

## סיכום וובינר משרד הבריאות על חיסוני הקורונה 16.12.2020

מרצים: ד"ר בועז לב, ד"ר מיכל שטיין, ד"ר יאן מיסקין.

סיכום: ד"ר תילי פישר יוסף

### **טעות לעולם חוזרת**

#### עיקר דברי ד"ר בועז לב

בשלב הראשון יתחסנו עובדי מערכת הבריאות (כולל סטודנטים לסיעוד ולרפואה בסבבים הקליניים) - כל מי שנחשף לחולים באופן קבוע. בנוסף - קשישים במוסדות, חוסי רווחה ומערכת בריאות הנפש וההוסטלים. בנוסף - כל מי שמגיל 60 ומעלה - זוהי אוכלוסיה בסיכון גבוה לתמותה ולתחלואה קשה יותר. חשוב לשים לב שאם מגיע קשיש עם המטפל הסיעודי שלו - יש לחסן גם את המטפל הסיעודי. יש לשמור על גמישות ועל שיקול הדעת מעבר להנחיות הרשמיות.

בהמשך יוחלט האם לחסן קודם עובדים עם חשיפה רחבה - מורים ומורות, גננים וגננות, שוטרים ושוטרות וכו' או לחילופין להמשיך לעבוד לפי גיל וגורמי סיכון נוספים רפואיים בלבד.

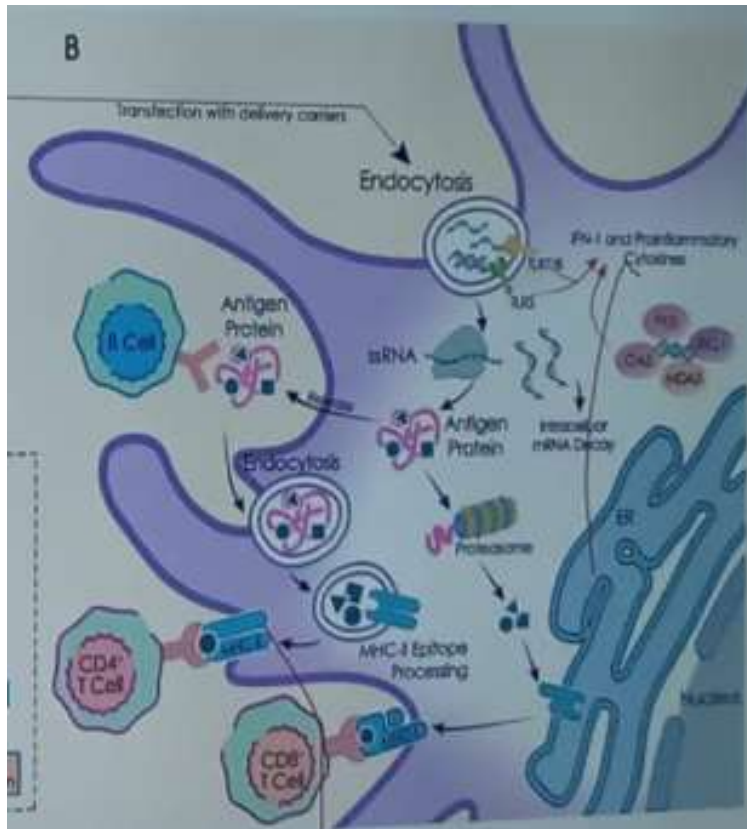
השאפה היא בסופו של דבר לפתוח את החיסונים לכלל האוכלוסיה.

קבוצות שלא נחסן כרגע:

- **מחלימים** (מי שהיה חולה והבריא ומי שיש לו סרולוגיה חיובית המוכרת ע"י משרד הבריאות) - בשלב זה לא נחסן מכיוון שכנראה אין צורך.
- **נשים בהריון** - לא נכללו במהלך הניסוי.
- **נשים מניקות** - לא נכללו במהלך הניסוי. מבחינת ההיגיון הביולוגי לא אמורה להיות כל בעיה. ה-ACOG (ארגון הגינקולוגים והמייילדים האמריקני) סובר שכן יש לחסן את הנשים ההריוניות והמניקות. ההנחיות הן דינמיות וכרגע ההחלטה היא לנקוט במשנה זהירות. יש לציין כי בקרב נשים חולות ההמלצה היא כן להמשיך להניק - ולכן צפוי שהנחיה לגבי המניקות כן תשתנה.
- **אנשים עם עבר של אנאפילקסיס**
- **נשים המתכננות הריון בחודש הקרוב** (הנחיה במכבי כרגע - שלושה חודשים הקרובים)
- **ילדים מתחת לגיל 16** - לא נכללו בניסוי

