

מבקר המדינה | מקבץ דוחות מיוחדים |
אדר התשפ"ג | מרץ 2023



משרד מבקר המדינה

**פיתוח חיסון
ונוגדנים נגד נגיף
הקורונה במכון
למחקר ביולוגי
בישראל**



פיתוח חיסון ונוגדנים נגד נגיף הקורונה במכון למחקר ביולוגי בישראל

רקע

המכון למחקר ביולוגי בישראל (המכון הביולוגי או המכון) הוא מוסד מחקר ופיתוח במעמד יחידת סמך של משרד הביטחון (משהב"ט), הכפוף לעוזר שר הביטחון להתגוננות (עוזר השר).

בדצמבר 2019 החל להתפשט בסין נגיף הקורונה החדש¹. ב-2.20.20 קיים ראש הממשלה דאז (רה"ם) דיון ראשון במשבר הקורונה בפורום רחב בנושא "היערכות לאומית ובינלאומית שתגן על מדינת ישראל". ערב קודם לכן (במוצאי שבת 1.2.20) זומן לדיון בין היתר מנהל המכון הביולוגי. בבוקר הדיון, לאחר התייעצות שקיים מנהל המכון עם בעלי תפקידים במכון, הוא כתב לרה"ם ולאחרים מכתב ובו ציין כי ביכולתו של המכון לפתח ולייצר חיסון ונוגדנים טיפוליים נגד נגיף הקורונה החדש. לאור זאת הנחה רה"ם את המכון הביולוגי "לקדם תהליכי מו"פ [מחקר ופיתוח] מידיים ומהירים על מנת לפתח חיסון וטיפול בנוגדנים לוירוס הקורונה, מתוך הבנה שעלינו לדאוג לעצמנו ולהוביל תהליך מסוג זה בעולם" (ההדגשה במקור).

בעקבות הנחיית רה"ם החל המכון בתהליכי פיתוח חיסון ונוגדנים כנגד נגיף הקורונה החדש, שכללו בין היתר הכשרת קו ייצור לחיסון, ניסויים פרה-קליניים בבעלי חיים וניסויים קליניים בבני אדם.

במועד סיום הביקורת, יולי 2022, פרויקט החיסון והנוגדנים במכון, שהוגדר כמשימה לאומית והושקע בו תקציב של כ-230 מיליון ש"ח, נסגר בלי שפיתוחם וייצורם של החיסונים והנוגדנים הושלם ובלי שהם אושרו לשימוש בבני אדם.

1 בצו בריאות העם (שינוי רשימת מחלות מידבקות שבתוספת השנייה לפקודה) התש"ף-2020, הוגדר הגורם למחלה כ"נגיף הקורונה החדש 2019".



נתוני מפתח

ב-1.4 מיליארד ש"ח

אומדן התקציב הנדרש להשלמת פיתוח החיסון נכון לדצמבר 2020

כ-230 מיליון ש"ח

הסכום שהושקע בפרויקט פיתוח החיסון והנוגדנים (כולל עלות כוח אדם) נכון למועד סיום הביקורת, יולי 2022

כ-63 מיליון ש"ח ו-50 עובדים

הדרישה הראשונית של המכון בפברואר 2020 לשם יישום פרויקט פיתוח החיסון (הדרישה לא הביאה בחשבון את עלות הניסויים הקליניים)

41 חיסונים

נגד נגיף הקורונה החדש אושרו בעולם עד אוגוסט 2022

כ-60%

מהנסיינים במינון הגבוה של חיסון המכון שניתן בניסוי הקליני נצפו נוגדנים² מנטרלים

227%

הגידול במשך הזמן הצפוי של הפרויקט (מכ-11 חודשים לכ-36 חודשים)

פעולות הביקורת

בחודשים אוגוסט 2021 - יולי 2022 ערך משרד מבקר המדינה ביקורת בנושא פרויקט פיתוח החיסון והנוגדנים לנגיף הקורונה החדש במכון הביולוגי. בביקורת נבחנו תהליך קבלת ההחלטות בנוגע לפיתוח החיסון והנוגדנים; היבטים בפעילות המכון בקשר לתהליך פיתוח החיסון וליכולת ייצורו; והיבטים בתהליך פיתוח הנוגדנים. הביקורת נעשתה במכון הביולוגי, במשהב"ט, במטה לביטחון לאומי (מל"ל) ובמשרד הבריאות (משהב"ר).

תמונת המצב העולה מן הביקורת

פעילות המכון בנושא המוכנות למגפה - הוראת משהב"ט המגדירה את פעילות המכון, החלטת הממשלה העוסקת בהיערכות לשפעת פנדמית, חוזר מנכ"ל משרד הבריאות ותוכנית משהב"ט להתמודדות עם פנדמיה - כל אלה לא הטילו על המכון תפקיד מוגדר בנושאים של היערכות לפנדמיה או של פיתוח חיסונים. נוסף על כך, עמדת ראשת יחידת

2 נוגדנים מנטרלים מונעים את חדירת הנגיף לתא.



תבונה במטה עוזר שר הביטחון (יחידה מקצועית שבאחריותה, בין היתר, להכווין את תוכניות העבודה של המכון ולבצע עליהן בקרה) היא כי המכון אינו מיועד לתת מענה להתפרצות מגפות. לעומת זאת, המכון ראה במוכנות לפנדמיה "וקטור מרכזי" ושילב נושא זה בתוכניות העבודה שלו.

מכתב מנהל המכון והחלטת ראש הממשלה - מכתב מנהל המכון, שעל בסיסו החליטו רה"ם דאז ב-2.2.20 להטיל על המכון לפתח חיסונים ונוגדנים לנגיף הקורונה החדש, לא כלל התייחסות למרכיבי יסוד מרכזיים הנדרשים בהליך פיתוח וייצור של חיסונים - ביצוע ניסויים קליניים והכשרת קו הייצור - ולפיכך לוח הזמנים שהוצג בו עד להגעה לשלב של תחילת ייצור חיסונים לא הביא לידי ביטוי תהליכים חיוניים אלו. נוסף על כך, לא נכללה בו התייחסות (ולו כללית) להיבטי תקציב. הצעת מנהל המכון, כפי שבאה לידי ביטוי במכתב האמור, לא עלתה בקנה אחד עם היכולות המוגבלות של המכון בתחום הייצור כפי שהיו לפני פרוץ מגפת הקורונה.

מעורבות מטה עוזר שר הביטחון בגיבוש הצעת מנהל המכון לראש הממשלה לפתח את החיסון - בנסיבות שבהן זומן מנהל המכון לדיון בראשות רה"ם ב-2.2.20, המכתב וההצעה שנכללה בו גובשו ללא מעורבות מטה עוזר השר, ובלי שהתקיימו עבודת מטה ותהליך בקרה. המל"ל, האחראי לעבודת המטה הבין-ארגונית, איפשר להעלות לדיון את נושא החיסון ולהציג את ההצעה לרה"ם, אף שהיה מודע לכך שמטה עוזר השר, הרמה הממונה על המכון, לא ידע בעוד מועד על מכתב מנהל המכון, ולפיכך לא היה יכול לקיים בקרה בנושא.

לוח הזמנים והעלות של הפרויקט - מראשית פברואר 2020 ועם התקדמות הפרויקט חלו עדכונים ותוספות ללוח הזמנים ולתקציב הצפוי שלו: לוח הזמנים הצפוי התארך מכ-11 חודשים לכ-36 חודשים, והתוספות התקציביות הוצגו בחלקים ולא כתמונת מצב מלאה (עלייה מכ-63 מיליון ש"ח לכ-1.4 מיליארד ש"ח). כך נמנע שיקוף מלא של לוח הזמנים הצפוי וההשקעה הנדרשת לפרויקט, שעד למועד סיום הביקורת הושקעו בו כ-230 מיליון ש"ח.

ניהול הפרויקט במכון - פרויקט פיתוח החיסון והנוגדנים התקיים בלי שנכתבו לגביו מסמכי היסוד הנדרשים, ובהם מסמך המרכז את הצורך בתכשיר הרפואי ואפיונו, וללא ניתוח האפשרויות באמצעים הקיימים בעולם והאומדנים לגבי עלויות הפיתוח, הרכש וההצטיידות. כמו כן, הפרויקט התנהל בלי שליוותה אותו ועדת פיתוח. צוות ליווי ותמיכה לפרויקט שאותו הנחה להקים עוזר שר הביטחון התכנס פעם אחת בלבד ב-22.6.20, לא זכה לשיתוף פעולה מהמכון ולא התכנס עוד. נוסף על כך, הפרויקט התנהל בלי שמופו הסיכונים לגביו ובלי שנקבעו בו התנאים לאישור אבני הדרך כתנאי להתקדמות בשלביו.

מנגנון החיסון והתגובה החיסונית שלו - אף שבתחילת תהליך פיתוח החיסון עלה ספק לגבי היתכנות המנגנון המחסן, והסוגיה הייתה ידועה, היא לא זכתה למענה; משרד הבריאות אישר למכון להתחיל בשלב הניסוי הקליני בלי שהסוגיה הובהרה. המכון החל אפוא בניסויים בבני אדם ללא הוכחת המנגנון המחסן, וכך גדל הסיכון שבניסויים הקליניים ימצא שהחיסון אינו יעיל. אחת מחברות התרופות הגדולות בעולם³ ביצעה ניסוי קליני



בחיסון המבוסס על פלטפורמה זהה ובמינון דומה למכון, ובינואר 2021 פרסמה כי לא נצפתה ממנו תגובה חיסונית מספקת וכי היא מפסיקה את פיתוחו. למרות הפרסום לא נמצא שבמכון או במטה עוזר שר הביטחון בוצעה עבודת מטה או נבחנו המשמעויות הנובעות מהודעת החברה מינואר 2021 ומתוצאות הניסוי שהיא ביצעה. למרות הפרסום המכון המשיך בפיתוח החיסון על פי הנחיות שניתנו כשנה קודם לכן.

אלטרנטיבה לחיסון - בתחילת פברואר 2020, בסמוך למועד שבו המכון קיבל עליו לפתח ולייצר חיסון כנגד נגיף הקורונה החדש, הציג מנהל מעבדה במכון אפשרות נוספת לפיתוח חיסון המבוססת על טכנולוגיה אחרת. במהלך שנת 2020 שב מנהל המעבדה והציג לפני הנהלת המכון את התגובה החיסונית של החיסון ואת היכולת לייצרו בכמות גדולה ובקלות במכון. היתרונות הגלומים בחיסון האלטרנטיבי פורסמו במאמרים, חלקם אף מאמרים שמדעני המכון נמנים עם כותביהם, וייצרו מתבצע בימים אלה בידי חברה הפועלת בישראל. ואולם למרות כל אלה המכון לא ביצע תהליך של ניהול סיכונים והשוואה בין חלופה זאת לפלטפורמת החיסון שכבר נבחרה, ולא הציג את האפשרויות השונות והמשמעויות הנובעות מהן לעוזר שר הביטחון.

יכולת הייצור במכון - לפני פרוץ מגפת הקורונה, מערכי הייצור שהיו קיימים במכון הביולוגי היו מיושנים ולא פעלו באופן סדור ושוטף, הם אושרו על פי רגולציה שהייתה נהוגה בעבר והוחמרה מאז, ושדרוגם לצורך עמידה בתנאי ייצור עדכניים חייב השקעה שנאמדה על ידי ראשת יחידת תבונה (יחידה מקצועית במטה עוזר שר שבאחריותה, בין היתר, להכווין את תוכניות העבודה של המכון ולבצע בקרה) ב-500-700 מיליוני ש"ח. עוד בשנת 2018 הצהיר המכון כי מתקניו מיושנים ואינם עומדים בתנאי ייצור נאותים (GMP) עדכניים. בינואר 2021 ניפק משרד הבריאות למכון אישור GMP למשך שלוש שנים. עם זאת, תהליך הכשרת קו הייצור של החיסון לתנאי GMP היה רצוף קשיים - ביקורות משרד הבריאות העלו ליקויים רבים, ובהם אי-התאמת המתקן, אי-קיומו של ייצור באופן רציף וחוסר מיומנות של כוח האדם. לבסוף קבע משרד הבריאות כי נדרשת ביקורת כדי לאשר את מתן אישור ה-GMP לצורך ייצור החיסון לפאזה 3. ביקורת זו לא התקיימה, ובמועד סיום הביקורת קו הייצור לא פעל.

באוגוסט 2019 הנחה, הלכה למעשה, עוזר שר הביטחון על הפסקת ייצור חיסונים במכון. במועד סיום הביקורת, יולי 2022, פרויקט החיסון והנוגדנים במכון, שהוגדר כמשימה לאומית והושקע בו תקציב של כ-230 מיליון ש"ח, נסגר בלי שפיתוחם וייצורם של החיסונים והנוגדנים הושלם ובלי שהם אושרו לשימוש בבני אדם.



משרד מבקר המדינה מציין לחיוב את ההירתמות של מטה עוזר שר הביטחון, וכן של המכון ועובדיו, למאמץ הלאומי להתמודדות עם נגיף הקורונה החדש במציאות מורכבת ובתנאי אי-ודאות ברמה העולמית. עוד מציין משרד מבקר המדינה לחיוב את ההירתמותו של משרד הבריאות לליווי הפרויקט.



עיקרי המלצות הביקורת

מומלץ כי מטה עוזר שר הביטחון יבחן אם קיימת תרומה אפשרית למכון בהתמודדות מדינת ישראל עם פנדמיה בעתיד, זאת בהתייחס לשלבים השונים של פיתוח תכשירים רפואיים, ובהם שלב הייצור והרגולציה המתחייבת במסגרתם. עוד מוצע כי בהתאם לתוצאות עבודת המטה יבחן עוזר שר הביטחון אם יש צורך לשלב את המכון בתוכנית "נחשול בריא".

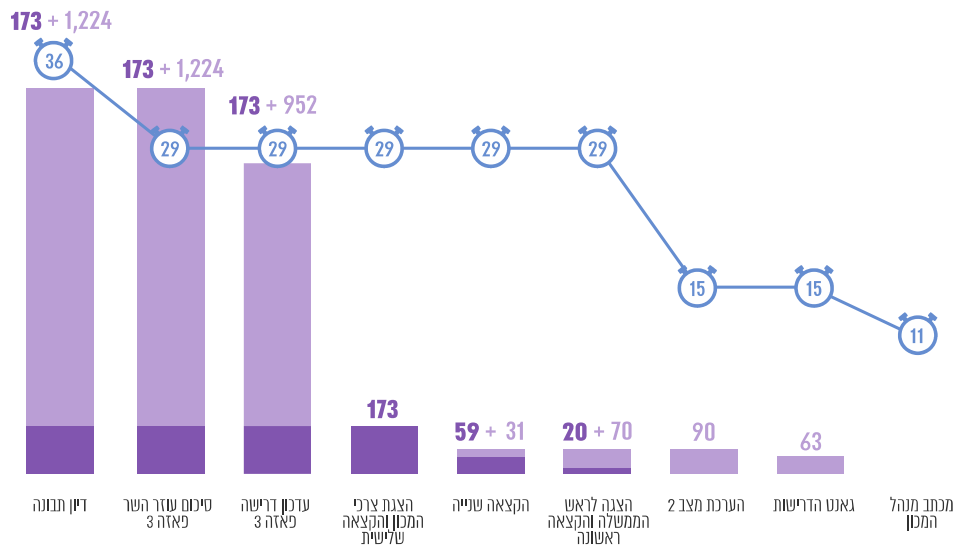
על מטה עוזר שר הביטחון ועל המכון להקפיד כי בעת התנעת פרויקטים של פיתוח תוצג למקבלי ההחלטות תמונה מלאה ככל שניתן של העלות התקציבית, שלבי הפרויקט ולוחות הזמנים הצפויים, תוך מיצוי תהליכי הבקרה על ידי בעלי התפקידים האמונים על כך. בנוסף, יש לוודא כי ההערכות המוצגות למקבלי ההחלטות נעשות על בסיס עבודת מטה סדורה ומלאה ובמידת הצורך גם תוך הישענות על מומחי תוכן רלוונטיים.

מומלץ כי המל"ל, מטה עוזר שר הביטחון והמכון יוודאו כי תהליכי קבלת ההחלטות, גם אם מבוצעים בנסיבות מיוחדות וחריגות כפי שהיו בראשית שנת 2020 עם פרוץ מגפת הקורונה, יישענו על מסד נתונים איתן ועד כמה שניתן בנסיבות אלו על עבודת מטה מתואמת וסדורה. על מטה עוזר שר הביטחון והמכון להקפיד כי פרויקטים ינוהלו על פי עבודת מטה סדורה ובהתאם לנהלים, כפי שמתחייב ממורכבות הפרויקט, אי-הוודאות הכרוכה בו ועלותו.

מומלץ כי מטה עוזר שר הביטחון יעדכן את משרד הבריאות לגבי סגירת הפרויקט והסיבות לכך, וכן יעדכן בכך את הציבור. מומלץ כי משרד הבריאות יבחן את הסיבות לסגירת הפרויקט, כפי שיובאו לידיעתו על ידי מטה עוזר השר, ויערוך תהליך הפקת לקחים בנוגע לנושאים שהיו מצויים באחריותו במסגרת פיתוח החיסון, כדי לשפר את מוכנות מדינת ישראל למגפה בעתיד. עוד מומלץ כי בפרויקטים לפיתוח חיסונים בעלי משמעות לאומית, דוגמת החיסון נגד נגיף הקורונה, ישולב משרד הבריאות מתחילת הפרויקט.



לוחות הזמנים והתקציב הצפויים (במיליוני ש"ח) במהלך הפרויקט



■ תקציב שהוקצה לפרוייקט במיליוני ש"ח
 ○ תוספת תקציב נדרש במיליוני ש"ח
 ■ תקופת פרויקט צפויה בחודשים
 מקרא

הסכומים אינם כוללים תקציב של כ-2 מיליון ש"ח שהוקצה למשרד הבריאות.



סיכום

בביקורת עלה כי הצעת מנהל המכון לא עלתה בקנה אחד עם היכולות המוגבלות של המכון בתחום הייצור לפני התפרצות מגפת הקורונה; וכי המל"ל איפשר להעלות לדיון את נושא החיסון ולהציג את ההצעה לרה"ם, אף שהיה מודע לכך שמטה עוזר שר הביטחון לא ידע בעוד מועד על מכתב מנהל המכון ולא קיים תהליך בקרה בנושא. נוסף על כך, הפרויקט נוהל שלא בהתאם לנהלים התקפים במכון, ומטה עוזר שר הביטחון איפשר את התנהלות הפרויקט בלי שהתקיימו תהליכי הבקרה הנדרשים. במועד סיום הביקורת, יולי 2022, פרויקט החיסון והנוגדנים במכון, שהוגדר כמשימה לאומית והושקע בו תקציב של כ-230 מיליון ש"ח, נסגר בלי שפיתוחם וייצורם של החיסונים והנוגדנים הושלם, ובלי שהם אושרו לשימוש בבני אדם.

ניהול משברים, בייחוד משברים לא צפויים, מחייב קבלת החלטות וביצוע מהיר של פעולות בתנאי לחץ ואי-ודאות. עם זאת, הדחיפות שהייתה בתחילת המגפה אינה יכולה להיות נימוק לליקויים שהיו במשך התקופה שלאחר פברואר 2020, מועד הטלת משימת הפיתוח על המכון. בראייה צופה פני עתיד ממליץ משרד מבקר המדינה כי מטה עוזר שר הביטחון והמכון יערכו תהליך להפקת לקחים לגבי הליך פיתוח החיסון על ידי המכון, בפרט לשם חידוד מנגנוני הבקרה בתהליכי הפיתוח והייצור המבוצעים במכון. כן מומלץ כי מטה עוזר שר הביטחון יבחן אם קיימת תרומה אפשרית למכון בהתמודדות מדינת ישראל עם פנדמיה בעתיד, זאת בהתייחס לשלבים השונים של פיתוח תכשירים רפואיים, ובכלל זה הייצור והרגולציה המתחייבת במסגרתם.



פיתוח חיסון ונוגדנים נגד נגיף הקורונה במכון למחקר ביולוגי בישראל

מבוא

המכון למחקר ביולוגי בישראל (להלן - המכון הביולוגי או המכון) הוא מוסד מחקר ופיתוח (להלן - מו"פ) במעמד יחידת סמך של משרד הביטחון (להלן - משהב"ט) ובראשו עומד מנהל המכון. במכון שלושה שטחי מחקר: ביולוגיה, כימיה וסביבה; ייעודו כולל מו"פ ובחינה בנושאי התגוננות ביולוגית וכימית (להלן - ב"כ); פיתוח הקמה ואחזקה של תשתיות בנושאים אלו, לרבות בתחום הגילוי והזיהוי (להלן - ג"ז); ניהול והפעלת מעבדות מרכזיות בתחום הביולוגי והכימי ופעילות מו"פ בתחומי עיסוקו. מנהל המכון כפוף לעוזר שר הביטחון להתגוננות (להלן - עוזר השר).

תבונה היא יחידה מקצועית במטה עוזר השר, הכפופה לו ישירות⁵, שמהווה סמכות טכנית הנדסית ומוקד ידע בתחומי ההתגוננות, הביולוגיה, הכימיה ועוד. היחידה אחראית למשימות הפיתוח, הייצור וההתגוננות של הגופים הכפופים למטה עוזר השר העוסקים בתחומים אלה, לרבות המכון, ובאחריותה לקבוע יעדים, להכווין את תכניות העבודה ולבצע עליהן בקרה.

