خلاصه‌ی یافته‌های مطالعات کووایران برکت
(منطبق با گزارشات ارایه شده به سازمان غذا و دارو)

کووایران برکت

COVIRAN BAREKAT

COVID-19 vaccine واکسن کووید ۱۹

گزارش اول

۲۴ خرداد ۱۴۰۰

بسم الله الرحمن الرحيم

مقدمه:

با توجه به اعطای مجوز مصرف اضطراری واکسن کووایران - برکت از سوی سازمان غذا و دارو و با توجه به وجود فاصله ی زمانی ارایه گزارش به رگولاتوری تا چاپ مقاله در یک ژورنال علمی، شرکت شفا فارمد تلاش دارد تا جهت اطلاع رسانی بهتر، مجموعه گزارشاتی کوتاه از نتایج و یافته‌های مطالعات بالینی را به مرور در اختیار علاقمندان قرار دهد.

در این رابطه پس از گزارش یافته های Pre-clinical، شفا فارمد دومین گزارش خود با عنوان «خلاصه ی یافته های مطالعات انسانی فاز یک و دو واکسن کووایران - برکت» را با جامعه به اشتراک می‌گذارد. در ادامه ی این گزارش، یافته های تکمیلی مطالعات نیز به همراه یافته های اولیه‌ی فاز سه در دسترس قرار خواهد گرفت. امیدواریم که جامعه ی علمی از این طریق و تا قبل از انتشار مقالات علمی با فرایند پیشرفت مطالعات در فازهای قبلی مطالعات واکسن کووایران بیشتر آشنا شود.

» خلاصه ی طرح مطالعات واکسن کووایران برکت:

- اولین مطالعه ی کارآزمایی بالینی واکسن کووایران برکت با هدف بررسی بی خطری واکسن در جمعیت سالم ۱۸ تا ۵۰ سال (IRCT20201202049567N1) در تاریخ ۱۳۹۹/۱۰/۰۹ آغاز و در تاریخ ۱۳۹۹/۱۲/۱۴ با تزریق دوم آخرین داوطلب خاتمه یافت. ۵۶ داوطلب به صورت تصادفی به سه گروه پلاسبو (۸ نفر)، واکسن ۳ میکروگرم (۲۴ نفر) و واکسن ۵ میکروگرم (۲۴ نفر) تخصیص داده شدند و دو دوز تزریق واکسن / پلاسبو را به فاصله ۱۴ روز دریافت کردند. کلیه‌ی داوطلبان ۷ شبانه روز پس از هر تزریق در محل انجام مطالعه اقامت داشتند و کلیه علایم ایشان بصورت شبانه‌روزی ثبت می گردید. در ادامه نیز ثبت علایم بصورت گزارشات داوطلبان، معاینه‌ی پزشکی و انجام آزمایشات دوره‌ای انجام شد.
- بخش دوم فاز یک واکسن کووایران برکت با هدف بررسی بی خطری و ایمونوژنیسیتی واکسن بر روی ۳۲ داوطلب سالم ۵۱ تا ۷۵ سال (IRCT20201202049567N2) در تاریخ ۱۴۰۰/۱۲/۲۵ آغاز و در تاریخ ۱۳۹۹/۰۱/۲۰ با تزریق دوم آخرین داوطلب خاتمه یافت. این داوطلبان به صورت تصادفی به دو گروه پلاسبو (۸ نفر) و واکسن ۵ میکروگرم (۲۴ نفر) تخصیص یافتند. دوز ۵ میکروگرم دوز منتخب از مطالعه قبلی فاز یک بود که با توجه به پاسخ ایمونوژنیسیتی بهتر داوطلبان انتخاب شد. دو تزریق واکسن/پلاسبو به فاصله ۱۴ روز برای داوطلبان انجام شد. کلیه داوطلبان ۴ شبانه روز (۲ شبانه روز پس از هر تزریق) در محل انجام مطالعه جهت بررسی دقیق علایم و عوارض احتمالی اقامت داشتند. ثبت علایم در این داوطلبان نیز بصورت گزارشات داوطلبان، معاینه پزشکی و انجام آزمایشات دوره ای بود.
- در مطالعه فاز ۲ واکسن کووایران برکت (IRCT20201202049567N3) از تاریخ ۱۳۹۹/۱۲/۲۵ تا ۱۴۰۰/۰۳/۰۴، تعداد ۲۸۰ داوطلب (۲۰۰ شرکت کننده ۱۸-۵۰ سال و ۸۰ شرکت کننده ۵۱ - ۷۵ سال) واکسن ۵ میکروگرم (۲۲۴ نفر) و پلاسبو (۵۶ نفر) را به صورت دو دوز تزریق عضلانی به فاصله ی ۲۸ روز، با هدف اصلی بررسی ایمنی زایی واکسن ۵ میکروگرم دریافت کردند.
- در ادامه مطالعه فاز سوم (IRCT20201202049567N3) با هدف اصلی تعیین اثربخشی واکسن در تاریخ ۱۴۰۰/۰۲/۵ بر روی جمعیت هدف ۲۰ هزار نفر در محدوده سنی ۱۸ تا ۷۵ سال آغاز شد. دو سوم شرکت کنندگان در این مطالعه به تصادف واکسن ۵ میکروگرم و یک سوم افراد پلاسبو دریافت می کنند. اثربخشی مطالعه بر اساس میزان ابتلا به بیماری شدید/ متوسط / خفیف دو هفته پس از دریافت دوز دوم واکسن برآورد می گردد.

