



מרכז המידע והידע הלאומי למערכת ביקורונה
מסמך 198

תוצאות ראשוניות מניסוי שלב 3 בחיסון מתוצרת Moderna מעידות על יעילות של למעלה מ-94 אחוזים, ומעלות את הסבירות ליעילותם של חיסונים נוספים המפותחים כיום כנגד הנגיף

1. כיום, 48 חיסונים כנגד נגיף הקורונה מצויים בשלבי ניסוי קליניים שונים [1]. על המובילות במירוץ לחיסון, נמנית חברת Moderna האמריקאית המפתחת חיסון המבוסס mRNA, המקודד לחלבון ה-Spike של נגיף הקורונה. החיסון ניתן בשתי מנות בהפרש של חודש ביניהן [2].
2. **Moderna הייתה החברה הראשונה אשר החלה בניסויים קליניים של חיסון על בני אדם כבר בתחילת מרץ 2020, ובמהלך אוגוסט פתחה בניסויי שלב 3**, לבחינת יעילות החיסון בפועל. במסגרת ניסויי שלב 3 גויסו, עד ה-22 באוקטובר, כ-30,000 מתנדבים בני 18 שנים ומעלה, **ברחבי העולם** [2,3,21].
3. במהלך ספטמבר, פרסמה חברת Moderna את פרוטוקול ניסוי שלב 3 לפיו תוכננו **מספר נקודות עצירה וניתוח ראשוני¹** של נתונים לבחינת יעילות החיסון. נקודות העצירה בפרוטוקול התייחסו **לנקודות בזמן בהן יצטברו 53 ו-106 מקרים של חולי קורונה תסמיניים** (מאומתים בבדיקת PCR) בקרב **כלל משתתפי הניסוי**. נקודת העצירה הסופית של הניסוי נקבעה להיות בתום הצטברותם של **151 מקרי תחלואה**. זאת, בכדי להבטיח את יעילות החיסון (עמידה ברף סטטיסטי של 60% יעילות לפחות, מעל דרישת הסף של ה-FDA ליעילות של 50%) [5].

¹ בנקודות העצירה השונות נבחנת חלוקת מקרי התחלואה בין המשתתפים שקיבלו את מנות החיסון ובין אלו שקיבלו את מנות פלצבו, על מנת לקבוע האם החיסון מונע באופן מובהק סטטיסטית תחלואה בקורונה.

4. Moderna הודיעה (16 בנובמבר) על תוצאות ראשוניות של ניסוי שלב 3 של חיסון הקורונה בפיתוחה, לאחר צבירת 95 מקרים מאומתים של חולי קורונה בקרב משתתפי הניסוי². התפלגות מקרי התחלואה בין המשתתפים שקיבלו את החיסון לבין אלו שקיבלו את תרופת הדמה (פלצבו), חמישה מקרים לעומת 90 מקרים בהתאמה, מראה כי יעילות החיסון במניעת תחלואה עומדת על כ-94.5%, באופן מובהק סטטיסטית – הרבה מעל לרמת הסף (50%) שהוגדרה על ידי ה-FDA [2].

Table 13: Interim Boundaries Using O'Brien-Fleming Spending function, Calculation Based on the PP Set for the Primary Efficacy Endpoint

Information Fraction (% of total #cases)	Number of Cases	Nominal Alpha	Efficacy Boundary Rejecting H0: VE ≤ 30%	Cum Prob (crossing efficacy boundary if the true VE = 60%)
IA1 35%	53	0.0002	VE ≥ 0.741 (HR ≤ 0.259)	4.6%
IA2 70%	106	0.0073	VE ≥ 0.565 (HR ≤ 0.435)	61.5%
Primary analysis 100%	151	0.0227	VE ≥ 0.495 (HR ≤ 0.505)	90.0%

Abbreviations: HR = hazard ratio; IA: interim analysis; LB = lower boundary; PP = per-protocol; VE = vaccine efficacy.

