



חיסונים נגד נגיף הקורונה החדש SARS-CoV-2: מניסויים קליניים לשימוש באוכלוסייה

עדכון 10 לאפריל 2021

חוקרים ראשיים

פרופ' ח'יתאם מוחסן

דואר אלקטרוני: kmuhsen@tauex.tau.ac.il

פרופ' יריב גרבר

דואר אלקטרוני: varivg@tauex.tau.ac.il

חוקרת שותפה

גב' אן גצל

דואר אלקטרוני: anngecel@mail.tau.ac.il

החוג לאפידמיולוגיה ורפואה מונעת,

בית הספר לבריאות הציבור

הפקולטה לרפואה ע"ש סאקלר

אוניברסיטת תל אביב

מחקר יזום הנערך במסגרת מימון של המכון הלאומי לחקר שרותי הבריאות ומדיניות הבריאות

תוכן עניינים

פרק	עמוד
תקציר מנהלים	3
מבוא ומטרות	5
שיטות	6
תוצאות	
בדיקת היעילות של חיסונים נגד COVID-19 בניסוי קליניים מבוקר שלב III	6
חיסונים נגד COVID-19 הרשומים לשימוש בבני אדם	9
בטיחות של חיסונים נגד COVID-19 - מידע מניסויים קליניים מבוקרים	11
שימוש בחיסונים נגד COVID-19 בכל העולם	13
חיסונים נגד קורונה בישראל	15
המלצות למקבלי החלטות	18
רשימת רפרנסים	19
נספח 1	23

תקציר מנהלים

מטרתו של דו"ח זה לסקור את ההתפתחויות בתחום חיסונים נגד נגיף הקורונה החדש בכדי לתמוך בתהליכי קבלת החלטות בנושא.

במהלך שנת 2020 פותחו מספר חיסונים נגד נגיף הקורונה החדש בטכנולוגיות שונות, כולל חיסון Brilife שמפותח על ידי המכון הביולוגי בישראל. בסוף 2020, כשנה לאחר תחילתה של מגפת הקורונה, אושרו מספר חיסונים נגד הנגיף לשימוש בבני אדם, חלקם קיבלו אישור לשימוש חירום בלבד. חיסונים אלה פותחו בעיקר לפני הופעתם של ווריאנטים חדשים של נגיף הקורונה (כגון הזן הבריטי, הזן הדרום אפריקאי), שנראה כי הם מדבקים יותר ויתכן כי גורמים לתחלואה קשה יותר לעומת הנגיף המקורי.

בין החיסונים נגד קורונה הרשומים נכללים שני חיסונים המבוססים על טכנולוגיית mRNA של חברת פייזר/ביונטק ושל חברת מודרנה, אשר הראו יעילות של כ-95% במניעת המחלה. כמו כן, במדינות שונות נרשמו 4 חיסונים רקומבננטים עם נגיף אדנו המבטא את חלבון ה-S של נגיף הקורונה (כולל של חברת אסטר-זניקה בבריטניה, ו-Sputnik V המיוצר ברוסיה) ו-4 חיסונים עם נגיף קורונה מומת (תוצרת חברות סיניות), אשר בכולם נרשמה יעילות נמוכה יותר לעומת חיסוני mRNA (92% עבור Sputnik V ו-65-81% עבור יתר החיסונים). כל החיסונים אושרו לשימוש במבוגרים, מלבד החיסון של פייזר/ביונטק שאושר לשימוש גם בילדים מגיל 16 שנים ומעלה. לאחרונה פייזר/ביונטק הודיעה על סיום ניסוי קליני בקרב ילדים בני 12-15 שנים עם יעילות מעל 90% במניעת המחלה. תוצאות הניסויים הקליניים שלב III הראו פרופיל בטיחות מקובל של החיסונים נגד קורונה. לאחרונה מדווח על תופעות לוואי של קרישיות אחרי מתן חיסון באסטר-זניקה ונבדקת האפשרות לקשר סיבתי.

החיסונים נגד קורונה הוכנסו לשימוש במספר מדינות בעולם, ועד כה כ-5% מאוכלוסיית העולם קיבלה מנת חיסון אחת לפחות. שיעור המתחסנים גבוה במדינות צפון אמריקה ואירופה לעומת אסיה, אפריקה ודרום אמריקה. ישראל היא המדינה המובילה בעולם בשיעור המתחסנים נגד קורונה, כאשר כ-57% מהאוכלוסייה קיבלה מנת חיסון אחת לפחות ומעל 50% קיבלו שתי מנות חיסון, במסגרת מבצע החיסונים שהחל ב-19 לדצמבר 2020, של משרד הבריאות, קופות החולים, וגורמים נוספים. מעל 80% מבני 50 שנים ומעלה בישראל קיבלו את מנת החיסון השנייה.

מועילות החיסונים נגד קורונה באוכלוסייה הכללית בישראל נבדקה ונמצאה סביב 50% כשבוע אחרי מתן מנת החיסון ראשונה, ומעל 93% אחרי מתן שתי מנות של החיסון. החיסון הראה יכולת הגנה מפני תחלואה קשה הנגרמת מהנגיף. מועילות זו דווחה כאשר הזן הבריטי של נגיף הקורונה הינו הזן הדומיננטי הגורם לתחלואה בישראל. מאמצע-סוף ינואר 2021, נצפית ירידה עקבית בתחלואה מנגיף הקורונה בישראל, כולל תחלואה קשה ותמותה, זאת במקביל לפתיחה הדרגתית של המשק. ממצאים אלה מעידים על הצלחתו של מבצע החיסונים נגד קורונה בישראל.

המלצות למקבלי ההחלטות

1. המשך מתן החיסונים נגד קורונה בישראל, בקבוצות היעד שטרם התחסנו.
2. בחינת גורמים הקשורים לחוסר התחסנות בקבוצות אוכלוסייה שטרם התחסנו נגד קורונה, על מנת למקד טוב יותר תוכניות התערבות להגברת שיעור המתחסנים.

3. המשך ניטור התחלואה מגיף הקורונה בישראל, כולל ניטור מולקולרי להופעתם של זנים חדשים שעלולים לסכן את מבצע החיסונים.
4. המשך ניטור בטיחות החיסונים נגד קורונה באוכלוסייה הכללית.
5. בחינת משך המיגון שהחיסון נגד קורונה מקנה למניעת תחלואה.
6. היערכות לרכישת והכנסת חיסונים נגד קורונה בקרב ילדים, הן בהיבט הלוגיסטי והן בהיבט של הסברה לכלל האוכלוסייה ולתת-קבוצות באוכלוסייה.

מבוא

נגיף הקורונה החדש (SARS-CoV-2), הגורם למחלת COVID-19 גורם לנטל רב בכל העולם. נכון ל-3 לאפריל 2021, נדבקו בקורונה מעל 129 מיליון אנשים ברחבי העולם, מתוכם כ-2.8 מיליון אנשים נפטרו מקורונה¹. לקראת סוף 2020 דווח על מספר מוטציות בנגיף, שהובילו לוואריאנטים חדשים של הנגיף, שהופיעו במדינות שונות². העיקריים ביניהם כוללים הווריאנט הבריטי (B.1.1.7), הווריאנט הדרום אפריקאי (B.1.351), והווריאנט הברזילאי (P.1), השונים בכושר ההדבקה שלהם לעומת הנגיף המקורי (למשל הווריאנט הבריטי B.1.1.7)³ ויתכן שאף ביכולתם לגרום למחלה קשה יותר^{4,5}. כיום בישראל הווריאנט הבריטי הינו הדומיננטי בתחלואה ונמצא במעל 90% מהדגימות שנשלחות לריצוף גנטי⁶. כמו כן, התגלה ווריאנט ישראלי שאינו שכיח ואינו בעל משמעות קלינית או אפידמיולוגית, לפי דיווח ממשרד הבריאות⁶.

