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

עדכון 19 יוני 2021

חוקרים ראשיים

פרופ' ח'יתאם מוחסן

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

פרופ' יריב גרבר

דואר אלקטרוני: yarivg@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

נגיף הקורונה ממשיך להתפשט בעולם, יחד עם זאת נצפתה ירידה עקבית בתחלואה מהנגיף ברמה עולמית. במקביל מדינות רבות הכניסו חיסון נגד קורונה לשימוש. בדוח שני זה, אנו סוקרים את המגמות העדכניות בתחלואה מקורונה בעקבות הכנסת חיסונים נגד קורונה לשימוש, בוחנים את מועילות החיסון ובטיחותו בשלב הבתר-שיווקי בישראל ודנים באתגרים חדשים בהתמודדות עם מגפת הקורונה, כולל התפתחות ואריינטים חדשים וחיסון ילדים.

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

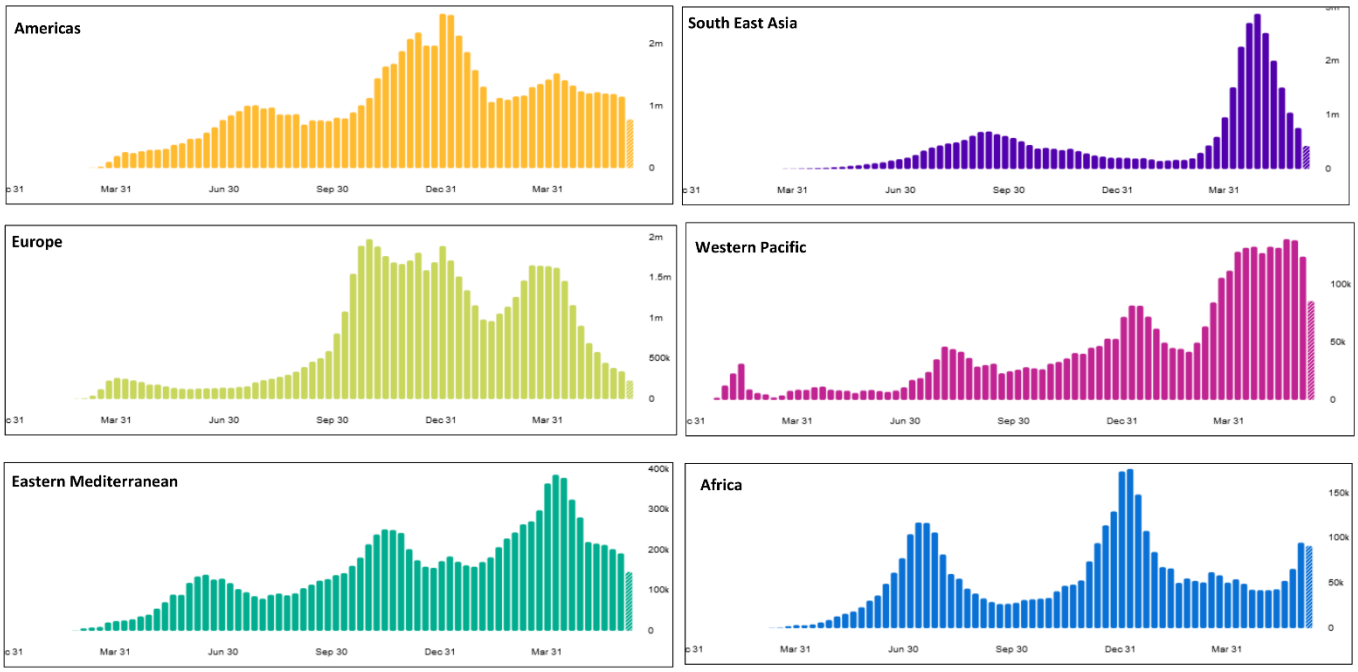
תוכן עניינים

פרק	עמוד
מבוא ומטרות	3-4
שיטות	4
תוצאות	
תמונת התחלואה והחסינות נגד קורונה באוכלוסייה בישראל	4
הורייאנטים החדשים של SARS-CoV-2 שיש לעקוב אחריהם	6
בטיחות חיסונים נגד קורונה	8
חיסון ילדים	9
המלצות למקבלי החלטות	9
רשימת רפרנסים	10