» خلاصه ی نتایج ایمنی و ایمنی زایی مطالعات واکسن کووایران برکت:

- بررسی داده های مجموعه مطالعات واکسن کووایران برکت تا تاریخ ۲۴ خرداد ۱۴۰۰ نشان می دهد که واکسن کووایران در دوز ۵ میکروگرم (دوز نهایی شده از فاز یک جهت استفاده در مطالعات فاز ۲ و ۳) بخوبی تحمل می شود و تا کنون هیچ رخداد نامطلوب جدی (Serious Adverse Events-SAEs) مرتبط با این واکسن مشاهده نشده است. تحلیل عوارض جانبی مرتبط (Related adverse reactions) ثبت شده در ۳۶۸ داوطلب (در فاز یک و فاز دو) که حداقل یک دوز واکسن دریافت کرده اند، نشان داد که بیشترین عارضه گزارش شده توسط داوطلبان شامل درد محل تزریق، درد عضلانی، ضعف و سردرد می باشد که اکثریت آن ها نیازی به مداخله ی پزشکی نداشته و یا با مصرف مسکن خوراکی توسط داوطلب کمتر از ۲۴ ساعت برطرف شده است (جدول شماره ۲).
- نتایج ایمنی زایی مطالعه فاز یک داوطلبان کمتر از پنجاه سال نشان داد که پاسخ ایمنی ایجاد شده توسط واکسن ۵ میکروگرم نسبت به ۳ میکروگرم در دو تزریق به فاصله ی ۱۴ روز، پاسخ مطلوب تری را دو هفته بعد از دوز دوم ایجاد می نماید (۱۰۰٪ سروکانورژن در anti-Spike IgG SARS-CoV۲ ، anti-RBD IgG و ۸۳٪ در neutralizing antibodies SARS-CoV۲). این نتایج در مطالعه فاز یک ۵۱ تا ۷۵ سال نیز تایید گردید، به طوری که میزان سروکانورژن در تمامی آنتی بادی ها بالاتر از ۹۰٪ گزارش شد (به جز ELISA IgG ۲-EUROIMMUN Anti-SARS-CoV که این میزان ۸۳٪ برآورد گردید). مهم ترین یافته ی قابل اطمینان در مطالعات فاز یک نتایج تست خنثی سازی ویروس (Conventional Virus Neutralizing Test cVNT)بود که نشان می دهد ۹۵ درصد سرم افراد دریافت کننده ی دو دوز واکسن ۵ میکروگرم به فاصله دو هفته می تواند منجر به خنثی سازی ویروس با رقت بیش از ۱/۱۶ بشود (جدول شماره ۳).
- ادامه ی مطالعات واکسن کووایران با مطالعه ی فاز دوم با تزریق واکسن ۵ میکروگرم (با فاصله ۴ هفته، بر خلاف فاصله ی ۲ هفته در فاز اول) نشان داد که همانند یافته های سایر مطالعات پیشنهاد دهنده ی این افزایش فاصله ی تجویز واکسن، تغییر فاصله ی دو هفته به ۴ هفته، سیستم ایمنی هومورال را بطور موثرتری تحریک می نماید. نسبت میانگین هندسی تیتر آنتی بادی دریافت کنندگان واکسن به پلاسبو (Geometric Mean Ratio)، نشانگر ۷۶ برابر شدن تیتر anti-Spike SARS-CoV۲ IgG و ۳۶ برابر شدن neutralizing antibodies SARS-CoV۲ شده است. نتیجه ی تست cVNT نیز مشخص کرد که که حدود ۹۴ درصد داوطلبان در روز ۴۲ قادر به خنثی سازی ویروس وحشی هستند. این مقدار در گروه پلاسبو ۱۸ درصد مشاهده شد که قابل انتساب به ابتلای بدون علامت داوطلبان