טבלה 1 – בפרוטוקול ניסוי שלב 3 של Moderna הוגדרו שלוש נקודות עצירה לקביעת יעילות החיסון. בכל נקודת עצירה, נקבע מה הוא היחס בין מקרי התחלואה בקרב המשתתפים מקבוצות החיסון לבין מקרי התחלואה בקרב מקבלי הפלצבו. יחס זה מהווה מדד ליעילות (או כשלון) באופן מובהק סטטיסטית, בהתאם לסך מקרי התחלואה שנצברו בקרב כלל הנסיינים, עד לשלב זה [5].

5. יתרה מזאת, בניית **מקרי הקורונה הקשים** בקרב משתתפי הניסוי, **כל 11 המקרים שאירעו, נמצאו בקבוצה אשר קיבלה את תרופת הדמה**. תופעות הלוואי השכיחות לחיסון כללו עייפות, כאבי שרירים, כאבי מפרקים,

² החברה הדגישה כי 15 מן הנכללים בקבוצת הנדבקים הינם בני 65 ומעלה וכי הנדבקים מאופיינים במגוון גזעי רחב (12 היספנים, 4 ממוצא אפריקאי, 3 ממוצא אסייתי ו-1 מעורב).

כאבי ראש, אודם וכאב באתר ההזרקה. מתוכן תופעות לוואי חריפות (Grade 3) תועדו בכ-2 אחוזים מהנסיינים בלבד, **ולא תועדו כלל תופעות מסכנות חיים**. באופן כללי, מרבית התופעות חלפו עצמונית והיו קצרות טווח [4].

6. בהודעה לעיתונות, אישרה **Moderna** כי היא מתעתדת להגיש את החיסון **לאישור שימוש חירום (EUA) של ה-FDA מיד עם סיום מעקב הבטיחות הנדרש במהלך השבועות הקרובים**. זאת, בהתאם להנחיית ה-FDA, לפיה ניתן יהיה להגיש בקשה לאישור החיסון בתום חודשיים ממתן המנה השנייה של החיסון למחצית מהמשתתפים בניסוי [4].

7. על פי נתונים שפרסמה החברה (16 בנובמבר), **החיסון נותר יציב בהקפאה (טמפרטורה של מינוס 20 מעלות צלזיוס) למשך שישה חודשים לפחות, ובקירור (2-8 מעלות צלזיוס) למשך 30 ימים**. לאחר הוצאתו מקירור, **יציבות החיסון נשמרת בטמפרטורת החדר למשך 12 שעות** [16].

8. במקביל לפרסום התוצאות הראשוניות, הודיעה (16 בנובמבר 2020) ה-**EMA** (סוכנות התרופות האירופאית המקבילה ל-FDA באיחוד האירופי) כי היא תחל בהליך **מהיר לבחינה ולרישום ("Rolling Review")** של החיסון, מתוך מטרה **לקצר את משך הזמן הנדרש לאישור פורמלי של החיסון להפצה ושימוש באיחוד האירופי**⁴ [22]. עוד טרם לכך הודיעה (13 בנובמבר 2020) סוכנות **Swissmedic** (רשות הרישוי והבקרה השווייצרית למוצרים רפואיים), כי היא פותחת בהליך בחינה לאישור החיסון של חברת **Moderna** [23].

³ תופעות הלוואי מדורגות מ-1 (תופעות לוואי קלות, שאינן מגבילות פעילות או מצריכות טיפול) ועד ל-4 (תופעות לוואי העשויות לסכן חיים, המגבילות מאוד את הפעילות היומיומית ומצריכות התערבות רפואית משמעותית). תופעות לוואי בדרגה 3, הן כאלו המפחיתות את הפעילות היומיומית ומצריכות התערבות רפואית, אך אינן מסכנות חיים [24].
⁴ בשונה מה-FDA, ל-EMA אין הליך אחד של אישור לשימוש חירום (האישור מתרחש כהחלטה של כל מדינה בפני עצמה) ומטרת הליך הבחינה הנ"ל היא קיצור לוחות הזמנים לאישור פורמלי של החיסון עבור מדינות האיחוד האירופי השונות.