מבוא

נגיף הקורונה החדש (SARS-CoV-2), הגורם למחלת COVID-19 ממשיך להתפשט בעולם. נכון ל-18 ליוני 2021, נדבקו בקורונה מעל 177 מיליון אנשים ברחבי העולם, מתוכם כ-3.8 מיליון אנשים נפטרו מקורונה[1]. בהסתכלות גלובלית חלה ירידה בהיארעות של COVID-19 מסוף חודש אפריל ותחילת חודש מאי 2021, כלל הנראה לאחר הכנסת חיסונים נגד קורונה במספר מדינות בעולם. נכון ל-16 ליוני 2021 ניתנו ברחבי העולם מעל 2.3 מיליארד מנות חיסון נגד קורונה[1]. למרות מגמה אופטימית זו, נראה כי המגמות אינן אחידות באזורים שונים בעולם[2]. כך למשל באירופה נמשכת מגמה עקבית של ירידה במספר המקרים המאומתים עם קורונה מאז אמצע אפריל 2021, אז אובחנו כ-1.5 מיליון אנשים מדי שבוע ועד לכ-340 אלף בשבועיים האחרונים. עם זאת, בארצות הברית משיא של 1.5 מיליון מאומתים בשבוע באמצע אפריל, מספר המאומתים השבועי ירד לכ-1 מיליון ונותר קבוע בחודשים מאי-יוני. בהקשר של המזרח התיכון, שיא הגל השלישי היה באמצע חודש אפריל עם קרוב ל-380 אלף מקרים לשבוע, מאז חלה ירידה, אם כי מגמת התחלואה נשמרת גבוהה עם כ-200 אלף מקרים מאומתים מדי שבוע (תרשים 1)[1]. המגמות של תמותה מקורונה באזורים השונים דומה[2].

תרשים 1: מספר מקרים מאומתים של קורונה שדווחו לארגון הבריאות העולמי לפי שבוע ואזור[1]



שינויים אפידמיולוגיים אלה מתרחשים במקביל לשני תהליכים עיקריים: חיסון אוכלוסיות נגד קורונה והופעה של זנים (וריאנטים) חדשים של הנגיף,[3] שקובעים במידה רבה את עתיד הפנדמיה. יש לציין שכל נגיף עובר שינויים גנטיים, חלקם לא משמעותיים ולא משפיעים על תכונותיו. עם זאת עלולים להתרחש שינויים גנטיים משמעותיים בנגיף שמשפיעים על כושר ההדבקה והאלימות של נגיפים, ואלו שינויים שעלולים להוות איום. מינואר 2020 ארגון הבריאות

העולמי (World Health Organization-WHO) בשיתוף רשתות בינלאומיות ומומחים, החל באפיון וסיווג וריאנטים של נגיף הקורונה, כדי לכוון מדיניות ניהול של מגפת הקורונה. **בדוח זה נדווח על התפתחויות בתחומים אלה בארץ ובעולם.**

מטרות

1. לסקור את המועילות והאפקט של החיסונים נגד קורונה ולסקור את תמונת התחלואה והחסינות באוכלוסייה.
2. להגדיר את וריאנטים החדשים של SARS-CoV-2 שיש לעקוב אחריהם.
3. להעריך את בטיחות החיסונים נגד נגיף הקורונה בשלב הבתר שיווקי post-marketing.
4. לתאר חיסון ילדים נגד קורונה.