מדוכאי חיסון מתחסנים כרגיל. זאת, משום שהחיסון אינו חי מוחלש, אין לו פוטנציאל לעורר מחלה במדוכאי חיסון. החשש היחיד הוא שאולי זה לא יהיה יעיל באותה רמה

## עיקר דברי ד"ר מיכל שטיין



השימוש במRNA קיים במחקר מזה עשרות שנים.

בחיסונים החדשים מכניסים mRNA לתוך מעטפת שומנית. אותו mRNA ייקלט בתאים שהם antigen presenting cell באנדוציטוזיס. לאחר מכן ייכנס לקומפלקס הריבוזום שבתא ויווצר חלבון שיתפרק לפפטידים בצורה של spike protein הזזה לזה שקיים בוירוס הקורונה. אותו פפטיד ייצא למעטפת תא ה-APC ויוצג לתאי T ציטוטוקסיים וכן יפלט באופן חופשי באקסוציטוזיס וייקלט על ידי לימפוציטים מסוג B. זהו היתרון של חיסון mRNA- הוא מייצר הן תגובה תאית והן תגובה הומורלית- כלומר הוא אינו זקוק לאדג'ובנט. כל זרועות מערכת החיסון מופעלות כלפי הפפטידים שיוצגו. זאת, בניגוד לחיסונים inactivated אחרים הקיימים בשוק שאינם יכולים להפעיל את המערכת התאית ללא אדג'ובנט.

יתרון נוסף של הטכנולוגיה היא הגמישות שלה. מכיוון שהכל סינטטי- אפשר די בקלות להתאים את החיסון לפי מוטציות. למשל, החיסון של מודרנה במקור פותח כלפי ה-MERS.

האם אין חשש מתגובה אימונולוגית כ"כ חזקה שתגרום למחלה אוטואימונית?

חשוב לשים לב- כל מה שיש בחיסון יש בקורונה ועוד הרבה מעבר. כלומר בתחלואה בקורונה יש גם חלבון ספייק וגם עוד הרבה חלבונים אחרים זרים ממקור ויראלי שפתאום מופיעים בתאי הגוף. לא ראינו גל של מחלות אוטואימוניות במהלך השנה האחרונה. אם הנגיף באופן טבעי עם כל החלבונים שהוא מציף על פני ה-APC לא מעורר מחלות אוטואימוניות- אין סיבה לחשוש שהחיסון המשתמש ב-spike protein בלבד יגרום לכך. בהתאמה- הסרולוגיה ממחלה טבעית היא עם מגוון של נוגדנים, ולא רק כנגד spike protein.

הקשר בין חיסונים למחלות אוטואימוניות נחקר במחקרים רבים מאוד. מחקרים תצפיתיים על מספרים עצומים של מתחסנים שהשוו ללא מתחסנים- לא מצאו שיש יותר מחלות אוטואימוניות.

בנוסף, עיקר האירועים האוטואימוניים החריפים שמקושרים לחיסונים- למשל גיליאן ברה, או שמקושרים לזיהומים- למשל ראומטיק פיבר- מתרחשים בטווח הזמן של שבועיים שלושה מהטריגר (מחלה טבעית או חיסון)- וכן המעקב הינו חודשיים לכל הפחות.

נציין גם שכמו במקרה של גיליאן ברה- בכל זאת ההיארעות רבה יותר אחרי מחלה טבעית ולא אחרי חיסון.

אבל שמעתי שהחיסון יכול לגרום למערכת החיסון לתקוף את השרירים!

כל חיסון חושף את תאי השריר לאנטיגנים- הרי כל לחיסון ניתן IM ומערב מיוציטים ותאים דנדריטיים (APC) מקומיים. אם הדבר לא התרחש בחיסונים קודמים- אין סיבה לחשוב שזה יקרה הפעם. בנוסף, כל וירוס עובד באופן תוך תאי ויכול לגרום באופן זמני לפגיעה שרירית ומיאליה.