در طول مطالعه می باشد (همگی داوطلبان در آزمایشات پایه PCR منفی و تست آنتی بادی نوترالیزان منفی داشتند). تجمیع نتایج تست خنثی سازی ویروس cVNT افراد واکسینه با دوز ۵ میکروگرم در فاز یک و دو نشان داد که سرم ۹۳،۵ ٪ داوطلبان قادر به خنثی کردن ویروس می باشد (نمودار شماره ۱).

- در مطالعه فاز ۳، تا تاریخ ۲۴ خرداد، ۹۰ درصد داوطلبین (۱۸ هزار داوطلب از مجموع ۲۰ هزار داوطلب) تزریق اول و بیش از ۲ هزار داوطلب هر دو دوز واکسن / پلاسبو را دریافت کرده اند. تا کنون حدود ۶ هزار تماس با سامانه ی تلفنی ۲۴ ساعته برقرار شده است. ۲۳۰ داوطلب برای اطمینان از سلامتی جهت ویزیت حضوری مراجعه داشته اند. عوارض گزارش شده توسط داوطلبان تا کنون همگی عارضه خفیف طبقه بندی شده است. تعداد ۶۳ داوطلب PCR مثبت داشتند که همگی آن ها قبل از تزریق دوم بوده است. ۵۴ داوطلب درمان سرپایی دریافت کرده‌اند و ۹ بیمار در بیمارستان بستری شده اند که مراحل درمانی خود را طی می کنند (این گزارش شامل تمام موارد بستری علاوه بر ابتلا به کووید همانند شکستگی ناشی از تروما و ... نیز می باشد).

جدول شماره۱- توزیع سنی و جنسی داوطلبان به تفکیک فازهای مطالعه و گروه های مداخله

	No. (%)						
	Phase I (18-50 y)			Phase I (51-75 y)		Phase II (18-75 y)	
	Placebo	3 micrograms	5 micrograms	Placebo	5 micrograms	Placebo	5 micrograms
No. of participants	8	24	24	8	24	56	224
Age, mean (SD)	34.38 (7.33)	34.04 (8.40)	34.96 (6.66)	55.50 (3.24)	57.79 (8.14)	40.36 (12.26)	42.17 (12.76)
Sex, male (%)	4 (50)	14 (58.30)	18 (75)	4 (50)	13 (54.17)	34 (60.71)	145 (64.73)

جدول شماره ۲-گزارش رخداد های نامطلوب solicited* و unsolicited در جمعیت ایمنی (دریافت کنندگان حداقل یک دوز واکسن / پلاسبو)

