



عنوان: ایمنی و اثربخشی واکسن بهارات هندی (Covaxin)

در پیشگیری از کووید-۱۹: مرور سریع شواهد موجود

پیام اصلی

ویروس کووید-۱۹ در دسامبر ۲۰۱۹ در شهر ووهان چین ظهور کرد و سپس به سرعت در سرتاسر دنیا گسترش یافت. به همین دلیل، نیاز برای تولید واکسن برای پیشگیری از این بیماری، توسط تولیدکنندگان متعدد امری ضروری می‌باشد. تاکنون ۱۹۴ واکسن در این خصوص، در حال بررسی برای ورود به فاز تولید و توسعه می‌باشند؛

کشور هند تاکنون دو نوع واکسن را تأیید اضطراری نموده است. یکی با نام، (Covishield) نسخه هندی واکسن آکسفورد-استرازنکا بوده است که توسط انستیتوی سرم‌سازی هند تولید شده و دارای اثربخشی حدود ۷۰/۴ درصد می‌باشد و دیگری با نام (Covaxin) می‌باشد که توسط کمپانی (Bharat Biotech) با همکاری شورای تحقیقات پزشکی هند و مؤسسه ملی ویروس‌شناسی این کشور تولید گردیده است؛

براساس نتایج فاز اول کارآزمایی بالینی واکسن (Covaxin)، می‌توان بیان داشت که در افراد مورد آزمایش، میزان کافی پاسخ ایمنی در بدن افراد داوطلب تولید شده است (بین ۸۲/۸ تا ۹۱/۹ درصد مقدار تولید آنتی‌بادی)؛ همچنین براساس نتایج فاز دوم کارآزمایی بالینی، پیامدهای مرتبط با عوارض و پیامدهای مرتبط با پاسخ ایمنی بدن در مقابل ویروس کووید-۱۹ نسبت به نتایج فاز اول بهبود پیدا نموده‌اند. فرمول واکسن از نوع 6 µg with Algel-IMDG برای آزمون نهایی در فاز سوم کارآزمایی بالینی انتخاب گردید.

به سفارش معاونت تحقیقات و فناوری وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

گزاره برگ پیش رو، مرور سریع مطالعات موجود است که توسط موسسه ملی تحقیقات سلامت جمهوری اسلامی ایران تهیه شده است و دستورالعمل تخصصی نیست، لذا در استفاده از مطالب این گزاره برگ این موضوع مدنظر قرار گیرد.

مقدمه

ویروس کووید-۱۹ در دسامبر ۲۰۱۹ در شهر ووهان چین ظهور کرد و سپس به سرعت در سرتاسر دنیا گسترش یافت (۱). به همین دلیل، نیاز برای تولید واکسن توسط تولیدکنندگان متعدد امری ضروری می‌باشد. تاکنون ۱۹۴ واکسن، در حال بررسی برای ورود به فاز تولید و توسعه می‌باشند (۲).

کشور هند تاکنون دو نوع واکسن را تأیید اضطراری نموده است. یکی با نام (Covishield) می‌باشد که نسخه هندی واکسن آکسفورد-استرازنکا بوده که دارای اثربخشی حدود ۷۰/۴ درصد می‌باشد، واکسن مذکور توسط انستیتوی سرم‌سازی هند تولید و فاز سوم کارآزمایی آن در نمونه‌ای از جمعیت هند از ماه نوامبر ۲۰۲۰ شروع شده است و تاکنون ۱۶۰+ نفر در آن ثبت نام کرده‌اند (۲).

دومین واکسن هندی که کاملاً در این کشور علیه بیماری کووید-۱۹ ساخته شده است با نام (Covaxin) می‌باشد که توسط کمپانی (Bharat Biotech) با همکاری شورای تحقیقات پزشکی هند و مؤسسه ملی ویروس‌شناسی این کشور تولید گردیده است که می‌باشد.