## האם יש השפעה על DNA?

ה mRNA עובר דרגרדציה בתא אחרי שגרם לייצור חלבון spikein. כעבור עד 24 שעות אין לו כל זכר בתא. הוא לא מסוגל להיכנס לגרעין ולכן לא מסוגל לשנות את DNA.

## מה אנחנו יודעים על המחקר של פייזר?

**קריטריוני הכללה:** חשוב לשים לב למאפייני האוכלוסייה שנבחרה בניסוי: נבחרו מראש אנשים בסיכון מאוד גבוה להידבק ולסבול ממחלה קשה: עובדי מערכת הבריאות, **חולים במחלות אוטואימוניות**, חולי יל"ד, אסתמה, סוכרת, נשאי HIV והפטיטיס B ו-C. (לציין היו אלו חולים כרוניים ויציבים במחלתם).

**קריטריוני אי הכללה:** לא נכללו במחקר חולים מדוכאי חיסון או תחת טיפול אימונוסופרסיבי.

ה-**primary endpoint** היה תחלואה ב-covid19 משבוע לאחר המנה השניה (כדי לנפות מי שחלה לפני השלמת החיסון כולו) כאשר הגדרת מקרה הייתה תסמינים אופייניים PCRי חיובי. **מדוע הגדירו כך את ה primary end point?** הרי ייתכן שהיו חולים אתסמיניים גם אחרי החיסון! במחקרים בדקו תסמינים- כי מי שאתסמיני גם לא מת. אנחנו מחפשים חיסון שימנע מחלה קשה- כי מחלה קשה הורגת וזו המטרה שלנו בפיתוח חיסון- מניעת תמותה ותחלואה קשה 0נכות, למשל במקרה הפוליו). **לכן חשוב להדגיש- החיסון הוכח כמונע תחלואה קשה ומונע תמותה. אך לא הוכח כמונע הדבקה (כלומר ייתכן מצב שמישהו יתחסן, יידבק באופן אתסמיני וידביק הלאה) ולכן בינתיים- לא ניפרד מהמסכות שלנו.**

**מתודה:** 40,277 נסיינים שחולקו באופן רנדומלי לקבוצת ההתערבות ולקבוצת הפלאסבו. התפלגות הגילאים והתחלואות הכרוניות הייתה די דומה- ולהלן סיכום של table 1 מהמצגת של ד"ר שטיין:

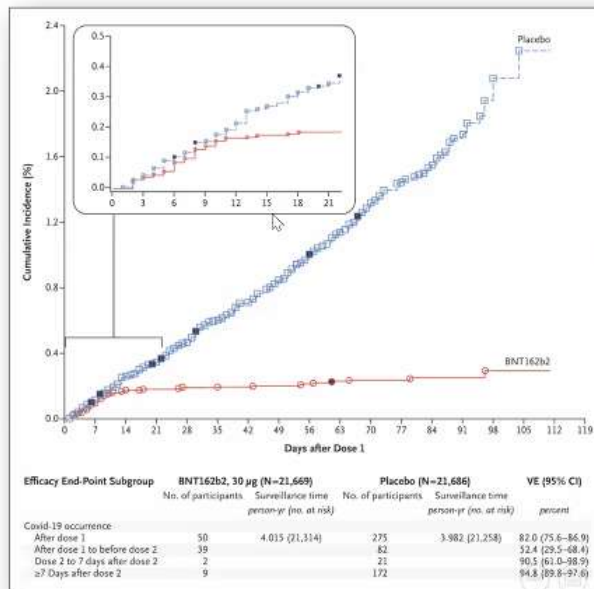
# מאפיינים דמוגרפיים של הנסיינים

עם ובלי זיהום קודם לרנדומיזציה, טרם יום 7 לאחר מנה 2

	Vaccine N=20,033	Placebo N=20244	Total N=40,277
F:M(%)	48.9:51.1	49.9:50.1	49.4:50.6
Median age (years)	52	52	52
16-18 y	77 (0.4%)	76 (0.4%)	153 (0.4%)
16-55 y	11,589 (57.8%)	11,743 (58%)	23,332 (57.9%)
>55y	8396 (41.9%)	8454 (41.8%)	16,850 (41.8%)
≥65y	4294 (21.4%)	4319 (21.3%)	8613 (21.4%)
≥75y	860 (4.3%)	852 (4.2%)	1712 (4.3%)
Co-morbidities	9278 (46.3%)	9314 (46%)	18592 (46.22%)
obesity	6934 (34.6%)	7093 (35%)	14,027 (34.8%)