רב החיסונים נגד קורונה פותחו בתקופה שלפני הופעת הווריאנטים החדשים. נכון ל-2 לאפריל 2021 ישנם 85 חיסונים כנגד SARS-CoV-2 הנמצאים בשלבי פיתוח קליני⁷. חיסונים אלה מבוססים על טכנולוגיות שונות, אך כולם מוצג חלבון ה-Spike (S) של הנגיף למערכת החיסון. הצגת חלבון זה למערכת החיסון נעשית למשל באמצעות נגיף אחר [וקטור], לדוגמה החיסון של אסטר-זנקה⁸ והחיסון Brilife שמפותח במכון למחקר ביולוגי בישראל⁹, או חלקיקי mRNA בהם נעשה שימוש בחיסונים של חברת פייזר/ביונטק¹⁰ ושל חברת מודרנה¹¹. שני החיסונים של פייזר/ביונטק ומודרנה הראו יעילות של כ-95% כנגד מחלה קשה מהנגיף, אחרי מתן שתי מנות של חיסון. חיסונים נוספים פותחו ברוסיה ובסין.

ישראל החלה את חיסון האוכלוסייה כנגד קורונה ב-19 לדצמבר 2020, במבצע מרשים ביותר של משרד הבריאות וקופות החולים, ובשיתוף גורמים נוספים כגון השלטון המקומי, מד"א ופיקוד העורף. תחילה חוסנו חברי צוותים רפואיים ומבוגרים בני 60 ומעלה. בהמשך החיסון ניתן לכלל האוכלוסייה מעל גיל 16 שנים. עד ל-9 לאפריל 2021, חוסנו בישראל מעל 5.3 מיליון תושבים (57% מהאוכלוסייה) במנת החיסון הראשונה ו-4.9 מיליון תושבים (53% מהאוכלוסייה) במנת החיסון השנייה¹², מה שמציב את ישראל כמדינה המובילה בשיעור החיסונים נגד קורונה בכל העולם¹³.

כל ההתפתחויות הללו דורשות הערכה וניטור צמוד ומתמשך בהיבטים של נכונות הציבור להתחסן, זיהוי מחסומים בפני התחסנות נגד קורונה, אמידת המועילות והבטיחות של החיסונים בשימוש באוכלוסייה הכללית, לצד הערכת מגמות בזמינות חיסונים ותחלואה בנגיף הקורונה, זאת על מנת לתמוך במקבלי ההחלטות בנושא חיסונים נגד קורונה.

בסדרה של דוחות תקופתיים צוות החוקרים ידווח על התפתחויות בתחומים אלה בארץ ובעולם.

מטרות

מטרותיו של דוח ראשון זה הן:

1. לבדוק את היעילות/מועילות של החיסונים נגד נגיף הקורונה במניעת תחלואה מהנגיף.
2. לסקור את החיסונים נגד נגיף הקורונה החדש, הרשומים לשימוש בבני אדם.
3. להעריך את בטיחות החיסונים נגד נגיף הקורונה.

שיטות

בוצעה סקירת ספרות שיטתית של ניסויים קליניים פאזה 3 שבחנו את היעילות והבטיחות של החיסונים נגד נגיף הקורונה, תוך שימוש בהנחיות של ה-PRISMA¹⁴. בבחינת המועילות, אחרי הכנסת החיסונים לשימוש באוכלוסייה, נבדקו מאמרים אפידמיולוגיים (מחקרי עוקבה ומחקרי מקרה-ביקורת) שבחנו את הנושא. החיפוש כלל עיתונים מדעיים ב PubMed ו Medrevix, מאגרי מידע של ארגון הבריאות העולמי, זאת לצד דיווחים רשמיים במדינות שונות בעולם ומאגרים נוספים כגון Our World in Data, ועוד. מונחי החיפוש במאגרים לכתבי עת מדעיים עבור בדיקת יעילות חיסונים נגד קורונה מופיעים בנספח 1.

תוצאות

בדיקת היעילות של חיסונים נגד COVID-19 בניסוי קליניים מבוקר שלב III

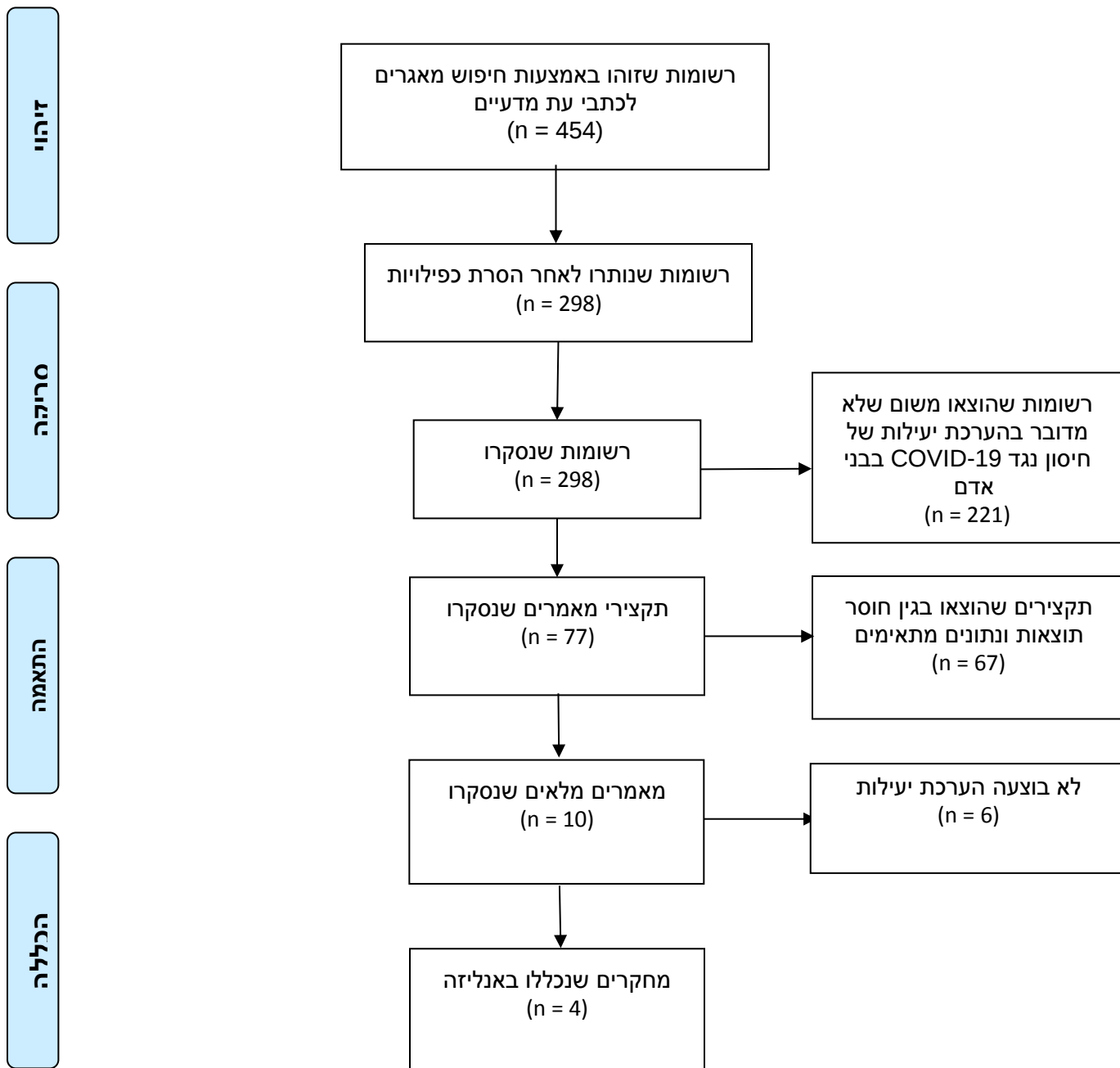
נבדקה השאלה של יעילות חיסונים נגד COVID-19 במניעת תחלואה מהנגיף על בסיס סקירת ספרות שיטתית של ניסויים קליניים מבוקרים בשלב III. חיפוש הספרות בעיתונות מדעית עם בקרת עמיתים העלה 298 רשומות שיכולות רלוונטיות לשאלה זו (תרשים 1), אשר אחרי סקירתם הניבו 4 מאמרים (טבלה 1) שמתארים תוצאות של ניסוי קליני שלב III שבחנו יעילות חיסונים נגד קורונה.