בדצמבר 2019 החל להתפשט בסין נגיף הקורונה החדש⁶. ב-27.1.20 הכריז שר הבריאות דא כי מחלת הקורונה היא מחלה מידבקת מסוכנת וכי נשקפת בעטיה סכנה חמורה לבריאות הציבור⁷. מאמצע פברואר 2020 החל הנגיף להתפשט במהירות למדינות אחרות מחוץ לסין. ב-27.2.20 התגלה המאומת הראשון בנגיף הקורונה החדש בישראל וב-11.3.20, כשלושה חודשים לאחר התפרצות הנגיף, הכריז ארגון הבריאות העולמי על הקורונה כמגפה עולמית⁸.

ב-2.2.20 קיים ראש הממשלה דא (להלן - רה"ם) דיון ראשון במשבר הקורונה בפורום רחב בנושא "היערכות לאומית ובינלאומית שתגן על מדינת ישראל". ערב קודם לכן (במוצאי שבת 1.2.20) זומן לדיון, בין היתר מנהל המכון הביולוגי דא⁹ (להלן - מנהל המכון). בבוקר הדיון, לאחר התייעצות שקיים מנהל המכון עם בעלי תפקידים במכון, הוא כתב לרה"ם ולאחרים מכתב (להלן - מכתב מנהל המכון) ובו ציין כי ביכולתו של המכון לפתח ולייצר חיסון ונוגדנים¹⁰ טיפוליים נגד נגיף הקורונה החדש. מנהל המכון מסר מכתב זה לראש המטה לביטחון לאומי (להלן - המל"ל) בבוקר הדיון האמור.

5 משנת 2016 ועד נובמבר 2021 הייתה יחידת תבונה כפופה לראש אגף במטה עוזר השר שנקרא תובל. אגף תובל עסק בתכנון הפעילות ובקיום בקרה בגופים שבאחריותו ובכלל זה על המכון.

6 נגיף - בלטינית וירוס הוא טפיל בגודל מיקרוסקופי שתלוי בתא חי אחר כדי להתרבות. נגיף הקורונה החדש (SARS-Cov-2) גורם למחלה שכונתה ע"י ארגון הבריאות העולמי COVID 19 (וירוס קורונה 2019). בדוח זה ייעשה שימוש במונח "נגיף הקורונה החדש" או "הנגיף" פרט לציטוטים בהם מוזכר המונח "וירוס".

7 ההכרזה בהתאם לסמכות שהוקנתה לשר הבריאות בסעיף 120(1) לפקודת בריאות העם, 1940 (להלן - פקודת בריאות העם). בהכרזה הוגדר הנגיף כ"נגיף הקורונה החדש 2019".

8 מבקר המדינה, דוח מיוחד: "התמודדות מדינת ישראל עם משבר הקורונה", (2021).

9 מנהל המכון הביולוגי שכיהן בתפקידו מיוני 2013 ועד מאי 2021 יכונה בדוח זה מנהל המכון.

10 נוגדן טיפולי מיועד לשמש לריפוי, בשונה מחיסון המשמש למניעת הידבקות במחלה.



במסגרת הדיון, ולאחר שמכתב מנהל המכון נמסר לרה"ם, הנחה רה"ם את המכון הביולוגי "לקדם תהליכי מו"פ מידיים ומהירים על מנת לפתח חיסון וטיפול בנוגדנים לוירוס הקורונה, מתוך הבנה שעלינו לדאוג לעצמנו ולהוביל תהליך מסוג זה בעולם" (ההדגשה במקור).

בעקבות הנחיית רה"ם החל המכון בתהליכי פיתוח חיסון כנגד נגיף הקורונה החדש, שכונה Brilife (להלן - ברילייף), וכן בפיתוח נוגדנים טיפוליים נגד הנגיף.

חיסון הוא מוצר ביולוגי שניתן להשתמש בו כדי לעורר בבטחה תגובה חיסונית כנגד מחלה או זיהום¹¹. על פי הנתונים שנאספו במהלך הביקורת פיתוח חיסון המאושר לשימוש בבני אדם כולל את השלבים הבאים¹²:

1. בחירת שיטת החיסון (כלומר הפלטפורמה באמצעותה תיוצר בגוף התגובה החיסונית)¹³.
 2. פיתוח החיסון על בסיס הפלטפורמה הנבחרת.
 3. בדיקת בטיחות החיסון שפותח ויעילותו, באמצעות ניסויים פרה-קליניים בבעלי חיים.
 4. בכפוף לאישור רשות מאסדרת, ובהתבסס על הניסויים הפרה-קליניים, ביצוע ניסויים קליניים בבני-אדם בשלושה שלבים עוקבים המכונים "פאזות":
 - א. פאזה 1 - מיועדת לבדיקת בטיחות החיסון;
 - ב. פאזה 2 - מיועדת ככלל לבדיקת בטיחות החיסון ולבדיקת היבטים שונים של יעילותו בקבוצה גדולה יותר של אנשים. המכון בחן בפאזה זו את בטיחות החיסון ואת האימונוגניות¹⁴ שלו.
 - ג. פאזה 3 - בדיקת האפקטיביות, היעילות והבטיחות של החיסון בקנה מידה גדול.
 5. במקביל לניסוי הפרה-קליני, וכדי שניתן יהיה להשתמש במוצר בשלב הקליני, מפותח תהליך ייצור החיסון. גם תהליך הייצור צריך לקבל אישור של רשות מאסדרת לגבי עמידה בתנאי ייצור נאותים (GMP¹⁵) בשלבים השונים של הניסוי הקליני וכן בשלב הייצור ההמוני.
 6. בכפוף לתוצאות פאזה 3 ופיתוח תהליך ייצור בתנאי GMP נדרש אישור רשות מאסדרת לשימוש המוני בחיסון.
- בישראל, משרד הבריאות (להלן - משהב"ר) הוא הרשות המאסדרת המוסמכת (מכונה גם "רגולטור") לאשר את ביצוע הניסוי הקליני בבני-אדם, את תהליך הייצור בתנאי GMP ואת השימוש במנות החיסון.

11 חיסונים מבוססים על "אימון" המערכת החיסונית בגוף האדם להתמודד עם מחולל מחלה חדש ולא מוכר; מכון דוידסון, הזרוע החינוכית של מכון ויצמן; מאמר בנושא "איך מפתחים חיסון חדש", (13.2.20).

12 ראו לדוגמה באתר של U.S. FOOD & DRUG.

13 לדוגמה: נגיף מומת, נגיף מוחלש, נגיף חי מתרבה וכו' (ראו הרחבה בהמשך ובכלל זה ביחס לשיטות חיסון נוספות).

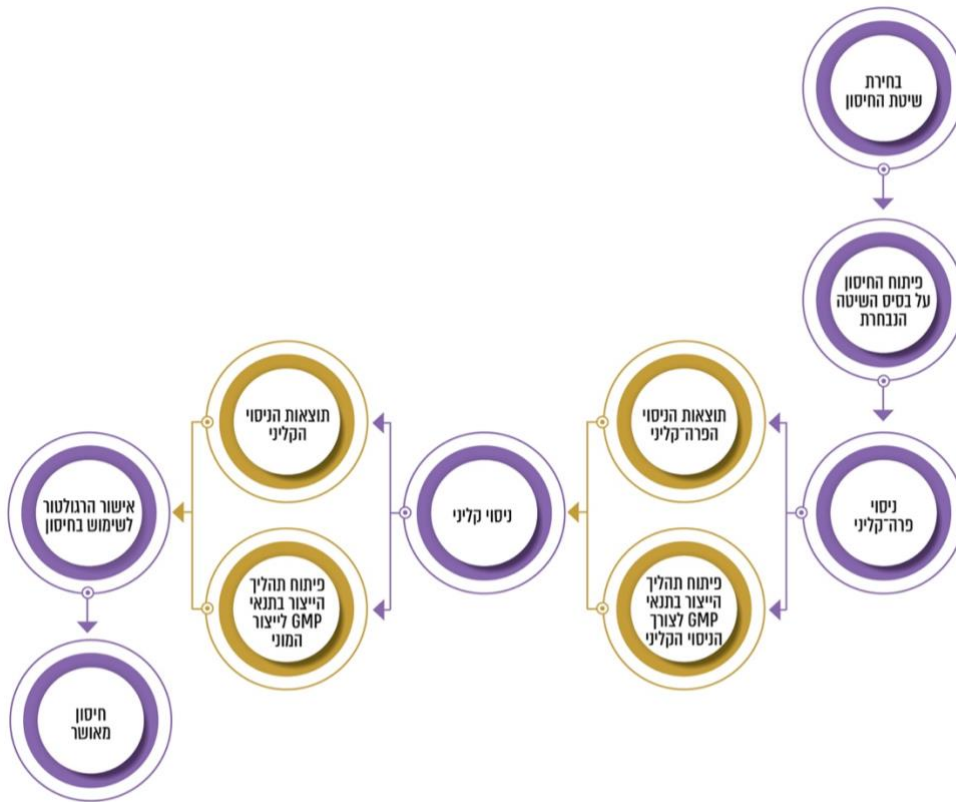
14 אימונוגניות - יכולתו של חומר להפעיל את מערכת החיסון ולגרור ליצירת תגובה חיסונית ספציפית נגדו (אתר מכון ויצמן למדע). בדוח זה, לשם הפשטות, נעשה שימוש במונח "תגובה חיסונית".

15 Good Manufacturing Practice (ראו להלן פרק ייצור החיסון במכון).



להלן תרשים המתאר תהליך פיתוח של חיסון לבני אדם:

תרשים 1: תהליך פיתוח חיסון לבני אדם



על פי נתונים שנאספו במהלך הביקורת בעיבוד משרד מבקר המדינה.

בחודשים אוגוסט-ספטמבר 2020 בדק המכון הביולוגי את החיסון בניסויים פרה-קליניים. בעקבות ניסויים אלה החל המכון באוקטובר 2020 בביצוע ניסויים קליניים בבני אדם בפאזה 1 ולאחר מכן בפאזה 2. במקביל המכון עסק בהכשרת קו הייצור שלו לתנאי GMP בהתאם לשלב הפיתוח של הניסוי הקליני על פי דרישות משהב"ר. כמו כן, מפברואר 2020 ועד נובמבר 2020 עסק המכון בפיתוח נוגדנים לטיפול בנגיף.

בדצמבר 2020, לאחר קבלת תוצאות ראשוניות של הניסויים הקליניים בפאזה 1 ובפאזה 2, ולאחר שבאותה עת החלה כבר מדינת ישראל לחסן את אזרחיה בחיסון מתוצרת חברת פיזר (Phizer Inc.)¹⁶, הנחה עוזר השר לקיים עבודת מטה בנוגע לדרך הביצוע של הניסוי הקליני בפאזה 3 של החיסון. בעקבות עבודת המטה הוחלט על מסחור החיסון. ביולי 2021 חתם משהב"ט על מזכר הבנות עם חברה מהתחום הרפואי (להלן - החברה הממסחרת), לקראת

16 הרחבה בעניין ראו בהמשך דוח זה.



חתימה על הסכם רישיון, זאת לשם המשך הפיתוח, הייצור והשווק (להלן - מסחור) של חיסון ברילייף. על פי מזכר ההבנות החברה הייתה אמורה לקבל מהמכון מנות חיסון לצורך ביצוע ניסויים קליניים מחוץ לישראל ולהיות בעלת הזכויות לייצור החיסון ושיווקו. ב-31.3.22 מסרה החברה לרשות לניירות ערך בארצות הברית כי החליטה שלא להמשיך בפרויקט ברילייף. באוגוסט 2022 מסרה ראשת יחידת תבונה לצוות הביקורת כי עוזר השר הנחה על סגירת הפרויקט.

במסגרת פרויקט פיתוח הנוגדנים הצליח המכון לפתח נוגדנים טיפוליים לנגיף הקורונה החדש אולם לא ביצע התקשרות עם מפעל מתאים לייצורם, ובנובמבר 2020 הפרויקט הופסק.

עד סוף שנת 2021 הקצתה המדינה למכון, לטובת פרויקט ברילייף ופיתוח הנוגדנים, תקציב ייעודי בסך של כ-165 מיליון ש"ח (כ-3.5 מיליון ש"ח מתוכם הוקצו לפרויקט הנוגדנים)¹⁷; זאת בנוסף לעלויות כוח אדם שוטפות של כ-80 מעובדי המכון שעסקו בפיתוח בסך של כ-59.1 מיליון ש"ח. בנוסף, משהב"ר השקיע בהליכי הרגולציה של פרויקט ברילייף סכום של כ-3.1 מיליון ש"ח¹⁸.

יצוין כי בתקופת מגפת הקורונה נרתם המכון למאמץ הלאומי בתחומים רבים, ופרט לעיסוק בפיתוח החיסון והנוגדנים הטיפוליים כנגד מגפת הקורונה. כמו כן עסק המכון באותה עת גם בפיתוח מודל אפידמיולוגי של המגפה לצורך בחינת מדיניות של מגבלות על האוכלוסייה; בפיתוח מודל שהתחקה אחר נתיבי ההדבקה במחלה; בבחינת אמצעי מיגון שונים; בבדיקת יעילות של חומרי טיהור; ועוד. בנוסף המכון נרתם למאמץ הלאומי בנושא ביצוע בדיקות לאיתור נגיף הקורונה (בדיקות PCR). עד לחודש מאי 2021 ביצע המכון כ-150,000 בדיקות על חשבון תקציב ייעודי של כ-22.5 מיליון ש"ח שהוקצה למכון על ידי משהב"ר¹⁹.

מנהל המכון הנוכחי²⁰ מסר לצוות הביקורת באוגוסט 2022 כי המכון ועובדיו נרתמו למאמץ פיתוח החיסון במסירות ותוך השקעת מאמצים רבים.

משרד מבקר המדינה מוצא לנכון לציין לחיוב את ההירתמות של מטה עוזר השר וכן של המכון ועובדיו למאמץ הלאומי להתמודדות עם נגיף הקורונה החדש במציאות מורכבת ובתנאי אי-ודאות ברמה העולמית. עוד מציין משרד מבקר המדינה לחיוב את הירתמותו של משהב"ר לליווי הפרויקט.

במהלך מגפת הקורונה נערכו בעולם מאות ניסיונות לפיתוח חיסונים נגד נגיף קורונה החדש, תוך התבססות על טכנולוגיות שונות, והחל מדצמבר 2020 אושרו לשימוש מספר חיסונים

17 לא כולל עלויות כוח אדם, למעט סכום של כ-8.3 מיליון ש"ח שנכלל בתקציב זה ששולם לעובדי המכון בגין שעות עבודה נוספות בפרויקט. עדכנית לסוף שנת 2021 כ-7.3 מיליון ש"ח מתוך כלל התקציב הייעודי שהוקצה למכון לא נוצל.

18 משהב"ר ט הקצה למשהב"ר שני תקני משרות בעלות של 3 מיליון ש"ח לצורך קיום הליכי הרגולציה לפרויקט הנכללים בסכום זה. במשהב"ר לא ניתן היה לשערך את השקעת הזמן בפרויקט על ידי עובדיו האחרים.

19 עם התעצמות היכולות המעבדתיות ברמה הלאומית, והרחבתן לקופות החולים ולמעבדות פרטיות, הנחה עוזר השר את המכון להקטין את היקף פעילותו במכון.

20 מנהל המכון הנוכחי כיהן כראש שטח מחקר ביולוגיה במכון ועם סיום תפקידו של מנהל המכון, מונה כממלא מקום המנהל. ב-28.11.21 אישרה הממשלה את מינויו לתפקיד מנהל המכון. תוקף המינוי מ-1.12.21.



באישור חירום חריג על ידי רשויות הבריאות במדינות שונות. עד אוגוסט 2022 אושרו לשימוש בעולם 41 חיסונים. להלן תמונת מצב של החיסונים שאושרו לשימוש במדינות העולם²¹:

לוח 1: החיסונים שאושרו לשימוש בעולם בחלוקה לפלטפורמות השונות, אוגוסט 2022

חיסון DNA *****	חיסון VLP *****	חיסון mRNA ****	נגיף שעבר אינאקטיבציה***	וקטור נגיפי לא מתרבה**	חיסון חלבון*	פלטפורמת החיסון
1	1	4	10	10	15	מספר החיסונים המאשרים

על פי PAHO, בעיבוד משרד מבקר המדינה.

- * חיסון חלבון - שיטה שכיחה לייצור חיסונים בה מוזרק לגוף חלבון (אנטיגן) שגורם ליצירת נוגדנים. מכונה גם חיסון אנטיגני (ראו בהמשך בפרק בנושא האלטרנטיבה לחיסון).
- ** וקטור נגיפי שאינו מתרבה (Viral Vector, non-replicating) - נגיף המוזרק לגוף כאמצעי להעברת מקטע עם רצף גנטי לתאי המחוּסן ומשמש לביטוי חלבון לצורך קבלת תגובה חיסונית.
- *** נגיף שעבר אינאקטיבציה (Inactivated virus) - וירוס שהפעילות שלו נוטרלה והוא לא יכול להתרבות או להזיק.
- **** חיסון mRNA - הרצף המקודד לחלבון הנגיף מוחדר לתאי הגוף, ועל בסיס זה תאי הגוף מייצרים את החלבון שנגדו נוצרת התגובה חיסונית.
- ***** חיסון VLP (Virus like particle) - פלטפורמה להצגת האנטיגן למערכת החיסון באמצעות חלקיקים שומניים שבתוכם יש את חלבוני הנגיף שנגדם מייצר הגוף את התגובה החיסונית.
- ***** חיסון DNA (DNA vaccine) - הזרקה של מקטע DNA (הרצף הגנטי) שהופך בתאי הגוף ל-RNA ולחלבון ונגדם פועלת מערכת החיסון.

11 חיסונים מתוך כלל החיסונים שאושרו לשימוש קיבלו בנוסף גם את אישור ארגון הבריאות העולמי (WHO)²²:

21 הנתונים הובאו מתוך אתר האינטרנט של (16.8.22) Pan American Health Organization (PAHO). PAHO היא סוכנות בריאות בין-לאומית שהוקמה ב-1902 וכיום היא חלק ממערך ארגון הבריאות העולמי.

22 World Health Organization (WHO), Status of Covid-19 Vaccines within EUR/PL evaluation progress (26.5.22). יצוין כי מנתוני PAHO (8.8.22), סוכנות בריאות בינלאומית שנוסדה ב-1902, עולה כי בכל העולם אושרו עד אוגוסט 2022, על ידי רשויות שונות, 41 חיסונים.



לוח 2: חיסונים שאושרו לשימוש בעולם על פי WHO, מאי 2022

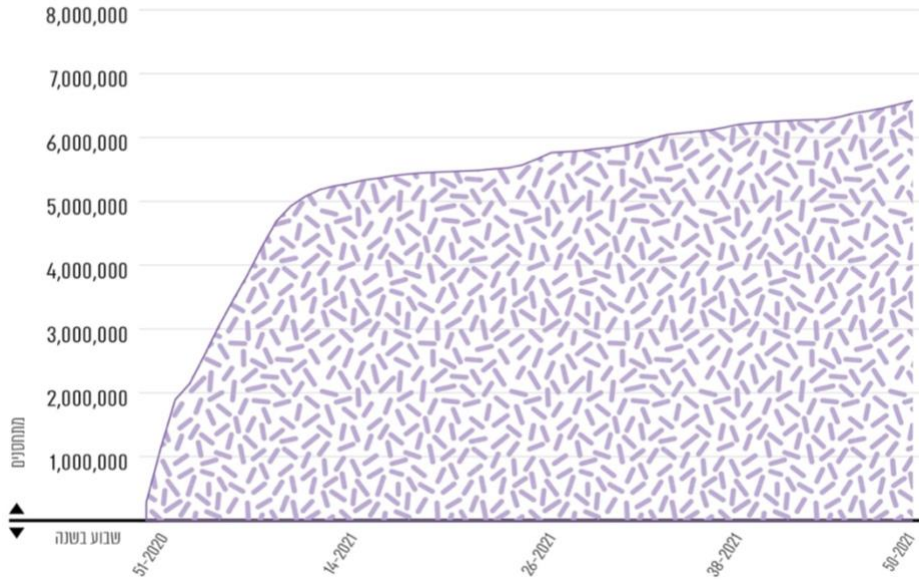
מספר סידורי	מועד אישור	ייצרן	שיטת החיסון
1	דצמבר 2020	Phizer	mRNA
2	פברואר 2021	AstraZeneca	וקטור נגיפי שאינו מתרבה
3	פברואר 2021	Serum Institute of India	וקטור נגיפי שאינו מתרבה
4	מרץ 2021	Janssen	וקטור נגיפי שאינו מתרבה
5	אפריל 2021	Moderna	mRNA
6	מאי 2021	Sinopharm	נגיף שעבר אינאקטיבציה
7	יוני 2021	Sinovac	נגיף שעבר אינאקטיבציה
8	נובמבר 2021	Bharat	נגיף שעבר אינאקטיבציה
9	דצמבר 2021	Serum Institute of India	חלבון
10	דצמבר 2021	Novavax	חלבון
11	מאי 2022	CanSinoBIO	וקטור נגיפי שאינו מתרבה

על פי נתוני ארגון הבריאות העולמי, בעיבוד משרד מבקר המדינה.

כאמור חיסון מתוצרת חברת פיזר החל להינתן בישראל במהלך חודש דצמבר 2020. עד לסוף שנת 2021 חוסנו בישראל במנה ראשונה של החיסון מעל 6.5 מיליון איש.