		No. (%)						
		Phase I (18-50 y)			Phase I (51-75 y)		Phase II (18-75 y)	
		Placebo (n=8)	3 µg (n=24)	5 µg (n=24)	Placebo (n=8)	5 µg (n=24)	Placebo (n=56)	5 µg (n=224)
0-7 day after injection (Solicited)								
Systemic reactions								
Fever	1st dose	2 (25.0)	-	-	-	-	2 (3.57)	7 (3.13)
	2nd dose	-	-	-	-	1 (4.17)	1 (1.79)	1 (0.45)
Headache	1st dose	2 (25.0)	8 (33.3)	6 (25.0)	1 (4.17)	2 (8.33)	1 (1.79)	16 (7.14)
	2nd dose	1 (12.5)	3 (12.5)	7 (29.16)	1 (4.17)	3 (12.0)	2 (3.57)	2 (0.89)
Fatigue	1st dose	1 (12.5)	1 (4.17)	-	-	1 (4.17)	-	-
	2nd dose	1 (12.5)	1 (4.17)	-	1 (4.17)	2	-	-
Myalgia	1st dose	-	4 (16.7)	3 (12.5)	-	-	2 (3.57)	19 (8.48)
	2nd dose	-	1 (4.17)	-	1 (4.17)	2 (8.33)	1 (1.79)	4 (1.79)
Local Reactions								
Pain	1st dose	2 (25.0)	6(25.0)	8(33.3)	1 (12.5)	8 (33.3)	9 (16.07)	46 (20.54)
	2nd dose	4 (50)	7 (29.2)	8 (33.3)	2 (25.0)	6 (25.0)	9 (16.07)	32 (14.29)
Redness	1st dose	1 (12.5)	1 (4.2)	-	-	-	-	1 (0.45)
	2nd dose	-	-	2 (8.33)	-	-	-	-
Swelling	1st dose		1 (4.17)		-	-	-	-
	2nd dose	-	-	2 (8.33)	-	-	-	1 (0.45)
8-28 day after injection (Unsolicited)								
Total adverse reactions	1st dose	2 (8.33)	5 (21.0)	3 (12.5)	-	2 (8.33)	1 (1.79)	28 (12.5)
	2nd dose	2 (8.33)	4 (16.7)	5 (21.0)	-	4 (16.7)	10 (17.86)	24 (10.71)

هیچ گونه تغییر غیرطبیعی در آزمایش های خون داوطلبان طی دوره پیگیری در داوطلبان فاز یک رخ نداده است.

تمامی عوارض ثبت شده عوارض خفیف بودند به جز:

- مطالعه فاز یک ۱۸ تا ۵۰ سال: یک مورد افت فشارخون و یک مورد سردرد با درجه ۲ طبقه بندی، یک مورد ابتلا به کووید قبل از دوز دوم در گروه سه میکروگرم
- مطالعه فاز یک ۵۱ تا ۷۵ سال: یک مورد ابتلا به کووید-۱۹ یک روز بعد از تزریق دوم در گروه ۵ میکروگرم، یک مورد افت پلاکت در گروه پلاسبو بهبود یافته بدون نیاز به اقدام درمانی
- مطالعه فاز دو ۱۸ تا ۷۵ سال: دوازده مورد ابتلا به کووید-۱۹ (۹ مورد از ۲۲۴ داوطلب، ۳ مورد از ۵۶ داوطلب، همگی قبل از دریافت دوز دوم به جز دو مورد در گروه پلاسبو)

جدول شماره ۳-توزیع تیتر آنتی بادی (RU/ml) بر اساس میانگین هندسی، نسبت میانگین هندسی، درصد سروکانورژن و درصد خنثی کنندگی (cVNT) در مطالعات فاز یک