מבין החיסונים אלה היה BNT162b2 מסוג mRNA (Pfizer/BionTech) שהוכנס לשימוש בישראל, אשר הראה יעילות של 95% במניעת COVID-19 7 ימים אחרי מתן מנת החיסון השנייה בקרב 43,448 מתנדבים בני 16 שנים ומעלה. יש לציין כי הניסוי של חיסון זה בוצע במספר מדינות, כולל ארצות הברית, גרמניה, ארגנטינה, ברזיל, טורקיה ודרום אפריקה¹⁰. חיסון נוסף הינו mRNA-1273 של חברת מודרנה שנבדק בקרב 30,420 מתנדבים בני 18 שנים ומעלה בארצות הברית, הראה יעילות גבוהה אף הוא של 94.1% אחרי 14 ימים ממתן מנת החיסון השנייה¹¹.

יעילותו של החיסון של חברת Oxford/AstraZeneca המבוסס של וקטור נגיפי המציג את חלבון ה-S של נגיף הקורונה, נבחנה בקרב 11,636 מתנדבים בני 18 שנים ומעלה בבריטניה ובברזיל, הראה יעילות של 70.4% במניעת תחלואה ב-COVID-19¹⁵. החיסון האחרון, Sputnik V, אף הוא חיסון רקומבננטי של המכון Gamaleya למחקר אפידמיולוגי ומיקרוביולוגי ברוסיה בו נגיפי אדנו מבטאים את חלבון ה-S של SARS-CoV-2, נבחן בקרב 21,977 מתנדבים בני 18 שנים ומעלה ברוסיה והראה יעילות של 91.6% במניעת תחלואה מ-COVID-19. כל החיסונים הללו ניתנו בניסויים קליניים אלו בשתי מנות בהפרש של 3-4 שבועות בין המנות. הניסויים כללו מתנדבים משני המינים בטווח גילאים רחב, קבוצות אתניות שונות ותחלואת רקע, אך לא נכללו נשים בהריון.

טבלה 2 מתארת את כלל החיסונים נגד COVID-19 אשר נרשמו לשימוש בבני אדם, ללא קשר לפרסום תוצאותיהם בעיתונים מדעיים.

תרשים 1: סינון מאמרים להכללה בסקירה אודות יעילות חיסונים נגד COVID-19



טבלה 1: יעילות של חיסונים נגד COVID-19 - תוצאות של סקירת ספרות שיטתית של ניסויים קליניים מבוקרים של III שפורסמו עד תחילת מרץ 2021

מאמר	שם היצרן/החיסון	סוג המחקר/ (מדינה)	אוכלוסיית המחקר (חיסון/ביקורת)	ריבוד	יעילות
Polack et al. ¹⁶ (2020)	Pfizer/BioNTech BNT162b2	ניסוי מבוקר אקראי, 1:1, חד סמיות. ארצות הברית, גרמניה, ארגנטינה, ברזיל, טורקיה, דרום אפריקה זמן מעקב חציוני לאחר מנה 2: לפחות חודשיים.	43,448 משתתפים בני 16 ומעלה, בריאים, או עם בעיות רפואיות כרוניות יציבות, ללא תחלואה קודמת ב-COVID-19. קבוצת החיסון 21,720 קבוצת הפלצבו 21,728 החיסון/פלצבו ניתנו ב-2 מנות בהפרש של 21 ימים	מין קבוצה אתנית, מדינה, גיל (55-16, מעל 55), השמנה	95% (95% CI, 90.3-97.6) 8 מקרים בקבוצת החיסון לעומת 162 בקבוצת הביקורת.
Baden et al. ¹¹ (2020)	Moderna mRNA-1273	ניסוי מבוקר אקראי, 1:1, חד סמיות (סמוי משקיף). ארצות הברית מעקב חציוני לאחר מנה 2: 64 ימים (טווח 0-97)	30,420 משתתפים בני 18 ומעלה, במצב בריאותי יציב, ללא תחלואה קודמת ב-COVID-19. קבוצת החיסון 14,134 קבוצת הפלצבו 14,073 2 מנות החיסון/פלצבו ניתנו בהפרש של 28 ימים.	מין קבוצה אתנית, גורמי סיכון לתחלואה קשה, גיל (18-64) ללא גורמי סיכון, 18-64 עם גורמי סיכון, 65 ומעלה).	94.1% (95% CI, 89.3 – 96.8) 11 מקרים בקבוצת החיסון לעומת 185 בקבוצת הביקורת. כל המקרים הקשים (n=30) היו בקבוצת הביקורת.
Voysey et al. ¹⁵ (2021)	Oxford/AstraZeneca AZD1222 (ChAdOx1 nCoV-19)	ניסוי מבוקר אקראי, 1:1, חד סמיות. בריטניה, ברזיל מעקב חציוני לאחר החיסון הראשון: 3.4 חודשים (טווח בין רבעוני 1.3-4.8) לאחר החיסון השני חודשיים (טווח בין רבעוני 1.3-2.3)	11,636 משתתפים בני 18 ומעלה, בריאים. עוקבה ב-UK: 1,367 קיבלו במנת החיסון הראשונה מינון נמוך, ובמנת החיסון השנייה מינון רגיל. 2,377 קיבלו מינון רגיל בשתי מנות החיסון. 3,804 (קבוצת הביקורת) קיבלו 2 מנות חיסון נגד מנינגיטיס (MenACWY). עוקבה מברזיל: 2,063 קיבלו מינון רגיל בשתי מנות החיסון. 2,025 (קבוצת הביקורת) קיבלו במנה הראשונה חיסון נגד מנינגיטיס (MenACW), ובמנה השנייה פלצבו. בכל הקבוצות, מנה 2 ניתנה 12-4 שבועות לאחר מנה 1.	מין, קבוצה אתנית, תחלואות נלוויות, גיל (55-18, 69-56, 70 ומעלה).	70.4% (95.8% CI, 54.8-80.6) (אומדן היעילות הכללית הינו שקלול האומדנים של הקבוצות השונות).
Logunov et al. ¹⁷ (2021)	Gamaleya Sputnik V (Gam-COVID-Vac)	ניסוי מבוקר אקראי, 3:1, סמיות כפולה. רוסיה זמן מעקב חציוני ממועד קבלת החיסון הראשון: 48 ימים (טווח בין רבעוני 39-58)	21,977 משתתפים בני 18 ומעלה, בריאים, ללא תחלואה קודמת ב-COVID-19. 14,964 קיבלו במנת החיסון הראשונה rAd26, ובמנה השנייה rAd5. קבוצת פלצבו 4,902 מנות החיסון/פלצבו ניתנו בהפרש של 21 ימים. (2,111 משתתפים לא קיבלו מנה שנייה).	מין קבוצה אתנית, גיל (30-18, 40-31, 50-41, 60-51, מעל 60), סיכון להדבקה עקב סוג העבודה.	91.6% (95% CI, 85.6 - 95.2) 16 מקרים בקבוצת החיסון לעומת 62 בקבוצת הביקורת. 21 ימים לאחר החיסון ואילך, לא היו מקרים של תחלואה בינונית או קשה בקבוצת החיסון, לעומת 20 מקרים בקבוצת הביקורת.