שיטות

נעשתה סקירת ספרות של מאמרים מדעיים עם בקרת עמיתים שפורסמו ב- Pubmed וכאלה שטרם עברו בקרת עמיתים אך מופיעים באתר Medrevix, זאת לצד מאגרי מידע נוספים כגון WHO, המרכז האמריקאי לבקרת מחלות ומניעתן, דיווחים רשמיים במדינות שונות בעולם ומאגרים נוספים כגון Our World in Data, ועוד.

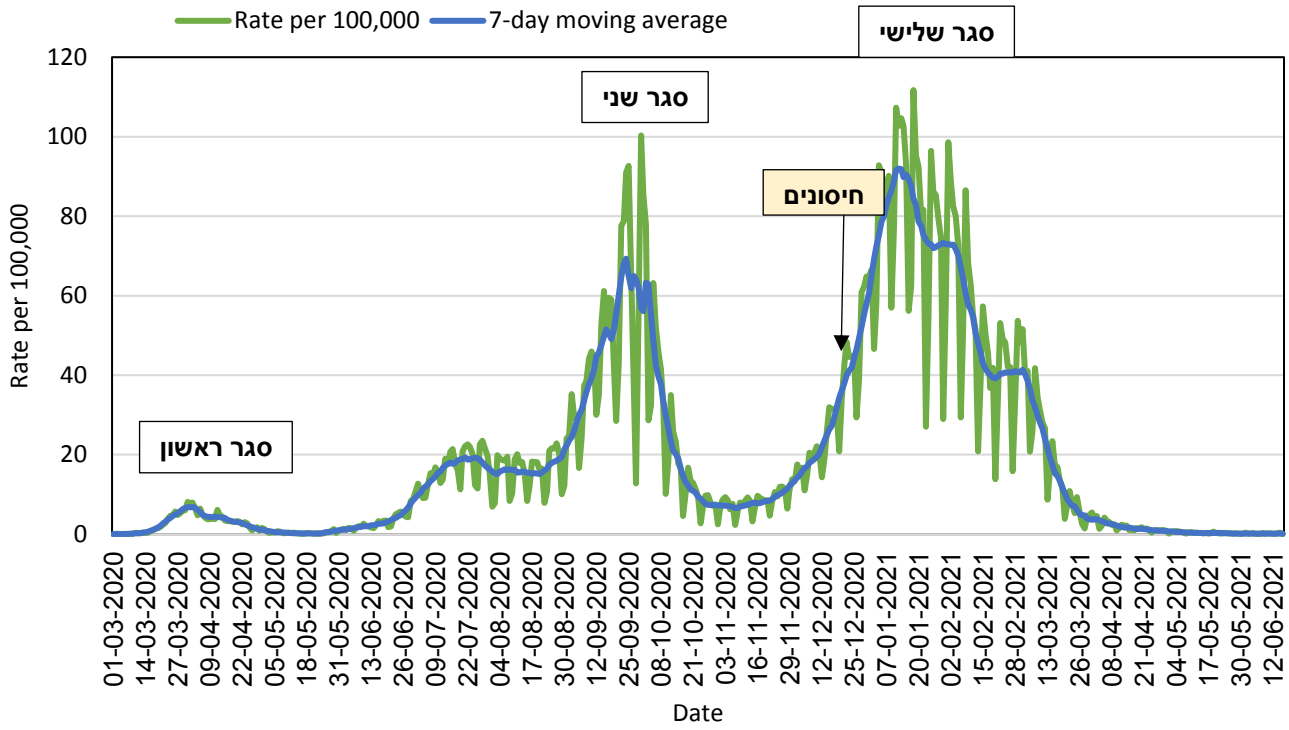
תוצאות

תמונת התחלואה והחסינות נגד קורונה באוכלוסייה בישראל

מאז תחילת מגפת הקורונה בישראל ועד לאמצע יוני 2021, נדבקו בישראל כ-839 אלף אנשים בנגיף הקורונה (עם אימות מעבדתי באמצעות בדיקת PCR), שהופיעו ב-3 גלי תחלואה (תרשים 2) עם 6427 נפטרים מקורונה [4]. ב-19 לדצמבר החל מבצע החיסונים נגד קורונה בישראל עם החיסון BNT162b2 מסוג mRNA של חברת Pfizer/BioNTech תוך מתן עדיפות לבני 60 מעלה, עובדי בריאות וחולים עם מחלות כרוניות. תוך זמן קצר החיסון הוצע לכלל האוכלוסייה בגילאי 16 שנים ומעלה[5,6]. ההיענות לחיסון הייתה גבוהה עם כיסוי גבוה של קבלת שתי מנות החיסון שהגיעה ל-55% מכלל האוכלוסייה, בין היתר עקב תמריצים חיוביים בתחילת