

אלון שדה
ביולוג וכימאי

מושב הודיה, 53 123master1964@mail.ru 053-2772282

כ"ח כסלו תשפ"א
14 דצמבר 2020

לכבוד: מגן לחופש הפרט (ע"ר)

חוות דעת מומחה

נתבקשתי על ידיכם לחוות את דעתי המקצועית בעניין תכשיר רפואי: חיסון נגד נגיף הקורונה החדש Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine, תוצרת חברת Phizer Inc. (להלן: "התכשיר"). אני ביולוג וכימאי, בעל ניסיון רב בתחום מחקר ופיתוח של תרופות ותכשירים רפואיים אחרים.

ואלה פרטי השכלתי:

2017 קורס מורים לאקדמאים. אוניברסיטת בן גוריון בנגב, באר-שבע.
1991 תואר שני בביולוגיה וכימיה ותעודת הוראה מטעם האוניברסיטה הממלכתית בעיר קלינין, רוסיה;
1985 תעודת אח מוסמך ומומחה לרפואת חירום.

ואלה פרטי ניסיוני:

2018 החל משנת 2018 - מורה לביולוגיה, כימיה ומדעים, בית ספר 'שובו', רחובות.
2017 – 2012 - מורה ישראלי מוזמן לביולוגיה וכימיה בעברית, הגימנסיה היהודית במוסקבה (הוראה בעברית).
2012 – 2008 - חוקר, הפקולטה לרפואה, אוניברסיטת בן גוריון בנגב, באר-שבע; נושא המחקר: פיתוח תרופות נגד מחלות סרטניות.
2008 – 1996 - מורה ישראלי מוזמן לביולוגיה וכימיה בעברית, הגימנסיה היהודית במוסקבה (הוראה בעברית).
1995 – 1992 - שירות בצה"ל.
1992 – 1991 - חוקר בכיר, המחלקה לחידושים רפואיים, משרד הבריאות, רוסיה.
1991 – 1988 - חוקר, מכון מחקר לוורוסולוגיה ואימונולוגיה על שם איבנובסקי, מוסקבה (כיום מרכז המחקר הלאומי לחקר מגיפות ומיקרוביולוגיה).

1987 – 1988	- עובד מעבדה, המעבדה לרעלים ולמיקרו-ביולוגיה ליד תחנת השירות הסניטרי, מוסקבה.
1985 – 1988	- פראמדיק בתחנת אמבולנס ליד המרכז מחקר לרפואה דחופה של ברית המועצות, מוסקבה.
1982 – 1985	- עובד מעבדה במעבדה ואח במכון מחקר קליני על שם סקליפוסובסקי במוסקבה.
1981 – 1982	- עובד מעבדה במחלקה לכלים מעבדתיים לאבחון מחלות, מכון מחקר לחקר מחלות אונקולוגיות במוסקבה.
1981	- תעודת בגרות + מקצוע, מגמת רפואה, תעודת אח ועובד מעבדה.

אני נותן חוות דעתי זו במקום עדות בבית המשפט ואני מצהיר בזאת כי ידוע לי היטב, שלעניין הוראות החוק הפלילי בדבר עדות שקר בשבועה בבית המשפט, דין חוות דעתי זו כשהיא חתומה על ידי כדין עדות בשבועה שנתתי בבית המשפט.

להלן חוות דעתי.

רקע

לפי הגדרתו, חיסון (מהמילה הלטינית *vaccinus* – של פרה) - הוא תכשיר רפואי ממקור ביולוגי, המבטיח הופעת חיסון מלאכותי וייציב לאנטיגן מסוים. פיתוח חיסון הוא תהליך ארוך ומורכב, שכולל, לפי הכללים המקובלים, לפחות 8 שלבים שונים ונמשך כ-10 שנים מינימום. לא ניתן לדלג על אף אחד מהשלבים. לא ניתן להעביר אותם במקביל והם אמורים להתבצע אחד אחרי השני.

השלבים המקובלים לפיתוח תכשירי חיסון

1. מחקר וגילוי - יצירת בסיס מדעי. נמשך בין שנתיים ל-5 שנים. כולל תת שבלים:
 - חקר הנגיף;
 - יצירת רעיון עקרוני של החיסון.
2. ניסויים מעבדתיים על תרביות תאים ואחרי זה - ניסויים על בעלי חיים במעבדה. נמשך כשנתיים.
3. ניסויים קליניים על בני אדם.
 - שלב זה כולל שלושה תת-שלבים עוקבים, אחד אחרי השני.
 - ניסוי על 100-20 נבדקים מתנדבים, שהם כולם אנשים בריאים במיוחד. המטרה העיקרית של שלב זה – בדיקה של תגובת מערכת החיסון ותופעות לוואי. שלב זה נמשך כשלוש שנים.
 - (יתקיים רק אם לא נתגלו ספקות מבחינת בטיחות הניסוי בתת-השלב הראשון) ניסויים על מאות נבדקים מתנדבים, כל מאה - בעלי מצב בריאות או קבוצת גיל או תכונה מיוחדת אחרת. מטרת שלב זה: הערכת יעילות התכשיר, קביעת מימון עבור קבוצות שונות של אוכלוסייה, צורת ותדירות השימוש בתכשיר. שלב זה נמשך כארבע שנים.

