 Ağustos 2020'de henüz Faz 3 çalışmaları tamamlanmadan Rusya Sağlık Bakanlığı tarafından tescil edilmiştir.

Etik sınırların ihlal edilmesi ve gelişebilecek yan etkilerin öngörülememesi sebebiyle eleştiri toplanmaktadır^[27,28].

Janssen Pharmaceutical Companies aday aşısı Adenovirus tip 26 vektör aşısı, im olarak tek doz yapılmaktadır. Katılımcılar aşı ve plasebo grubu olarak 2'ye ayrılmaktadır. Çalışmanın başında seronegatif olan; 2. aşılardan en az 14 gün sonra ve çalışmanın sonuna kadar moleküler olarak tanı konan orta-şiddetli COVID-19 vakalarının sayısı değerlendirilmektedir. Faz 1 ve Faz 2 çalışmalarının sonucunda tek doz aşının etkin olduğu gösterilmiştir^[29]. 500 katılımcı ile 11 Eylül 2020 tarihinde başlayan Faz 3 çalışmalarının 31 Temmuz 2021'de tamamlanması planlanmaktadır.

Novavax aday aşısı rekombinant SARS-CoV-2 glikoprotein nanopartikül aşısı, Matrix M adjuvan aşısı olup 21 gün ara ile im olarak 2 doz yapılmaktadır. Aşı ve plasebo grupları oluşturulduktan sonra çalışmanın 28. gününden sonuna kadar PCR ile tanı konan hafif-orta-şiddetli COVID-19 vakalarının sayısı, IgG-Ig A düzeyleri ve nötralizan antikor aktivitesi çalışılmaktadır. 30.000 katılımcı ile Kasım 2020'de başlayan Faz 3 çalışmalarının 30 Aralık 2022'de tamamlanması planlanmaktadır^[30].

Moderna/NIAID aday aşısı mRNA aşısı olup 28 gün ara ile im olarak 2 doz şeklinde yapılmaktadır. Aşı ve plasebo gruplarında 2. doz aşından 14 gün sonra-2 yıl sonra ilk kez tanı alan COVID-19 vakalarının sayısı, yan etki ortaya çıkan katılımcıların sayısı, SARS-CoV-2 spesifik nötralizan antikor düzeyi ve S Protein-spesifik binding antikor düzeyleri çalışılmaktadır. Faz 1 verilerine göre yan etki gelişmeden antikor oluşması sağlanmış olup Faz 2 çalışmaları sonrası 30.000 katılımcı ile 27 Temmuz 2020'de Faz 3 çalışmaları başlatılmıştır ve 27 Ekim 2022 tarihinde tamamlanacağı öngörülmektedir^[31,32].

Medicago Inc. aday aşısı bitki derive VLP aşısı olup Faz 3 çalışmaları 19 Kasım 2020 tarihinde başlamıştır. Aday aşısı 21 gün ara ile 2 doz şeklinde im olarak yapılmaktadır. Aşı ve plasebo grubunda nötralizan antikor düzeyi ile Th1 aracılı immün cevap değerlendirilerek etkinliği gösterilmiştir. 30.000 katılımcılı Faz 3 çalışmalarının Aralık 2021 tarihinde biteceği öngörülmektedir^[33].

Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical/Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences aday aşısının Faz 3 çalışmaları 22 Kasım 2020 tarihinde başlamış olup aşı 0-28-56 günlerde 3 doz şeklinde im olarak uygulanmaktadır. Aday aşı rekombinant protein (RBP-dimer) aşısıdır^[34]. Aşı ve plasebo grubu değerlendirmeleri nötralizan antikor düzeyi ve reseptör bağlanma domeni protein binding antikor (IgG) düzeyi bakılarak yapılmaktadır.

CureVac AG aday aşısı mRNA tabanlı aşı olup 28 gün ara ile im olarak yapılmaktadır. 14 Aralık 2020 tarihinde başlayan Faz 3 çalışmaları kapsamında aşı ve plasebo grup değerlendirmeleri nötralizan antikor, SARS-CoV-2 N (nükleokapsid) protein ve S (spike) protein antikorları bakılarak yapılmaktadır^[35].

Inovio Pharmaceuticals-International Vaccine Institute aday aşısı DNA tabanlı aşı olup intradermal olarak 28 gün ara ile yapılmaktadır. Antijen spesifik hücresel immün yanıt ve nötralizan antikor düzeyleri ile değerlendirilmekte olup henüz yayımlanmış yeterli Faz 3 datası bulunmamaktadır^[36].

SONUÇ

Tüm dünyada devam eden COVID-19 pandemisi ile hastalık tedavisinden ziyade hastalıktan korunmanın primer amaç olması gerektiği bir kez daha ortaya çıkmıştır. COVID-19 tedavisinin etkinliğinde medikal tedavi ile birlikte hastanın immün durumu, yaşı, mevcut ek hastalıkları gibi pek çok parametre rol oynamaktadır. Bu durum da tedavi sürecini güçleştirmektedir. Her 10 yılda bir yeni bir koronavirüs salgının ortaya çıktığı dikkate alınırsa aşılarnın üretimi, geliştirilmesi ve globalleşen dünyada tüm insanlara adil bir biçimde ulaştırılabilmesi çok önemlidir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol* 2020;92:418-23.
2. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun* 2020;102433.

3. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol* 2015;1282:1-23.
4. Şencan İ, Kuzi S. Global threat of COVID-19 and evacuation of the citizens of different countries. *Turk J Med Sci* 2020;50:534-43.
5. World Health Organization (WHO). Emergencies Diseases Novel Coronavirus. WHO. Accessed date: December 1 2020. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
6. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). Accessed date: December 1 2020. Available from: <https://talk.ictvonline.org/>
7. Goshua G, Pine AB, Meizlish ML, Chang CH, Zhang H, Bahel P, et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *Lancet Haematol* 2020;7(8):e575-e82.
8. Xie Y, You Q, Wu C, Cao S, Qu G, Yan X, et al. Impact of cardiovascular disease on clinical characteristics and outcomes of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Circ J* 2020;84(8):1277-83.
9. Al-Samkari H, Leaf RSK, Dzik WH, Carlson JCT, Fogerty EA, Waheed A, et al. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood* 2020;136(4):489-500.
10. Hu K, Patel J, Bhupendra C. Ophthalmic manifestations of coronavirus. In: *Stat Pearls. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing, 2020.*
11. Ferrarese C, Silani V, Priori A, Galimberti S, Agostoni E. An Italian multicenter retrospective-prospective observational study on neurological manifestations of COVID-19. *Neurol Sci* 2020;41(6):1355-9.
12. World Health Organization (WHO). Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. WHO. Accessed date: December 1 2020. Available from: <https://covid19.who.int/>
13. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. COVID-19 Bilgilendirme Sayfası. Accessed date: December 1 2020. Available from: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/covid19>.
14. World Health Organization (WHO). DRAFT landscape of COVID-19 candidate vaccines. Accessed date: December 2 2020. Available from: [file:///C:/Users/user/Downloads/novelcoronavirus-landscape-covid-19-\(4\) \(1\).pdf](file:///C:/Users/user/Downloads/novelcoronavirus-landscape-covid-19-(4) (1).pdf)
15. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). Accessed date: December 2 2020. Available from: <https://www.who.int/ictrp/glossary/en/#trialphase>.
16. Callaway E. The race for coronavirus vaccines: a graphical guide. *Nature* 2020;580(7805):576-7.
17. Sinovac. Accessed date: December 2 2020. Available from: http://www.sinovac.com/?Optionid=754&auto_id=904.
18. Xia S, Duan K, Zhang Y, Zhao D, Zhang H, Xie Z, et al. Effect of an Inactivated Vaccine Against SARS-Cov-2 on safety and immunogenicity outcomes interim analysis of 2 randomized clinical trials. *JAMA* 2020;324(10):951-60.

19. Chinese Clinical Trial Registry. A Phase III clinical trial for inactivated novel coronavirus pneumonia (COVID-19) vaccine (Vero cells). Accessed date: September 7 2020. Available from: <http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?Proj=56651>.
20. World Health Organization (WHO). International Clinical Trials Registry Platform (WHO-ICTRP). Accessed date: December 5 2020. Available from: <https://www.who.int/ictRP/about/en/>.
21. Astrazeneca COVID-19 vaccine study put on hold due to suspected adverse reaction in participant in the U.K. Accessed date: December 3 2020. Available from: <https://www.statnews.com/2020/09/08/astrazeneca-covid-19-vaccine-study-put-onhold-due-to-suspected-adverse-reaction-in-participant-in-the-u-k/>.
22. COVID-19 Vaccine Trials. The Oxford Vaccine Centre's COVID-19 vaccine trial. Accessed date: December 3 2020. Available from: <https://covid19vaccinetrial.co.uk/>.
23. Mulligan MJ, Lyke KE, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Phase 1/2 study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. *Nature* 2020;589:93.
24. Zhu FC, Li YH, Guan XH, Hou LH, Wang WJ, Li J, et al. Safety, tolerability and immunogenicity of a recombinant adenovirus type 5 vectored COVID-19 vaccine in healthy adults in China: Preliminary report of a first-in human single-center, open-label, dose-escalating clinical trial. *SSRN* 2020;3605134.
25. Zhu FC, Guan XH, Li YH, Huang JY, Jiang T, Hou LH, et al. Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2020;396(10249):479-88.
26. Zhu FC, Li YH, Guan XH, Hou LH, Wang WJ, Li JX, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. *Lancet* 2020;395:1845-54.
27. Sputnik Vaccine. Accessed date: December 2 2020. Available from: <https://sputnikvaccine.com/about-vaccine/>
28. Clinical Trial of Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Gam-COVID-Vac Vaccine Against COVID-19 (RESIST). Accessed date: December 4 2020. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04530396?Term=Gam-COVIDVac&draw=2&rank=1>.
29. Mercado NB, Zahn R. Single-shot Ad26 vaccine protects against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. *Nature* 2020;586(7830):583-8.
30. Novavax. Accessed date: December 3 2020. Available from: <https://www.novavax.com/our-pipeline#nvx-cov2373>.
31. Coler RN, McCullough MP, Chappell JD, Denison MR, Stevens LJ, Morabito KM, et al. (2020). An mRNA Vaccine against SARS-Cov-2 Preliminary Report. *Nature* 2020;586:583-8.
32. Moderna. Accessed date: December 3 2020. Available from: https://www.modernatx.com/sites/default/files/content_documents/mRNA-1273-Update-11-16-20-Final.pdf.
33. GSK. Accessed date: December 4 2020. Available from: <https://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/medicago-and-gsk-announce-start-of-phase-23-clinical-trials-of-adjuvanted-covid-19-vaccine-candidate>.
34. Covidvax. Accessed date: December 3 2020. Available from: <https://covidvax.org/>
35. CureVac. Accessed date: December 27 2020. Available from: <https://www.curevac.com/en/covid-19/>
36. Inovio. Accessed date: December 27 2020. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04642638>

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Uzm. Dr. Leyla İpek RUDVAN AL
 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
 Enfeksiyon Hastalıkları ve
 Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
 Ankara-Türkiye
 E-posta: ipekridvan@hotmail.com