חיסונים נגד COVID-19 הרשומים לשימוש בבני אדם

נכון לתחילת אפריל 2021 רשומים 10 חיסונים נגד COVID-19 לשימוש בבני אדם (טבלה 2) למבוגרים, כאשר 83 מדינות אישרו את השימוש בחיסון אחד לפחות. בין החיסונים הרשומים נכללים שני חיסוני mRNA שצוינו בפרק הקודם, 4 חיסונים רקומבנטיים עם וקטור נגיפי (אדנו) המבטאים את חלבון ה-S של נגיף הקורונה ו-4 חיסונים עם נגיף קורונה מומת (Inactivated vaccines). מבין החיסונים הרשומים, 3 פותחו בארצות הברית, 1 באנגליה, 1 ברוסיה, 4 בסין ו-1 בהודו.^{10,11,15,17-24}

היעילות במניעת COVID-19 של חיסונים אלה הייתה גבוהה ביותר עבור חיסוני mRNA (של חברות פייזר/ביונטק ומודרנה) סביב 95%, לאחריה חיסון Sputnik V עם יעילות 92% ושאר החיסונים רשמו יעילות נמוכה יותר בין 65%-81%. תנאי האחסון של שני החיסונים של פייזר/ביונטק ומודרנה דורשים הקפאה עמוקה 70- ו-20- מעלות צלזיוס (בהתאמה), שאר החיסונים דורשים אחסון בתנאי קירור רגיל (2-8 מעלות צלזיוס). כל החיסונים ניתנים בהזרקה לתוך השריר ולרוב בשתי מנות.

יש לציין כי חיסונים אלו נרשמו על סמך תוצאות של ניסויים קליניים שלב III, אם כי עבור חלק מהחיסונים, תוצאות הניסוי טרם פורסמו בעיתונות מדעית. יתרה מכך, בשני מקרים הרישום היה על סמך ניתוח ביניים (Interim analysis) של תוצאות ניסוי קליני.

גופים רגולטוריים מרכזיים עד כה אישרו את השימוש בחלק מחיסונים אלה.^{22,23} כגון, מנהל המזון והתרופות האמריקאי אישר את החיסונים של פייזר/ביונטק, מודרנה והחיסון Janssen COVID-19 של Janssen/Johnson & Johnson לשימוש חירום.²² סוכנות התרופות האירופאית אישרה את השימוש בחיסונים של פייזר/ביונטק, מודרנה, אסטרזהניקה ושל חברת Janssen/Johnson & Johnson²³, הרשויות הבריטיות אישרו את החיסון של פייזר/ביונטק ושל אסטרזהניקה, בעוד שארגון הבריאות העולמי אישר את החיסון של פייזר/ביונטק, אסטרזהניקה (והגרסה הגנרית של חיסון זה Covishield שמיוצרת על ידי serum institute of India) והחיסון של Janssen/Johnson & Johnson.²¹ החיסון Janssen COVID-19 של Janssen/Johnson & Johnson הראה יעילות של 66%, אך היתרון שלו שהוא ניתן במנה אחת. חיסון זה כאמור אושר על ידי מספר גופים רגולטוריים.

יש לציין שמספר חיסונים שפותחו בסין והחיסון Sputnik V נמצאים בשימוש במספר מדינות לא קטן, גם ללא אישור הגופים הרגולטוריים שצוינו לעיל.

כל החיסונים אושרו לשימוש במבוגרים (מלבד החיסון של פייזר/ביונטק שאושר לשימוש גם בילדים מגיל 16 שנים ומעלה). לאחרונה חברת פייזר/ביונטק הודיעה על סיום ניסוי קליני בקרב ילדים בני 12-15 שנים עם הודעה לעיתונות על יעילות גבוהה מעל 90% במניעת תחלואה בקבוצה זו. לכן עם אישור החיסון לשימוש בילדים, יש להיערך לרכישת חיסונים לילדים ולמתן חיסון בקבוצת גיל זו, כולל מאמץ לוגיסטי והסברתי לכלל ולתת-קבוצות באוכלוסייה.

טבלה 2: חיסונים נגד COVID-19 שאושרו לשימוש בבני אדם 10,11,15,17-27

Vaccine	Manufacturer	Approach	Vaccine efficacy	No. doses	Storage temperature	Route	Age groups	No. countries approved	Regulatory/official approval
BNT162b2	Pfizer-BioNTech	mRNA	95.0%	2	-70°C	I.M	≥16 yrs	82	WHO, FDA, MHRA, EMA
mRNA-1273	Moderna	mRNA	94.5%	2	-20°C	I.M	≥18 yrs	45	FDA, EMA
AZD1222 (Covishield, Vaxzevria)	Oxford-AstraZeneca	Recombinant, viral vector (adenovirus ChAdOx1)	76%	2	2-8°C	I.M	≥18 yrs	83	WHO (including Covishield by serum institute of India), EMA, ART, MHRA
Janssen COVID-19 Vaccine	Janssen/Johnson & Johnson	Recombinant, viral vector (adenovirus 26)	66.9%	1	2-8°C	I.M	≥18 yrs	39	WHO, FDA, EMA
Sputnik V COVID-19 vaccine (Gam-Cov-Vac)	Gamaleya Research Institute of Epidemiology & Microbiology	Recombinant, viral vector (adenovirus 26, 5)	91.6%	2	2-8°C	I.M	≥18 yrs	60	
Ad5-nCOV	CanSino Biologics	Recombinant, viral vector (adenovirus 5)	65.7%	1	2-8°C	I.M	Adults	5	
BBIBP-CorV	Sinopharm	Inactivated	79%	2	2-8°C	I.M	Adults	35	
CoronaVac	Sinovac	Inactivated		2	2-8°C	I.M	Adults	20	
Inactivated SARS CoV 2 vaccine (Vero cell). Wuhan	Sinopharm-Wuhan	Inactivated	72.5%	2			Adults	2	<i>Interim analysis</i>
COVAXIN (BBV152)	Bharat-Biotech	Inactivated	81%	2	2-8°C	I.M		6	<i>Interim analysis</i>

ART: Africa Regulatory Taskforce; EMA – European Medicines Agency; FDA – Food and Drug Administration (USA); MHRA – Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (UK); WHO- World Health Organization

בטיחות של חיסונים נגד COVID-19 על סמך מידע מניסויים קליניים מבוקרים

טבלה 3 מתארת את פרופיל הבטיחות של חיסונים נגד קורונה כפי שדווחו במאמרים שתיארו את תוצאות הניסויים הקליניים שלב III. ניתן לראות תיאור מעמיק ונרחב אודות תופעות הלוואי של חיסוני mRNA שהיו ברובן תופעות מקומיות וחולפות (כגון כאב באזור ההזרקה של החיסון). תופעות סיסטמיות אף הן דווחו כגון עייפות, כאבי ראש וכו', אך גם הן היו חולפות. בדוח הבא נתייחס בהרחבה לנושא ניטור בטיחות של החיסונים, בעת שימוש בחיים האמתיים מחוץ למסגרת של ניסויים קליניים, במיוחד לאור התיאור של תופעות אודות בעיה בקרישיות הקשורה במתן החיסון של אסטר-זניקה שדווחה לאחרונה באירופה.