با توجه به مباحث مطرح شده در فضای بهداشت و درمان کشور در خصوص ایمنی و اثربخشی این واکسن برای ورود به نظام سلامت کشور، این گزارش مروری، به دنبال جمع‌آوری شواهد موجود در مورد تأثیر واکسن بهارات هندی در پیشگیری

مؤسسه ملی ویروس‌شناسی این کشور تولید گردیده است که می‌باشد.

روش پژوهش

این گزارش از نوع مطالعات ارزیابی فناوری سلامت سریع (Rapid review) بوده که از طریق جستجو پایگاه‌های داده‌ای پزشکی به جمع‌آوری مقالات مرتبط پرداخته است و از طریق تحلیل تماتیک آنها، سعی در ایجاد یک راهنمای سیاست‌گذاری در خصوص این واکسن داشته است. لذا به منظور تدوین این مرور سریع یا گزارش فنی، چهار مرحله انجام پذیرفته است: (۱) جستجوی شواهد از طریق پایگاه‌های داده‌ای نظیر کتابخانه الکترونیکی کارکین، پایمد و گوگل پژوهشگر از طریق تعیین راهبرد مناسب جستجو به وسیله ترکیب واژه‌های مرتبط با واکسن؛ (۲) غربالگری شواهد استخراج شده از طریق تعیین معیارهای ورود و خروج مناسب؛ (۳) استخراج داده‌ها از مطالعات نهایی از طریق تدوین و طراحی یک فرم استخراج داده خود ساخته؛ و در نهایت (۵) تحلیل داده‌ها از طریق تحلیل تماتیک.

معیارهای ورود در این پژوهش عبارت بودند از: بررسی ایمنی و اثربخشی واکسن بهارات هندی در افراد سالم در مقایسه با دارونما. از لحاظ معیار برای نوع مطالعات نیز کلیه انواع مطالعات وارد این پژوهش گردیدند. معیارهای خروج در این پژوهش نیز عبارت بود از: مطالعات کارآزمایی انجام گرفته بر روی حیوانات.

جستجوی پایگاه‌های مذکور تا تاریخ ۸ مارس ۲۰۲۱ انجام پذیرفت. با استفاده از راهبرد جستجوی واجد نام واکسن و بیماری و پس از بررسی عناوین و چکیده‌ها، ۴ مطالعه به دست آمد که بعد از تطبیق معیارهای ورود، در نهایت ۲ مطالعه یافت شد. همچنین با جستجو در سایت کارآزمایی‌های بالینی (https://clinicaltrials.gov)، ۲ مطالعه کارآزمایی بالینی یافت شدند (جدول ۲).

Search: ("Bharat Biotech" OR "Bharat Vaccine" OR "Bharat" OR "BBV152") AND ("COVID-19" OR "Corona" OR "Corona virus") AND (clinical trial[Filter] OR meta-analysis[Filter] OR review[Filter] OR systematic review[Filter]) Filters: Clinical Trial, Meta-Analysis, Review, Systematic Review

جدول ۱. مطالعات وارد شده

ردیف	عنوان مطالعه	سال چاپ	نوع مطالعه	مرجع
۱	Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBV152: a double-blind, randomized, phase 1 trial	۲۰۲۱	کارآزمایی بالینی تصادفی شده دو سو کور	(۳)
۲	Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBV152: interim results from a double-blind, randomized, multicentre, phase 2 trial, and 3-month follow-up of a double-blind, randomised phase 1 trial	۲۰۲۱	کارآزمایی بالینی تصادفی شده دو سو کور	(۴)

یافته‌ها

الف) توصیف فناوری واکسن (Covaxin) نیاز به ۲ دوز داشته و عملکرد آن از طریق تحریک سیستم ایمنی با استفاده از (SARS-CoV-2 Spike Protein) صورت می‌پذیرد. واکسن مذکور از طریق به‌کارگیری ویروس غیرفعال شده کووید-۱۹ که از یک بیمار بدون علامت استخراج شده است، عمل می‌نماید (۲).

