

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

کووایران برکت

COVIRAN BAREKAT

COVID-19 vaccine واکسن کوویید-۱۹

گزارش اول
۲۴ خرداد ۱۴۰۰



« مقدمه:

با توجه به اعطای مجوز مصرف اضطراری واکسن کووایران - برکت از سوی سازمان غذا و دارو و با توجه به وجود فاصله‌ی 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 یافته‌های Pre-clinical، شفا فارمد دومین گزارش خود با عنوان «خلاصه‌ی یافته‌های مطالعات انسانی فاز یک و دو واکسن کووایران - برکت» را با جامعه به اشتراک می‌گذارد. در ادامه‌ی این گزارش، یافته‌های تکمیلی مطالعات نیز به همراه یافته‌های اولیه‌ی فاز سه در دسترس قرار خواهد گرفت. امیدواریم که جامعه‌ی علمی از این طریق و تا قبل از انتشار مقالات علمی با فرایند پیشرفت مطالعات در فازهای قبلی مطالعات واکسن کووایران بیشتر آشنا شود.



« خلاصه‌ی طرح مطالعات واکسن کووایران برکت:

- اولین مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی واکسن کووایران برکت با هدف بررسی بی‌خطری واکسن در جمعیت سالم ۱۸ تا ۵۰ سال (IRCT20201202049567N1) در تاریخ ۰۹/۱۰/۱۳۹۹ آغاز و در تاریخ ۱۴/۱۲/۱۳۹۹ 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 علائم ایشان بصورت شبانه‌روزی ثبت می‌گردید. در ادامه نیز ثبت علائم بصورت گزارشات داوطلبان، معاینه‌ی پزشکی و انجام آزمایشات دوره‌ای انجام شد.
- بخش دوم فاز یک واکسن کووایران برکت با هدف بررسی بی‌خطری و ایمنوژنیسیته واکسن بر روی ۳۲ داوطلب سالم ۵۱ تا ۷۵ سال (IRCT20201202049567N2) در تاریخ ۲۵/۱۲/۱۴۰۰ آغاز و در تاریخ ۲۰/۰۱/۱۳۹۹ 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 ایمنوژنیسیته 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 علائم و عوارض احتمالی اقامت داشتند. ثبت علائم در این داوطلبان نیز بصورت گزارشات داوطلبان، معاینه پزشکی و انجام آزمایشات دوره‌ای بود.
- در مطالعه فاز ۲ واکسن کووایران برکت (IRCT20201202049567N3) از تاریخ ۲۵/۱۲/۱۳۹۹ تا ۰۴/۰۳/۱۴۰۰، تعداد ۲۸۰ داوطلب (۲۰۰ شرکت‌کننده ۱۸-۵۰ سال و ۸۰ شرکت‌کننده ۵۱-۷۵ سال) واکسن ۵ میکروگرم (۲۲۴ نفر) و پلاسبو (۵۶ نفر) را به صورت دو دوز تزریق عضلانی به فاصله 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 ۰۵/۰۲/۱۴۰۰ بر روی جمعیت هدف ۲۰ هزار نفر در محدوده سنی ۱۸ تا ۷۵ سال آغاز شد. دو سوم شرکت‌کنندگان در این مطالعه به تصادف واکسن ۵ میکروگرم و یک سوم افراد پلاسبو دریافت می‌کنند. اثربخشی مطالعه بر اساس میزان ابتلا به بیماری شدید / متوسط / خفیف دو هفته پس از دریافت دوز دوم واکسن برآورد می‌گردد.

« خلاصه‌ی نتایج ایمنی و ایمنی‌زایی مطالعات واکسن کووایران برکت:

● بررسی داده‌های مجموعه مطالعات واکسن کووایران برکت تا تاریخ ۲۴ خرداد ۱۴۰۰ نشان می‌دهد که واکسن کووایران در دوز ۵ میکروگرم (دوز نهایی شده از فاز یک جهت استفاده در مطالعات فاز ۲ و ۳) بخوبی تحمل می‌شود 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 کرده‌اند، نشان داد که بیشترین عارضه گزارش شده توسط داوطلبان شامل درد محل تزریق، درد عضلانی، ضعف و سردرد می‌باشد که اکثریت آن‌ها نیازی به مداخله‌ی پزشکی نداشته و یا با مصرف مسکن خوراکی توسط داوطلب کمتر از ۲۴ ساعت برطرف شده است (جدول شماره ۲).