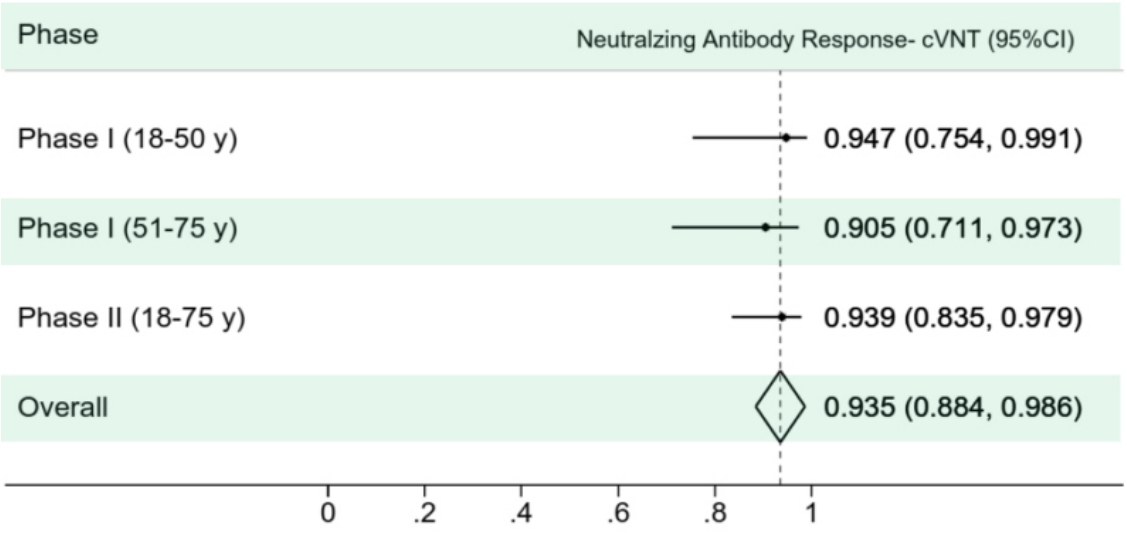
N (%)		Phase I (18-50 y)			Phase I (51-75 y)	
		Placebo	3 µg	5 µg	Placebo	5 µg
	day	SARS-CoV2 anti-Spike IgG*				
GMT (95% CI)	14	0.19 (0.08,0.46)	2.26 (0.671,7.58)	2.28 (0.89,5.84)	0.19 (0.10,0.34)	0.63 (0.23,1.76)
	28	0.30 (0.13,0.73)	10.40(4.17,25.90)	70.40(55.0,90.10)	0.183 (0.08,0.40)	54.50 (30.4,97.80)
GMR (95% CI)	14	Ref.	11.70 (11.09,12.36)	11.83 (8.38,16.69)	Ref.	2.36 (2.08, 2.68)
	28	Ref.	34.28 (31.76,36.99)	232.26(196.74,274.19)	Ref.	203.33 (179.20, 230.71)
Seroconversion, %	14	-	42 (22, 63)	25 (10, 47)	-	21 (7, 42)
	28	-	58 (37, 78)	100 (86, 100)	-	92(73, 99)
		SARS-CoV2 anti-RBD IgG *				
GMT (95% CI)	14	0.1 (0.10,0.10)	0.37(0.16,0.84)	2.24(1.27,3.95)	0.1 (0.1,0.1)	0.29 (0.14,0.61)
	28	0.12(0.09,0.16)	1.23(0.56,2.69)	7.58(5.66,10.10)	0.1 (0.1,0.1)	6.23 (3.46,11.20)
GMR (95% CI)	14	Ref.	3.71 (Inf,0)	22.39 (18.18,27.58)	Ref.	2.89(2.11, 3.94)
	28	Ref.	10.34 (3.38, 31.55)	63.70 (51.41,78.94)	Ref.	62.34(36.20, 107,35)
Seroconversion, %	14	-	29 (13, 51)	71 (49, 87)	-	29 (13, 51)
	28	-	54 (33, 74)	100 (86, 100)	-	92 (73, 99)
		SARS-CoV2 neutralizing antibodies *				
GMT (95% CI)	14	2.36(0.70,8.00)	2.46(1.26,4.79)	2.76(1.58,4.81)	0.31 (0.20,0.49)	0.91 (0.43,1.94)
	28	2.76(0.627,12.1)	7.98(3.62,17.6)	15.5(8.06,29.8)	0.846 (0.27,2.66)	12.40 (7.39,20.80)
GMR (95% CI)	14	Ref.	1.04 (0.70,1.55)	1.17 (0.94,1.45)	Ref.	1.62 (1.36, 1.92)
	28	Ref.	2.90 (1.60,5.23)	5.62 (3.76,8.42)	Ref.	22.08 (19.85, 24.55)
Seroconversion, %	14	-	33 (16,55)	33 (16,55)	-	25 (10, 47)
	28	-	54 (33,74)	83 (63,95)	-	95 (79,100)
		EUROIMMUN Anti-SARS-CoV-2 ELISA (IgG)				
GMT (95% CI)	14	0.13 (0.09,0.18))	0.69 (0.35,1.36)	0.40 (0.24,0.65)	0.12 (0.08,0.20)	0.32 (0.17,0.59)
	28	0.13 (0.10,0.18)	1.26 (0.66,2.41)	4.37 (3.43,5.57)	0.14(0.08,0.26)	3.19 (1.92,5.27)
GMR (95% CI)	14	Ref.	5.49 (2.40,12.54)	3.19 (2.37,4.31)	Ref.	2.53(1.85, 3.46)
	28	Ref.	9.68 (3.55,26.43)	33.68 (23.33,48.63)	Ref.	25.46(17.97,36.09)
Seroconversion, %	14	-	50 (29, 71)	92 (73,99)	-	21 (7, 42)
	28	-	54 (33, 74)	100 (85, 100)	-	83 (63, 95)
		Conventional Virus Neutralizing Test (cVNT)				
After 2nd dose, %	28	0/5=0	11/17=65 (38-86)	18/19=95 (74-100)	1/6=17 (0.5-64)	19/21=95 (70-99)