## תוצאות:

### Efficacy of BNT162b2 against Covid-19 after the First Dose.



בגרף כאן ניתן לראות את ההיארעות המצטברת של המחלה בקבוצת הפלאסבו (כחול) מול ההתערבות (אדום). ניתן לראות כי 12 יום ממתן החיסון הראשון רואים את הפיצול המשמעותי בין הקבוצות. יש בזה היגיון ביולוגי רב- זה מתאים לשבוע עד לשיא התגובה החיסונית + 5 ימי דגירת ה-COVID.

ניתן לראות בטבלה הבאה כי דווקא בקבוצ החולים המבוגרים, עליהם הכי חשוב להגן ושאלם לרוב רואים תגובות חיסונית פחותות יותר – כא רואים חיסונית גבוהה בהרבה!

# אנליזה ע"פ תת קבוצות: קבוצות גיל יעילות כנגד מניעת זיהום מ 7 ימים לאחר מנה 2, נסיינים עם ובלי זיהום קודם ליום זה

	Vaccine N=19,965	Placebo N=20,172	vaccine efficacy% (95% CI)
overall	9 (18,559)	169 (18,708)	94.6 (89.6 , 97.6)
16-17y	0(58)	1 (61)	100 (-3969.9,100)
18-64y	8 (14,443)	149 (14,566)	94.6 (89.1,97.7)
65-74y	1 (3239)	14 (3255)	92.9 (53.2, 99.8)
≥75 y	0 (805)	5 (812)	100 (-12.1, 100)

## שמעתי שהחיסון יכול לפגוע בפוריות!

נטען שיש דמיון מולקולרי בין חלבון הספייק שכנגדו מכון החיסון לבין חלבונים העושים קישור של הסינסיטורופולסט לקיר הרחם ובכך יכול לגרום לפגיעה בהתפתחות ותפקוד השיליה ולגרום להפלות.

אבל- המבנה של החלבונים הללו לא דומה כלל. בנוסף, לפחות אלפי נשים בהריון חלו ב covid ולא סבלו מהפלות

## מה לגבי enhancement? כמו בדנגי?

עלה חשש מתופעת ה enhancement. זהו מצב שבו תחלואה חוזרת היא קשה בהרבה מהראשונה, או שחיסון כנגד מחלה גורם לכך שאם אין עדות לזה בקורונה. כרגע אין המון מקרים של הדבקה חוזרת בכל מקרה.

אבל חשוב לשים לב- אם הייתה תופעת enhancement מהחיסון- אז היינו מצפים שקבוצת החולים שקיבלה את החיסון תהיה עם תחלואה קשה יותר בהשוואה לקבוצת הפלאסבו. אבל מה שקרה היה בדיוק להיפך.

## מה לגבי מהירות הפיתוח? איך כ"כ מהר פיתחו חיסון כזה

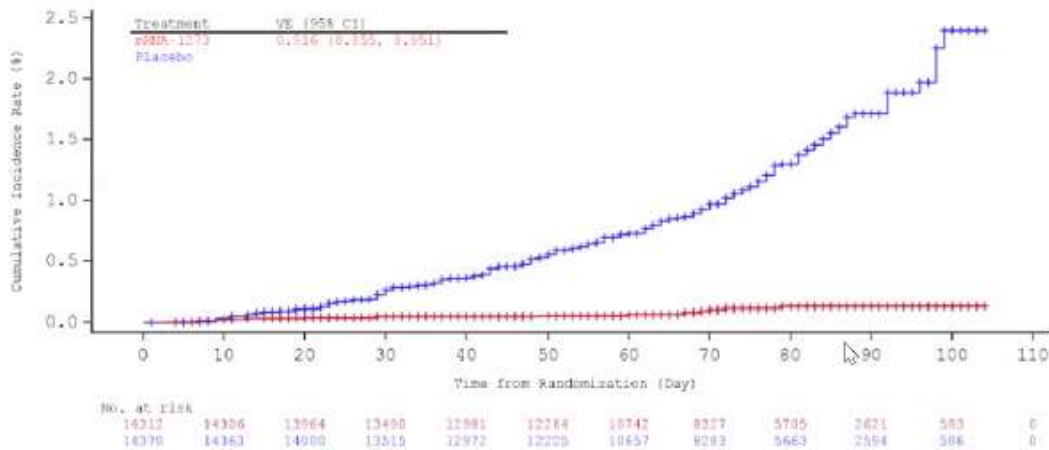
מדובר בשילוב של מספר גורמים שקיצרו משמעותית את תהליך פיתוח החיסון