- (יתקיים רק אם לא נתגלו ספקות מבחינת בטיחות הניסוי בתת-השלב השני) ניסויים על אלפים של מתנדבים. המטרה העיקרית של שלב זה: השוואת בין אפקט התכשיר לבין אפקט פלצבו. שלב זה נמשך כשנתיים.
 - 4. ביקורת מדעית בלתי תלויה - קבלת חוות דעת ממומחים בלתי תלויים. נמשך מספר חודשים.
 - 5. בדיקות של השלכות השימוש בתכשיר לטווח ארוך. נמשך כעשרות שנים ונעשה במקביל לשלבים הבאים.
 - 6. היערכות לייצור המוני של החיסון.
 - 7. בדיקות הרשות לקראת מתן רישיון לשימוש המוני בתכשיר. הכנת עלוני מידע והוראות למתן מרשמים.
 - 8. פיקוח צמוד של הרשות על השימוש בתכשירים. זאת לאור הכרה בעובדה ששום תכשיר חיסון אינו יכול לספק 100% יעילות ו-100% בטיחות.
- חשוב להדגיש כי משיקולים אתיים מקובל לבצע את כל הניסויים על בני אדם אך ורק על אנשים שהביאו נכונות והתנדבו בצורה חופשית ומודעת להשתתף בניסויים.

המטרה המיועדת של התכשיר

התכשיר מיועד לשמש חיסון למניעת מחלת נגיף קורונה 2019.

מחלת נגיף קורונה 2019 (ידועה גם בשם מחלת הקורונה; באנגלית: Coronavirus disease 2019 ובקיצור COVID-19, קרי: קוביד-19) היא מחלה זיהומית, הפוגעת בבני אדם ונגרמת על ידי הנגיף SARS-CoV-2, מתת-משפחת נגיפי קורונה. קוביד-19 – הוא אחד משבעה נגיפי הקורונה הידועים עד כה של בני האדם. ידועים גם עשרות נגיפי קורונה של בעלי חיים. שיעור התמותה במחלת נגיף קורונה 2019 קטן מ-1%.

יודגש כי לפי נתונים קליניים אין ודאות לעצם יכולת היווצרות של חיסון קבוע לקוביד-19, בין טבעי ובין מלאכותי.

תיאור כללי של התכשיר

בדרך כלל תכשיר חיסון למניעת מחלות שונות פועלים באמצעות הכנסה אל גוף האדם כמויות קטנות של הגורם המזיק. זאת מתוך כוונה שהמערכת החיסונית של האדם תייצר נוגדנים. חיסונים כאלה נקראים חיסונים פעילים. על עיקרון זה מבוססים רוב החיסונים שהוכרו עד כה.

קיים סוג נוסף של חיסונים – חיסונים סבילים, בהם מחדירים אל גוף האדם נוגדנים באופן ישיר.

על שני עקרונות פעולה אלה מבוססים כל תכשירי החיסון שהורשו עד כה לשימוש בעולם.

התכשיר Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine פועל לפי עיקרון אחר, חדיש לחלוטין: הוא אינו כולל כמות כלשהי של הגורם המזיק (הנגיף SARS-CoV-2) או נוגדנים אליו. במקום זאת יש בתכשיר נגיף אחר המשמש להעברת חומר גנטי, חלקי RNA המזוהים עם הגורם המזיק. הנגיף המסיע, במקרה זה נגיף אדנו משמש וקטור וירלי (viral vector) להחדרת חומר גנטי אל תוך גרעין התא.

לאחר הזרקת התכשיר וירוס אדנו מתפשט בתוך הדם, מגיע באמצעותו לתאי גוף שונים ובכל אחד מהם חודר אל תוך גרעין התא, שם מחבר אל DNA של האדם חלקים של RNA שבתוך התכשיר. תהליך זה אמור להביא ליצירת חלבוני נגיף היעד, גליקופרוטאין של SARS-CoV-2, שתביא ליצירת אנטיגנים וכתוצאה מכך, יצירת נוגדנים וחיסון.