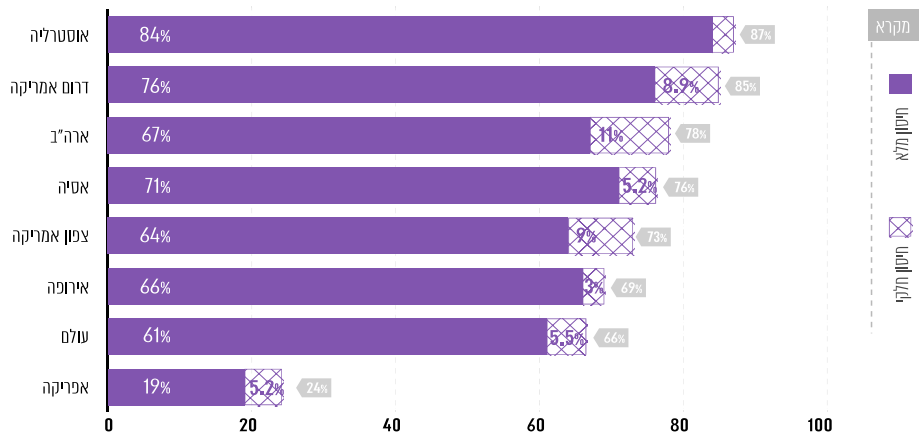
תרשים 2: מספר מתחסנים בישראל במנה ראשונה נגד נגיף קורונה החדש



על פי data.gov.il, בעיבוד משרד מבקר המדינה. הנתונים במקור על פי מספר השבוע בשנה.

עד אמצע שנת 2022 ניתנו בעולם כ-13 מיליארד מנות חיסון כנגד נגיף הקורונה החדש, וכ-66.5% מאוכלוסיית העולם קיבלה לפחות מנת חיסון אחת²³.

תרשים 3: שיעור המחסנים מפני נגיף הקורונה החדש בחלוקה ליבשות



על פי <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations>, בעיבוד משרד מבקר המדינה. חיסון חלקי - הכוונה

23 על פי נתוני אוניברסיטת אוקספורד: <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations>.



לקבלה של מנת חיסון אחת בלבד.

פעולות הביקורת

בחודשים אוגוסט 2021 - יולי 2022 בדק משרד מבקר המדינה את פרויקט פיתוח החיסון והנוגדנים לנגיף הקורונה החדש במכון הביולוגי. בביקורת נבחנו תהליך קבלת ההחלטות בנוגע לפיתוח החיסון והנוגדנים; היבטים בפעילות המכון בקשר לתהליך פיתוח החיסון וליכולת ייצורו; והיבטים בתהליך פיתוח הנוגדנים. הביקורת נעשתה במכון, במשהב"ט, במל"ל ובמשהב"ר.

המכון לפני פרוץ מגפת הקורונה

יכולות ייצור של תכשירים רפואיים להתגוננות מפני איום ביולוגי-כימי במכון

בעבר ייצר המכון חיסונים, בהם גם אנטיטוקסין²⁴ לבוטולינום²⁵. בראשית שנות האלפיים פעל משהב"ט להצטייד במלאי חיסונים כנגד איום מחלת האבעבועות השחורות. בשלב הראשון יוצר חיסון הנקרא "וקציניה" במעבדות משהב"ר. תהליך הייצור התבסס על קו ייצור מיושן שלא תאם את דרישות הרגולציה באותה עת, ובשנת 2005 החליטו משהב"ט ומשהב"ר להעביר את ייצור החיסון למכון הביולוגי. בשנת 2011 יוצרו במכון 18 מיליון מנות חיסון. יצוין כי משך חיי המדף של החיסון הוארך מדי פעם בפעם במשך השנים על בסיס בדיקות שנערכו ונתוני יציבות מצטברים, ובשל כך לא היה צורך לייצר את החיסון באופן שוטף.

במהלך שנות פעילות מתקני הייצור במכון התרחשו בהם כמה תקלות משמעותיות שאף הביאו לעצירת ייצור חיסון מסוים במכון לתקופות ממושכות: בשנת 2006 התגלתה תקלה טכנית שבעקבותיה הוחלט על הפסקת הייצור ותיקון התקלה הושלם בשנת 2010; בסוף שנת 2013 התרחשה תקלה בחדרים הנקיים²⁶ בעקבותיה הושבת הייצור לתקופה של כשנתיים; בתחילת 2017 התרחשה תקלה בעקבות החלפת רכיב בקו הייצור, שכתוצאה ממנה לא סופק חיסון מסוים באותה שנה. בנוסף, בשנת 2020 (לאחר פרוץ מגפת הקורונה) ייצר אנטיטוקסין לבוטולינום נתקל בקשיים עת התגלו חריגות בריכוז הנוגדנים בתכשיר.

במסגרת בחינה שביצעה ביוני 2016 יחידת תבונה לגבי סוגיית ייצור החיסונים במכון הביולוגי, היא המליצה לשמר את קווי הייצור של חיסון מסוים ושל וקציניה; וכן לשמר את קו הייצור לאנטיטוקסין לבוטולינום תוך התייעלות בתחזוקת קו הייצור או בניצולו ליישומים נוספים. בנוסף על כך, בדיון שהתקיים ב-20.8.19 אישר עוזר השר את צמצום המלאי הנדרש של החיסונים המיוצרים במכון והנחה להקפיא את ייצורו של חיסון מסוים לשנה, להשלים את ייצור

24 חומר הסותר השפעות של רעלן הנגרם על ידי חיידק.

25 מחלת הבוטולינום נגרמת על ידי הרעלה ברעלן המופרש על ידי החיידק *Clostridium Botulinum*.

26 חדר המשמש להכנה, ייצור ומילוי מוצרים תרופתיים הרגישים לזיהומים ומצריכים עבודה בתנאי סביבה מוגדרים ומבוקרים.



האנטיטוקסין לבוטולינום בשנים 2020 - 2021 ולקבל החלטה בעניין סגירת קו הייצור. משמעות ההחלטה, הלכה למעשה, הייתה הפסקת תהליכי ייצור החיסונים, ובכלל זה החיסונים במכון.

בשנת 2018 בדק המכון, בהנחיית עוזר השר, את מצב מתקני הייצור שלו, וביצע הערכה לגבי יכולות הייצור של המערכות הקיימות בו (להלן - הערכת הייצור). מבדיקת המכון עלה כי מתקני הייצור בו מיושנים; כי חלק מאמצעי הייצור אינם עומדים באופן מושלם בכללי הרגולציה העדכניים ובכללם מבנה "שאינו מותאם לחדר נקי" ושימוש במסננים ש"אינם סטנדרטיים ויש בהם תקלות בשכיחות גבוהה"; וכי קיימת עלייה מתמשכת ורציפה בשכיחות ובחומרה של בעיות תחזוקה בהם (ראו הרחבה בפרק בנושא "ייצור החיסון במכון").

במסגרת עבודת מטה שעסקה בנושא הקמת מפעל חיסונים בישראל²⁷, כתבה ראשת יחידת תבונה ב-12.9.19 את עמדת משהב"ט בכל הקשור להקמת מפעל חיסונים בישראל. ראשת היחידה ציינה כי משהב"ט מנהל את מלאי התרופות בתרחיש מלחמה או טרור, בכפוף לאיום הייחוס; כי בעבר הוקמה תשתית ייצור לתרופות אלו במכון הביולוגי על רקע איום מלחמתי וזמינות מוגבלת לרכש; וכי דרישות רגולציה נמוכות יחסית אפשרו את הקמת תשתית הייצור במכון.

כמו כן ציינה ראשת יחידת תבונה כי לאחר תקופה ארוכה בה עוסק המכון בייצור התרופות, מתקיימים "שינויים סביבתיים המחייבים בחינה מחודשת של נקודת העבודה", ובהם החמרה ברגולציה הרוקחית במקביל להתיישנות מתקן הייצור. ראשת היחידה ציינה ששימורו או שדרוגו של מתקן הייצור במכון מחייבים הקצאת משאבים משמעותית הן בכוח אדם יקר והן בהחלפת רכיבים קריטיים כמתבקש מהתקינה הרוקחית.

ראשת היחידה הדגישה כי ניתן לייצר חיסונים רק במפעל פרמצבטי סדור העובד על פי דרישות הרגולציה הרוקחית המקובלת בהנחיית משהב"ט. עוד ציינה ראשת היחידה כי בישראל קיימת יכולת טכנולוגית להקמת מפעל חיסונים, שעלות הקמתו צפויה לעמוד על 500-750 מיליון ש"ח.

בביקורת עלה כי עוד לפני פרוץ מגפת הקורונה, מערכי הייצור שהיו קיימים במכון הביולוגי היו מיושנים ולא פעלו באופן סדור ושוטף, הם אושרו על פי רגולציה שהייתה נהוגה בעבר והוחמרה מאז, ושדרוגם לצורך עמידה בתנאי ייצור עדכניים חייב השקעה שנאמדה על ידי ראשת יחידת תבונה ב-500-700 מיליון ש"ח. באוגוסט 2019 הנחה, הלכה למעשה, עוזר השר על הפסקת ייצור חיסונים במכון.

27 בשנת 2018, לפני פרוץ מגפת הקורונה, מינה מנכ"ל משהב"ט ועדת היגוי לבחינת הקמת מפעל לייצור חיסונים בישראל, כהכנה להתמודדות עם איום השפעת הפנדמית. בוועדה הייתה חברה ראשת יחידת תבונה, כמו גם נציגים מגופים אחרים, בהם משהב"ט והמל"ל. יצוין כי ב-11.7.21 התקבלה החלטת ממשלה מס' 96 בנושא ביסוס תשתית למחקר ולפיתוח וייצור חיסונים בישראל. בהחלטה נקבע כי לנוכח חשיבותן של יכולות עצמאיות לפיתוח וייצור חיסונים, הוקם צוות בראשות החשב הכללי במשרד האוצר (להלן - החשכ"ל), ובהשתתפות מנכ"ל משרד רה"ם, משרד הבריאות, משרד הכלכלה והתעשייה, ומשרד הביטחון, וכן הממונה על התקציבים במשרד האוצר וראש המועצה הלאומית לכלכלה או נציגיהם. הצוות נדרש לבחון דרכים להקמת מפעל שייצר תכשירים רפואיים, בעדיפות לייצור חיסונים, באופן רציף ובהתאם לתקני הרגולציה בישראל. סגן החשכ"ל מסר לצוות הביקורת ב-13.7.22 כי עבודת הצוות נמצאת בעיצומה וכי עדיין לא הוחלט על המלצות.



היערכות המכון לטיפול במגפה

המסד הנורמטיבי

מגפה היא התפרצות מהירה של מחלה בקרב אוכלוסייה. המגיפות השכיחות ביותר במאה השנים האחרונות, עד להתפרצות נגיף הקורונה החדש, היו מגיפות שפעת לסוגיהן, שהגדולה בהן הייתה מגפת השפעת הספרדית בשנת 1918. למיגור מהיר של מגיפות יש חשיבות בריאותית, חברתית וכלכלית וכדי לצמצם את השפעת התפרצותן של מגיפות נדרש לנקוט בפעולות היערכות ומנע.

פקודת בריאות העם מסדירה את פעילותה של מערכת הבריאות והיא מנחה כיצד יש לפעול במקרה של התפרצות מחלה מדבקת. משהב"ר אחראי לבריאות הציבור ולמערכות שתפקידן למנוע ולאבחן מחלות, וכן אחראי לטפל בהתפרצויות של מחלות מסוימות הגורמות לתחלואה קשה²⁸.

החלטת הממשלה מ-6.11.05 עוסקת ב"היערכות לקראת התפרצות של שפעת פנדמית"²⁹. על פי ההחלטה, בעת הכרזת ארגון הבריאות העולמי על פנדמיה של שפעת, משהב"ר נושא ב"אחריות הכוללת לניהול המשבר בהיבטים מקצועיים ורפואיים"; בעוד משהב"ר אחראי לתת מענה ברמה הלאומית לנושא משק חיוני על ידי צוות ניהול משבר באמצעות מטה משק לשעת חירום (מל"ח) ארצי ופיקוד העורף. עוזר השר הוא המרכז את עבודת צוות ניהול המשבר לטיפול בהיערכות לניהול המשק בעת פנדמיה.

בחוזר מנכ"ל משהב"ר בעניין היערכות מערכת הבריאות לפנדמיה של שפעת מ-26.9.05 (להלן - חוזר מנכ"ל משהב"ר) צוין כי לשם הכנת חיסון חדש לשפעת יש צורך בפרק זמן של מספר חודשים וכי בתחילת הפנדמיה צפוי מחסור בחיסונים, זאת בשל העובדה שבתי החרושת לייצור חיסונים קיימים במספר מדינות בודדות שצפוי שילאימו את תוצריהם עבור אזרחיהן. בחוזר נקבע כי מרגע שחיסון לזן הפנדמי המסוים יהפוך לזמין, רכש החיסון והפצתו יבוצעו ע"י חברת ישראל³⁰ וקופות החולים.

תוכנית "נחשול בריא" - תוכנית לאומית להיערכות לתרחיש פנדמיה של מטה עוזר השר מפברואר 2018 מפרטת את העקרונות הלאומיים להיערכות מוקדמת ולהתמודדות בפועל עם פנדמיה; והיא מגדירה את תרחיש הייחוס³¹ כהתפרצות שפעת פנדמית. התוכנית קובעת כי משהב"ר אחראי לטפל בשפעת פנדמית עד מצב של תחלואה נרחבת, בו האחריות תועבר

28 הרחבה בעניין ראו בדוח מבקר המדינה, דוח שנתי 70א (2020), "טיפול מערכת הבריאות במחלות מתפרצות ומתחדשות", עמ' 517-592.

29 כלומר, מגפה עולמית של שפעת.

30 שראל פתרונות לוגיסטיים ומוצרים לרפואה מתקדמת בע"מ היא חברה בבעלות עמותת בתי החולים הציבוריים למען הציבור והיא זרוע הרכש המרכזית עבור בתי החולים והמרכזים הרפואיים הממשלתיים בישראל.

31 תרחיש הייחוס הוא הנחת העבודה המהווה בסיס לבניין הכוח והבסיס לקבלת החלטות לצורך ההכנות למגפה, תוכנית נחשול בריא.



למשהב"ט³². כמו כן מפורטים בתוכנית תחומי האחריות של משרדי הממשלה וגופים ממלכתיים נוספים בעת התמודדות עם שפעת פנדמית. להלן עיקרי תפקידם של הארגונים המרכזיים:

1. משהב"ט - מטה עוזר השר: מוביל תהליכי בניית המוכנות וההיערכות הלאומית ומפעיל צוות "ניהול משבר".
2. המ"ל - מפעיל חדר מצב לאומי.
3. משהב"ר - מהווה מטה מקצועי לאומי לנושא ההיערכות לפנדמיה ואחראי בין היתר על "בדיקת זמינות ויציאה לרכש מידי של חיסונים, על פי זמינותם, ובהתאם להסכמי הרכש שייחתמו".

בדיון שקיים רה"ם בנושא משבר הקורונה ב-2.2.20 הציגו נציגי משהב"ט כי המשרד אחראי לניהול מגפה לפי תוכנית "נחשול בריא"³³.

מהאמור עלה כי פקודת "נחשול בריא" לא ייעדה למכון תפקיד בהתמודדות עם פנדמיה.

פעילות המכון בנושא מוכנות למגפה

באפריל 2021 הכין המכון מסמך המסכם את פעילותו בתקופת מגפת הקורונה (להלן - המסמך המסכם). במסמך המסכם כתב מנהל המכון כי זמן קצר לאחר שהחל לנהל את המכון (שנת 2013) הוא הגדיר את נושא ההיערכות לפנדמיה כיעד מרכזי, כי הנושא הופיע ברשימת ה"וקטורים" של המכון והוגדר כהיערכות ל-"Unknown", וכלל את שטח ביולוגיה בהיבטים של "דיאגנוסטיקה, פיתוח נוגדנים, מודלי חיות ותכנון חיסון". במסמך הוא ציין עוד כי לראייתו היה צריך להימנע בכל מחיר מתלות בגורמי חוץ לצורך אספקת חיסונים לישראל.

במצגת של המכון שנמסרה למשרד מבקר המדינה במהלך הביקורת נכתב כי "משנת 2014 סימן המכון כווקטור מרכזי את המוכנות לפנדמיה, גורם Unknown X". במצגת ציין מנהל המכון כי הוקמו פלטפורמות לזיהוי מחוללי מגיפות; פותחו כלים לתכנון מהיר של חיסון; הועמדו מודלי חיות לבחינת בטיחות ויעילות; והוקמו תשתיות חדשות לייצור מהיר ויעיל בתנאי רגולציה מחמירים. עוד ציין מנהל המכון במצגת כי גורמים בוועדת "מבט לעתיד"³⁴, שמונתה לבחון את פעילות המכון, גרסו שהמכון צריך לפעול על פי תרחישי הייחוס שהוגדרו לו, וכי האחריות לנושאים הבריאותיים בעת פנדמיה תוטל על משהב"ר, ואולם הוא סבר כי יש לשמור על עצמאות המכון ביכולתו לתכנן ולפתח חיסונים.

32 בתוכנית נקבע כי במצב שהוגדר כ"מצב 3", לאחר הכרזת ארגון הבריאות העולמי על פנדמיה, תתקיים הערכת מצב לצורך החלטה אם להעביר למשהב"ט את האחריות לטיפול במגפה.

33 מבקר המדינה, דוח מיוחד: **התמודדות מדינת ישראל עם משבר הקורונה** (2021), "ניהול משבר הקורונה ברמה הלאומית - תהליכי קבלת החלטות ומימושן", עמ' 72.

34 באוקטובר 2018 הורה שר הביטחון דאז, בהמלצת עוזר השר, על הקמת ועדת "מבט לעתיד" שתפקידה היה לבחון את מידת התאמתו של המכון לאתגרים הקיימים והצפויים בעתיד, ובכלל זה לבחון את הייעוד, התפקידים והמשימות של המכון. הוועדה נדרשה להגיש דוח ביניים עד 14.4.19 ודוח מסכם הכולל המלצות עד 29.8.19. עבודת הוועדה התעכבה בין היתר בשל התפרצות מגפת הקורונה; בתקופת עריכת הביקורת חזרה הוועדה לפעול.



בינואר וביולי 2022 מסר המכון למשרד מבקר המדינה כי הצהרת המכון לגבי עיסוקו בנושא מוכנות לפנדמיה מתבססת על עיסוקו בשתי תכניות עבודה שוטפות שלו: תוכנית א' ותוכנית ב'.

תוכנית עבודה א' עוסקת בנגיפים וכוללת מספר יעדים. אחד מיעדי התוכנית הוא "פיתוח מערכות גז'ז כנגד נגיפים גורמי איום". בהסבר ליעדי תוכנית העבודה נכתב כי במקרים בהם מופיע גורם נגיפי חדש בעולם, המהווה איום על האוכלוסייה בישראל, ואשר מערך הגז'ז לא ערוך לזהותו, יש חשיבות להיערכות מוקדמת על מנת לאתר נוגדנים המזהים את הגורם הנגיפי החדש. פרט ליעדי הגז'ז, תוכנית העבודה אינה כוללת התייחסות לפיתוח או ייצור חיסונים או נוגדנים בייצור המוני בקנה מידה גדול.

תוכנית ב' עוסקת בין היתר בגידול נגיפים בתרביות תאים וכוללת מספר יעדים. אחד מיעדי התוכנית הוא "הערכות לייצור תכשירים בחירום". בדברי ההסבר לתוכנית צוין כי אחת הדרכים לטיפול ב"התפרצות מחלה עקב טרור או מסיבות טבעיות" היא הכנת חיסון שייתן הגנה מפני המגיפה, בהתבסס על מרכז הידע שבמכון.

בדיון שנערך ב-14.2.19 בראשות ראשת יחידת תבונה, היא קבעה כי הצורך בקיומו של מוקד ידע בתחום תרביות תאים "מוכר ומאושר". עם זאת היא ציינה כי "בעקרון, משהב"ט כמזמין לא הנחה על פיתוח או בדיקת היתכנות לתרכיב^[35] נגיפי חדש בתאים".

במסגרת תוכנית עבודה ב' לשנת 2020 צוין יעד של "מו"פ להתמודדות עם פנדמיה ויראלית - מחקר ביו טכנולוגי". גם תוכנית זו אינה כוללת התייחסות לייצור חיסונים או נוגדנים בייצור המוני בקנה מידה גדול.

מעיון במסמכי תוכנית העבודה לשנת 2019, עולה שהמכון השקיע בתוכנית עבודה ב' 6.5 שנות אדם וכ-935 אלפי ש"ח; ובתוכנית עבודה א' 7.7 שנות אדם וכ-1.9 מיליון ש"ח.

מנהל המכון הנוכחי מסר לצוות הביקורת באוגוסט 2022 כי בשנים 2017-2018 נערך במכון תהליך היערכות למתן מענה לפנדמיה, ובמסגרתו עסק המכון בפיתוח תהליך לייצור חיסון נגיפי בתאים, ונערכו כמה דיונים שבמסגרתם נבחנו פלטפורמות חיסון שיהיו ניתנות לשימוש חירום בעת הצורך. בדיון המסכם מ-12.9.18 צוין כי בעת הצורך יעשה המכון שימוש בפלטפורמה מסוג VSV³⁶.