טבלה 3: בטיחות של חיסונים נגד COVID-19 על מידע מניסויים קליניים מבוקרים

מחבר ראשון	שם החיסון	תופעות לוואי שנבדקו	אחוז שדיווחו על תופעות לוואי בקבוצת החיסון	אחוז שדיווחו על תופעות הלוואי בקבוצת הביקורת	הערות
Polack et al. ¹⁰ (2020)	Pfizer/BioNTech BNT162b2	<u>תגובתיות מקומית:</u> כאב במקום החיסון (% במנה 2-1) אדמומיות נפיחות <u>תגובתיות סיסטמית:</u> חום (% במנה 2-1) עייפות כאב ראש צמרמורות הקאות שלשולים כאבי שרירים כאבי מפרקים לימפדנופתיה	<u>16-55, (גיל) >55</u> 71%-66, 83%-78 5%-7, 5%-6 7%-7, 6%-6 1%-11, 4%-16 34%-51, 47%-59 25%-39, 42%-52 6%-23, 14%-35 0%-1, 1%-2 8%-8, 11%-10 14%-29, 21%-37 9%-19, 11%-22 0.3%	<u>16-55, (גיל) >55</u> 9%-8, 14%-12 1%-1, 1%-1 1%-1, 0%-0 0%-0, 1%-0 23%-17, 33%-23 18%-14, 34%-24 3%-3, 6%-4 1%-0, 1%-1 7%-6, 12%-8 8%-5, 11%-8 6%-4, 6%-5 <0.1%	קבוצת החיסון דיווחה על יותר תופעות לוואי, בעיקר לאחר קבלת מנת החיסון השנייה. קבוצת הגיל הצעירה דיווחה על יותר תופעות לוואי לעומת הקבוצה המבוגרת. רוב הדיווחים היו עבור תופעות לוואי קלות עד בינוניות, שחלפו תוך מספר ימים.
Baden et al. ¹¹ (2020)	Moderna mRNA-1273	<u>תגובתיות מקומית:</u> כל תופעת לוואי (% במנה 2-1) כאב במקום החיסון אדמומיות נפיחות לימפדנופתיה <u>תגובתיות סיסטמית:</u> כל תופעת לוואי (% במנה 2-1) חום כאב ראש עייפות כאבי שרירים באבי מפרקים בחילות או הקאות צמרמורות	<u>18-64, (גיל) >65</u> 75%-84, 87%-90 74%-83, 87%-90 2%-8, 3%-9 4%-11, 7%-13 6%-9, 12%-16 48%-72, 57%-82 0.3%-10, 0.9%-17 25%-46, 35%-63 33%-58, 38%-68 20%-47, 24%-62 16%-35, 17%-49 5%-12, 9%-21 5%-31, 9%-49	<u>18-64, (גיל) >65</u> 15%-14, 21%-21 13%-12, 19%-19 0.5%-0.4, 0.4%-0.3 0.5%-0.4, 0.3%-0.3 4%-3, 5%-4 36%-31, 44%-38 0.2%-0.1, 0.3%-0.4 19%-18, 29%-25 23%-20, 29%-25 12%-11, 14%-13 12%-11, 12%-11 4%-4, 8%-7 4%-4, 6%-6	קבוצת החיסון דיווחה על יותר תופעות לוואי, בעיקר לאחר קבלת מנת החיסון השנייה. קבוצת הגיל הצעירה דיווחה על יותר תופעות לוואי לעומת הקבוצה המבוגרת. רוב הדיווחים היו על תופעות לוואי קלות עד בינוניות, שחלפו תוך מספר ימים.
Voysey et al. ¹⁵ (2021)	Oxford/AstraZeneca AZD1222 (ChAdOx1CoV-19)	תופעות לוואי קשות אירעו ב-168 ממשותפי הניסוי.	1.4%	1.5%	פרופיל בטיחותי מקובל. שיעור תופעות הלוואי הקשות היה דומה בין זרועות המחקר.
Logunov et al. ¹⁷ (2021)	Ganaleya Sputnik V (Gam-COVID-Vac)	תופעות לוואי חמורות נרשמו ב-70 ממשותפי הניסוי, רובם מעל לגיל 60 ועם מספר מחלות רקע. <u>תופעות לוואי נפוצות:</u> מחלה הדומה לשפעת תגובתיות מקומית במקום החיסון.	0.3% 15.2% 5.4%	0.4% 8.8% 1.2%	רב תופעות הלוואי המדווחות היו קלות עד בינוניות. תופעות הלוואי החמורות לא נחשבו כקשורים לחיסון, ואושר ע"י ועדת ניטור נתונים עצמאית.

שימוש בחיסונים נגד COVID-19 בכל העולם

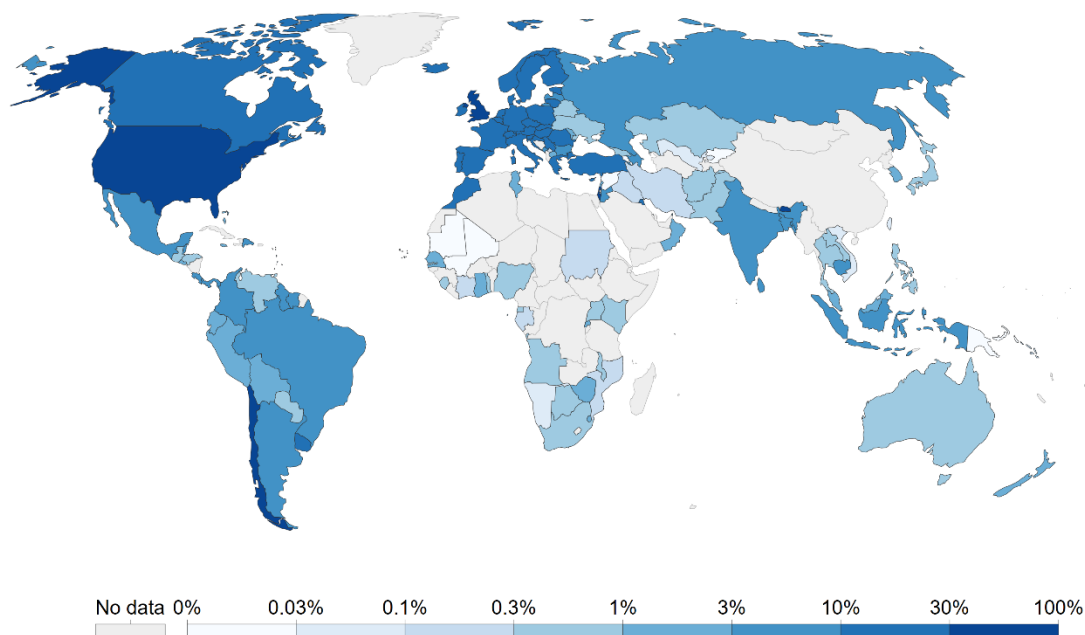
השימוש בחיסונים נגד COVID-19 החל לקראת סוף 2020. נכון ל-9 לאפריל 2021, ניתנו 754.3 מיליון מנות חיסון נגד קורונה מכל הסוגים בכל העולם, כאשר כ-5.4% מאוכלוסיית העולם קיבלה מנת חיסון אחת לפחות¹³. ההתקדמות בחיסון האוכלוסייה תלוי בזמינות של חיסונים וביכולת יצרניות החיסונים לעמוד בביקוש, יכולת המדינות לשלם על החיסונים, זאת לצד יכולות התארגנות של כל מדינה לחיסון האוכלוסייה שלה. ברמה עולמית שיעור המתחסנים נגד קורונה לפחות במנה אחת, גבוה בצפון אמריקה ואירופה לעומת דרום אמריקה ואפריקה ורוב מדינות אסיה (תרשים 2). נכון להיום, ישראל ניצבת במקום הראשון בשיעור המתחסנים נגד קורונה (תרשים 3).