واکسن (Covaxin) یک مایع استریل بوده که بایستی به صورت داخل عضلانی (عضله دلتئوئید) با حجم ۰/۵ میلی لیتر در هر دوز، دو مرتبه (مرتب به دوم، ۱۴ روز بعد از تزریق اول) تزریق گردد (۳).

ب) مطالعات کارآزمایی بالینی

جدول ۲. مطالعات کارآزمایی بالینی که طراحی شده است (https://clinicaltrials.gov)

ردیف	عنوان کارآزمایی بالینی	بیماری	بازوهای مقایسه‌ای	فاز بالینی	محل انجام کارآزمایی	مرجع	شماره
۱	Whole-Virion Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine (BBV152) for COVID-19 in Healthy Volunteers	COVID-19	دارونما	فاز ۱ و فاز ۲	هند	(۵)	۱
۲	An Efficacy and Safety Clinical Trial of an Investigational COVID-19 Vaccine (BBV152) in Adult Volunteers	COVID-19	دارونما	فاز ۳	هند	(۶)	۲

● کارآزمایی شماره ۱، یک مطالعه چند مرکزی دوسو کور بود که ۳ فرمول از واکسن (در ۳ گروه مجزا) با یک گروه دارونما مورد مقایسه قرار گرفته‌اند (در افراد سالم و در دو دوز)، ۳۷۵ نفر در فاز اول و ۳۸۰ نفر در فاز دوم مورد مطالعه قرار گرفتند (خروجی فاز اول آن، نتایج مطالعه نیست می‌باشد، مرجع شماره ۳)؛ (۵).

● کارآزمایی شماره ۲، به مطالعه ایمنی و اثربخشی واکسن BBV152 یا همان (Covaxin)، بعد از تزریق دوم تا یک سال می‌پردازد (۶).

ج) ایمنی

شایع‌ترین عارضه جانبی این واکسن، درد در محل تزریق و به دنبال آن، سردرد، خستگی و تب بود. بروز کلی عوارض جانبی ناحیه‌ای و سیستمیک، بین ۱۴ تا ۲۱ درصد در تمام گروه‌های دریافت‌کننده واکسن بود که در مقایسه با سایر پلتفرم‌های واکسن‌های کووید-۱۹ به‌طور قابل توجهی کمتر و در مقایسه با سایر واکسن‌های با پلتفرم مشابه (یعنی استفاده از ویروس غیرفعال شده)، یکسان بود (فاز اول کارآزمایی بالینی)؛ (۳).

شایع‌ترین عوارض جانبی موضعی، درد در محل تزریق (۵ درصد)، سردرد (۳ درصد)، خستگی و بی‌حالی (۳ درصد)، تب (۲ درصد) و تهوع (۲ درصد) بود. سطح این عوارض خفیف یا ملایم بود و عمدتاً بعد از دوز اول رخ می‌داد (فاز اول کارآزمایی بالینی)؛ (۳).

شایع‌ترین عوارض جانبی موضعی، درد در محل تزریق (۲/۶ درصد) برای گروه فرمول 3 µg with AlgelIMDG و ۳/۲ درصد برای گروه فرمول 6 µg with Algel-IMDG بود. ۸۹ درصد علائم خفیف و در ۲۴ ساعت بعد از تزریق رفع شدند (فاز دوم کارآزمایی بالینی)؛ (۴).

د) اثربخشی

مقدار تولید آنتی‌بادی^۱ در هر ۳ گروه فرمول واکسن یعنی:

- 6 µg with Algel-IMDG;
- 3 µg with Algel-IMDG;
- 6 µg with Algel.