9. עם פרסום התוצאות הראשוניות, מצטרף החיסון המפותח, לזה של חברת **Pfizer** אשר פרסמה אף היא **תוצאות חיוביות מאוד** מניסוייה (9 בנובמבר) [6]. **שני החיסונים הינם מטכנולוגיית mRNA**, אשר עשויה לאפשר תהליך פיתוח וייצור קצרים ביחס לשיטות המסורתיות לפיתוח חיסונים. באופן זה ניתן יהיה ליצור **התאמות מהירות לשינויים גנטיים** (מוטציות) בנגיף הקורונה במידה ויחולו בו מוטציות אשר יפגעו ביעילות החיסון [7].

10. **ייצור ואספקה:** עד לסוף השנה צפויה חברת Moderna, בסיוע שותפתה השווייצרית **Lonza**, לייצר עד כ-20 מיליון מנות חיסון בלבד. **במהלך שנת 2021, מודרנה מתכננת לייצר כ-500 מיליון עד מיליארד מנות חיסון** בשני מתקני ייצור עיקריים – ב-Visp שבשווייץ ובפורטסמות' שבניו המפשייר, ארה"ב [4,8-10].

11. ראוי לציין כי **לחברה צבר הזמנות של כ-700 מיליון מנות חיסון** - מול האיחוד האירופי (160 מיליון מנות), שוויץ (4.5 מיליון מנות), יפן (40 מיליון מנות), קנדה (56 מיליון מנות), ארה"ב (500 מיליון מנות) [2,11-14] וישראל.

ניתוח ומשמעויות ראשוניות

12. מדובר **בחיסון מערבי שני המראה יעילות של מעל 90 אחוזים** אל מול נגיף הקורונה. פרסום זה מהווה הוכחת היתכנות שנייה ליעילות החיסון, ומחזק את ההערכה כי מדובר בנגיף שניתן לפתח נגדו **חיסון יעיל, ובפרט בהתבסס על חלבון ה-spike שלו** – **דבר המעלה את הסבירות כי יפותחו חיסונים יעילים נוספים, כנגד הנגיף, במעלה הדרך.**

13. **קונקרטי, מדובר בחיסון שני** העושה שימוש בטכנולוגיית mRNA המדגים **אחוזי יעילות גבוהים מאוד** בניסויים הקליניים, ואשר מצטרף לתוצאות המצוינות אשר פרסמה חברת **Pfizer**. התוצאות אותן פרסמו שתי החברות **מעלות את הסבירות ליעילותם של חיסוני קורונה נוספים המפותחים בטכנולוגיית ה-mRNA**, כדוגמת אלו של חברת **CureVac** הגרמנית, חברת **Arcturus** (עימה לישראל חזה רכש) וה- **Imperial College** הבריטי שמצויים בניסויים קליניים ומשתמשים בטכנולוגיה דומה.

14. לאור הדימיון בתוצאות הביניים של החברות **Pfizer** ו-**Moderna** ובפרט לאור **איכותן הגבוהה, סביר כי עד סוף 2020, יהיו (לפחות) שני חיסונים מערביים יעילים, המאושרים לשימוש כנגד הקורונה.**

15. **סימנים ליעילות באוכלוסייה המבוגרת:** הניסוי של מודרנה כלל אלפי נסיינים מעל גיל 65. מתוך 95 הנסיינים שחלו, 15 מקרי תחלואה נצפו בקרב נסיינים מעל גיל 65, כאשר לפי הממצאים שפורסמו, רק חמישה חולים מקרב כלל הנסיינים שחלו במסגרת הניסוי, קיבלו חיסון (היתר קיבלו פלצבו). כך, ההתפלגות בין מקבלי פלצבו למחוסנים בקרב קבוצת הנסיינים הקשישים שחלו היא **לפחות עשרה מול חמישה**⁵. מכאן, ניתן להסיק כי הסיכון לחלות בעבור נסיין מבוגר היה גבוה בקבוצת הפלצבו מאשר בקבוצת המחוסנים, **לפחות פי שניים**. עם זאת, **בשל גודל המדגם, לא ניתן עדיין להעריך מהממצאים שפורסמו באופן מדויק את יעילות החיסון באוכלוסייה זו, ולפי שעה ממצא זה מצביע על מגמה בלבד**. יצוין כי