● نتایج ایمنی‌زایی 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 فاصله‌ی ۱۴ روز، پاسخ مطلوب‌تری را دو هفته بعد از دوز دوم ایجاد می‌نماید (۱۰۰٪ سروکانورژن در anti-Spike IgG SARS-CoV۲ و ۸۳٪ در anti-RBD IgG ، SARS-CoV۲ 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 آنتی‌بادی‌ها بالاتر از ۹۰٪ گزارش شد (به جز ELISA IgG ۲-EUROIMMUN Anti-SARS-CoV که این میزان ۸۳٪ برآورد گردید). مهم‌ترین یافته‌ی قابل اطمینان در مطالعات فاز یک نتایج تست خنثی‌سازی ویروس (Conventional Virus Neutralizing Test cVNT) بود که نشان می‌دهد ۹۵ درصد سرم افراد دریافت‌کننده‌ی دو دوز واکسن ۵ میکروگرم به فاصله‌ی دو هفته می‌تواند منجر به خنثی‌سازی ویروس با رقت بیش از ۱/۱۶ بشود (جدول شماره ۳).

● ادامه‌ی مطالعات واکسن کووایران با مطالعه‌ی فاز دوم با تزریق واکسن ۵ میکروگرم (با فاصله‌ی ۴ هفته، برخلاف فاصله‌ی ۲ هفته در فاز اول) نشان داد که همانند یافته‌های سایر مطالعات پیشنهاد دهنده‌ی این افزایش فاصله‌ی تجویز واکسن، تغییر فاصله‌ی دو هفته به ۴ هفته، سیستم ایمنی هومورال را بطور موثرتری تحریک می‌نماید. نسبت میانگین هندسی تیتراژ آنتی‌بادی دریافت‌کنندگان واکسن به پلاسبو (Geometric Mean Ratio)، نشانگر ۷۶ برابر شدن تیتراژ anti-Spike SARS-CoV۲ و ۳۶ برابر شدن neutralizing antibodies SARS-CoV۲ شده است. نتیجه‌ی تست cVNT نیز مشخص کرد که حدود ۹۴ درصد داوطلبان در روز ۴۲ قادر به خنثی‌سازی ویروس وحشی هستند. این مقدار در گروه پلاسبو ۱۸ درصد مشاهده شد که قابل انتساب به ابتلای بدون علامت داوطلبان

در طول مطالعه می‌باشد (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 می‌باشد (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 کرده‌اند. 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 داشته‌اند. عوارض گزارش شده توسط داوطلبان تا کنون همگی عارضه خفیف طبقه بندی شده است. تعداد ۶۳ داوطلب PCR مثبت داشتند که همگی آن‌ها قبل از تزریق دوم بوده است. ۵۴ داوطلب درمان سرپایی دریافت کرده‌اند و ۹ بیمار در بیمارستان بستری شده‌اند که مراحل درمانی خود را طی می‌کنند (این گزارش شامل تمام موارد بستری علاوه بر ابتلا به کووید همانند شکستگی ناشی از تروما و ... نیز می‌باشد).

جدول شماره ۱- توزیع سنی و جنسی داوطلبان به تفکیک فازهای مطالعه و گروه‌های 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	1 st dose	2 (25.0)	-	-	-	-	2 (3.57)	7 (3.13)	
	2 nd dose	-	-	-	-	1 (4.17)	1 (1.79)	1 (0.45)	
Headache	1 st dose	2 (25.0)	8 (33.3)	6 (25.0)	1 (4.17)	2 (8.33)	1 (1.79)	16 (7.14)	
	2 nd dose	1 (12.5)	3 (12.5)	7 (29.16)	1 (4.17)	3 (12.0)	2 (3.57)	2 (0.89)	
Fatigue	1 st dose	1 (12.5)	1 (4.17)	-	-	1 (4.17)	-	-	
	2 nd dose	1 (12.5)	1 (4.17)	-	1 (4.17)	2	-	-	
Myalgia	1 st dose	-	4 (16.7)	3 (12.5)	-	-	2 (3.57)	19 (8.48)	
	2 nd dose	-	1 (4.17)	-	1 (4.17)	2 (8.33)	1 (1.79)	4 (1.79)	
Local Reactions									
Pain	1 st dose	2 (25.0)	6 (25.0)	8 (33.3)	1 (12.5)	8 (33.3)	9 (16.07)	46 (20.54)	
	2 nd dose	4 (50)	7 (29.2)	8 (33.3)	2 (25.0)	6 (25.0)	9 (16.07)	32 (14.29)	
Redness	1 st dose	1 (12.5)	1 (4.2)	-	-	-	-	1 (0.45)	
	2 nd dose	-	-	2 (8.33)	-	-	-	-	
Swelling	1 st dose	-	1 (4.17)	-	-	-	-	-	
	2 nd dose	-	-	2 (8.33)	-	-	-	1 (0.45)	
8-28 day after injection (Unsolicited)									
Total adverse reactions	1 st dose	2 (8.33)	5 (21.0)	3 (12.5)	-	2 (8.33)	1 (1.79)	28 (12.5)	
	2 nd 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 خنثی‌کنندگی (cVNT) در مطالعات فاز یک