הדרך בדמות הדרכון הירוק, שהוסרו לאחרונה עם פתיחת המשק. ישראל מדורגת ראשונה בשיעור האוכלוסייה המחוסנת נגד נגיף הקורונה (תרשים 3)[7]. עם העלייה באחוז המתחסנים נגד קורונה באוכלוסייה בישראל, חלה ירידה עקבית ומתמשכת בשיעורי התחלואה (תרשים 2) שנמשכה למרות הסרת מגבלות הקורונה, כולל התקהלויות וחזרה לבתי הספר. ירידה דומה נצפתה בשיעורי האשפוזים, בתחלואה הקשה ובתמותה מקורונה[4,5]. האפקט של הירידה בתחלואה נצפה בכל שכבות האוכלוסייה בישראל, כולל בקבוצות גיל שלא התחסנו מה שמעיד על רמה מסוימת של חסינות עדר (חסינות קהילתית). מלבד כיסוי החיסון הגבוה, כנראה האפשרות של חסינות עדר קיימת על הפרק, לאור הוכחות שהצטברו

בעיקר מישראל שהראו כי החיסון BNT162b2 יעיל בכ-90% ואף יותר במניעת זיהום ב-SARS-CoV-2, הן זיהום תסמיני והן א-תסמיני [5,8-10] , וגם לירידה בעומס הנגיפי באנשים מחוסנים שנדבקים בקורונה[11] ובכך החיסון מסייע בהפחתת הסירקולציה והמאגר של הנגיף באוכלוסייה.

תרשים 2: שיעור ההיארעות של קורונה עם אימות מעבדתי ב-PCR בישראל – מרץ 2020- יוני 2021