תהליך הפיתוח של התכשיר

כמתואר לעיל הכנת חיסונים לפי הכללים המקובלים נמשכת מספר שנים וכוללת: יצירת הרעיון מדעי, ניסוי מעבדה בתרבויות תאים ובבעלי חיים, ניסויים קליניים בבני אדם ובדיקות של השפעת החיסון לטווח ארוך.

התשכיר של Pfizer Inc. לא עבר במלואו אף אחד מהשלבים המקובלים של ההכנת חיסונים. למשל, לגבי הניסויים בבני אדם דווח כי הנבדקים נצפו במשך חודשיים בלבד (!) במקום 6-7 שנים כמקובל¹.

הייחודיות של התכשיר

חשוב להדגיש כי מדובר בסוג חדש לגמרי של תכשירים רפואיים – תכשיר חיסון המבוסס על שימוש בנגיף-מסיע (וקטור). למעשה מדובר בהנדסה גנטית – עריכת גנום של אדם שיקבל את התכשיר.

יצוין כי ניסויים של עריכת גנום בבני אדם נחשבים לשנויים במחלקת מבחינת אתיקה מדעית. למשל, המדען הסיני הי ז'נקוי קיבל בשנת 2018 עונש מאסר בפועל על עריכת גנום של תינוקות².

לאור הבעיות האתיות הקשורות בעריכת גנום של אדם וצפי גבוה לתופעות לוואי קשות במיוחד, כפי שיפורט להלן, השימוש בשיטה של נגיף-מסיע (וקטור) נעשה אך ורק בפיתוח חיסונים נגד מחלות עם שיעורי תמותה גבוהים ביותר, כגון קדחת אבולה.

החל משנות 2000 נעשו ניסיונות ליצור חיסון וקטור נגד קדחת דמומית מאבולה. מדובר במחלה עם שיעור תמותה שנע בין 25%-ל-90%. העבודה על החיסון נגד אבולה כללה שלב של יצירת הרעיון שנמשך כ-5 שנים ושלב של בדיקות קליניות שנמשך כ-15 שנה. נכון להיום פיתוח החיסון טרם הסתיים.

לעומת החיסון נגד אבולה כאמור, העבודות לפיתוח התכשיר החלו והסתיימו בשנת 2020, בפרק זמן שארך חודשים ספורים בלבד. גם אם התבסס פיתוח התכשיר על מחקרים מדעיים קודמים, יכלו מחקרים אלה, במידה מסוימת, להחליף את השלב הראשון בהכנת התכשיר, כלומר שלב מחקר וגילוי. בשום אופן לא ניתן היה לדלג על שאר השלבים המקובלים בייצור תכשירי חיסון. על אחת כמה וכמה כאשר מדובר בתכשיר שהוא חדיש באופן עקרוני.

¹ עמ' 1-2 [במכתב של FDA](#) מיום 11.12.2020

² Cyranoski, David; Ledford, Heidi (26 November 2018). "[Genome-edited baby claim provokes international outcry](#)". Nature. 563 (7733): 607–608

ההיסטוריה המחקרית של חיסוני וקטור

מחקרים בתחום חיסוני וקטור החלו עוד בשנות השבעים של המאה הקודמת. החלו ניסויים של שימוש בנגיפים שונים בתור מסייעים להכנסת חומר ביולוגי אל תוך גרעין התא. השתתפתי בכמה מחקרים כאלה עוד בהיותי סטודנט. ברוב המקרים הניסויים הביאו למוות של חיות הניסוי. במקרים אחרים אכן נוצרו אנטיגנים בכמות מסוימת, אך אף פעם לא נוצר חיסון קבוע. יתר על כן, נצפו שתי תופעות:

1) במקרה של הדבקה חוזרת מחלת הייעד תמיד עברה בצורה קשה יותר – תופעת ADE (החמרה תלוית נוגדן);

2) מערכת החיסון של חיות הניסוי בדרך כלל נפגעה בצורה קשה ביותר - נוצר תסמין כשל מערכת החיסון.

שתי תופעות כאמור בלטו ביותר בנגיפי קורונה.

הסיכונים שבתכשיר

מלבד החמרת מחלת הייעד ודיכוי מערכת החיסון כאמור ניתן להצביע על סיכונים נוספים של השימוש בתכשיר וצפי גבוה להופעת תופעות לוואי קשות ביותר.

הרעיון של התכשיר מבוסס כאמור על התחברות של חלקי RNA זרים ל-DNA בגרעין התא בגוף של מקבל התכשיר. כתוצאה מהחדרת חומר גנטי זר קיים צפי למוות המוני של תאים בגוף האדם וקריסת מערכות הגוף כתוצאה מכך.