בהתייחסות ראשת יחידת תבונה שנמסרה לצוות הביקורת בנובמבר 2021 צוין כי "המכון הביולוגי אינו משולב בתפישת 'נחשול בריא' ואין לו תפקיד מוגדר בכל הקשור למענה לפנדמיה של שפעת... יתרה מכך, למכון הביולוגי **לא נקבעו מעולם יעדי עבודה בנושא נגיף השפעת**. המכון הביולוגי עוסק במענה התגוננות לתרחישי איום מלחמה או טרור המשלבים חומרים כימיים וביולוגיים, ואינו מיועד למענה להתפרצות מגיפות או בריאות הציבור" (ההדגשה במקור).

35 תרכיב הוא חיסון.

36 VSV - Vesicular stomatitis virus - נגיף הגורם למחלה בקרב בעלי חיים אך לא בבני אדם. ראו פרק מנגנון החיסון והתגובה החיסונית שלו.



בביקורת עלה כי הוראת משהב"ט המגדירה את פעילות המכון, החלטת הממשלה 4356, חוזר מנכ"ל משהב"ר ותוכנית נחשול בריא שקדמו למגפת הקורונה, לא הטילו על המכון תפקיד מוגדר בנושאים של היערכות לפנדמיה או של פיתוח חיסונים. בנוסף, עמדת ראשת יחידת תבונה היא כי המכון אינו מיועד לתת מענה להתפרצות מגיפות. לעומת זאת, המכון ראה במוכנות לפנדמיה "וקטור מרכזי" ושילב נושא זה בתכניות העבודה שלו.

מומלץ כי מטה עוזר השר יבחן אם קיימת תרומה אפשרית למכון בהתמודדות מדינת ישראל עם פנדמיה בעתיד, זאת בהתייחס לשלבים השונים של פיתוח תכשירים רפואיים, ובהם שלב הייצור והרגולציה המתחייבת במסגרתם. עוד מוצע כי בהתאם לתוצאות עבודת המטה יבחן עוזר השר אם יש צורך לשלב את המכון בתוכנית "נחשול בריא".

בתגובת מטה עוזר השר והמכון הביולוגי על טיוטת דוח הביקורת מנובמבר 2022 (להלן - תגובת מטה עוזר השר והמכון) צוין כי המלצה זו מקובלת, וכי היא נכללת כהנחיה במסמך מדיניות שהוציא עוזר השר לגבי תוכנית העבודה של המכון לשנת 2023.

פיתוח חיסונים ונוגדנים לנגיף הקורונה החדש במכון הביולוגי

מכתב מנהל המכון הביולוגי והחלטת רה"ם

חוק המטה לביטחון לאומי, התשס"ח-2008 קובע כי לממשלה יהיה מטה לביטחון לאומי (מל"ל) שישמש כגוף המטה לרה"ם ולממשלה בענייני החוץ והביטחון של המדינה. בחוק נקבע שבאחריות המל"ל לרכז את עבודת המטה של הממשלה בענייני החוץ והביטחון; להיות אחראי מטעם רה"ם על עבודת המטה הבין-ארגונית והבין-משרדית בענייני החוץ והביטחון ולהציג לפניו את החלופות בתחום כפי שנבחנו על ידי המל"ל.

במוצאי שבת, 1.2.20, זומנו עוזר השר ומנהל המכון לדיון שתוכנן להיערך למוחרת בלשכת רה"ם בנוגע להיערכות הלאומית למגפת הקורונה. יצוין כי הדיון זומן בהתראה קצרה, וכי באותה עת שררה אי-ודאות ניכרת בנוגע להתפשטות הנגיף והשפעותיה. בהיעדרו של עוזר השר זומן לדיון ראש אגף תובל דאז.

כאמור ב-2.2.20, קיים רה"ם דיון ראשון בנושא משבר הקורונה בפורום רחב בנושא "היערכות לאומית ובינלאומית שתגן על מדינת ישראל". בדיון זה הטיל רה"ם על המל"ל לתכלל את ניהול משבר הקורונה מטעמו ומטעם הממשלה.

ראש אגף תובל דאז מסר לצוות הביקורת כי עם הגעתו ללשכת רה"ם מסר לו מנהל המכון מכתב בו הוא ציין את יכולות המכון בעניין פיתוח חיסונים ונוגדנים לקורונה, ואת בהתבסס על "שיבת בזק" שהתקיימה במכון באותו בוקר.

מכתב מנהל המכון היה ממוען לרה"ם, לראש המל"ל ולעוזר השר ופרט את "יכולות המכון למחקר ביולוגי במענה למגפת הקורונה" תוך שהוא מציין לוחות זמנים:

1. יכולת זמינה לאבחון הנגיף.



2. "תכנון חיסון" בפרק זמן של 8 שבועות.
 3. בחינת החיסון בפרק זמן של 6-12 שבועות.
 4. תחילת ייצור נוגדנים לטיפול בחולים בפרק זמן של 20 שבועות.
 5. תחילת ייצור חיסונים באמצעות נגיף VSV כפלטפורמה לחיסון או בשיטת נגיף מומת (כחלופה) בפרק זמן של 24 שבועות ממועד סיום הפיתוח.
- במכתב צוין כי צפוי שגם מדינות נוספות יפעלו לפיתוח חיסון וכי צפוי מחסור עולמי בחיסונים.

ממכתב מנהל המכון עלה כי המכון יכול להגיע לייצור של חיסון בפרק זמן של כ-44 שבועות (כ-11 חודשים), עד לסיום שנת 2020 לערך; ושל נוגדנים בפרק זמן של 20 שבועות (כ-5 חודשים), עד לאמצע שנת 2020 לערך.

לאחר מכן באותו יום זומנו ראש אגף תובל דאז ומנהל המכון לראש המל"ל. ראש אגף תובל דאז מסר לצוות הביקורת כי בשיחה זו פירט מנהל המכון לפני ראש המל"ל את הצעתו. ראש האגף מסר עוד כי ציין לפני ראש המל"ל שמכתב מנהל המכון הוא תוצר של דיון עבודה "שארך שעה ורבע", וכי הצעה כזו דורשת קיום של עבודת מטה רצינית ואחראית. כמו כן מסר ראש האגף כי זמן מה לאחר מכן, עוד באותו היום, זומן מנהל המכון ללשכת רה"ם, בלי נוכחותו של ראש האגף, לשיחה קצרה.

ראש אגף תובל דאז הדגיש כי לאחר מכן נערך הדיון האמור בראשות רה"ם³⁷ בנושא ההיערכות הלאומית להתמודדות עם הנגיף. על פי פרוטוקול הדיון, רה"ם פתח אותו וציין: "הנחיתי היום את המכון הביולוגי לפעול כדי למצוא חיסון ואולי לפתח נוגדנים".

במהלך הדיון ציין ראש אגף תובל כי מטה עוזר השר הוא "גוף המטה של המכון הביולוגי", וכי "במקביל לתחילת המאמצים צריך להתארגן על עבודת מטה של כשבוע ונבוא אליך עם משמעויות מדויקות". ראש הממשלה אישר לקיים עבודת מטה בת שלושה ימים. ראש אגף תובל ציין עוד: "אנחנו בעד מפעל לייצור תרכיבים, המכון יידע להעביר הרבה ידע למפעל הזה" (בעניין עבודת המטה ראו להלן בפרק "לוח הזמנים והעלות הצפויים של הפרויקט").

כאמור, בסיכום הדיון צוין כי על המכון "לקדם תהליכי מו"פ מידיים ומהירים על מנת לפתח חיסון וטיפול בנוגדנים לוירוס הקורונה" (ההדגשה במקור).

בנוסח הצהרה לתקשורת מטעם רה"ם, כפי שפורטה בפרוטוקול לסיכום הדיון האמור נכתב, מטעמו של רה"ם, כי "אני הנחיתי את המכון הביולוגי ואת משרד הבריאות ליצור מפעל שיפתח חיסון לנגיף הזה, וגם קידום של נוגדנים. יכול להיות שגם בעניין הזה, אם נעבוד מספיק מהר ועם התקצוב הראוי ועם האנשים המוכשרים שיש לנו, גם כאן ישראל תקדים את העולם".

באותו היום כתב ראש חטיבת מו"פ (להלן - רח"ט מו"פ) במל"ל למשנה לראש המל"ל כי התפרצות נגיף הקורונה "דומה בכל היבט להפעלה של נשק ביולוגי", וכי יש לפעול כנגדה על

37 בנוסף לראש אגף תובל דאז ולמנהל המכון בדיון השתתפו שר האוצר, שר התחבורה והבטיחות בדרכים, שר המשפטים, שר הבריאות, שר הפנים, ראש המל"ל, מזכיר הממשלה ובעלי תפקידים נוספים.



ידי הפעלת "כל מרכיבי המערכה בתחום הביולוגי". רח"ט מו"פ ציין כי במכון הביולוגי קיים הידע לפיתוח חיסון כנגד הנגיף, אולם "יכולת הייצור של חיסון או של תרופה בישראל מוגבלת מאוד". עוד ציין רח"ט מו"פ כי פיתוח חיסון העומד בתקנים המקובלים בעולם ידרוש תהליך עבודה ממושך שיכלול קיום ניסויים בבעלי חיים ובבני אדם, וכן כי מרכזים רפואיים בעולם כבר החלו בתהליך פיתוח של חיסונים, ופרק הזמן שיידרש למדינת ישראל להצטייד בהם צפוי להיות ארוך משנה. רח"ט מו"פ הוסיף כי תוכנית המכון לפיתוח חיסון (כפי שפורטה במכתב מנהל המכון) הוצגה "תוך עמידה חלקית בדרישות הרגולציה העולמית". רח"ט מו"פ המליץ "בטווח הקצר" להטיל על המכון הביולוגי להפעיל תוכנית חירום לפיתוח חיסון, לפעול בשיתוף פעולה עם מרכזי הפיתוח בעולם שכבר החלו בפיתוח חיסונים ולבחון את האפשרות להקל בדרישות הרגולציה. בנוגע ל"טווח הבינוני ארוך", הוא המליץ להקים בארץ יכולת ייצור לחיסונים.

יצוין כי בישיבת הנהלת המכון שהתקיימה ב-6.2.20 עדכן מנהל המכון כי על פי סיכום רה"ם "מנהל המכון למחקר ביולוגי מונחה ישירות, כמשימה לאומית, לפתח חיסון".

עוד יצוין כי ב-10.2.20 נערך דיון בראשות ראש האגף לביטחון פנים, עורף ולוחמה בטרור (להלן - ראש אגף לוט"ר) במל"ל ובהשתתפות ראש אגף תובל ואחרים. בסיכום הדיון ציין ראש אגף לוט"ר כי "לא קיימת שאלה בסוגיית הסמכות והאחריות" (ההדגשה במקור) וכי מטה עוזר השר מוביל את נושא פיתוח החיסון. עוד ציין כי עיסוק בתפקידי המכון העתידיים בנושא פיתוח וייצור חיסונים "לא רלוונטי כרגע". ראש אגף תובל פירט במסמך סיכום הדיון האמור דגשים והנחיות לאנשי מטה עוזר השר והמכון, במסגרתם הוא התייחס לכך שבדיון ציין ראש אגף לוט"ר כי הסמכות והאחריות בנושא פיתוח החיסון אינן ברורות "שכן ראש הממשלה הטיל על מנהל המכון ישירות את המשימה" וציין כי סוכם שהמבנה הארגוני המבטא את הסמכות והאחריות לא שתנה.

במסמך המסכם של המכון מאפריל 2021, התייחס מנהל המכון למכתב האמור ולנסיבות כתיבתו והצגתו. מנהל המכון כתב כי הוא זומן לפגישה אצל רה"ם בהתראה של 12 שעות, וככהנה לפגישה "הוכן במכון במהירות נייר ממוען לראש הממשלה", הכולל הצעה לייצור חיסון ונוגדנים לקורונה במכון (כאמור - מכתב מנהל המכון). מנהל המכון פירט עוד כי "ראש המל"ל ראה את הנייר בטרם הישיבה, התלהב והכניס את הח"מ [מנהל המכון] לראש הממשלה שהתרחם מהנייר אף הוא וכך בישיבה הונחה המכון לפעול לייצור חיסונים ונוגדנים עבור מדינת ישראל".

ראש המל"ל דאז מסר במאי 2022 לצוות הביקורת כי בדיון זה (מ-2.2.20) נקבעו כיווני פעולה כלליים ומנגנוני הפעולה להתארגנות לקראת המגפה. לדבריו של ראש המל"ל דאז רה"ם כיוון לכך שלמדינה יהיה חיסון בלוח הזמנים הקצר ביותר האפשרי, ובגלל אי הוודאות הוא הנחה לפעול בשלושה אפיקים: פיתוח עצמאי, פיתוח בשותפות או רכש. רה"ם הטיל על מנהל המכון את המשימה לפתח חיסון משום שמנהל המכון הצהיר על יכולת לעשות כן - רה"ם הסתמך על מה שהציג בפניו מנהל המכון.

מכתב מנהל המכון, שעל בסיסו החליט רה"ם להטיל על המכון לפתח חיסונים ונוגדנים לנגיף הקורונה החדש, לא כלל התייחסות למרכיבי יסוד מרכזיים הנדרשים בהליך פיתוח וייצור של חיסונים - ביצוע ניסויים קליניים והכשרת קו הייצור - ולפיכך לוח הזמנים שהוצג בו, עד להגעה לשלב של תחילת ייצור חיסונים לא הביא לידי ביטוי תהליכים חיוניים אלו. נוסף על כך, לא נכללה בו התייחסות (ולו כללית) להיבטי תקציב.



בביקורת עלה כי הצעת מנהל המכון, כפי שבאה לידי ביטוי במכתב האמור, לא עלתה בקנה אחד עם היכולות המוגבלות של המכון בתחום הייצור כפי שעלו במסמך הערכת הייצור - מתקני הייצור במכון מיושנים; אינם עומדים באופן מלא בכללי הרגולציה העדכניים; וקיימת עלייה מתמשכת ורציפה בשכירות ובחומרה של בעיות תחזוקה בהם.

בתגובת משהב"ר מאוקטובר 2022 על טיוטת דוח הביקורת (להלן - תגובת משהב"ר) צוין כי המשמעות של פיתוח חיסון מסחרי (היבטי רגולציה, תקציב, פיתוח ועוד) הן שונות מהמשמעות של פיתוח חיסונים לשעת חירום. משהב"ר הוסיף כי המכון לא חשף לפני מקבלי ההחלטות כי אין לו ניסיון ממשי וידע רגולטורי בפיתוח חיסונים מסחריים.

בנסיבות שבהן זומן מנהל המכון לדיון ב-2.2.20, המכתב וההצעה שנכללה בו גובשו ללא מעורבות מטה עוזר השר, ובלי שהתקיימו לאותה עת עבודת מטה ותהליך בקרה. המל"ל, האחראי לעבודת המטה הבין-ארגונית, איפשר להעלות לדיון את נושא החיסון ולהציג את ההצעה לרה"ם, אף שהיה מודע לכך שמטה עוזר השר, הרמה הממונה על המכון, לא ידע בעוד מועד על מכתב מנהל המכון, ולפיכך לא היה יכול לקיים בקרה בנושא.

בתגובת משרד רה"ם מאוקטובר 2022 על טיוטת דוח הביקורת צוין כי הנחיית ראש הממשלה ניתנה בתנאי אי-ודאות עצומים ובישיבה שנקבעה בהתראה קצרה. עוד צוין בתגובה כי בדו-שיח שהתקיים בין ראש הממשלה לבין ראש אגף תובל בעניין הנחיית ראש הממשלה "לא עולה כל הסתייגות, ולו הקלה ביותר, ביחס להנחיה ו/או ליכולתו של המכון הביולוגי לפתח את החיסון". משרד רה"ם הוסיף כי עוזר השר היה מכותב למכתב מנהל המכון, אולם לא יצא מתחת ידו, לא לפני הנחיית ראש הממשלה ולא לאחר מתן ההנחיה, כל מכתב שמעלה הסתייגות לגבי יכולות המכון הביולוגי לפתח את החיסון.

בתגובתו על טיוטת דוח הביקורת מאוגוסט 2022 מסר ראש המל"ל דאז כי הדיון בראשות רה"ם זומן בהתראה קצרה ביותר, ובלי שהיה סיפק גם בידי המל"ל לבצע עבודת מטה סדורה. עוד מסר ראש המל"ל כי היה ברור לכול שמדובר בדיון ראשוני לצורך "התנעת" ההיערכות הנדרשת, ולאחריו יפנו כל הגופים לעבודתם, לרבות השלמת תהליכים ובדיקת עומק. ראש המל"ל דאז ציין כי הסביר זאת לעוזר השר בשיחה שקיימו כמה ימים לאחר מכן, ומטה עוזר השר קיבל עליו להשלים את הבדיקות ואת תהליכי הבקרה. עוד ציין ראש המל"ל דאז כי סמכותו של משהב"ט לגבי פעילות המכון לא השתנתה בשום שלב, והדבר קיבל ביטוי מובהק בדיונים שהתקיימו לאחר מכן בנוגע לחיסון. ראש המל"ל דאז הוסיף כי כבר בימים שלאחר הדיון קיבל מטה עוזר השר את הסכמתו לדייק את ההנחיה שניתנה בהתאם לתוצאות הבדיקות שיבצע; כי אילו סבר מטה עוזר השר כי צריך לשנות את ההנחיה של רה"ם, היה הדבר נשקל; וכי הן בדיונים הנוספים שהתקיימו והן בביקורים במכון (בהשתתפות רה"ם, שהב"ט, עוזר השר ומטהו) לא עלתה כל אמירה המסתייגת מסיכום רה"ם.

בתגובת מטה עוזר השר והמכון על טיוטת הדוח צוין כי בתחילת מגפת הקורונה שררה בעולם ובמדינת ישראל אי-ודאות, וכי בנסיבות אלו נכנס המכון לתהליך הפיתוח "בידיעה שיש עדיין סימני שאלה".

בתגובת עוזר השר דאז מנובמבר 2022 על טיוטת דוח הביקורת (להלן - תגובת עוזר השר דאז) הוא ציין כי מרגע שנודע לו על התהליך שהתקיים בין מל"ל לבין המכון ללא מעורבות מטה



עוזר השר הוא הנחה על ניתוק מוחלט בהקשר המקצועי בין גופים אלה, ומאז נעשתה ההתנהלות מול משרד רה"ם בנושא החיסון באמצעות מטה עוזר השר. עוזר השר דאז הוסיף כי החלטת רה"ם על פיתוח החיסון הייתה מוצדקת בתנאי אי-הוודאות באותה עת.

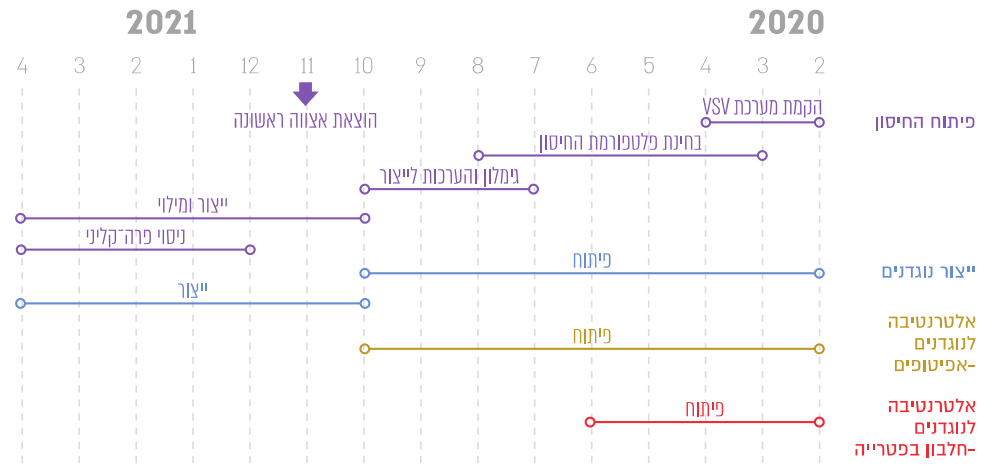
במצב דברים זה, והגם שרה"ם הנחה את ראש אגף תובל להשלים בדיקת היתכנות בתוך חמישה ימים, רה"ם קיבל החלטה להטיל על המכון לקדם תהליכי מו"פ מידיים ומהירים על מנת לפתח חיסון וטיפול בנוגדנים לוירוס הקורונה, על בסיס מצג חלקי של מנהל המכון. ההחלטה האמורה עמדה בבסיס התנהלות המכון מאותו מועד ואילך.

לוח הזמנים והעלות הצפויים של הפרויקט

כאמור, מנהל המכון קבע במכתבו לרה"ם כי את הזמן הצפוי לתחילת ייצור הנוגדנים ולתחילת ייצור החיסון לנגיף הקורונה החדש, כך שסיוס ייצור הנוגדנים וסיוס ייצור החיסון היו צפויים להיות באמצע שנת 2020 ובסיוס שנה זו, בהתאמה. מנהל המכון לא פירט במכתבו את המשך התהליך הנדרש לפרויקט.

בעקבות הנחיית רה"ם מ-2.2.20, החל מטה עוזר השר בהליך של בדיקת היתכנות לפרויקט החיסון והנוגדנים. ב-6.2.20 הגיש המכון הביולוגי לעוזר השר מסמך דרישות (להלן - מסמך הדרישות) לצורך ייצור חיסונים ונוגדנים לנגיף הקורונה. המסמך כלל גם גאנט³⁸ היערכות לייצור חיסון ונוגדנים (להלן - הגאנט הראשון):

תרשים 4: הגאנט הראשון מ-6.2.20



על פי המכון הביולוגי, בעיבוד משרד מבקר המדינה.