תרשים 2: שיעור המחוסנים (ל-100 אנשים) נגד קורונה במנת אחת לפחות בכל העולם¹³

Share of people who received at least one dose of COVID-19 vaccine, Apr 9, 2021

Our World
in Data

Share of the total population that received at least one vaccine dose. This may not equal the share that are fully vaccinated if the vaccine requires two doses.



Source: Official data collated by Our World in Data

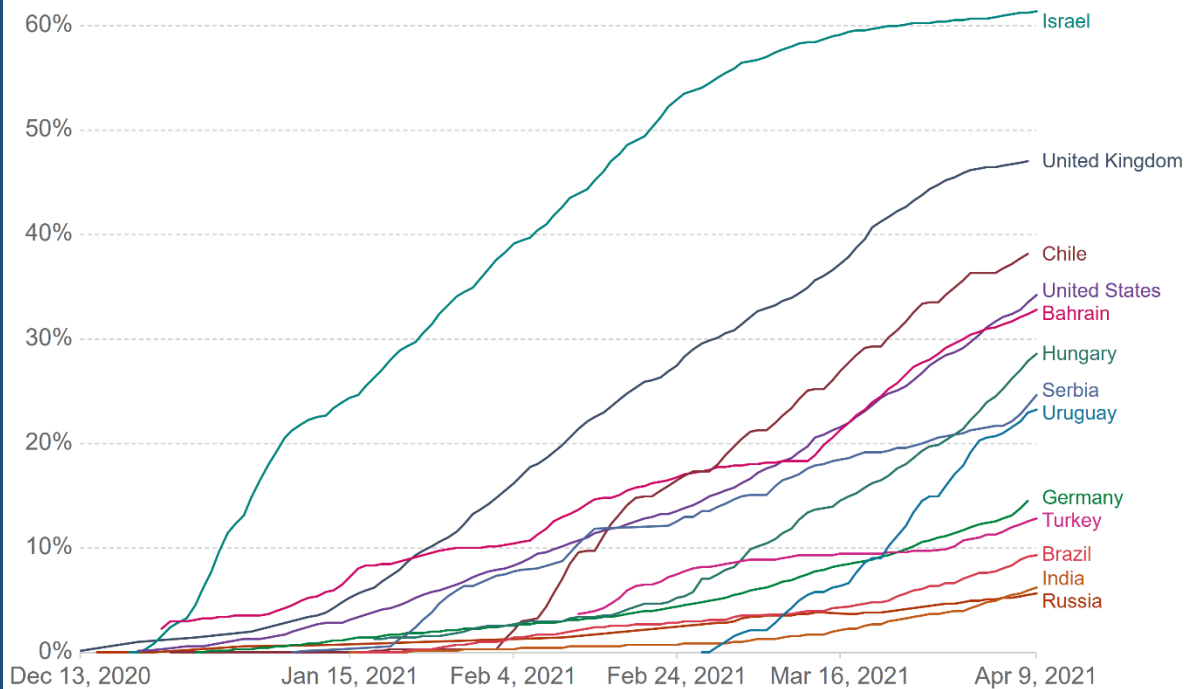
CC BY

השוואה בין-לאומית בשיעור המחסונים (ל-100 אנשים) נגד קורונה במנה אחת לפחות

Share of people who received at least one dose of COVID-19 vaccine

Share of the total population that received at least one vaccine dose. This may not equal the share that are fully vaccinated if the vaccine requires two doses.

Our World
in Data



Source: Official data collated by Our World in Data

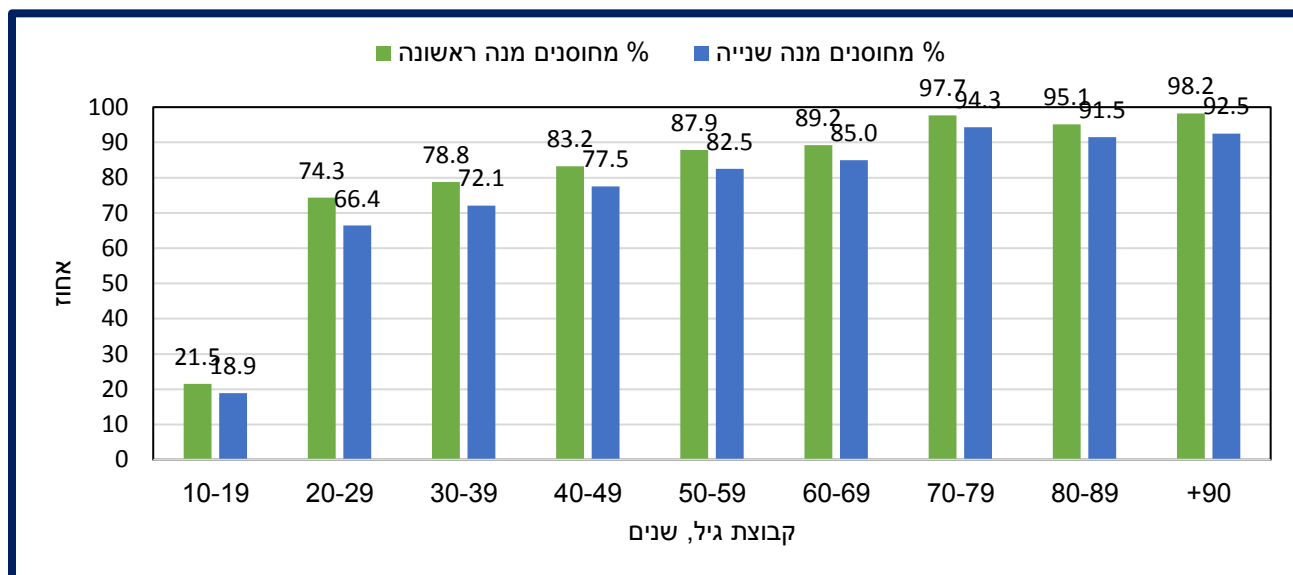
CC BY

חיסונים נגד קורונה בישראל

מאז תחילת מבצע החיסון נגד קורונה ועד 9 לאפריל 2021, חוסנו בישראל 5.3 מיליון תושבים (57% מהאוכלוסייה) במנת החיסון הראשונה ו-4.9 מיליון תושבים קיבלו את המנה השנייה (כ-53% מהאוכלוסייה). מתחילת חודש מרץ נראה כי חלה התמתנות בקצב ההתחסנות (תרשים 4). שיעור המתחסנים במנת חיסון ראשונה או שנייה חצה את רף ה-80% בבני 50 שנים ומעלה. בצעירים בני 20-39 שנים השיעור נמוך יותר (74-79% קיבלו מנה ראשונה) (תרשים 5)¹². שיעור המתחסנים נמוך יותר בקרב ערבים וחרדים לעומת האוכלוסייה הכללית. למשל שיעור אלו שקיבלו מנה ראשונה עומד על 21%-38% בכל הגילאים אוכלוסייה החרדית והערבית, בהתאמה, לעומת 57% במגזר הכללי. השיעורים המתאימים בבני +50 עומדים על 55%, 70%-78%²⁸.