- שיתוף ידע בין מספר חברות- דבר שלרוב לא קורה בכלל
- מימון אדיר של משקיעים ומדינות שיתר את שלב גיוס הכספים שעלול לארוך שנים
- אישור לאחד פאזה ראשונה ושניה (ללא צורך להגיש סיכום מחקר ואישור נפרד עבור כל פאזה ופאזה)
- גיוס נסיינים- היענות אדירה של עשרות אלפי נסיינים מתנדבים
- היארעות גבוהה של המחלה באוכלוסייה- איפשרה להגיע ל end point המחקרי בזמן קצר
- קידום לראש התור בסדר העדיפות של אישור מחקרים וטכנולוגיות חדשות ברשויות המפקחות (כמו fdan)

מה לגבי חיסונים של חברות אחרות?

החיסון ש מודרנה נמצא יעיל כמו של פיזר. (מצורף הגרף שלה שגם הוא דומה להפליא לגרף של פיזר, אפילו עם פרק הזמן שבו מופיע הפיצול בין קבוצ ההתערבות לקבוצת הפלאסבו)

Figure 2. Cumulative Incidence Curves for the First COVID-19 Occurrence After Randomization, mITT Set



חברת סאנופי יחד עם GSK ניסתה לפתח חיסון עם חלבון הספייק פלוס אדג'ובנט אבל הוא נמצא לא יעיל בפאזה 2.

מה לגבי מחלימים? האם מותר/כדאי/מסוכן לחסן אותם?

במחקר של פיזר גילו בדיעבד ש3% מהנסיינים היו למעשה מחלימים. לא היו אצלם יותר אירועים בטיחותיים. מכאן שאין נזק בחיסון של אנשים שכבר החלימו ולכן מיותר לעשות בדיקה סרולוגית לפני חיסון. מסיבה זו משרד הבריאות לא ממליץ להיבדק לפני מתן החיסון. לעומת זאת- מי שכבר ידוע שחלה והבריא- כרגע לא יתחסן מטעמים של עדיפות.

האם יש במחקר עדות לתחלואה חוזרת?

כן. בקבוצת הפלאסבו יש היארעות דומה של תחלואה בקורונה בקרב מי שהתברר כמחלים (לפי סרולוגיה) ומי שמעולם לא נחשף. זוהי עוד סיבה מדוע יש להמשיך להקפיד על ההנחיות ולעות מסיכה ואולי עוד סיבה למה זה "לא להיט" לחלות באופן טבעי- יש סבל, סיבוכים וסכנות, ואין הבטחה לחיסונית ארוכת טווח.