38 גאנט - תרשים המשקף את התלות והקשרים בין הפעילויות בפרויקט, ובכלל זה את הביצוע הרצוי של כל פעילות בהתאם לזמן הכולל שלה.



חיסון: במסמך הדרישות הציג המכון חיסון כנגד הנגיף המבוסס על פלטפורמה חיסונית בשיטת VSV. במסמך צוין כי העלות הצפויה לפיתוח החיסון (ללא עלות כוח אדם) היא כ-48 מיליון ש"ח. מהגאנט הראשון עולה כי המכון תכנן שייצור החיסון יחל בחודש אוקטובר 2020, כי אצוות הייצור הראשונה תושלם בנובמבר 2020, וכי הייצור יימשך עד אפריל 2021, במקביל לעריכת ניסוי פרה-קליני.

נוגדנים: במסמך הדרישות צוין כי הכנת תכשיר הנוגדנים תתבסס על תהליך שיש בו ניסיון עשיר במכון. יחד עם זאת במסמך נכתב כי קיים "פער" ביכולתו של המכון לייצר את הנוגדנים, וכי ייבחנו שתי חלופות לשלב הייצור של התכשיר: ייצור במכון או ייצור חיצוני. במסמך נכתב כי העלות הצפויה לפיתוח הנוגדנים, ללא ייצור, היא 650,000 ש"ח. מהגאנט הראשון עולה כי תהליך הפיתוח של הנוגדנים תוכנן להימשך עד אוקטובר 2020.

חלופות: במסמך הדרישות הוצגו שתי חלופות (כונן "עתודות") לפיתוח החיסון והנוגדנים: ייצור אפיטופים לחיסון³⁹; וייצור אנטיגנים בפיטריה⁴⁰ כעתודה בפרויקט הנוגדנים. במסמך צוין כי העלות הצפויה לפיתוח חלופות היא 770,000 ש"ח. מהגאנט הראשון עולה כי תהליך הפיתוח של החלופות צפוי היה לארוך בין חצי שנה לעשרה חודשים.

במסמך הדרישות הוערך כי עלות הפרויקט הכוללת תעמוד על כ-62.6 מיליון ש"ח⁴¹, וכי כוח האדם הנדרש לצורך כלל הפעילות הוא 50 עובדים.

בביקורת עלה כי מסמך הדרישות שהגיש המכון למטה עוזר השר ב-6.2.20 כלל אומדן תקציבי ולוחות זמנים לפרויקט עד להשלמת ייצור החיסון וביצוע ניסוי פרה-קליני. עם זאת, המכון לא כלל התייחסות למשך הזמן ולתקציב הנדרשים להתאמת מתקן הייצור של המכון לתנאי GMP עדכניים; ולא פירט את העלויות ופרקי הזמן של הניסויים הקליניים הנדרשים לצורך אישור השימוש בתכשירים. נושאים אלה הם מהותיים, ובחסרונם היה כדי לפגוע בתהליך קבלת ההחלטות.

בסיכום הערכת מצב שהתקיימה ב-6.2.20 הנחה עוזר השר להוסיף ללוח הזמנים המוערך של התוכנית את ניסויי ה-"SAFETY": הניסויים הפרה-קליניים והקליניים, והעריך כי בעקבות כך משך התוכנית יתארך בשנה אחת. עוזר השר אישר להמשיך ולקדם את התוכנית על בסיס 50 עובדים משטח ביולוגיה ובתמיכת עובדים נוספים. בדיון הוערכה עלות הפרויקט ב-90 מיליון ש"ח לא כולל ניסויים קליניים.

39 אנטגן הוא חומר, על פי רוב חלבון, המעורר תגובה חיסונית שגורמת ליצירת נוגדנים ומפעילה את מערכת החיסון (מתוך אתר מכון ויצמן למדע; חיסון כאמור נקרא חיסון אנטיגני). אפיטופ הוא החלק באנטגן היוצר תגובה חיסונית. אלטרנטיבה זו התבססה על פיתוח חיסון באמצעות אפיטופים שגודלו בסביבת גידול של חיידק E-coli.

40 ייצור אנטגן באמצעות פיטריה המתאימה לייצור כמויות גדולות של חלבון נקי לשימושים פרמצבטיים (ראו לעיל פרק "אלטרנטיבה לחיסון").

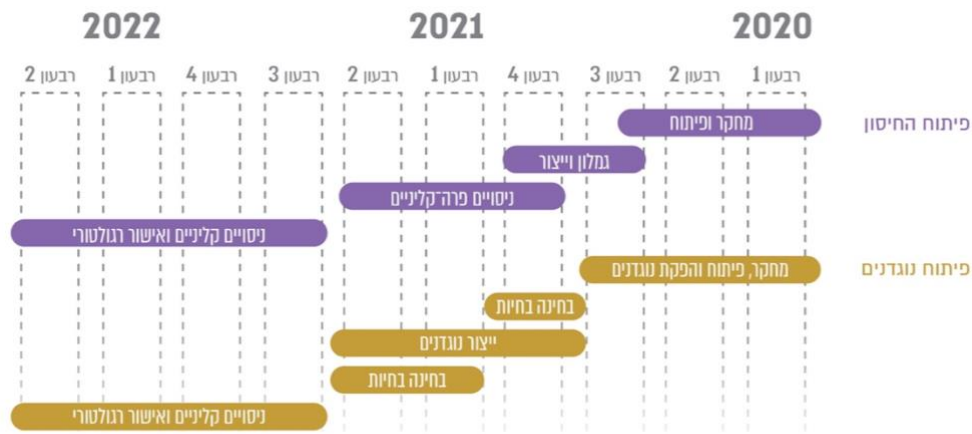
41 סך של 62.6 מיליון ש"ח כלל גם עלות שעות נוספות של כ-5 מיליון ש"ח ורורבה תקציבית של 8.2 מיליון ש"ח. הסכום לא כלל עלויות כ"א שאינן בגדר שעות נוספות.



בעקבות הוספת התכולות על ידי עוזר השר העלות המעודכנת לפרויקט לאחר הערכת המצב מיום 6.2.20 הייתה גבוהה בכ-50% מהעלות שנכללה במסמך הדרישות - 90 מיליון ש"ח לעומת כ-63 מיליון ש"ח; ומשך התוכנית (הכולל גם את השלב החיוני של הניסויים הקליניים) עלה מכ-11 חודשים לכשנתיים.

בעקבות כך הציג ראש אגף תובל ב-10.2.20 לראש אגף לוט"ר מצגת בה נכלל גאנט של הפרויקט (להלן - גאנט אגף תובל) כלהלן:

תרשים 5: גאנט אגף תובל מיום 10.2.20

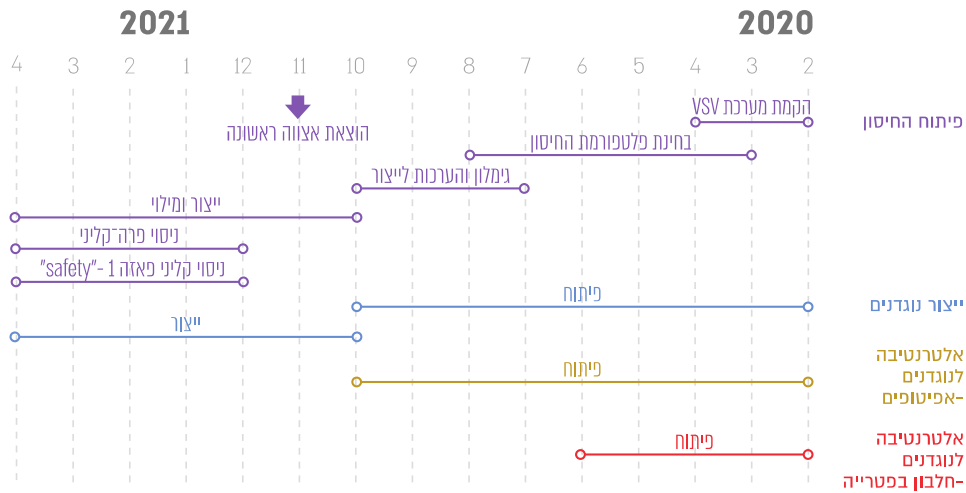


על פי מטה עוזר השר, בעיבוד משרד מבקר המדינה.

במצגת צוין כי עלותו הצפויה של הפרויקט היא כ-90 מיליון ש"ח ללא עלות הניסויים הקליניים. בדיון שהתקיים ב-16.2.20 הוצג סטטוס תוכנית הפיתוח המעודכנת לראש המל"ל. בדיון זה הוצג גאנט אחר של הפרויקט (להלן - הגאנט השני) כמפורט להלן:



תרשים 6: הגאנט השני מיום 16.2.20



על פי המכון הביולוגי, בעיבוד משרד מבקר המדינה.

מהגאנט השני עולה כי לראש המל"ל לא הוצגו התהליך המלא הנדרש לשלב הניסויים הקליניים בפיתוח החיסון ומשך הזמן המלא הנדרש עבורו. הגאנט אומנם כלל את הניסוי בפאזה 1 ("מבחני Phase 1-Safety"), אך זאת בפרק זמן המקביל לפרק הזמן של הניסויים הפרה-קליניים בחיות (בין דצמבר 2020 למרץ 2021). הגאנט לא כלל את השלב של הניסויים הקליניים בפאזות 2 ו-3 והזמן הנדרש עבורם. זאת אף שעוזר השר קבע כי קיומם של ניסויים קליניים עשוי להאריך את הפרויקט בשנה, ואף שהדבר הוצג לראש אגף לוט"ר בגאנט אגף תובל.

במצגת שהוצגה בדיון נכללו שני סכומים צפויים לעלות הפרויקט: שקף שבו נקבע כי העלות הצפויה לפרויקט היא 62.6 מיליון ש"ח (כפי שהציג מנהל המכון בגאנט 1. יודגש כי העלות המוצגת לא השתנתה ביחס להערכה המקורית של המכון, למרות שנוספו בתהליך שלב של פאזה 1); ושקף נוסף בו הוצג כי העלות הצפויה לפרויקט היא 90 מיליון ש"ח (כפי שהעריך עוזר השר). כאמור, עלות זאת לא הביאה בחשבון את העלות של שלב הניסויים הקליניים.

בעקבות הדיון אישר ראש המל"ל, בהמלצת עוזר השר, הקצאה תקציבית של 20 מיליון ש"ח לצורך השלב הראשון בפרויקט שכלל הצטיידות ופעילות מו"פ.

אף שפיתוח חיסון וייצורו כוללים שלב חיוני ומובנה של ניסויים קליניים, ואף ששלב זה הוצג בדיונים בראשות עוזר השר כשלב הכרחי, הוא לא הובא בחשבון בחישוב עלויות הפרויקט, ולא ניתן ביטוי בגאנט הפרויקט למשך הזמן הנדרש להשלמתו.

ב-19.2.20 הוצג הפרויקט לרה"ם. ממצגת הדיון עולה כי גם בדיון זה הוצגו שני הגאנטים: גאנט אגף תובל והגאנט השני. במצגת לרה"ם לא נכללת הערכה לגבי עלות הפרויקט.



ב-31.3.2020 דיווח מנהל המכון הביולוגי (להלן - דיווח מנהל המכון) לעוזר השר כי המכון נמצא "בשלבים מתקדמים מאוד" בפיתוח החיסון וכי התקיימה "פריצת דרך משמעותית בתהליך המהיר למענה כנגד נגיף הקורונה, ובידנו חיסון אשר יעבור לבחינה פרה קלינית ולייצור המוני" (ההדגשה במקור). עוד ציין מנהל המכון כי הושגו פריצות דרך ראשוניות וייחודיות בתחום פיתוח החיסון והנוגדנים הטיפוליים.

ב-1.4.2020 כתבה ראשת יחידת תבונה לראש אגף תובל ואחרים מסמך התייחסות לדיווח מנהל המכון (להלן - מסמך התייחסות): ראשת היחידה ציינה את ההישגים העיקריים בתהליך פיתוח החיסון, אולם הוסיפה כי בראייתה נדרש לבצע הערכה מחודשת לגבי גאנט פרויקט הפיתוח בכל השלבים, תוך בחינת התאמה למגמות התחלואה ולצרכים הלאומיים. ראשת היחידה פירטה כי נדרשת התאמת תשתיות המכון לניסויים הפרה-קליניים ולצרכי הייצור בתנאי GMP. כמו כן היא ציינה כי הניסויים הקליניים הם תהליך ארוך "שאיננו מתומחר בפרויקט ועלותו אינה מבוטלת".

ב-6.4.2020 נערך דיון סטטוס לתוכנית פיתוח החיסונים והנוגדנים בראשות עוזר השר ובהשתתפות נציגי המכון הביולוגי ומשהב"ר. בדיון הנחה עוזר השר את המכון הביולוגי להתקשר עם חברת ייעוץ בתחום הרגולציה הרוקחית לצורך ניהול הניסויים הפרה-קליניים. באפריל 2020 אישר משרד האוצר תוספת תקציב בסך 39 מיליון ש"ח לצורך ליווי תהליך הפיתוח והניסויים הפרה-קליניים (להלן - ההקצאה השנייה).

ב-10.8.2020 פנה מנהל המכון הביולוגי לעוזר השר בבקשה להתאמות תקציביות להתמודדות עם נגיף הקורונה החדש. מנהל המכון ציין כי הצרכים עלו במהלך העבודה ו"לא היו ידועים או כלולים בתכנון המקורי" של פיתוח החיסון. בין דרישות המכון פורטו עלויות התאמות לקו הייצור והתקשרות עם חברה הנותנת שירותי ניהול למחקרים קליניים⁴² לצורך קיום ניסויים קליניים בפאזה 1 ובפאזה 2 על סך 30 מיליון דולר (באותה עת כ-102 מיליון ש"ח). ממצגת של גאנט הפרויקט שהעביר המכון למשרד מבקר המדינה עולה כי מועד הסיום הצפוי של הפרויקט באותה עת היה יוני 2022.

ב-12.8.2020 העבירה ראשת מדור רפואה (להלן - רמ"ד רפואה) ביחידת תבונה⁴³ לראשת היחידה התייחסות לבקשת המשאבים של המכון וציינה כלהלן:

1. בבקשה חסרה התייחסות למרכיבי עלות של הניסוי הקליני ובהם עלויות ועדת בטיחות, עלויות המרכז הקליני, עלויות ביטוח וביו-סטטיסטיקה.
2. בבקשה קיימת הערכת חסר להשקעה בתשתיות הייצור - ראש המדור ציינה כי מנהל מפעל פרמצבטי בישראל העריך את עלות הקמת קו הייצור במאות מיליוני ש"ח.
3. המכון אינו מומחה בניסויים קליניים ומומלץ למנות פרויקטור לנושא ולהיוועץ עם גופים מקצועיים המנוסים בנושא.

42 Contract Research Organization - CRO

43 רמ"ד רפואה מרכזת את המחקר והפיתוח בנושא מענה רפואי לאיומי ב"כ ביחידת תבונה.



4. "אין כמעט אף מדינה שמנהלת פרויקט בסדר גודל כזה אלא חברות פרמה מנסות עם התמחויות ייעודיות".

באוקטובר 2020 אישר משרד האוצר תקציב של 117.3 מיליון ש"ח נוספים "לטובת שלב הניסויים הקליניים ועבור עלויות כ"א [כוח אדם] למשהב"ר לליווי רגולטורי לחיסון" (להלן - ההקצאה השלישית). ההקצאה נועדה לביצוע ניסויים קליניים בפאזה 1 ובפאזה 2.

בביקורת עלה כי בקשת התקציב שהוגשה על ידי המכון לעוזר השר ב-10.8.20 כללה התייחסות לקיום ניסויים קליניים בפאזה 1 ובפאזה 2. תוספת זו הסתכמה בכ-117 מיליון ש"ח. אולם, בקשת התקציב לא כללה התייחסות לעלותה הצפויה של פאזה 3 וכמו כן, לא ניתן בה ביטוי לצורך בשדרוג מתקן הייצור במכון על מנת שניתן יהיה לייצר את מנות החיסון לצורכי הניסוי בתנאי GMP הנדרשים; זאת למרות שעלותו הוערכה על ידי רמ"ד רפואה במאות מיליוני ש"ח. יצוין כי ההתייחסות של רמ"ד רפואה לבקשת המשאבים של המכון לא נדונה במטה עוזר השר.

בנובמבר 2020 אישר מנהל המכון את תוכנית העבודה במכון לשנת 2021 בנושא פיתוח וייצור מענה רפואי לנגיף הקורונה. התוכנית פירטה את כלל הפעולות הנדרשות להמשך הפרויקט כלהלן:

1. ייצור החיסון "בהיקף מדינתי": במסגרת יעד זה צוין כי שדרוג והתאמת תהליך הייצור להיקף מדינתי צפוי להסתיים עד 31.3.21. שאר פעולות הייצור תוכננו לארוך במשך השנה כולה.

2. אבטחת איכות הייצור (לרבות GMP) - במשך השנה כולה.

3. ליווי הניסויים הקליניים - במשך השנה כולה.

4. המשך אפיון החיסון ופיתוח מענה רפואי לקורונה (לרבות פיתוח נוגדנים טיפוליים) - במשך השנה כולה.

בחלוף כחודשיים, ב-20.12.20 נערך דיון בראשות ראשת יחידת תבונה בנושא היערכות לפאזה 3 בניסוי הקליני. המכון הביולוגי העריך בדיון כי עלות ביצוע הפאזה השלישית תעמוד על בין 240-320 מיליון דולר⁴⁴. בסיכום הדיון צוין כי לעלויות אלו יש להוסיף תקציב המיועד לייצור מנות החיסון לצורך הניסוי וכן עלויות נוספות.

ב-31.12.20 נערך דיון בנושא ההיערכות לפאזה 3 בראשות עוזר השר שסיכם כי העלות הצפויה של הניסוי הקליני צפויה להיות 350-370 מיליון דולר⁴⁵. יצוין כי באותה עת החלה מדינת ישראל לחסן את אזרחיה בחיסון מתוצרת חברת פייזר.

44 280 מיליון דולר בשווה ערך לסך כ-950 מיליון ש"ח על פי שער חליפין של 3.4 ש"ח לדולר. אומדן העלות המלאה של הפרויקט באותה עת הייתה 173 מיליון ש"ח שהוקצו; בתוספת סך של 950 מיליון ש"ח; כ-1,123 מיליון ש"ח בסה"כ.

45 שווה ערך לכ-1.2 מיליארד ש"ח על פי שער חליפין של 3.4 ש"ח לדולר.



כלומר, אומדן העלות המלאה של הפרויקט בסוף שנת 2020 עמד על כ-1.4 מיליארד ש"ח⁴⁶.

בעקבות עדכון העלות הצפויה של הניסויים הקליניים, ועל רקע חיסון האוכלוסייה בחיסון מסחרי, נערכה במטה עוזר השר עבודת מטה שבחנה את האפשרויות לביצוע פאזה 3. בעבודה נבחנו מספר חלופות - ביצוע הניסוי על ידי המכון בסיוע חברה מתמחה בביצוע ניסויים קליניים ובמימון אוצר המדינה; ביצוע הניסוי על ידי חברת פארמה מסחרית; ואפשרות לשלב בין שתי החלופות.

ב-7.2.21 קבע עוזר השר כי החלופה המועדפת למימוש פאזה 3 היא "באמצעות מסחור הידע והעברתו לחברת פארמה גדולה בעלת מומחיות וניסיון בתהליכי פיתוח רוקחי ורגולציה" (ההדגשות במקור).

ב-21.6.21 הציג המכון את סטטוס פרויקט ברילייף לסגן החשכ"ל ולעוזר השר. בדיון הוצג גאנט הפרויקט שסיומו צפוי ביוני 2022.

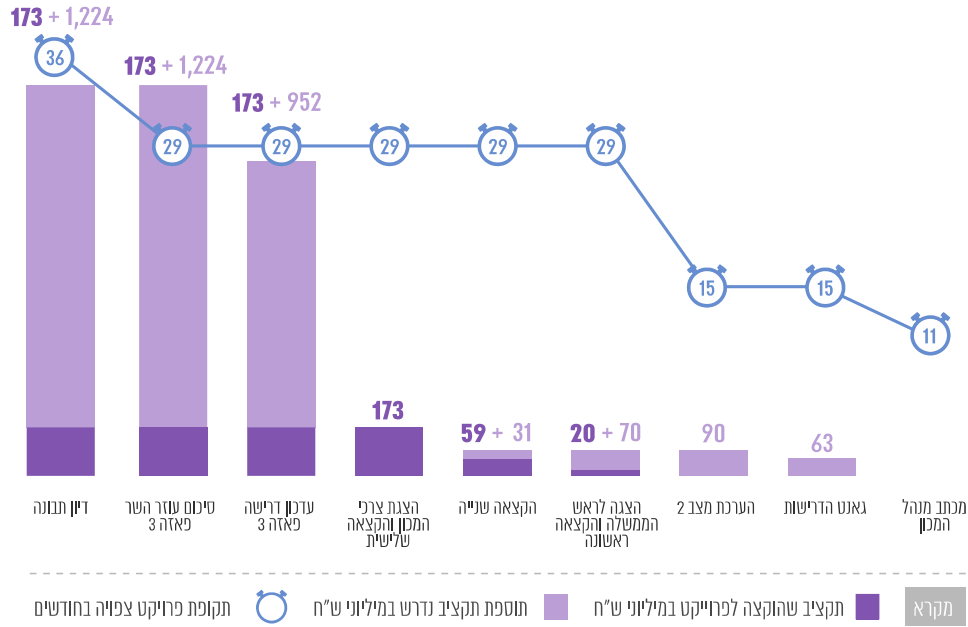
כאמור, ביולי 2021 חתם משהב"ט על מזכר הבנות עם חברה לפיתוח תרופות למסחור חיסון ברילייף, על פיו החברה הייתה אמורה לקבל מהמכון מנות חיסון לצורך ביצוע ניסויים קליניים מחוץ לישראל ולהיות בעלת הזכויות לייצור החיסון ושיווקו.