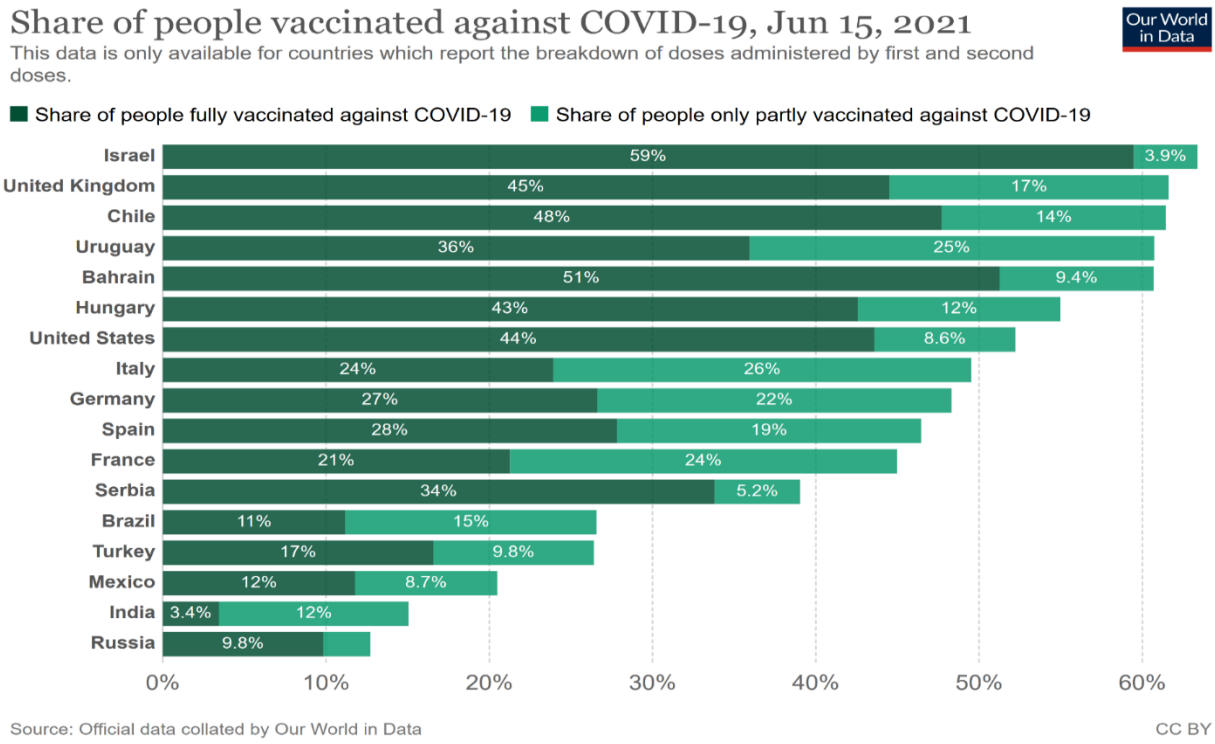


קיימות עדויות מישראל כי המועילות של החיסון BNT162b2 ירודה בחולים עם דיכוי במערכת החיסון ובחולים עם עומס תחלואה רב[9,10] לכן, יש לשים לב לאוכלוסיות מיוחדות אלה מפני הדבקה אפשרית בנגיף, למרות החיסון.

המועילות המרשימה של החיסון BNT162b2 במניעת זיהום בקורונה, תחלואה קשה ותמותה מהנגיף נצפתה בתקופה שבה הוריאנט הבריטי הינו דומיננטי בארץ. תוצאות אלה מעודדות במיוחד, זאת לאור העדויות שהראו כושר הדבקה גבוה במיוחד בוריאנט זה ואף תחלואה קשה.

אתגרים להתחסנות האוכלוסייה נגד קורונה כוללים חדירה של וריאנטים חדשים של הנגיף לאוכלוסייה (ראה פרק הבא), משך החסינות/ מיגון שמקנה החיסון, וחיסון ילדים נגד קורונה (ראה פרק חיסון ילדים).

תרשים 3: שיעור האוכלוסייה המחוסנת נגד קורונה – השוואה בין-לאומית[7]



הוריאנטים החדשים של SARS-CoV-2 שיש לעקוב אחריהם

ה-WHO מסווג את הוריאנטים של נגיף הקורונה לכאלו שיש עניין בהם (Variants of Interest- VOIs) וכאלה שגורמים לדאגה (Variants of Concern- VOCs). רשימת הזנים הללו מופיעה בטבלה 1 [2].

<u>ההגדרה של וריאנטים של SARS-CoV-2 שיש עניין בהם (VOIs):</u> זנים של הנגיף, שחלו בגנום שלהם מוטציות (שינויים גנטיים) בהשוואה לזן הייחוס מווהאן, כאשר יש הוכחה או חשד שלשינויים גנטיים אלה יש ביטוי פנוטיפי וגם אחד מהתנאים הבאים: וריאנט החדש גורם להעברה של הנגיף בקהילה, מספר מקרים או צברים של תחלואה, או שנתגלה במספר מדינות **<u>או</u>** שקיימת הערכה על ידי וועדת המומחים של ה- WHO שמדובר בוריאנט שיש בו עניין.