תרשים 4: אחוז מקבלי חיסון BNT162b2 נגד קורונה בישראל (אחוז מכלל האוכלוסייה) לפי תאריך ומנת חיסון¹²
נגיף קורונה בישראל-תמונת מצב כללית. 2021 (4 accessed אפריל 2021).

אחוז מתחסנים בחיסון BNT162b2 נגד קורונה בישראל לפי קבוצת גיל ומנת חיסון



נגיף קורונה בישראל-תמונת מצב כללית. 2021 (4 accessed אפריל 2021)

מועילות חיסונים נגד קורונה בישראל

קיימת חשיבות לבדיקת מועילות של חיסונים בחיים האמתיים כאשר הם נמצאים בשימוש רחב באוכלוסייה, כלומר מחוץ למסגרת של ניסויים קליניים אקראיים מבוקרים. הדבר רלוונטי במיוחד עבור חיסוני mRNA שדורשים תנאי אחסון מיוחדים, למשל האחסון של החיסון של פיזר/ביונטק צריך להיות בהקפאה עמוקה של 70- מעלות צלזיוס. בדוח זה התמקדנו בעבודות שבדקו את מועילות החיסון של פיזר/ביונטק במניעת זיהום ב-SARS-CoV-2 בישראל. בוצעו מספר מחקרים בקרב האוכלוסייה הכללית בישראל על בסיס המידע בקופות החולים כללית ומכבי, כלל הנתונים הקיימים במשרד הבריאות ועבודה נוספת בקרב עובדי בריאות בבית החולים תל השומר.²⁹⁻³² שני מחקרים הראו כי המועילות במניעת זיהום ב-SARS-CoV-2 (כללי, תסמיני, וא-תסמיני) כשבוע-שבועיים אחרי מנת חיסון אחת הייתה סביב ה-50% באוכלוסייה הכללית.^{29,30} המועילות שבוע-שבועיים ויותר אחרי מתן מנת החיסון השנייה הייתה גבוהה יותר מעל 90% במניעת זיהום ב-SARS-CoV-2 (כללי, תסמיני, וא-תסמיני), ו-94%-96% במניעת מחלה מהנגיף, ו-93%-96% במניעת תחלואה קשה ותמותה מהנגיף.^{30,32} (טבלה 4). יש לציין כי בדיקת המועילות במחקרים אלה, נעשתה בתקופה בה הווריאנט הבריטי של נגיף קורונה התפשט במהרה באוכלוסייה הישראלית, והיה לזן הדומיננטי, מה שמעיד על יכולת החיסון של פיזר/ביונטק למנוע תחלואה בזן חדש זה. החל מאמצע ינואר, כחודש אחרי הכנסת החיסון נגד COVID-19 בישראל, חלה ירידה עקבית בהיארעות של קורונה בישראל, כולל תחלואה קשה, אשפוזים ותמותה מ-COVID-19, זאת במקביל לפתיחת המשק ההדרגתית המתרחשת בתקופה זו, מה שמעיד על ההצלחה הרבה של מבצע החיסונים בישראל. נדרש המשך ניטור של התחלואה וניטור הופעת זנים חדשים של הנגיף העלולים לסכן את מצב החסינות של האוכלוסייה.

טבלה 4: מועילות חיסון נגד קורונה במניעת הידבקות ותחלואה מהנגיף- מחקרים מישראל, 2021

מחבר ראשון (שנה)	אוכלוסיית המחקר	ריבוד	אומדן (מועילות) לאחר מנת חיסון ראשונה	אומדן (מועילות) לאחר מנת חיסון שנייה
Chodick et al. (2021) ²⁹	503,875 מבוטחים במכבי שירותי בריאות בני 16 ומעלה אשר התחסנו במנה ראשונה. תקופת המעקב 19 לדצמבר 2020 ועד ל-15 לינואר 2021.	מין, גיל, אנדקס מסת גוף, מצב סוציאקונומי מגזר, מחלות רקע.	<u>מניעת הידבקות:</u> 13-24 ימים לאחר מתן החיסון: 51%	
Amit et al. (2021) ³¹	9109 עובדי בריאות במרכז רפואי שיבא, מתוכם 7,214 חוסנו במנה ראשונה (79%) תקופת המעקב בין התאריכים 19 לדצמבר 2020 ועד ל-24 לינואר 2021.	אין	<u>מניעת הידבקות:</u> לאחר 1-14 ימים: 30% (95% CI 2-50) לאחר 15-28 ימים: 75% (95% CI 72-84) <u>מניעת מחלה:</u> לאחר 1-14 ימים: 47% (95% CI 17-66) לאחר 15-28 ימים: 85% (95% CI 71-92)	
Dagan et al. (2021) ³⁰	1,193,236 מבוטחים בשירותי בריאות כללית בני 16 ומעלה, מתוכם 596,618 מחוסנים ו-596,618 לא מחוסנים. תקופת המעקב 20 לדצמבר 2020 עד ל-1 בפברואר 2021.	גיל, מין, מגזר, חיסון לשפעת בעבר, מחלות רקע.	<u>לאחר 14-20 ימים:</u> <u>מניעת הידבקות:</u> 46% (95% CI 40-51) <u>מניעת מחלה סימפטומטית:</u> 57% (95% CI 50-63) <u>מניעת אשפוז:</u> 74% (95% CI 56-86) <u>מניעת מחלה קשה:</u> 62% (95% CI 39-80) <u>מניעת מוות:</u> 72% (95% CI 19-100)	<u>לאחר לפחות 7 ימים:</u> <u>מניעת הידבקות:</u> 92% (95% CI 88-95) <u>מניעת מחלה:</u> 94% (95% CI 87-98) <u>מניעת אשפוז:</u> 87% (95% CI 55-100) <u>מניעת מחלה קשה:</u> 92% (95% CI 75-100)
Haas et al. (2021) ³²	6,480,512 תושבים (כלל אוכלוסיית מדינת ישראל מגיל 15 ומעלה), מתוכם 3,335,261 (51.5%) מחוסנים ב-2 מנות (מעל 7 ימים). תקופת המעקב בין התאריכים 24 לינואר עד ל-6 למרץ 2021.	גיל, מין, שבוע סיום ההתחסנות (7 ימים לאחר מתן המנה השנייה).		<u>לאחר לפחות 7 ימים:</u> <u>מניעת הידבקות:</u> 94.1% (95% CI 93.4-94.7) <u>מניעת הידבקות אסימפטומטית:</u> 90.4% (95% CI 89.1-91.5) <u>מניעת מחלה:</u> 96.3% (95% CI 95.9-96.7) <u>מניעת אשפוז:</u> 96.0% (95% CI 95.2-96.6) <u>מניעת אשפוז במצב קשה וקריטי:</u> 96.2% (95% CI 95.5-96.8) <u>מניעת מוות:</u> 93.3% (95% CI 91.5-94.8)

המלצות למקבלי החלטות

1. המשך מתן החיסונים נגד קורונה בישראל, בקבוצות היעד שטרם התחסנו.
2. בחינת גורמים הקשורים לחוסר התחסנות בקבוצות אוכלוסייה שטרם התחסנו נגד קורונה, על מנת למקד טוב יותר תוכניות התערבות להגברת שיעור המתחסנים.
3. המשך ניטור התחלואה מנגיף הקורונה בישראל, כולל ניטור מולקולרי להופעתם של זנים חדשים שעלולים לסכן את מבצע החיסונים.
4. המשך ניטור בטיחות החיסונים נגד קורונה באוכלוסייה הכללית.
5. בחינת משך המיגון שהחיסון נגד קורונה מקנה למניעת תחלואה
6. היערכות לרכישת והכנסת חיסונים נגד קורונה בקרב ילדים, הן בהיבט הלוגיסטי והן בהיבט של הסברה לכלל האוכלוסייה ולתת-קבוצות באוכלוסייה, כגון האוכלוסייה הערבית והחרדית.