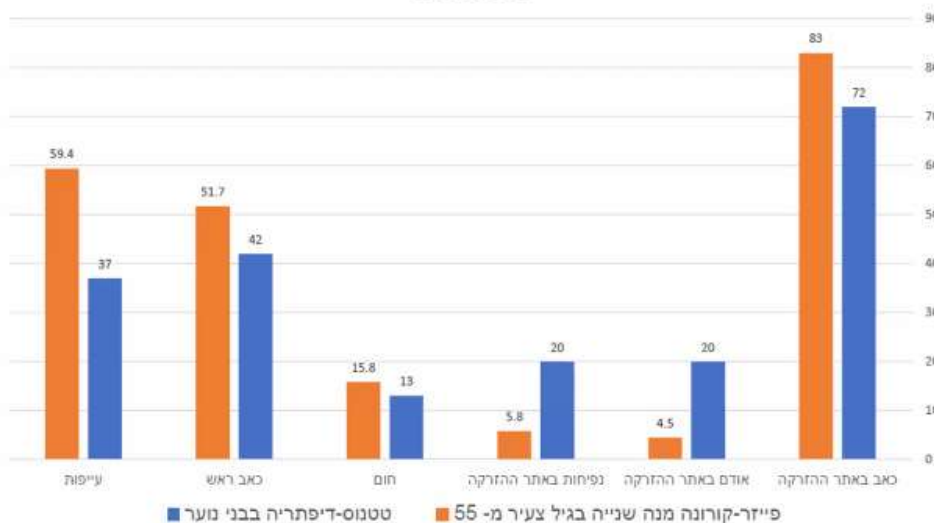
# Attack Rate In Placebo Group



## מה לגבי בטיחות החיסון?

במחקר עקבו באופן הבא אחר תופעות לוואי של החיסון: בשבעת הימים הראשונים הנסיינים קיבלו כל יום הודעת פוש-אפ שבה היו צריכים לדווח על תופעות לוואי. לאחר מכן הם היו יכולים לדווח באופן יזום. המעקב הצמוד יימשך עד שנתיים מהמנה השניה (לאחר מכן מעקב Post marketing רגיל).

השוואת תופעות לוואי שכיחות בין חיסון טטנוס-דיפתריה לבין חיסון BNT162b2



תופעות הלוואי היו לרוב בשבוע הראשון, והיו בעיקרן מקומיות: ב כאב במקום ההזרקה, אודם, נפיחות.

חום סיסטמי מוגבר- בעיקר בצעירים ובעיקר אחרי המנה השניה. החום הוא עד 38.4 לרוב.

חולשה, עייפות- בעיקר קלה עד בינונית.

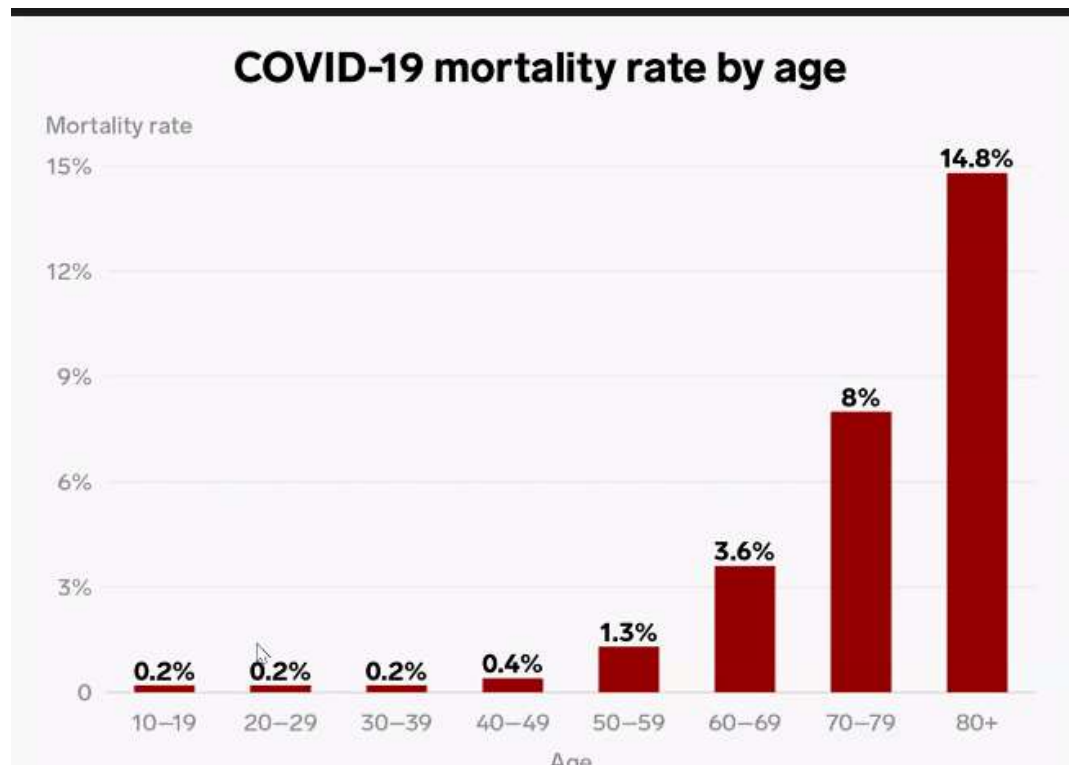
תופעות הלוואי הללו היו משמעותיות יותר בקרב הקבוצה הצעירה- מתחת לגיל 55. מעניין לשים לב להשוואה הבאה בין חיסון הטטנוס- אליו אנו מורגלים מזה שנים, לבין חיסון הקורונה. פרופיל תופעות הלוואי (כשלוקחים את הקבוצה הצעירה, שסבלה יותר) דומה מאוד:

#### שמעתי שהיו מקרי תמותה במחקר

היו 2 אירועי תמותה בקבוצת החיסון (שניהם ממחלה קרדיווסקולרית שכידוע לוקח כמה שנים "לבנות" אותה), ו-4 בקבוצת הפלאסבו (2 מסיבה קרדיווסקולרית ו-2 מסיבה לא ידועה).