<u>ההגדרה של וריאנטים של SARS-CoV-2 שגורמים לדאגה (VOCs):</u> זנים שבהם יש עניין שגרמו לאחד או יותר מהשינויים הבאים עם חשיבות לבריאות הציבור ברמה עולמית:

- עליה בכושר ההדבקה/ העברה של הנגיף, או שינוי באפידמיולוגיה של המחלה.
- עליה באלימות של הנגיף או שינוי בתמונה קלינית של המחלה.
- ירידה במועילות של אמצעים לפיקוח ומניעה, או שיטות אבחון, חיסונים או טיפולים.

טבלה 1: וריאנטים של SARS-CoV-2 שיש עניין בהם (VOIs) וכאלה שמעוררים דאגה (VOCs)[2]

WHO label	Pango lineage	GISAID clade/lineage	Nextstrain clade	Earliest documented samples	Date of designation
Variants of Concern (VOCs)					
Alpha	B.1.1.7	GRY (formerly GR/501Y.V1)	20I (V1)	United Kingdom, Sep-2020	18-Dec-2020
Beta	B.1.351	GH/501Y.V2	20H (V2)	South Africa, May-2020	18-Dec-2020
Gamma	P.1	GR/501Y.V3	20J (V3)	Brazil, Nov-2020	11-Jan-2021
Delta	B.1.617.2	G/478K.V1	21A	India, Oct-2020	VOI: 4-Apr-2021 VOC: 11-May-2021
Variants of Interest (VOIs)					
Epsilon	B.1.427/B.1.429	GH/452R.V1	21C	United States of America, Mar-2020	5-Mar-2021
Zeta	P.2	GR/484K.V2	20B/S.484K	Brazil, Apr-2020	17-Mar-2021
Eta	B.1.525	G/484K.V3	21D	Multiple countries, Dec-2020	17-Mar-2021
Theta	P.3	GR/1092K.V1	21E	Philippines, Jan-2021	24-Mar-2021
Iota	B.1.526	GH/253G.V1	21F	United States of America, Nov-2020	24-Mar-2021
Kappa	B.1.617.1	G/452R.V3	21B	India, Oct-2020	4-Apr-2021
Lambda	C.37	GR/452Q.V1	20D	Peru, Aug-2020	14-Jun-2021

הזיהוי של וריאנטים החדשים נעשה בשיטות מעבדה מולקולריות הכוללות ריצוף גנטי והשוואה לזנים הקיימים. ניטור זה דורש תשתית מעבדתית מפותחת, מעבר למעבדת קלינית רגילה.

הקמת תשתיות לניטור מולקולרי לזיהוי וריאנטים חדשים של נגיף הקורונה מתרחבת, כך שיש יותר מדינות שמדווחות על וריאנטים בכל העולם, וגם בתוך מדינות יש הרחבה של הניטור המולקולרי לזיהוי ואריינטים[2]. מידע זה חיוני ביותר, על מנת לאמוד את המועילות של חיסונים נגד קורונה במניעת תחלואה הנגרמת מהוריאנטים החדשים.

בישראל, המעבדה המרכזית לנגיפים במשרד הבריאות הקימה את מערך הניטור המולקולרי לזיהוי וריאנטים חדשים של הנגיף. נכון ליוני 2021 הוריאנט הבריטי הינו הגורם העיקרי לתחלואה מקורונה בישראל, אך קיימת חדירה והתפשטות של וריאנט דלתא (הזן ההודי) לאחרונה בישראל. המשך חיזוק הניטור המולקולרי לזיהוי וריאנטים חדשים של הנגיף בישראל חשוב ביותר במיוחד בתקופה זו, לאחר פתיחה מלאה של המשק ותחילת החופש הגדול, בו צפוי היקף נסיעות רחב מחוץ לגבולות המדינה. תשומת לב מיוחדת צריכה להינתן לניטור זה בשערי המדינה בקרב החוזרים מחו"ל.