החדרת חומר גנטי זר עשויה גם להגדיל פי כמה מונים את הסיכון להיווצרות גידולים סרטניים.

האינטראקציה בין החלבון החדש שיווצר על ידי חלקי RNA המחוברים על DNA הקיים של גוף האדם, תביא באופן טבעי ליצירת פרוינים – שינויים צורניים של חלבוני הגוף. דבר שמביא לפיתוח מחלות פרויניות כגון פרוריגו, מחלקת קורו או מחלת קרוינצפלד-יעקב. מערכת החיסון של האדם אינה יודעת לזהות שינויים צורניים של חלבוני הגוף. לכן כל מחלות פרויניות הן מחלות סופניות.

יודגש כי לא ניתן לנבא באופן מלא וממצה לאילו תאים בדיוק יחדור הנגיף המסיע, לאילו קטעים ב-DNA יתחבר ה-RNA שבתוך התכשיר ואיזה איטוט יועבר למערכות הגוף כתוצאה מהחיבור אשר בין החלבונים הקיימים והזרים. לכן באופן כללי ניתן להגיד כי התבטאות חלבון של נגיף-המסיע (וקטור) וחלקי RNA הבאים במגע ומתחברים ל-DNA של האורגניזם מביאה לתוצאות מגוונות שרק חלק מהן ניתנות לניבוי.

האם התכשיר עונה להגדרה של "חיסון"?

המטרה הכללית של כל תכשיר חיסון היא יצירת חיסון בגוף מקבל התכשיר. זאת למניעת תחלואה במחלת היעד. במקרה של התכשיר Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine קיים צפי גבוה לתופעת ADE. זאת אומרת שהשימוש בתכשיר אינו מונע סיכון לתחלואה במחלת היעד. יתר על כן, אם מקבל התכשיר אכן יחלה, המחלה תעבור אצלו בצורה קשה יותר מאשר אצל אנשים שלא קיבלו את התכשיר. הצפי לרמת התמותה במקרה של החמרה תלוית נוגדן מגיע לעשרות אחוזים.

מסיבות אלה, מקובל כי תכשירים ניסיוניים עם תופעת ADE אינם נחשבים חיסונים עד לחיסול כל אפשרות לתופעה זאת.

סיכום והמלצות

1. מדובר בתכשיר חדיש באופן עקרוני.
2. התכשיר מבוסס על עקרון של החדרת חלקי RNA זר אל תוף גרעין התא של הגוף והתחברות של חלקי RNA זרים אל DNA של האדם. אין תכשירים רפואיים מורשים שמבוססים על עקרון זה.
3. התכשיר לא עבר את שלבי ההכנה המקובלים לחיסונים. לא נעשו בדיקות קליניות בהיקף המקובל. לכן כל שימוש בתכשיר יהווה ניסוי בבני אדם.
4. לא נתקבלו הוכחות מספקות לגבי אפקטיביות ובטיחות התכשיר.
5. התכשיר הוכן בצורה מזורזת ולא נעשתה בדיקה כשלהי של השלכות השימוש בתכשיר לטווח ארוך.
6. השימוש בתכשיר עלול ליצור בגוף של המחוסן את התופעות הבאות:
 - החמרת מחלת היעד במקרה של הדבקה חוזרת (תופעת ADE);
 - דיכוי מערכת החיסון בכללותה;
 - היווצרות פריונים שמביאה למחלות סופניות;
 - קריסת מערכות;
 - הגדלת סיכון לגידולים סרטניים;
 - תוצאות נוספות שאינן ניתנות לניבוי מדויק.
7. הסיכונים הצפויים עולים בהרבה על התועלת הצפויה מהתכשיר.
8. לאור הסיכון לתופעת ADE לא ניתן לומר כי התכשיר עונה להגדה המדעית המקובלת של 'חיסון'.
9. יש להימנע מכל שימוש בתכשיר. לא ניתן להשתמש בו עד להשלמת התהליך המקובל של ניסויים קליניים על מתנדבים בלבד במשך שש שנים לפחות. לא ניתן לקצר את תקופות הניסויים ולא ניתן לדלג על אף שלב.
10. גם לאחר השלמת הניסויים על בני אדם ניתן יהיה להשתמש בתכשיר תוך זהירות יתרה, רק על אוכלוסיות שבהן הסיכון לתמותה ממחלת היעד בוודאות עולה על הסיכונים שבתכשיר עצמו. במקביל יש לבצע פיקוח רב-שנתי של תופעות הלוואי והשלכות השימוש בתכשיר לטווח ארוך.

 אלון שדה