#### תרגיל מחשבתי- השוואה לפוליו.

היום ברור לכולנו שצריך להתחסן לפוליו ושזוהי מחלה קשה. אולם כשמדובר בפוליו- אחד ממאה אנשים יפתח poliomyelitis ומתוך האחוז האחד הזה- 10 אחוז ימותו (0.1% תמותה). בקורונה לעומת זאת:



גם בקבוצת הגיל הצעירה והמוגנת- התמותה היא פי 2 מפוליו. אם ברור לנו שכדאי להתחסן מפני פוליו, אם בזמן שיצא החיסון לפוליו- אנשים עמדו בתור להתחסן- הרי שברור שצריך לעשות זאת גם בקורונה.

#### עיקר דברי ד"ר יאן מסקין

כרגע האופציות הן- להתחסן או להידבק. הבחירה שלא להתחסן- הינה למעשה בחירה להידבק בקורונה. הסבל מהחיסון הוא קיים- אך הוא נראה מוגבל מאוד בזמן כרגע (90% מתופעו הלוואי במחקר חלפו תוך 24 שעות), זאת, לעומת הסבל המתמשך של התחלואה מ-COVID19.

המטרה שלנו צריכה להיות חסינות עדר. כרגע באופן טבעי 5% מהאוכלוסיה מחוסנת. כדי להגיע לחסינות של 70% באופן מהיר- יש להתחסן.

#### תשובות לשאלות



- **מדוכאי חיסון**- במקרה הגרוע לא יחסן ולא יהיה יעיל עבורם. אבל הוא לא מסוגל לעורר מחלה באנשים עם מערכת חיסונית מוחלשת או חזקה- כי מדובר בחלבון ולא בוירוס כולו, לא חי מוחלש.
- קרישיות יתר כרגע לא מהווה התווית נגד
- **תוקף החיסון**- לא ידוע כרגע. אין לדעת אן יהיה צורך בבוסטר נוסף ובאילו אינטרוולים.
- **תזמון החיסון וחיסונים אחרים**- כרגע עדיף לתת את החיסון במרווח של שבועיים החיסונים אחרים כדי שלא יהיה בלבול עם תופעות לוואי אחרות.
- **פאציאליס**-במחקר על החיסון של מודרנה היו 3 מקרים בקבוצת הטיפול ואחד בקבוצת הפלאסבו. אלו מספרים קטנים מאוד אבל עדיין צריך לעקוב. לאתואר במחקר של פייזר.
- **תכנון הריון**- ההמלצה הרשמית היא להמתין עד חודש לאחר החיסון השני
- **מוטציות**- גם לוירוס הקורונה יש יכולת לעבור מוטציות וצפוי זה יקרה בשלב כזה או אחר. היתרון של הטכנולוגיה החדשה היא שאפשר בזמן קצר לערוך שינויים. כפי שניתן בכל שנה להוציא חיסון שפעת חדש ועדכני- כנראה נוכל לקבל חיסוני קורונה עדכניים.
- **לוגיסטיקה**- בתי חולים וקופ"ח מחסנות באופן עצמאי את הסגלים שלהם. "מגן אבות"- בתי חולים סיעודיים, הוסטלים של משרה"ב ושל הרווחה ובריאות הנפש- יחוסנו באחריות משרה"ב. קופות החולים יזמנו את הציבור באופן מסודר (על מנת למנוע התקהלות)
- **האם ניתן לקבל מנה אחת של חברת פייזר ושני של מודרנה?** הדבר לא נבדק ולכן כל מי שיתחסן בישראל יצטרך מראש להירשם למה השניה של אותו תרכיב שתשוריין עבורו בקופה

**ד"ר בועז לב שיתף את מספר הטלפון שלו והוא זמין לשאלות: 0506242003**