References

- .1 WHO. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. 2021. <https://covid19.who.int/> (accessed April 4, 2021).
- .2 CDC. Science Brief: Emerging SARS-CoV-2 Variants. 2021. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/scientific-brief-emerging-variants.html> (accessed April 10, 2021).
- .3 WHO. SARS-CoV-2 Variant – United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland. 2020. <https://www.who.int/csr/don/21-december-2020-sars-cov2-variant-united-kingdom/en/> (accessed February 3, 2021).
- .4 England PH. COVID-19 (SARS-CoV-2): information about the new virus variant 2020. <https://www.gov.uk/government/news/covid-19-sars-cov-2-information-about-the-new-virus-variant> (accessed January 5, 2021).
- .5 Davies NG, Jarvis CI, Edmunds WJ, Jewell NP, Diaz-Ordaz K, Keogh RH. Increased mortality in community-tested cases of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7. *Nature* 2021.
- .6 הזן (וריאנט) הבריטי הוא הדומיננטי בתחלואה בישראל 2021. <https://www.gov.il/he/departments/news/30032021-01> (accessed April, 4, 2021).
- .7 WHO. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines. 2020. <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines> (accessed April 4, 2021).
- .8 Ramasamy MN, Minassian AM, Ewer KJ, et al. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet* 2021; **396**(10267): 1979-93.

- .9 BriLife. 2020. https://iibr.gov.il/Documents/IIBR_Research%20Information_v7.pdf (accessed January 6, 2020).
- .10 Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med* 2020; **383**(27): 2603-15.
- .11 Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med* 2021; **384**(5): 403-16.
- .12 נגיף קורונה בישראל-תמונת מצב כללית. 2021 (accessed 4 אפריל 2021).
- .13 Our World in Data. Coronavirus (COVID-19) Vaccinations. 2021. <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations> (accessed April 9, 2021).
- .14 Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021; **372**: n71.
- .15 Voysey M, Costa Clemens SA, Madhi SA, et al. Single-dose administration and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine: a pooled analysis of four randomised trials. *Lancet* 2021; **397**(10277): 881-91.
- .16 Walsh EE, Frenck RW, Jr., Falsey AR, et al. Safety and immunogenicity of two RNA-based Covid-19 vaccine candidates. *N Engl J Med* 2020; **383**(25): 2439-50.
- .17 Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet* 2021; **397**(10275): 671-81.
- .18 FDA. Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. 2019. <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-20-19/covid-19/pfizer-biontech-covid-19-vaccine> (accessed January 6, 2021).

- .19 FDA. Moderna COVID-19 Vaccine. 2020 (accessed January 6, 2021).
- .20 EMA. Vaxzevria (previously COVID-19 Vaccine AstraZeneca). 2021.
- .21 COVID 19 Vaccine Tracker 2021. <https://covid19.trackvaccines.org/vaccines/> (accessed April 9, 2021).
- .22 FDA. COVID-19 Vaccines. 2020. <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/covid-19-vaccines> (accessed January 5 2021).
- .23 EMA. COVID-19 vaccines: authorised. 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/treatments-vaccines-covid-19-authorised-medicines> (accessed April 9, 2021).
- .24 GOV.UK. Coronavirus vaccine. . 2021
<https://www.gov.uk/government/publications/coronavirus-covid-19-vaccine-adverse-reactions/coronavirus-vaccine-summary-of-yellow-card-reporting>. (accessed April 2021).
- .25 Bloomberg. China's CanSino Covid vaccine shows 65.7% efficacy. 2021.
<https://www.bloomberg.com/news/articles/2021-02-08/pakistan-says-cansino-s-covid-vaccine-shows-65-7-efficacy> (accessed April 9, 2021).
- .26 Kumar NR. Coronavirus | Covaxin efficacy is 81%, works against variants 2021.
<https://www.thehindu.com/sci-tech/health/bharat-biotech-says-covid-19-vaccine-shows-81-interim-efficacy/article33980224.ece> (accessed April 9, 2021).
- .27 Covid: What do we know about China's coronavirus vaccines? 2021.
<https://www.bbc.com/news/world-asia-china-55212787> (accessed April 9, 2021).
- .28 COVID 19-daily report, April 9, 2021. Telegram: Ministry of Health, Israel, 2021.

- .29 Chodick G, Tene L, Patalon T, et al. The effectiveness of the first dose of BNT162b2 vaccine in reducing SARS-CoV-2 infection 13-24 days after immunization: real-world evidence. *medRxiv* 2021: 2021.01.27.21250612.
- .30 Dagan N, Barda N, Kepten E, et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine in a nationwide mass vaccination setting. *N Engl J Med* 2021 .384(15):1412-1423
- .31 Amit S, Regev-Yochay G, Afek A, Kreiss Y, Leshem E. Early rate reductions of SARS-CoV-2 infection and COVID-19 in BNT162b2 vaccine recipients. *Lancet* 2021; **397**(10277): 875-7.
- .32 Haas EJ, Angulo FJ, McLaughlin JM, et al. Nationwide vaccination campaign with BNT162b2 in Israel demonstrates high vaccine effectiveness and marked declines in incidence of SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalizations, and deaths. *Lancet* 2021; **pre-print**.

Embase Test Strategy March 3 2021

- #1. 'covid-19' OR 'coronavirus disease 2019' OR 'sars-cov-2' OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2'
- #2. vaccine* OR vaccination
- #3. #1 AND #2
- #4. 'sars-cov-2 vaccine'/exp
- #5. #3 OR #4
- #6. 'randomized controlled trial'/de OR 'controlled clinical trial'/de
- #7. trial:ti OR random*:ti,ab OR placebo:ti,ab OR volunteer:ti,ab OR volunteers:ti,ab
- #8. (evaluated:ab OR evaluate:ab OR evaluating:ab OR assessed:ab OR assess:ab) AND (compare:ab OR compared:ab OR comparing:ab OR comparison:ab)
- #9. #6 OR #7 OR #8
- #10. 'phase 3' OR 'phase iii' OR 'phase 2/3' OR efficacy
- #11. #5 AND #9 AND #10
- #12. (animal:de OR 'nonhuman'/de) NOT 'human'/de
- #13. #11 NOT #12

Database: Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily <1946 to March 03, 2021>

Search Strategy:

- 1 ('covid-19' or 'coronavirus disease 2019' or 'sars-cov-2' or 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2').mp.
- 2 (vaccine* or vaccination).mp.
- 3 (randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt. or randomized.ab. or randomised.ab. or placebo.ab. or randomly.ab. or trial.ti,ab.
- 4 ('phase 3' or 'phase iii' or 'phase 2 3' or 'phase ii iii' or efficacy).mp.
- 5 1 and 2 and 3 and 4
- 6 exp animals/ not humans.sh.
- 7 5 not 6 (161)