במהלך אוגוסט 2021 נערכו דיונים בראשות ראשת יחידת תבונה בנושא פרויקט ברילייף. בדיונים הוצג כי מועד סיומו הצפוי של הפרויקט הוא ינואר 2023.

46 מיליון ש"ח שהוקצו לפרויקט עד 31.12.20; בתוספת כ-1.2 מיליארד ש"ח.



תרשים 7: לוחות הזמנים והתקציב הצפויים (במיליוני ש"ח) במהלך הפרויקט



על פי נתונים שנאספו במהלך הביקורת, בעיבוד משרד מבקר המדינה. הסכומים אינם כוללים תקציב של כ-2 מיליון ש"ח שהוקצה למשהב"ר.

בביקורת עלה כי במהלך הפיתוח עודכנו תכולות הפרויקט, לוח הזמנים שלו ודרישות התקציב מספר פעמים בלי שהוצגה התמונה השלמה. בסופו של דבר, הוארך משך הזמן הצפוי לפרויקט מכ-11 חודשים לכ-36 חודשים (עלייה של כ-227%); התקציב הנדרש לפרויקט שהוערך בתחילת פברואר 2020 בסך של כ-63 מיליון ש"ח על ידי המכון, עודכן מספר פעמים ונוספו להם תכולות, עד שבדצמבר 2020 עמד על כ-1.4 מיליארד ש"ח.

בתגובת מטה עוזר השר והמכון על טיוטת הדוח צוין כי בזמן מצב החירום ששרר בפרוץ מגפת הקורונה נדרש המכון להציג עלויות ותמחור בפרקי זמן קצרים, וכי היה ברור שחלק מרכיבי העלות אינם תלויים במכון וישלמו בהמשך. עוד צוין בתגובה כי גיבוש לוח הזמנים והעלויות החל תוך הדגשת הפערים שעדיין לא היו ידועים, וכי המכון העביר בכל שלב את כלל הנתונים שהיו ידועים לו ואף עמד בתחזיות לגבי החלקים בפרויקט שבוצעו במכון: פיתוח החיסון, הניסויים הפרה-קליניים והתאמת מתקן הייצור. כמו כן צוין בתגובה כי הערת משרד מבקר המדינה בדבר הצורך בהקפדה על תהליכי ניהול ובקרה של פרויקטי פיתוח, לרבות הצגה מלאה של היקף התקציבים, שלבי הפרויקט ולוחות הזמנים צפויים, מקובלת.

בתגובת עוזר השר דאז על טיוטת הדוח צוין כי נעשתה בקרה צמודה על תהליך הפיתוח, וכי כבר בתחילת התהליך הוא קבע שהמימון של מדינת ישראל יינתן אך ורק להוכחת החיסון בפאזה הראשונה ובפאזה השנייה.



בתגובת משהב"ר על טיוטת הדוח צוין כי משהב"ר "היה שותף פעיל בליווי פרויקט החיסון מההיבט הרגולטורי", אולם הוא "עורב בצורה משמעותית לאחר שנפלה ההחלטה על ביצוע הפרויקט המרכזי (חיסון על בסיס פלטפורמת VSV) ללא אפשרות להביע את דעתו באשר לפלטפורמה, הפיתוח, יכולת הייצור, לוחות הזמנים ושאר ההיבטים הרגולטורים הכרוכים בפרויקט מסוג זה". משהב"ר ציין כי "נחשף למידע מועט ושטחי אודות הפרויקטים השונים שפותחו במכון כנגד וירוס הקורונה", והוסיף כי "לא היה שותף בכתיבת הגאנטים השונים והרבים. גאנטים אלה הציגו לוחות זמנים לא סבירים לפיתוח החיסון ובין היתר לא לקחו בחשבון את המשאבים הרגולטורים הנדרשים לאישור חיסונים".

בתגובה נוספת של משהב"ר מדצמבר 2022 לטיטת דוח הביקורת (להלן - התייחסות משהב"ר מדצמבר 2022) ציין משהב"ר כי מדובר היה בפרויקט לאומי ומשהב"ר לא עורב מתחילתו של התהליך. ההחלטה להטיל את המשימה על המכון הביולוגי, ההחלטה לגבי הפלטפורמה ולוחות הזמנים שנקבעו נלקחו ללא שניתן למשהב"ר מידע מקדים ומספק. לאור זאת היכולת של משהב"ר לשנות ולהשפיע על הפרויקט הייתה מוגבלת מאוד.

הדחיפות שהייתה בתחילת המגפה אינה יכולה להוות נימוק להצגת תמונה חלקית של הנתונים, הצרכים והתהליכים לאורך חודשים רבים. מה גם שבמהלך התקופה עלו "נורות אזהרה" ביחידת תבונה, היחידה הממונה על בקרת המכון במטה עוזר השר, לגבי אי הכללתם של רכיבים משמעותיים בחישוב התקציב הנדרש וחוסר הניסיון של המכון בנושא. באי הצגת התמונה הכוללת היה כדי לפגוע בתהליך קבלת ההחלטות בנושא.

על מטה עוזר השר ועל המכון להקפיד כי בעת התנעת פרויקטים של פיתוח תוצג למקבלי ההחלטות תמונה מלאה ככל שניתן של העלות התקציבית, שלבי הפרויקט ולוחות הזמנים הצפויים, תוך מיצוי תהליכי הבקרה על ידי בעלי התפקידים האמונים על כך. נוסף על כך, יש לוודא כי ההערכות המוצגות למקבלי ההחלטות נעשות על בסיס עבודת מטה סדורה ומלאה ובמידת הצורך גם תוך הישענות על מומחי תוכן רלוונטיים.

מומלץ כי בפרויקטים לפיתוח חיסונים בעלי משמעות לאומית, דוגמת החיסון נגד נגיף הקורונה, ישולב משהב"ר מתחילת הפרויקט.

ניהול הפרויקט במכון

תהליך פיתוח תכשירים רפואיים וחיסונים במכון מוסדר במסמך הצעה ל"נוהל פיתוח תרופות וחיסונים" משנת 2004 (להלן - נוהל פיתוח התכשירים). נוהל פיתוח התכשירים מטפל בתהליכי פיתוח, התאמה והצטיידות בתכשירים רפואיים וחיסונים במכון. הנוהל קובע דרישות לגבי מסמכים ישימים בפרויקט; סמכות ואחריות של הגופים השונים; ועוד. נוהל איכות של המכון בדבר שלבים במחקר ופיתוח ותכן פרויקט (להלן - נוהל האיכות) מגדיר את מחזור החיים של פרויקטים במכון לפי שלבים; מפרט את סוגי הפעילויות בכל מצב; ואת המסמכים הנדרשים לצורך ניהול הפרויקט. נוהל זה עוסק בפרויקטים רב שנתיים ומגדיר את התהליך של קביעת תוכנית עבודה שנתית לפרויקט ובה קביעת היעדים; קביעת לוחות זמנים (גאנט); תקציב; קיומם של דיוני מעקב ובקרת שינויים בפרויקט.

בישיבת הנהלת המכון שהתקיימה ב-23.2.2023 הדגיש מנהל המכון כי "אין מדובר בת"ע [תוכנית עבודה] אלא בפרויקט 'קורונה'".



משרד מבקר המדינה בחן את ניהול הפרויקט והתאמתו לנוהל לפיתוח התכשירים ולנוהל האיכות והעלה כלהלן:

מסמכי יסוד

בנוהל פיתוח התכשירים הוגדר כי מסמכי היסוד של פרויקט יכללו מסמך המרכז את הצורך בתכשיר הרפואי ואפיונו; ניתוח אפשרויות באמצעים הקיימים בעולם; אומדנים לגבי עלויות פיתוח, רכש והצטיידות; משמעויות ארגוניות והמלצה לגבי הצטיידות או פיתוח עצמי.

בביקורת עלה כי מסמכי היסוד האמורים לא נכתבו, לא ביצאה לדרך בפרויקט וגם לא במהלך כל תקופת ניהולו במכון. בשל כך עלולים היו להיגרם פערי ידע אודות הפרויקט.

בנוהל האיכות נקבע כי מוביל תוכנית העבודה, בשיתוף ראש המחלקה הרלוונטי, צוותי המחקר ועוד, כותב ומגבש תוכנית עבודה לפרויקט.

ב-4.11.20 אישר מנהל המכון את תוכנית העבודה בדבר "פיתוח וייצור מענה רפואי לנגיף קורונה" לשנת 2021. במסמך זה נקבעו יעדי העבודה של המכון במסגרת הפרויקט לשנה זו. כאמור בסוף שנת 2020 היו כבר בשלבי פיתוח מתקדמים חיסונים חלופיים ובדצמבר 2020 החלה כבר מדינת ישראל לחסן את אזרחיה בחיסון מתוצרת חברת פיזר.

בביקורת עלה כי רק בחלוף 10 חודשים מתחילת הפרויקט, בנובמבר 2020, אישר המכון באופן סדור תוכנית עבודה לפרויקט הפיתוח והייצור של מענה רפואי לנגיף הקורונה החדש. עוד עלה כי במסגרת התוכנית שאושרה לא נבחנו המשמעויות של ההתקדמות בפיתוח חיסונים חלופיים בעולם והשפעה על פרויקט החיסון במכון.

ועדת פיתוח

בנוהל פיתוח התכשירים נקבע כי יש למנות ועדת פיתוח שתפקידה ללוות את הפיתוח של תכשירים רפואיים וחיסונים בכל שלביו ולוודא כי הוא מתנהל על פי משימת הפיתוח; לעקוב אחרי עמידת התכשיר הרפואי באפיון שנקבע; ולדון באירועים שונים החלים במהלך הפיתוח וגיבוש המלצות, כולל המלצות להפסקת הפיתוח ושינויים בו. בנוהל נקבע כי ועדת פיתוח תמונה על ידי עוזר השר ותדווח למנהל המכון ולעוזר השר לפחות אחת לשלושה חודשים על פעולותיה.

ב-6.4.20 הנחה עוזר השר את ראש אגף תובל דאו להקים "צוות ליווי ותמיכה לפרויקט". הצוות התכנס לראשונה ב-22.6.20 ולאחר מועד זה לא התכנס עוד.

יצוין כי ב-14.6.20 מינה מנהל המכון ועדה מדעית מייעצת להליך פיתוח החיסון והנוגדנים. מזכיר הוועדה מסר לצוות הביקורת ביולי 2022 כי הוועדה הוקמה לאחר ההחלטה על פלטפורמת החיסון ופיתוחו ובפועל עסקה בניסויים פרה-קליניים וקליניים.

ראש אגף תובל דאו מסר באפריל 2022 לצוות הביקורת כי "לא הגיוני שפרויקט כזה יעשה ללא בקרה. הקמנו קבוצה לבקרה על המכון... אבל המכון אמר שהוא לא מוכן לשתף פעולה... ולכן הקבוצה לא יכלה לפעול".



בתגובת משהב"ר על טיוטת הדוח צוין כי במסגרת דיוני סטטוס שהתקיימו אצל עוזר השר התכנס צוות "לפי הצורך ובהרכב מסוים"; וכי משרד הבריאות לא קיבל הודעה על פיזור צוות הליווי והתמיכה באופן רשמי.

בתגובת מטה עוזר השר והמכון על טיוטת הדוח צוין כי פרויקט פיתוח החיסון התבצע בליווי צמוד של ועדה מלווה פנימית של המכון. הוועדה הורכבה מראשי מחלקה ומדענים בכירים אשר פגשו אחת לשבוע לפחות.

בביקורת עלה כי צוות ליווי ותמיכה לפרויקט שאותו הנחה להקים עוזר השר התכנס פעם אחת בלבד, ב-22.6.20, לא זכה לשיתוף פעולה מהמכון ולא התכנס עוד. דיונים אחרים שהתקיימו מפברואר 2020 ועד למועד סיום הביקורת בנושא פיתוח החיסון, לא היו תחליף לוועדת פיתוח על פי הנדרש בנוהל פיתוח התכשירים. הפרויקט נוהל אפוא ללא ועדת פיתוח כמתחייב.

חוסר שיתוף הפעולה של המכון עם צוות ליווי הפרויקט ובעקבות כך פיזורו של הצוות פגעו בהליכי הבקרה על הפרויקט.

מיפוי סיכונים

בנוהל האיכות נקבעה הנחייה לתייעוד ומיפוי סיכונים אפשריים בפרויקט מחקר, וזאת על מנת למזער את אי-הוודאות בו. בהנחיה זאת נקבע כי "תכנון מבוסס סיכונים... עשוי להביא לזיהוי מוקדם של סיכון אשר יקטין באופן משמעותי את סיכויי הכישלון".

בביקורת עלה כי המכון לא ערך מיפוי סיכונים לפרויקט פיתוח החיסונים והנוגדנים, כמתחייב בנוהל האיכות.

אבני דרך

נוהל פיתוח התכשירים קובע כי עוזר השר יגדיר את השלבים המחייבים בתהליך פיתוח תרופה, יאשר את אבני הדרך בתהליך ואת המסמכים הנלווים להם.

כאמור, ב-10.2.20 קבע ראש אגף תובל דאז את גאנט הפרויקט. הגאנט כלל את השלבים העיקריים בפיתוח החיסון והנוגדנים כלהלן:

שלבי פיתוח החיסון: מחקר ופיתוח; גמלון⁴⁷ וייצור; ניסויים פרה-קליניים; ניסויים קליניים ואישור רגולטורי.

שלבי פיתוח הנוגדנים הטיפוליים: מחקר ופיתוח והפקת נוגדנים; בחינה בחיות; ייצור נוגדנים; ניסויים קליניים ואישור רגולטורי.

47 הגדלת הכמויות והציוד בפיתוח תהליך במעבר מהפקה מעבדתית לייצור תעשייתי, אתר המרשתת של מכון ויצמן למדע.



בביקורת עלה כי מטה עוזר השר לא קבע מהם המסמכים הנלווים לאישור אבני הדרך בפרייקט ומהם התנאים למעבר משלב לשלב. זאת שלא בהתאם לנוהל פיתוח התכשירים. במצב דברים זה הפרייקט התנהל לכל אורכו ללא תהליך בחינה סדור של עמידתו באבני הדרך שנקבעו.



פרייקט פיתוח החיסון והנוגדנים התקיים בלי שנכתבו לגביו מסמכי היסוד הנדרשים, בלי שליוותה אותו ועדת פיתוח, בלי שמופו הסיכונים לגביו ובלי שנקבעו בו התנאים לאישור אבני הדרך כתנאי להתקדמות בשלבי. משרד מבקר המדינה מעיר למטה עוזר השר ולמכון על התנהלות הפרייקט בלי שהתקיימו בו כל תהליכי הבקרה הנדרשים.

בתגובת עוזר השר דאז על טיטת הדוח צוין כי במטה עוזר השר התקיימו 54 דיונים בנושא, מהם לפחות 35 דיונים בראשותו; וכי ביצוע הבקרה שלו ריסן את התהליך וביקר את ההוצאות התקציביות של הפרייקט. עוזר השר דאז עמד על כך שתהליך הניהול והבקרה המרסנת תרם מאוד למניעת ליקויים משמעותיים.

בתגובת מטה עוזר השר והמכון על טיטת הדוח צוין כי תוכניות העבודה של המכון מוגשות לעוזר השר אחת לשנה, וכי עם הטלת המשימה לייצור חיסונים ונוגדנים יישום תוכנית העבודה לשנת 2020 הופסק. עוד צוין כי לקראת שנת 2021 כתב המכון תוכניות עבודה חדשות והגיש אותן לעוזר השר.

מטרתן של ההנחיות בנושא פרייקטים היא הפחתת הסיכונים בניהולם מתוך מטרה ששיגו את יעדיהם, ואין בדיונים בנושא הפרייקט בפורומים שונים כדי לייטרן. על מטה עוזר השר והמכון להקפיד על קיום ההנחיות בנושא ניהול פרייקטים.

תוצאות הפרייקט

החיסון

ביולי 2021, כאשר יותר מ-5 מיליון מתושבי מדינת ישראל חוסנו כנגד נגיף הקורונה החדש, חתם משהב"ט על מזכר הבנות עם החברה הממסחרת, לקראת חתימה על הסכם רישיון למסחור חיסון בריליון⁴⁸. על פי מזכר ההבנות, החברה הייתה אמורה להשלים את ביצוע הניסויים הקליניים מחוץ לישראל, לממן את הניסוי הקליני בפאזה 3 ולהיות בעלת הזכויות לייצור החיסון ושיווקו. על פי המזכר, מנות החיסון הנדרשות לניסוי הקליני בפאזה 2 היו אמורות להיות מיוצרות במכון ועל חשבוננו.

כאמור, למכון נופק אישור GMP בינואר 2021. עם זאת, ביולי באותה השנה קבע משהב"ר כי נמצאו ליקויים המעידים על אי התאמה של המכון לתנאי GMP לגבי ייצור חיסון הקורונה לפאזה

48 תהליך מסחור החיסון נעשה בהתאם להנחיית החשכ"ל.



3. לאור זאת נדרשה ביקורת GMP חוזרת. ביקורת זו לא התקיימה, ובמועד סיום הביקורת (יולי 2022) קו הייצור של התכשיר לא פעל (בעניין זה ראו להלן בפרק "ייצור החיסון במכון").

זאת ועוד, תוצאות ביניים של הניסויים הקליניים שנערכו בחיסון, נכון למרץ 2022, לימדו כי התגובה החיסונית של החיסון שפיתח המכון נמוכה מזו של חיסונים אחרים הניתנים בישראל (ראו להלן בפרק "ניסויים פרה-קליניים וקליניים").

במרץ 2022 מסרה החברה הממסחרת כי החליטה שלא להמשיך בפרויקט ברילייף. ראשת יחידת תבונה מסרה לצוות הביקורת באוגוסט 2022 כי עוזר השר הנחה על סגירת הפרויקט, וכי בפועל לא מתקיימת עוד במסגרתו פעילות.

בתגובת של החברה הממסחרת מספטמבר 2022 על טיטת דוח הביקורת נמסר כי החברה החליטה שלא להתקדם בפרויקט. החברה הממסחרת ציינה כי החיסון שפותח במכון אינו מסחרי, בין היתר משום שתוצאות הביניים של הניסויים הקליניים שנמסרו לה לא הצדיקו מסחור, ומשום שייצור החיסונים לצורך המשך הניסויים הקליניים התעכב, בעוד שבאותה עת חיסונים אחרים אושרו לשימוש או שהיו בשלבי אישור מתקדמים.

בתגובת מטה עוזר השר והמכון על טיטת הדוח צוין כי ההחלטה על סגירת הפרויקט התקבלה ב-20.7.22, וכי כל הגורמים הנוגעים בדבר עודכנו בעניין.

בתגובת משהב"ר על טיטת הדוח צוין כי מן הראוי ש"משהב"ר יעודכן במצב הפרויקט בצורה רשמית.

מומלץ כי מטה עוזר השר יעדכן את משהב"ר לגבי סגירת הפרויקט והסיבות לכך, וכן יעדכן בכך את הציבור. מומלץ כי משהב"ר יבחן את הסיבות לסגירת הפרויקט, כפי שיובאו לידיעתו על ידי מטה עוזר השר, ויערוך תהליך הפקת לקחים בנוגע לנושאים שהיו מצויים באחריותו במסגרת פיתוח החיסון, כדי לשפר את מוכנות מדינת ישראל למגפה בעתיד.

הנוגדנים

ב-5.5.20 כתב מנהל המכון לשהב"ר דאז ולעוזר השר כי במכון פותח נוגדן המנטרל את נגיף הקורונה החדש. וכי המכון עוסק ברישום פטנט בנושא. מנהל המכון הגדיר את הטיפול באמצעות הנוגדנים כ"State Of The Art".

במסמך בנושא פיתוח תכשיר הנוגדנים מאוקטובר 2021 שהעביר המכון הביולוגי למשרד מבקר המדינה צוין כי על מנת להביא את פיתוח הנוגדנים לכדי מוצר פרמצבטי, נעשה מאמץ לאיתור חברות המסוגלות לייצר את תכשיר הנוגדנים. במסגרת העבודה נבחנו 14 חברות לייצור נוגדנים ושתיים נמצאו מתאימות. עם אחת מהן התנהל משא ומתן שלא הגיע לכדי חתימת חוזה.