בטיחות חיסונים נגד קורונה

בניסוי קליני שלב III ניתן בד"כ לזהות תופעות לוואי שכיחות. על כן ניטור תופעות לוואי בשלב של הכנסת חיסונים לשימוש רחב באוכלוסייה הינה הכרחית, ומאפשרת זיהוי של תופעות לוואי נדירות וגם תופעות לוואי שעלולות להופיע מאוחר. בשלב III של הניסויים הקליניים בחיסוני mRNA של חברת פייזר/ביונטק ושל חברת מודרנה התופעות היו ברובן מקומיות וחולפות (כגון כאב באזור ההזרקה של החיסון)[12,13]. תופעות סיסטמיות אף הן דווחו כגון עייפות, כאבי ראש וכדומה, אך גם הן היו חולפות [12,13].

משרד הבריאות הקים מערך ניטור פסיבי שבו ניתן לדווח על אירועים רפואיים שהופיעו בסמיכות למתן חיסון נגד קורונה ובוחן קשר אפשרי עם קבלת החיסון[14]. מערכות דומות קיימות בארצות הברית.

לקראת סוף אפריל ואחרי מתן יותר מ-10 מיליון מנות חיסון שניתנו לאוכלוסייה בישראל (5.4 מיליון במנה ראשונה וכ-5.1 מיליון במנה שנייה), דווחו כ-10,000 אירועים בסמיכות לקבלת כל מנת חיסון[14]. יותר אירועים דווחו לאחר מתן המנה שנייה. נשים יותר מגברים דיווחו על תופעות לוואי אפשרויות, בעיקרי בגילאים 30-59 שנים[14]. על פי רב מדובר בתופעות מקומיות שמופיעות באתר ההזרקה של החיסון (למשל כאב מקומי, אודם) או תופעות כלליות כמו חולשה וכאבי ראש[14]. תופעות אלה היו חולפות ולא קשות בדומה לממצאים מהניסויים הקליניים.

משרד הבריאות דיווח על מספר מקרים (כ-140) של דלקת בשריר הלב שהופיעו בסמיכות לקבלת החיסון נגד קורונה, בעיקר בקרב גברים צעירים ואחרי המנה השנייה [14]. רב החולים השתחררו אחרי 4 ימי אשפוז ורוב המקרים הוגדרו קלים. סדרת מקרים שפורסמה לאחרונה מישראל, תעדה מספר מקרים בקרב מתבגרים עם מהלך ללא סיבוכים[15]. דיווחים נוספים התקבלו בארצות הברית[16] עם חיסוני mRNA וגם באירופה[17]. בדיקת הנושא נמשכת.

חיסון ילדים

ב-12 למאי 2021 אישר מינהל המזון והתרופות האמריקאי שימוש חירום בחיסון נגד קורונה של חברת Pfizer-BioNTech בקרב ילדים בגילאי 12-15 שנים [18]. האישור ניתן לאחר בדיקת תוצאות מהניסויים בקליניים שביצעה חברת BNT162b2 בקרב בילדים בגילאי 12-15 שנים (2260 משתתפים) שהראו כי החיסון יעיל ב-100% במניעת מחלת הקורונה בקרב ילדים בקבוצת גיל זו, לפחות 7 ימים אחרי מתן המנה השנייה [19]. אישור דומה ניתן על ידי הרשות הרגולטורית באירופה (EMA) [20]. בישראל נכנסה לתוקפה גם ההמלצה של משרד הבריאות לחיסון ילדים בגילאי 12-15 שנים נגד קורונה תוך שימוש בחיסון BNT162b2 של חברת Pfizer-BioNTech.

ההחלטה לחסן או לא לחסן ילד נגד קורונה נתונה בידי ההורים, תוך שיקול דעת והתייעצות עם הרופא המטפל. חשוב לציין כי בהעדר חיסון בילדים, ההדבקה והתחלואה בנגיף קורונה תמשיך בקבוצה זו.