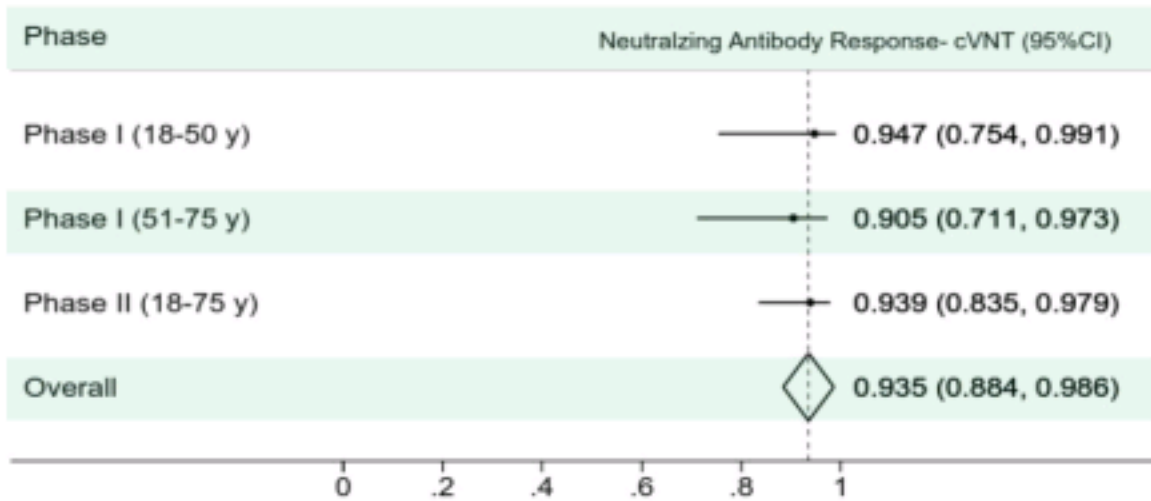
N (%)	day	Phase I (18-50 y)			Phase I (51-75 y)	
		Placebo	3 µg	5 µg	Placebo	5 µg
SARS-CoV2 anti-Spike IgG*						
GMT (95% CI)	14	0.19 (0.08,0.46)	2.26 (0.671,7.58)	2.28 (0.89,5.84)	0.19 (0.10,0.34)	0.63 (0.23,1.76)
	28	0.30 (0.13,0.73)	10.40(4.17,25.90)	70.40(55.0,90.10)	0.183 (0.08,0.40)	54.50 (30.4,97.80)
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 (30, 47)	-	21 (7, 42)
	28	-	58 (37, 78)	100 (85, 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 2 nd 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)

*Pishtazeb

جدول شماره ۴ - توزیع تیتراستی بادی (RU/ml) بر اساس میانگین هندسی، نسبت میانگین هندسی، درصد سروکانورژن و درصد خنثی‌کنندگی (cVNT) در مطالعه فاز دو ۱۸ تا ۷۵ سال

N (%)	Phase II (18-75 y)		
	day	Placebo	5 µg
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 1 st dose, %	28	3/30=10 (2-26)	74/113= 65.48% (55-74)
After 2 nd 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.



گُووایران برکت

COVIRAN BAREKAT

COVID-19 vaccine

واکسن کوویڈ-۱۹