לאחר שהמשא ומתן לא הגיע לכדי חתימת חוזה, הנחה עוזר השר ב-17.11.20 על קיום עבודת מטה בנושא החלופות לרכש נוגדנים מחברות פרמצבטיות בעולם. בסיכום עבודת המטה שנערכה המליצה ראשת יחידת תבונה לרכוש נוגדנים טיפוליים מחברות בעולם, ולקבל בהמשך החלטה לגבי ייצור נוגדנים על ידי המכון, בהתבסס על הצורך שיוגדר על ידי משהב"ר והיכולת



העתידי לרכוש נוגדנים. ראשת היחידה ציינה כי משהב"ר "הצהיר שלא יוכל לתמוך בתהליך רגולציה של תכשיר מבוסס נוגדנים".

המכון הביולוגי מסר למשרד מבקר המדינה במסמך האמור מאוקטובר 2021 כי עקב העדר מימון, לוחות זמנים ארוכים וקשיי רגולציה פעילות הנוגדנים לא התקדמה; יצוין כי עלות פיתוח הנוגדנים הסתכמה בכ-3.5 מיליון ש"ח.



החלטת רה"ם ב-2.2.20 להטיל על המכון לפתח חיסון ונוגדנים כנגד נגיף הקורונה התקבלה על בסיס מצג חלקי של המכון, על בסיס הערכות של המכון לגבי שלבי הפרויקט, לוח הזמנים למימושו ועלותו שלא הביאו לידי ביטוי את המשמעויות המלאות של התהליך הנדרש לפיתוח וייצור של החיסון, ובלי שהמכון שיקף את מצבו של מתקן הייצור אצלו.

עם התקדמות הפרויקט חלו עדכונים ותוספות ללוח הזמנים ולתקציב הצפוי שלו: לוח הזמנים הצפוי התארך מכ-11 חודשים לכ-36 חודשים, והתוספות התקציביות הוצגו בחלקים ולא כתמונת מצב מלאה (עלייה מכ-63 מיליון ש"ח לכ-1.4 מיליארד ש"ח). כך נמנע שיקוף מלא של לוח הזמנים הצפוי וההשקעה הנדרשת לפרויקט.

הפרויקט נוהל שלא בהתאם לנהלים התקפים במכון, ללא קיומם של תהליכי הבקרה הנדרשים, בלי שנותחו הסיכונים לגביו ובלי שנקבעו אבני דרך איכותיות להתקדמות בין שלביו השונים. היעדרם של אלה עלול לסכן כל פרויקט, ובפרט פרויקט מורכב וייחודי זה.

בתגובת שהב"ט מנובמבר 2022 על טיוטת דוח הביקורת הוא ציין כי בראשית ימי המגפה הייתה תחושה שהמדינה נמצאת במצב חירום ובמלחמה מול איום שלא הכירה ולא חוותה בעבר. בנסיבות אלה הייתה נכונות לנקוט צעדים שבנסיבות רגילות היו נעשים לגביהם תהליכי ניתוח ועיבוד ממושכים, וייתכן שחלקם אף היו נפסלים. שהב"ט הוסיף שההחלטה לצאת לדרך לפיתוח חיסון ישראלי בעלויות מוגדרות כאשר בעולם לא היה קיים חיסון ולא הייתה כל ודאות שגם אם יפותח חיסון מדינת ישראל תוכל ליהנות ממנו - הייתה סבירה, למרות אי-הוודאות, החששות והקשיים הכרוכים ביציאה לפיתוח עצמאי. לדברי שהב"ט, העובדה שבמבט לאחור לא הבשיל הפיתוח הישראלי לכדי חיסון מלא של האוכלוסייה, אין בה כדי לערער על עצם ההחלטה לצאת לדרך עם פרץ המגפה.

בתגובת מנהל המכון מספטמבר 2022 על טיוטת דוח הביקורת הוא הצביע על תחושת החירום והבהילות בישראל ובעולם, ועל אי-הוודאות וחוסר הידע לגבי התנהגותו של הנגיף. מנהל המכון ציין כי הוא עמד במדויק בדרישות רה"ם דאז להכין הצעה מהירה, וכי רה"ם דאז הנחה "להסיר כל חסמים בירוקרטיים". מנהל המכון ציין כי המכון נערך למשבר פנדמיה במשך יותר משבע שנים ופעל לסייע למדינת ישראל תוך מיצוי יכולותיו.



מומלץ כי המל"ל, מטה עוזר השר והמכון יודאו כי תהליכי קבלת ההחלטות, גם אם הם מבוצעים בנסיבות מיוחדות וחריגות כפי שהיו בראשית שנת 2020 עם פרץ מגפת הקורונה, יישענו על מסד נתונים איתן ועד כמה שניתן בנסיבות אלו על עבודת מטה מתואמת וסדורה. על מטה עוזר השר והמכון להקפיד כי פרויקטים ינוהלו על פי עבודת מטה סדורה ובהתאם לנהלים כפי שמתחייב ממורכבות הפרויקט, אי-הוודאות הכרוכה בו ועלותו.

בתגובת מטה עוזר השר והמכון על טיוטת הדוח צוין כי המלצת משרד מבקר המדינה שתהליכי קבלת ההחלטות יישענו גם בנסיבות של שעת חירום על מסד נתונים איתן מקובלת.

מנגנון החיסון והתגובה החיסונית שלו

שיקולים בבחירת פלטפורמה לחיסון

במכתב מנהל המכון מ-2.2.20 צוין כי המכון צפוי לפתח חיסון באחת משתי הפלטפורמות - VSV או נגיף מומת (כחלופה), אולם ב-4.2.20, בהערכת מצב שהתקיימה אצל עוזר השר, סיכם עוזר השר על "בניית פלטפורמה מבוססת VSV".

בביקורת עלה כי ההחלטה על בחירת פלטפורמת VSV ב-4.2.20, התקבלה בתוך יומיים ממכתב מנהל המכון מ-2.2.20, מבלי שנערכה עבודת מטה מתכללת לבחינת היתכנות הפרויקט. זאת, על אף המשמעויות כבדות המשקל שיש להחלטה על פלטפורמת החיסון, על הצלחת פרויקט, פיתוחו וייצורו כמפורט להלן:

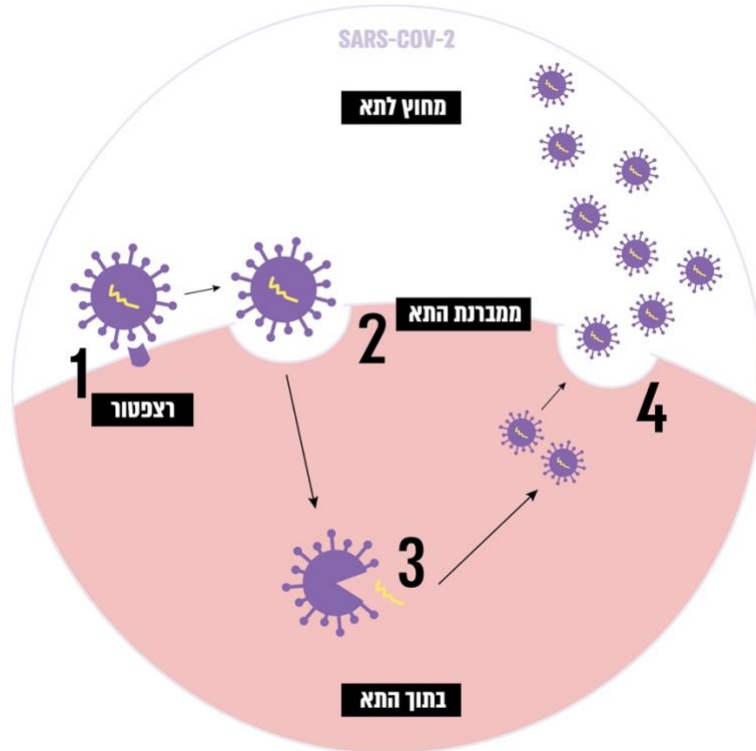
נגיף הקורונה החדש

נגיף הוא גורם מידבק בגודל תת-מיקרוסקופי המורכב מחלק פנימי הכולל חומר תורשתי (DNA או RNA) ומעטפת חלבונית. לכל נגיף מעטפת חלבונית הייחודית לו. נגיפים אינם יכולים להתרבות באופן עצמאי ולשם כך הם חייבים להשתמש במנגנונים של תאים מארחים ביצורים חיים - התא הפונדקאי - כדי להתרבות וליצור בהם העתקים של עצמם תוך ניצול המערכות של תאים אלו. קליטת הנגיף לתוך התא מותנית בהימצאות רצפטור⁴⁹ שקולט את הנגיף בגוף האדם.

49 רצפטור (קולטן) הוא חלבון המצוי על קרום התא ותפקידו לקבל את המידע שמגיע לתא.



תמונה 1: חדירת נגיף הקורונה לתא ושכפולו



מבוסס על איור 2 - מחזור החיים של SARS-CoV-2, מתוך: Front. Young Minds. 8:74. doi: 10.3389/frym.2020.00074-he, מה זה COVID-19? Alberca G, Fernandes I, Sato M and Alberca R (2021), פורסם ב-2020.00074-he, <https://kids.frontiersin.org/he/articles/10.3389/frym.2020.00074-he-b>.

נגיף הקורונה החדש הוא תת זן ממשפחת הקורונה. במשפחה זו כאלף סוגי נגיפים, מתוכם שבעה הפוגעים בבני אדם. שמה של המשפחה ניתן לה בשל צורת המעטפת החלבונית (Spike) שמקנה לנגיף את צורת הכתר⁵⁰. המעטפת החלבונית מאפשרת לנגיף להיקשר לרצפטור ולחדור באמצעותו לתא הפונדקאי בגוף האדם.

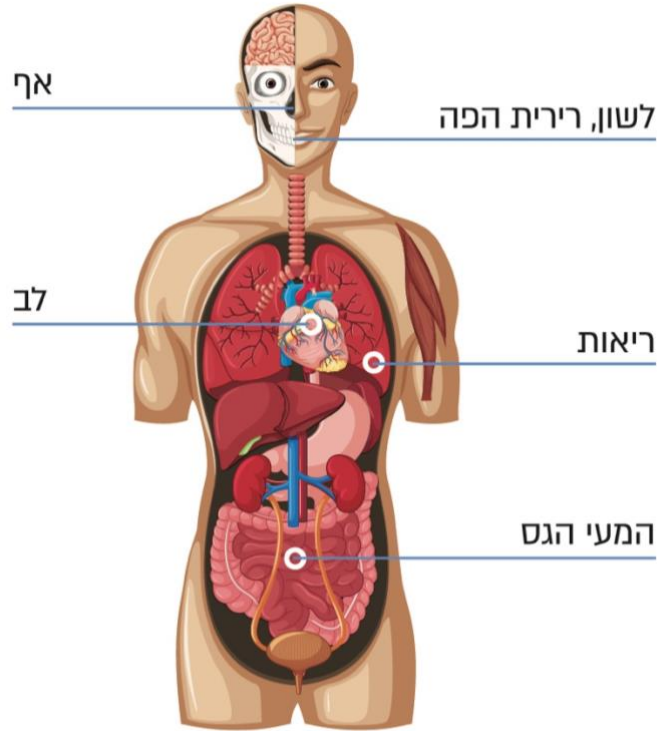
על פי הספרות המקצועית הידועה מראשית שנות האלפיים⁵¹, נגיפים ממשפחת הקורונה נקלטים בתאי גוף האדם לרוב באמצעות רצפטור ACE2, שנמצא בעיקר במערכת הנשימה, שבה מתבטא עיקר המחלה. להלן האיברים המרכזיים בגוף האדם שבהם נמצא רצפטור ACE2:

50 - Corona - בלטינית כתר.

51 בשנת 2002 התפרץ בסין נגיף SARS-COV-1 משפחת נגיפי הקורונה. המחלה נעלמה בשנת 2003. מתוך: Ace2 receptor expression and severe acute respiratory syndrome coronavirus infection depended on differentiation of human airway epithelia, journal of virology, dec. 2005.



תמונה 2: הריכוזים העיקריים של רצפטור ACE2 בגוף האדם



על פי נתונים שנאספו במהלך הביקורת, בעיבוד משרד מבקר המדינה.

פלטפורמת VSV - חיסון באמצעות נגיף חי מתרבה

כאמור, VSV הוא נגיף הגורם למחלה בקרב בעלי חיים אך לא בבני אדם. נגיף זה שימש את המעבדות הלאומיות, בקנדה⁵² לצורך פיתוח חיסון כנגד מחלת האבולה⁵³. בחיסון שפותח כנגד מחלת האבולה, הוחלפה המעטפת החלבונית של נגיף VSV באמצעות הנדסה גנטית במעטפת החלבונית של נגיף האבולה כך שנוצר נגיף מהונדס - נגיף שהוא תוצר של הנדסה גנטית - שאינו קיים בתצורה זו בטבע⁵⁴.

על מנת שמתן החיסון יעורר תגובה חיסונית בחיסון המבוסס על שיטת "וירוס חי מתרבה", הנגיף המהונדס צריך לחדור אל תא האדם שבמקום ההזרקה, להיכנס לתוכו ולהתרבות בו. החדירה לתא מתאפשרת כאמור באמצעות רצפטור ייעודי. בדרך זו, הנגיף המהונדס נכנס לתאים שבאזור ההזרקה, מתרבה בהם, יוצא מהם ומדביק תאים נוספים. המערכת החיסונית של המחוּסן

52 מעבדות המיקרוביולוגיה הלאומית - Canada's National Microbiology Laboratory.

53 מחלת נגיף האבולה היא מחלה זיהומית נגיפית נדירה, קטלנית בבני אדם, עם שיעורי תמותה של 70%-90%.

54 מאמר המכון הביולוגי: A single dose of recombinant VSV-ΔG-spike vaccine provides protection against SARS-CoV-2 challenge (להלן - מאמר המכון). 2020, Nature Communications.



לומדת, באמצעות הנגיף המהונדס, לזהות את הנגיף ומפתחת נגדו תגובה חיסונית בלי שהדבר יגרום למחלה. לחיסון כנגד נגיף האבולה היו רצפטורים מתאימים על גבי התאים באזור ההזרקה, שאיפשרו את חדירתו לתאים, ובכך התאפשר מנגנון ההתרבות של הנגיף המהונדס בגוף.

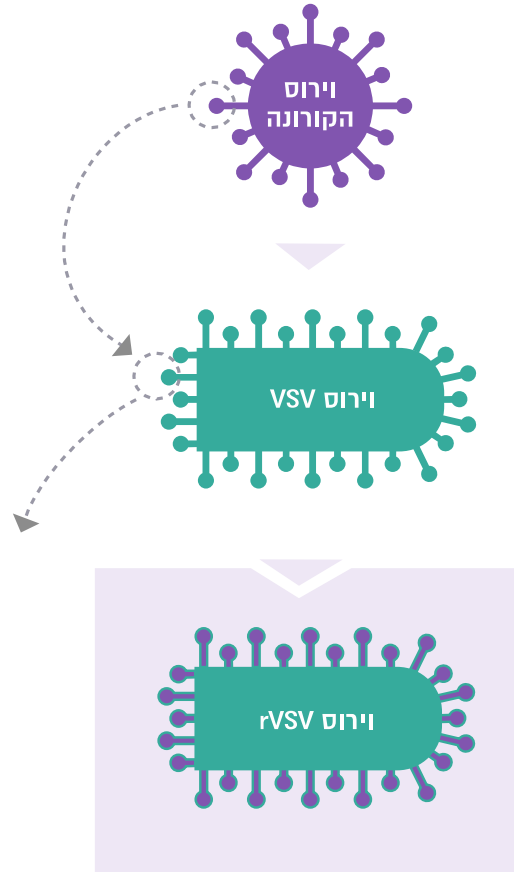
בשנת 2010 הועבר החיסון כנגד נגיף אבולה לבעלות חברת Merck Sharp & Dohme (להלן - חברת מרק), אחת מחברות התרופות הגדולות בעולם, לצורך פיתוח תהליכי ייצור ורישוי החיסון (שמו המסחרי של החיסון לנגיף האבולה הוא Ervebo; להלן - ארובו). שימוש ראשוני בחיסון, במסגרת שימוש חירום, נעשה בשנים 2014-2016 אז תועדה התפרצות אפידמית⁵⁵ של נגיף האבולה בגינאה שבאפריקה, ובמסגרתו חוסנו כ-300,000 איש. כעשור מתחילת פיתוח תהליך הייצור ועד לשנת 2016 הושקעו בפיתוחו כ-130 מיליון דולר (במחירי 2016)⁵⁶. רישיון לחיסון ארובו ניתן בשנת 2019⁵⁷.

חיסון ארובו, המתבסס כאמור על נגיף חי מתרבה שימש כמודל לפיתוח חיסון ברילייף. בחיסון ברילייף הוחלפה מעטפת החלבון של וירוס VSV במעטפת ה-Spike של נגיף הקורונה החדש⁵⁸ כך שנוצר נגיף מהונדס (להלן - rVSV)⁵⁹. להלן תיאור סכמטי של תהליך הרכבת נגיף rVSV:

55	התפשטות מהירה של מחלה, בזמן ובמקום מסויים, בקרב אוכלוסייה.
56	From discovery to delivery: public sector development of the rVSV-ZEBOV Ebola vaccine ; סכום זה אינו כולל גרנטים נוספים.
57	אישור על ידי הרגולטור בארצות הברית (U.S. FOOD & DRUG) ועל ידי הרשות האירופאית (European Medicines Agency (EMA))
58	בשמו המדעי: rVSV-SARS-CoV-2-S.
59	מאמר המכון.



תמונה 3: הרכבת נגיף rVSV



על פי נתונים שנאספו במהלך הביקורת, בעיבוד משרד מבקר המדינה.

הנגיף rVSV, מוזרק לשריר הכתף ואמור להיקלט בתאי הגוף שבמקום ההזרקה, להתרבות בהם, ומהם לצאת לזרם הדם ולהדביק תאים אחרים וחוזר חלילה. מערכת החיסון אמורה לזהות את הנגיפים הללו כפולשים, כאילו הגוף נדבק בנגיף הקורונה החדש, ולייצר כנגדם נוגדנים המגיבים לנוכחות הנגיף⁶⁰.

ניסויים פרה-קליניים וקליניים

בדיקת בטיחות החיסון והתגובה החיסונית שלו בניסויים פרה-קליניים מהווה כאמור תנאי מקדים לאישור ניסויים קליניים. במהלך תהליך הפיתוח, בחודשים אוגוסט-ספטמבר 2020, ביצע המכון ניסויים פרה-קליניים באוגרים, בחזירים, בארנבות ובעכברים; ולאחריהם, החל מחודש דצמבר

60 מאמר המכון לעיל.



2020 החל בביצוע ניסויים קליניים בבני אדם. מכוח תקנות בריאות העם (ניסויים רפואיים בבני אדם), התשמ"א-1980 ונוהל הוועדה הארצית לניסויים קליניים רב מרכזיים הקים משהב"ר ביוני 2020 ועדה מייצעת לניסויים הקליניים (להלן - הוועדה המייצעת)⁶¹.

ב-12.10.20 אישר משהב"ר את הניסוי הקליני בפאזה 1; ב-14.12.20 אישר המשרד להמשיך בניסוי לפאזה 2.

מנהל המכון הנוכחי מסר לצוות הביקורת באוגוסט 2022 כי בעת אישור הניסוי הקליני בפאזה 1 (אוקטובר 2020) אושרו בעולם רק 11 חיסונים לניסוי בפאזה 3, 18 חיסונים לניסוי בפאזה 2 ו-39 חיסונים לניסוי בפאזה 1. המנהל הדגיש כי "היכולת של המכון להגיע לניסוי קליני, 10 חודשים מרגע היציאה לדרך, הינה הישג בסדר גודל לאומי ועולמי".

הניסוי הקליני אושר בתחילה על ידי משהב"ר כמפורט להלן:

1. מתן יחיד של מינון 10^5 (100,000 נגיפים למנת חיסון. במסמכים כונתה מנה זו 10^5).
2. שני מתנים (המנה הראשונה מכונה Prime; המנה השנייה מכונה מנת דחף - Boost) במינון 10^5 .
3. מתן יחיד של מינון 2×10^6 (2 מיליון נגיפים למנת חיסון. במסמכים כונתה מנה זו 10^6).
4. מתן יחיד של מינון 2×10^7 (20 מיליון נגיפים למנת חיסון. במסמכים כונתה מנה זו 10^7).

מאחר שתוצאות הניסוי העלו שלא התקבלה תגובה חיסונית מספקת, ביקש המכון בינואר 2021 לשנות את מתאר הניסוי: לבטל את מנות חיסון 10^5 ; ולהוסיף מתן מנת Boost למינון 10^6 ו- 10^7 ; וכן להוסיף לניסוי מתן מנת חיסון נוספת במינון 7.7×10^7 (7,700,000 נגיפים למנת חיסון. במסמכים כונתה 10^8). בקשות המכון אושרו על ידי משהב"ר בפברואר 2021.

באפריל 2021 ביקש המכון להרחיב את הניסוי בחיסון, ולשנות את שיטת הזרקתו לגוף המחוסן לשיטת מתן תוך עורית (הזרקה לעור במקום מתן החיסון לשריר הזרוע). זאת על מנת לנסות ולהגביר את התגובה החיסונית. ב-26.6.21 דנה הוועדה המייצעת בבקשת המכון להוספת ניסוי קליני בשיטת מתן תוך עורית. הוועדה תמכה בהוספה אולם דרשה לקבל מסמכים והשלמות לפני ביצועה.