⁵ זאת במקרה שכל חמשת הנסיינים שחוסנו וחלו במסגרת הניסוי היו מקבוצת הגיל המבוגרת.

ממצאים מניסוי שלב 1 שערכה החברה בבני הגיל המבוגר, **תומכים** אף הם באפשרות שהחיסון מקנה הגנה לאוכלוסייה רגישה זו, אך **סוגיה זו עודנה מצויה בפער מידע** [4,15].

16. מהנתונים שפורסמו **עולה אפשרות שהחיסון מונע מחלה קשה היות וכלל הנסיינים שלקו במחלה קשה היו מקבוצת הפלצבו**, אך מספר הנסיינים שפיתחו מחלה קשה קטן מאוד (11), ולהבנתנו **עוד מוקדם להסיק זאת** [4].

17. מבחינה **לוגיסטית, ובשונה** מהחיסון של חברת **Pfizer**, מדובר בחיסון אשר דורש לוגיסטיקה פשוטה יחסית - "**שרשרת הקירור**" הנדרשת היא אחסנת והובלת החיסון **בהקפאה רגילה** (טמפרטורה של מינוס 20 מעלות צלזיוס). כאשר מחוץ למקפיא, **החיסון יכול להישמר בקירור למשך 30 ימים** – בבקבוקונים המכילים 10 מנות חיסון הניתנות לשימוש מידי (ללא צורך בדילול) – לוגיסטיקה זו, צפויה לאפשר **הפצה פשוטה ומתן חיסון במרפאות בקהילה, בבתי החולים ובתי מרקחת** [16].

18. יחד עם זאת, **ובדומה לחברת Pfizer**, ראוי לציין כי לפי שעה ניצבים בפני החיסון מספר אתגרים בטרם יגיע לשימוש נרחב, לצד פערי מידע **מדעיים**:

א. ההודעה שפרסמה Moderna נסמכת **על נתונים אשר טרם פורסמו וטרם עברו ביקורת עמיתים** – אך נבדקו על ידי ועדה בלתי תלויה (DSMB).

ב. ההודעה **אינה מכילה** נתונים ברורים המאפשרים לבחון האם מדובר **בחיסון אשר מונע הדבקה** של המחוסנים (וכפועל יוצא מכך את הדבקת סביבתם), או שמא מדובר **בחיסון המונע מחלה בלבד**.

ג. הניסוי הקליני **טרם הושלם ועודנו מתנהל**. לפיכך, אישור החיסון לשימוש עבור **הציבור הרחב עוד צפוי לארוך מספר חודשים** (אך אפשר שיארוך פרק זמן קצר יותר). במהלך תקופה זו, תימשך **בחינת בטיחות החיסון**.

ד. קיים **פער מידע** על מידת יעילותו **בקרב "אוכלוסיות הקצה"**: התאמתו לאוכלוסיית הילדים עוד צפויה להימשך פרק זמן נוסף לאחר אישורו. כמו כן, חרף ממצאים **מעודדים** ראשוניים, באשר לאוכלוסייה המבוגרת, לפי שעה, **לא פורסם** מידע רשמי על **יעילות החיסון באוכלוסייה זו**.