به ترتیب، ۸۷/۹ (حد پایین: ۷۹/۸ و حد بالا: ۹۴/۳)، ۹۱/۹ (حد پایین: ۸۴/۶ و حد بالا: ۹۶) و ۸۲/۸ (حد پایین: ۷۳/۷ و حد بالا: ۸۹/۲) درصد بود. این اعداد دلالت بر این می‌نمایند که واکسن توانسته است به اندازه کافی موجب افزایش پاسخ ایمنی در بدن گردد (۳۷۵ نفر داوطلب سالم در ۳ گروه از فرمول‌های واکسن بین ۱۸ تا ۵۵ سال)؛ (۳).

مقدار تولید آنتی‌بادی براساس PRNT50^۲، در هر ۲ گروه فرمول واکسن، یعنی:

- 3 µg with Algel-IMDG;
- 6 µg with Algel.

به ترتیب ۹۲/۹ (حد پایین: ۸۸/۲ و حد بالا: ۹۶/۲) و ۹۸/۳ (حد پایین: ۹۵/۱ و حد بالا: ۹۹/۶) درصد بود (فاز دوم کارآزمایی بالینی)؛ (۴).

مقدار تولید آنتی‌بادی براساس MNT50^۳، در هر ۲ گروه فرمول واکسن، به ترتیب ۸۸ (حد پایین: ۸۲/۴ و حد بالا: ۹۲/۳) و ۹۶/۶ (حد پایین: ۹۳/۸ و حد بالا: ۹۸/۸) درصد بود (فاز دوم کارآزمایی بالینی)؛ (۴).

براساس گزارش شرکت سازنده بهارات، اثربخشی این واکسن در فاز سوم کارآزمایی بالینی حدود ۸۱ درصد بود و توانسته است بر سویه انگلیسی ویروس نیز مؤثر باشد. البته باید توجه داشت این یافته‌ها هنوز در مجلات علمی منتشر نشده و صرفاً گزارش شرکت سازنده می‌باشند (۷).

1. Seroconversion rate
2. Plaque-reduction neutralisation test
3. Microneutralisation test

نتیجه‌گیری

براساس نتایج به‌دست آمده از فاز اول کارآزمایی بالینی واکسن (Covaxin)، واکسن مذکور ایمنی لازم را داشته و در عین حال موجب افزایش پاسخ ایمنی بدن نیز گردیده است (فاز اول کارآزمایی بالینی). همچنین براساس نتایج فاز دوم کارآزمایی بالینی، پیامدهای مرتبط با عوارض و پیامدهای مرتبط با پاسخ ایمنی بدن در مقابل ویروس کووید-۱۹ نسبت به نتایج فاز اول بهبود پیدا نموده‌اند؛

در گزارش منتشر شده توسط شرکت سازنده بهارات از نتایج فاز سوم کارآزمایی بالینی واکسن، کارایی ۸۱ درصد برای آن گزارش شده است (این یافته هنوز در مجلات علمی منتشر نشده است و صرفاً گزارش شرکت سازنده می‌باشد).

منابع

- Dong, L., Hu, S., & Gao, J. (2020). Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discoveries & Therapeutics*, 14(1), 58-60.
- THIAGARAJAN, Kamala. Covid-19: India is at centre of global vaccine manufacturing, but opacity threatens public trust. *BMJ* 2021;372:n196.
- ELLA, Raches, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBV152: a double-blind, randomised, phase 1 trial. *The Lancet Infectious Diseases*, 2021.
- Ella, R., Reddy, S., Jogdand, H., Sarangi, V., Ganneru, B., Prasad, S., ... & Vadrevu, K. M. (2021). Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBV152: interim results from a double-blind, randomised, multicentre, phase 2 trial, and 3-month follow-up of a double-blind, randomised phase 1 trial. *The Lancet Infectious Diseases*.
- https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04471519
- https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04641481
- https://m.businessday.in/story/bharat-biotech-announces-phase-3-results-covaxins-efficacy-at-81/1/432897.html