*Pishtazteb

جدول شماره ۴ –توزیع تیتر آنتی بادی (RU/ml) بر اساس میانگین هندسی، نسبت میانگین هندسی، درصد سروکانورژن و درصد خنثی کنندگی (cVNT) در مطالعه فاز دو ۱۸ تا ۷۵ سال

N (%)		Phase II (18-75 y)	
		Placebo	5 µg
	day	SARS-CoV2 anti-Spike IgG*	
GMT (95% CI)	28	1.08 (0.411,2.85)	6.57 (4.11,10.5)
	42	0.81 (0.118,5.55)	61.3 (48.1,78.1)
GMR (95% CI)	28	Ref.	6.07(5.80,6.36)
	42	Ref.	75.70(42.80,133.88)
Seroconversion rate, %	28	26 (12-46)	59 (50, 69)
	42	25 (5-58)	98(88, 100)
		SARS-CoV2 neutralizing antibodies*	
GMT (95% CI)	28	0.47 (0.26,0.86)	1.07 (0.74,1.53)
	42	0.80 (0.34,1.91)	15.3 (11,21.4)
GMR (95% CI)	28	Ref.	2.50 (1.71,3.65)
	42	Ref.	35.99(32.59, 39.75)
Seroconversion rate, %	28	18 (8-34)	33 (25-41)
	42	29 (15-48)	83 (76-89)
		EUROIMMUN Anti-SARS-CoV-2 ELISA (IgG)	
GMT (95% CI)	28	0.44 (0.27,0.717)	1.19 (0.93,1.53)
	42	0.769 (0.427,1.39)	4.96 (4.19,5.87)
GMR (95% CI)	28	Ref.	4.62 (2.49,8.57)
	42	Ref.	19.19 (11.45,32.17)
Seroconversion rate, %	14	31 (17-48)	57 (48, 65)
	42	36 (29-63)	91 (88, 95)
		Conventional Virus Neutralizing Test (cVNT)	
After 1st dose, %	28	3/30=10 (2-26)	74/113= 65.48% (55-74)
After 2nd dose, %	42	2/11= 18.18(2-51)	46/49=93.78 (83-95)

*Pishtazteb



نمودار شماره ۱- برآورد کلی (pooled estimate) از نسبت داوطلبانی که سرم ایشان دو هفته پس از تزریق دوم واکسن (روز ۴۲) قادر به خنثی سازی ویروس (بر اساس cVNT) بوده است. (رقت‌های بیش از ۱/۱۶).

* نتایج مربوط به دریافت کنندگان واکسن ۵ میکروگرم می باشد.

کُووایران برکت

COVIRAN BAREKAT

COVID-19 vaccine

واکسن کووید ۱۹