ה. לאור פרק הזמן הקצר בו מתנהלים הניסויים הקליניים בחיסון, **קיים קושי להעריך מהו פרק הזמן אשר עבורו יעניק החיסון הגנה מפני הנגיף**. ראש המכון למחקר אלרגיות ומחלות מדבקות **NIAID**, אשר היה שותף בפיתוח של החיסון, התבטא (13 נובמבר) בנושא ימים בודדים טרם פרסום התוצאות, ואמר: "אנו מעריכים כי משך ההגנה של החיסון יארוך בין מספר חודשים לשנה, או אף יותר, אך זה לא סביר כי יהיה 20, 30 שנה, בדומה לחיסון חצבת" [25].

ו. **פער משמעותי נוסף** (המשותף לכלל החיסונים המפותחים) נוגע **ליכולת הנגיף לעבור בעתיד שינויים גנטיים** (מוטציות) אשר יאפשרו לו "לחמוק" מהחיסונים המפותחים [18,19] **ולפגום ביעילותם**.

2. יודגש כי חרף הדגמת יעילותם הגבוהה והמעודדת של חיסוני הקורונה מתוצרת החברות "פייזר" ו"מודרנה" בניסויים הקליניים, חיסונים אלו ונוספים, לא צפויים להשפיע באופן ממשי על מהלך המגפה בישראל בחורף הקרוב בשל אתגרי ייצור, אספקה והפצה. בשל כך, יש להמשיך ולדבוק, באדיקות רבה, בכל כללי הריחוק החברתי הנדרשים לצורך ריסון המגפה.

מקורות

1. <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
2. <https://www.gov.il/he/departments/publications/reports/research-report-n171-vaccine-developments-update>
3. https://www.gov.il/BlobFolder/reports/report-n83-race-to-the-vaccine/he/research-report_report-n83-race-to-the-vaccine.pdf
4. <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/modernas-covid-19-vaccine-candidate-meets-its-primary-efficacy>
5. <https://www.modernatx.com/sites/default/files/mRNA-1273-P301-Protocol.pdf>
6. <https://www.gov.il/he/departments/publications/reports/research-report-n197-pfizer-faze3>
7. <https://www.nature.com/articles/s41392-020-00352-y>
8. <https://www.nytimes.com/article/covid-vaccine-a-b.html?referringSource=articleShare>
9. <https://www.jpost.com/50-most-influential-jews/vying-for-vaccine-642120>
10. <https://uk.reuters.com/article/health-coronavirus-lonza-vaccine/lonza-confident-of-2020-target-for-moderna-covid-19-vaccine-supply-idUKL8N2GQ5ER>
11. <https://www.fiercepharma.com/vaccines/moderna-stands-to-earn-300m-from-early-covid-vaccine-approval-up-to-6-6b-for-extra-dose>
12. <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-eu-moderna-idUSKBN25K1LU>
13. <https://www.biopharma-reporter.com/Article/2020/08/31/Takeda-sets-up-deal-to-distribute-Moderna-s-COVID-19-vaccine-in-Japan>
14. <https://seekingalpha.com/news/3616229-canada-ups-commitment-to-20m-doses-of-moderna-covidminus-19-vaccine>
15. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2028436>
16. <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/moderna-announces-longer-shelf-life-its-covid-19-vaccine>
17. <https://www.usnews.com/news/top-news/articles/2020-11-09/biontech-hopes-immunisation-effect-of-covid-19-vaccine-will-last-at-least-a-year>
18. <https://elifesciences.org/articles/61312>

19. <https://www.nature.com/articles/d41586-020-02544-6>
20. <https://www.nbcnews.com/health/health-news/fda-s-cut-off-covid-19-vaccine-effectiveness-50-percent-what-n1245506>
21. <https://www.modernatx.com/modernas-work-potential-vaccine-against-covid-19>
22. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-starts-second-rolling-review-covid-19-vaccine>
23. <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/swissmedic-begins-rolling-review-modernas-mrna-vaccine-against/>
24. <https://i-base.info/guides/side/how-side-effects-are-graded>
25. <https://news.yahoo.com/dr-fauci-says-youre-immune-130110365.html>