המלצות

1. המשך מתן החיסונים נגד קורונה בישראל, בקבוצות היעד שטרם התחסנו.
2. המשך ניטור הקורונה וחיזוק הניטור המולקולארי לזיהוי חדירה של ואריינטים חדשים של SARS-CoV-2 בישראל.
3. המשך ניטור בטיחות החיסונים נגד קורונה באוכלוסייה הכללית.
4. בחינת משך המיגון שהחיסון נגד קורונה מקנה למניעת תחלואה.
5. חיסון ילדים נגד קורונה לפי המלצת משרד הבריאות והרופא המטפל.

References

.1 WHO. Coronavirus disease (COVID-19) Pandemic. 2021. https://covid19.who.int/ (accessed June 19, 2021.

.2 WHO. COVID-19 Weekly Epidemiological Update. Internet, 2021.

.3 WHO. Tracking SARS-CoV-2 variants. 2021. https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/ (accessed June 19, 2021.

.4) 2021 .תמונת מצב כללית-נגיף קורונה בישראלaccessed 18.2021 יוני

.5 Haas EJ, Angulo FJ, McLaughlin JM, et al. Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data. *Lancet* 2021.

.6 Muhsen K, Na'aminh W, Lapidot Y, et al. A nationwide analysis of population group differences in the COVID-19 epidemic in Israel, February 2020–February 2021. *The Lancet Regional Health - Europe* 2021; **7**: 100130.

.7 Our World in Data: Coronavirus (COVID-19) Vaccinations. 2021. https://ourworldindata.org/covid-vaccinations (accessed June 18, 2021.

.8 Chodick G, Tene L, Patalon T, et al. Assessment of effectiveness of 1 dose of BNT162b2 vaccine for SARS-CoV-2 infection 13 to 24 days after immunization. *Jama Netw Open* 2021; **4**(6): e2115985.

.9 Chodick G, Tene L, Rotem RS, et al. The effectiveness of the two-dose BNT162b2 vaccine: analysis of real-world data. *Clin Infect Dis* 2021.

.10 Dagan N, Barda N, Kepten E, et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine in a nationwide mass vaccination setting. *The New England journal of medicine* 2021; **384**(15): 1412-23.

.11 Levine-Tiefenbrun M, Yelin I, Katz R, et al. Initial report of decreased SARS-CoV-2 viral load after inoculation with the BNT162b2 vaccine. *Nat Med* 2021.

.12 Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine .*The New England journal of medicine* 2021; **384**(5): 403-16.

.13 Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *The New England journal of medicine* 2020; **383**(27): 2603-15.

.14 .2021 סיכומי ישיבות ועדת המעקב על מבצע החיסונים

.15 Snapiri O, Rosenberg Danziger C, Shirman N, et al. Transient cardiac injury in adolescents receiving the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2021.

.16 CDC. Myocarditis and Pericarditis Following mRNA COVID-19 Vaccination. 2021. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/myocarditis.html (accessed June, 18, 2021.

.17 EMA. COVID-19 vaccines: update on ongoing evaluation of myocarditis and pericarditis. 2021. https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccines-update-ongoing-evaluation-myocarditis-pericarditis (accessed June 18, 2021.

.18 FDA. Coronavirus (COVID-19) update: FDA authorizes Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine for emergency use in adolescents is another important action in fight against pandemic. 2021. https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-pfizer-biontech-covid-19-vaccine-emergency-use (accessed June 18, 2021.

.19 FDA. Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine EUA Letter of Authorization. 2021 . https://www.fda.gov/media/144412/download (accessed June 18, 2021.

.20 EMA. First COVID-19 vaccine approved for children aged 12 to 15 in EU. 2021. https://www.ema.europa.eu/en/news/first-covid-19-vaccine-approved-children-aged-12-15-eu (accessed June 18.2021 ,