כאמור, ביולי 2021 חתם משהב"ט על הסכם הבנות עם החברה הממסחרת למסחור החיסון, ובמסגרתו הייתה החברה אמורה לבצע את הניסויים הקליניים בחיסון מחוץ לישראל. ב-12.9.21 התקיים דיון בראשות ראשת יחידת תבונה, ובו צוין כי נושא ביצוע ניסוי במתן תוך עורי יוצג לחברה, כדי שתשקול לקדם את ביצועו. בתגובת מטה עוזר השר והמכון על טיוטת הדוח הודגש כי משהב"ר אישר קיומו של ניסוי זה בדצמבר 2021. עם זאת כאמור, החברה הממסחרת החליטה שלא להמשיך בפרויקט החיסון, וניסוי קליני נוסף לא התקיים⁶².

61 כאמור, ב-14.6.20 מינה מנהל המכון ועדה מדעית מייצעת להליך פיתוח החיסון והנוגדנים שעסקה בניסויים פרה-קליניים וקליניים.

62 במהלך המשא ומתן עם החברה הממסחרת היא ציינה כי היא מעוניינת לקיים ניסוי קליני חוזר בפאזה 2 בגיאורגיה.



משרד מבקר המדינה בחן את תהליך ביצוע הניסויים הפרה-קליניים והקליניים והעלה כלהלן:

בירור המנגנון המחסן טרם אישור הניסוי הקליני

כאמור, קליטת נגיפים ממשפחת הקורונה בתאי גוף האדם מתבססת בעיקרה על קיומו של רצפטור ACE2.

במכון היה ידוע על החשיבות של נוכחות רצפטור ACE2 בכל הנוגע ליעילות החיסון: מהמסמך המסכם עולה כי ב-9.2.20 ציין מנהל המכון הנוכחי כי נגיף הקורונה החדש חודר לתאים באמצעות ACE2, וכי למכון נדרשת חיית מודל המבטאת את הרצפטור לצורך הניסוי הפרה-קליני.

בפועל, מקום ההזרקה המיועד לחיסון שפיתח המכון הוא שריר הזרוע, בו נוכחות הרצפטור ACE2 נמוכה מאוד. במהלך תהליך אישור הניסויים הקליניים העלו גורמי משהב"ר את סוגיית קיומו של רצפטור ACE2 במקום ההזרקה (שריר הזרוע), את סוגיית היתכנות המנגנון המחסן ואת ההשלכות הצפויות על יעילות החיסון, כמפורט להלן:

ב-2.7.20 כתבה מנהלת המכון לביקורת ותקינה של חומרי רפואה במשהב"ר (להלן - מנהלת מכון התקינה) למכון כי בדיווחי המכון חסר מידע לגבי יכולת הקישור של הנגיף המהונדס (rVSV) לרצפטור המתאים.

ב-27.7.20 נערך דיון במשהב"ר ובו נדון נושא היקשרות נגיף rVSV לרצפטור ACE2. בדיון צוין כי "לא הוצגה יכולת הקישור [של rVSV] לרצפטור ACE2".

ב-11.8.20 העבירו חברי הוועדה המייעצת שאלות למכון ובמסגרתן נשאל המכון "האם יש עדות שנגיף החיסון יהיה אכן רפליקטיבי^[63] בעקבות ההזרקה המקומית לבני אדם? האם הוא צפוי להדביק/מדביק תאי שריר, תאים אחרים ברקמה המוזרקת או ברקמות אחרות לרבות תאים בריאה?".

ב-13.8.20 השיב המכון הביולוגי כי התגובה של הנגיף בגוף תלויה בהימצאות רצפטור ACE2. ברקמה המוזרקת (שריר הזרוע) מצפים למצוא כמות נמוכה של הרצפטור וכי הנושא ייבדק בניסויים בעכברים.

ב-2.9.20 נערך סיכום ביקורת של משהב"ר במתקן ייצור החיסון. בדיון שנערך צוין בנושא מנגנון החיסון כי בשריר הזרוע אין כמעט רצפטור ACE2. לאור זאת הרפליקציה בשריר נמוכה מאוד.

בביקורת עלה כי אף שסוגיית הנוכחות הנמוכה מאוד של הרצפטור ACE2 במקום ההזרקה של החיסון והשפעתו על היתכנות המנגנון הייתה ידועה מאז תחילת הפרויקט, היא לא זכתה למענה; וכי משהב"ר אישר למכון להתחיל בשלב הניסוי הקליני בלי שהסוגיה הובהרה. המכון החל אפוא בניסויים בבני אדם ללא הוכחת המנגנון המחסן, וכך גדל הסיכון שבניסויים הקליניים יימצא שהחיסון אינו יעיל.



בתגובת משהב"ר על טיטות הדוח צוין כי אין חובה להוכיח את מנגנון הפעולה של תכשיר רפואי לפני תחילת הניסויים הקליניים. משהב"ר הוסיף כי הניסוי הקליני אושר בין היתר על בסיס ניסויי היתכנות, ובהם תוצאות אימונוגניות וניסויים בבעלי חיים.

בתגובת מטה עוזר השר והמכון על טיטות הדוח צוין כי אישור לקיומו של ניסוי קליני אינו מחייב הוכחת "מנגנון מחסן", ומשום כך קביעת מבקר המדינה כי בהיעדר הוכחה כאמור גדל הסיכון לכך שבניסויים הקליניים יימצא כי החיסון אינו יעיל שגויה.

משרד מבקר המדינה מציין כי אף שאין חובה להוכיח את קיומו מנגנון מחסן כתנאי לביצוע ניסוי קליני - מודעות המכון ומשהב"ר עוד בשלבי הפיתוח הראשוניים לסוגיית הנוכחות הנמוכה של הרצפטור ACE2 במקום ההזרקה הייתה צריכה להיות תמרוך אזהרה בכל הנוגע לפוטנציאל היעילות של החיסון.

ביצוע הניסויים הפרה-קליניים

כאמור, המכון ביצע ניסויים פרה-קליניים במספר מודלי חיה. משרד מבקר המדינה בחן את פעולות המכון בעת ביצוע הניסויים הפרה-קליניים והעלה כלהלן:

בדיון הצוות המלווה לפרויקט החיסון, שנערך ב-22.6.20, ציינה מנהלת מכון התקינה כי "יש חוסר ממשי במידע אודות פיתוחי המכון והתקדמותם", כי קיים פער בהעברת המידע בצורה המקובלת, וכי הדבר מונע התקדמות בנושא הרגולציה.

רמ"ד רפואה ביחידת תבונה בחנה את תוצאות הניסוי במודל אוגרים ב-9.8.20 וציינה כי:

1. הניסוי נערך במדגם קטן וללא בדיקת מובהקות סטטיסטית.
2. קיימת שונות גדולה בין התוצאות.
3. הניסוי לא עמד בסטנדרטים המקובלים.

ראש המדור ציינה כי "לא ברור איך על בסיס דוח זה אפשר להצהיר כי יש בידנו חיסון לכל אוכלוסיית מדינת ישראל".

הרמ"ד בחנה את תוצאות הניסוי במודל חזירים ב-11.8.20 וציינה כי:

1. הניסוי נערך במדגם קטן מאוד של חיות.
2. מהתוצאות שהתקבלו לא ניתן היה להסיק על קיומו של קשר בין המינון שניתן ובין התגובה החיסונית.
3. המינונים שנבחנו במודל זה לא תאמו באופן מלא את המינונים שנבחנו במודל אוגרים.
4. מסיבה לא ברורה לא הוצג ניתוח סטטיסטי של תוצאות עלייה במשקל של החיות.

הוועדה המייעצת הדגישה בישיבתה שנערכה ב-19.8.20 כי המסמכים שהוגשו אליה עד אותה עת לא היו ערוכים בהתאם לסטנדרט המקובל, הן בשל לוחות זמנים קצרים והן בשל חוסר



ניסיון קודם של המכון בהגשת מסמכים כאלה. עוד צוין כי תוצאות הניסויים הפרה קליניים בחזירים הוצגו באופן לקוי וכי מודל החיה אינו מתאים לבחינת התגובה החיסונית של החיסון מאחר שאין לחזירים רצפטור ACE2.

ב-27.8.20 העביר משהב"ר למכון פירוט של הערותיו לגבי הניסויים הפרה-קליניים שביצע המכון כלהלן:

1. הניסוי במודל חזירים נערך במדגם קטן מאוד ולא ברורה המשמעות הסטטיסטית של התוצאות.
2. בניסוי במודל אוגרים המדגם היה קטן ואופן הצגת התוצאות מקשה על המעקב.
3. המכון מסר למשהב"ר את מסמכי הניסויים באופן חלקי ולא שלם.

בביקורת עלה כי על פי התייחסות גורמי מטה עוזר השר ומשהב"ר תפקוד המכון בעת ביצוע הניסויים הפרה-קליניים לקה בחסר: דוחות שהוגשו לא היו מלאים; חסרו ניתוחים סטטיסטיים של התוצאות; וחיית מודל שנבחרה (חזיר) לא התאימה לבחינת החיסון. היה בכך כדי לפגוע בהליך פיתוח החיסון.

בתגובת מטה עוזר השר והמכון על טיוטת הדוח צוין כי המכון השיב על כל שאלות משהב"ר, עד ש"נחה דעת הרגולטור" והוא אישר את תחילת ביצוע הניסויים בבני אדם וכי התנהלות שכזו מקובלת והיא חלק מהליך תקין.

בתגובת משהב"ר על טיוטת הדוח צוין כי משהב"ר בדק את תוצאות הניסויים הפרה-קליניים, מסר הערות רבות למכון הביולוגי ובחן את המידע שמסר המכון בנושא האיכות. משהב"ר הוסיף כי העברת המידע מהמכון הביולוגי בתחום הניסויים הפרה-קליניים ובתחום האיכות הייתה לא מאורגנת וחלקית. לדברי משהב"ר, מענה המכון על שאלות שמשהב"ר העביר אליו לקה בחסר, והנתונים שנמסרו היו מועטים.

קביעת המינונים בניסויים הקליניים

החוקר הממונה על הניסויים הקליניים במכון מסר לצוות הביקורת באפריל 2022 כי הניסוי הקליני תוכנן במכון כך שיכלול ארבע קבוצות מינון:

1. מינון 10^6 במתאר של מתן יחיד;
2. שני מתנים של מינון 10^6 (Boost ו-Prime);
3. מינון 10^7 במתן יחיד;
4. מינון 10^8 במתן יחיד.

עוד נמסר כי מינונים אלו נקבעו בהסתמך על המינונים שנבחנו על ידי חברת מרק במהלך הניסויים לחיסון הארובו, שהמינון המאושר שלו נקבע על $7.2 \cdot 10^7$.



בפועל, בניסויים הקליניים שהחלו באוקטובר 2020 ניתנו כאמור המינונים הבאים:

1. מתן יחיד של מינון 10^5 ;
2. שני מתנים של מינון 10^5 ;
3. מתן יחיד של מינון $2 \cdot 10^6$;
4. מתן יחיד של מינון $2 \cdot 10^7$.

בישיבת הוועדה המייעצת מ-30.9.20 צוין כי חברי הוועדה ביקשו להבין את הסיבה לסטייה מהמינון שניתן בחיסון הארובו.

בדיון הוועדה המייעצת מ-5.10.20 העירו חברי הוועדה כי אינם מבינים את רציונל המינונים המוצעים בניסוי לפאזה 1 ולפאזה 2. בדיון הוועדה המייעצת מ-12.10.20 צוין כי קיימת אי הסכמה בין המכון לבין הוועדה בסוגיית המינונים אולם היא אינה מהווה לדעת הוועדה עילה לא לאשר את הניסוי.

ב-6.10.20 כתב החוקר הממונה על הניסויים הקליניים למשהב"ר נייר עמדה בנושא המינון לניסוי הקליני בו צוין כי בשל העובדה שהחיסון שפותח במכון פועל כנגד נגיף שונה מזה שכנגדו פועל הארובו, וכי הם נקשרים לגוף באמצעות רצפטור שונה, אין חובה להשתמש באותו המינון.

יחד עם זאת, צוין כי החוקר הממונה על הניסויים הקליניים במכון מסר לצוות הביקורת כי לאחר תכנון הניסוי שכלל את המינונים שתוכננו למחקר הקליני לא ניתן היה לייצר חיסון במינון 10^8 בלוח הזמנים הנדרש לתחילת הניסוי. לכן, "היה צורך לתכנן את הניסוי... בהתאם ליכולת הייצור, כלומר לרדת בסדר גודל של המינונים". בעקבות זאת שונו המינונים בניסוי הפרה-קליני ובעקבותיו בניסוי הקליני למינונים שניתנו בפועל.

בדיון הוועדה מ-28.6.21 צוין כי "לא ברור כיצד המכון הביולוגי בחר את המינונים לניסוי הקליני. בעבר המכון הביולוגי לא העריך נכונה את המינונים הדרושים... זאת בניגוד להמלצת הוועדה".

המינון הניתן בניסוי קליני אמור להיקבע על פי אמות מידה מדעיות. זאת על מנת להגדיל את הסיכוי להצלחתו. המכון החל בביצוע הניסויים הקליניים במינונים נמוכים מהמינון של חיסון הארובו, ששימש כמודל לחיסון שפיתח המכון, ושלא כפי שתוכנן במקור. מהביקורת עולה כי הסיבה לשינוי ולירידה במינונים נבעה מאילוצים טכניים שמקורם בקשיים בתהליך הייצור במכון.

בתגובת משהב"ר על טיוטת הדוח צוין כי לא היה ידוע לו על קשיים טכניים שהביאו לבחירת המינונים בשלב הניסויים הפרה-קליניים, וכי הקשיים הטכניים לגבי ייצור מנות החיסון במינון 10^8 הובאו לידיעתו רק לאחר ההחלטה להוסיף מינון זה לניסוי הקליני⁶⁴.

64 אמור, הבקשה להוספת מינון זה הוגשה למשהב"ר בינואר 2021.



עריכת ניסוי קליני מצריכה כאמור משאבים רבים. ביצוע הניסוי הקליני במינן נמוך מהמתוכנן העלה את הסיכון שמנות החיסון במינונים הנמוכים לא יניבו תוצאות חיסוניות מספקות (ראו להלן בהמשך פרק זה); וכפועל יוצא מכך הדבר אף עלול להוביל להתארכות הניסוי ולהשקעת כספים מיותרת.

תוצאות הניסויים הקליניים

המנגנון המחסן

ב-18.2.21 דנה הוועדה המייעצת בנושא החיסון. בדיון צוין כי במהלך פאזה 1 נצפתה תגובה חיסונית "מינורית אך מובהקת" במתן מנת חיסון 10^7 . בדיון הוועדה מ-13.4.21 צוין כי חברי הוועדה לא רואים הבדל משמעותי בין מינן 10^7 לבין מינן 10^8 לאור הפער הקטן יחסית בכמות הנגיפים בהן.

ב-25.4.21 נערך דיון סטטוס בנושא החיסונים בראשות עוזר השר. עוזר השר הבהיר בדיון כי מתוצאות הפאזה הראשונה והפאזה השנייה מסתמן כי לא מתפתחת תגובה חיסונית במינונים הנמוכים "אך קיימת אופטימיות זהירה לגבי תוצאות המינן 10^7 " (ההדגשה במקור). עוזר השר ציין כי מרבית ההשקעה הכספית בניסוי כבר בוצעה והנחה להמשיך בביצוע הניסוי הקליני במינן 10^8 .

כאמור, במסגרת הדיון הציג המכון כי הוא מעוניין להרחיב את הניסוי בחיסון לשיטת מתן תוך עורית במקום מתן החיסון לשריר הזרוע על מנת לנסות ולהגביר את התגובה החיסונית. זאת משום שבעור קיים ריכוז גבוה יותר של הרצפטור ACE2 מאשר בשריר הזרוע.

ב-19.5.21 התקיים דיון בנושא ההיערכות לפאזה 3 בניסוי הקליני. בדיון ציינו נציגי משהב"ר כי קיים חוסר הלימה בין הנתונים לבין בקשת המכון לאישור ניסוי קליני במתן תוך עורי; וכי בעבר הציג המכון כי הנגיף המהונדס אינו משתכפל כמעט וכי מנגנון החיסון הינו אנטיגני.

ב-31.5.21 כתב החוקר שריכו את הטיפול בניסויים הקליניים במכון למשהב"ר כי הנחת העבודה של המכון על בסיס הנתונים הפרה-קליניים שנאספו הייתה כי תיתכן פעולה חיסונית משולבת של חיסון אנטיגני בצוותא עם שכפול הנגיף המהונדס באזור הזרקה (וירוס חי מתרבה). עם זאת, ככל שהצטברו נתוני המחקר הקליני "ניתן להסיק כי מנגנון הפעולה העיקרי באדם הינו בעיקרו עומס אנטיגני... הנחה זו התחזקה ככול שהתפרסמו עבודות בעולם המצביעות על ביטוי נמוך [של] ACE2 בשריר".

ב-7.7.21 העבירה הוועדה המייעצת למכון מסמך הערות לגבי הבקשה בו צוין כי הנתונים שהעביר המכון אינם תומכים לכאורה ביכולת הנגיף המהונדס להשתכפל ולהתרבות.



בביקורת עלה כי במהלך הניסויים הקליניים מסר המכון ל"משהב"ר כי מסתמן שהמנגנון המחסן של החיסון אינו וירוס חי מתרבה כי אם חיסון אנטיגני (חיסון חלבוני). כלומר, במצב דברים זה היה ניתן לתכנן חיסון המבוסס על פלטפורמה חלבונית שהיא שיטה שכיחה לייצור חיסונים, ולא על פלטפורמת VSV שהיא מורכבת יותר ולא שכיחה, ולמכון לא היה ניסיון מוקדם בה.

בתגובת משהב"ר על טיטוט הדוח צוין כי גם פלטפורמות אחרות ומוכרות אינן מבטיחות בהכרח חיסון יעיל וייצור מהיר וללא בעיות.

בביקורת עלה כי המידע לגבי הצורך בקיומו של רצפטור ACE2 באזור ההזרקה כאמצעי חיוני להיתכנות המנגנון המחסן היה ידוע עוד מראשית שנות האלפיים. ואולם כאמור, לא נמצא כי המכון בחן זאת בשלב בחירת הפלטפורמה ואף לא בעת עריכת הניסויים הפרה-קליניים. כך ביצע המכון ניסוי קליני בבני אדם בלי שהייתה בידו הוכחה למנגנון המחסן של החיסון. היה ראוי שהמכון הביולוגי, הגוף שזים את פיתוח החיסון, יבחן סוגיות אלו וימצה אותן בתחילת הפיתוח.

התגובה החיסונית של החיסון

לבקשת צוות הביקורת מסר המכון למשרד מבקר המדינה נתונים לגבי תוצאות הניסויים הקליניים, נכון למרץ 2022. התוצאות כוללות נתונים בנוגע לכמות הנסיינים שלגביהם נמצאה תגובה חיסונית, ונתונים לגבי התגובה החיסונית שלו⁶⁵. המכון מדד את פוטנציאל היעילות כמפורט להלן:

1. חישוב שיעור הנסיינים שלגביהם נצפה "היפוך סרולוגי": היפוך סרולוגי הוא מצב בו כמות הנוגדנים שנמדדת אצל נסיין לאחר קבלת החיסון גבוהה פי 4 או יותר מזו שהייתה לו לפני מתן החיסון.
2. חישוב שיעור הנסיינים שלגביהם נצפו נוגדנים מנטרלים⁶⁶.
3. מדידת כמות הנוגדנים המנטרלים⁶⁷ הממוצעת של הנסיינים לאחר קבלת החיסון (להלן - כמות נוגדנים מנטרלים). חישוב זה נעשה רק לגבי נסיינים בהם נצפו נוגדנים מנטרלים.
4. חישוב היחס שבין כמות הנוגדנים המנטרלים הממוצע לנסיינים לבין כמות הנוגדנים המנטרלים הממוצע למחלימים מקורונה (להלן - יחס כמות נוגדנים מנטרלים).

65 Potential Efficacy.

66 נוגדנים מנטרלים מונעים את חדירת הנגיף לתא.

67 כמות הנוגדנים המנטרלים (מכונה בשפה המקצועית כ"כיל) מהווה מדד מקובל לבדיקת יצירת תגובה חיסונית בכלל ובחיסוני הקורונה בפרט. ידוע כי קיים מתאם בין כמות הנוגדנים המנטרלים לבין יעילות החיסון.



5. השוואת יחס כמות נוגדנים מנטרלים בין חיסונים שונים מהווה אינדיקטור לפוטנציאל היעילות של החיסון⁶⁸.

להלן תוצאות הביניים של הניסוי כפי שנמסרו והשוואתן לחיסונים הניתנים בישראל:

לוח 3: תוצאות הניסויים הקליניים - מרץ 2022

מנת החיסון	שיעור הנסיינים שלגביהם נצפה היפוך סרולוגי	שיעור הנסיינים שלגביהם נצפו נוגדנים מנטרלים	כמות נוגדנים מנטרלים - נסיינים	כמות נוגדנים מנטרלים מחלימים	יחס כמות נוגדנים מנטרלים - בריליף	יחס כמות נוגדנים מנטרלים - חברה א'	יחס כמות נוגדנים מנטרלים מנטרלים - חברה ב'	יחס כמות נוגדנים מנטרלים - חברה ג'
עמודה	A	B	C	D	E	F	G	H
פעולה	C/D							
10 ⁶	17.9%	13.7%	27.7	68	0.41	3.8	3.4	1
10 ⁷	77.1%	38.7%	38.1	68	0.56	3.8	3.4	1
10 ⁸	94.6%	59.5%	46.1	68	0.68	3.8	3.4	1

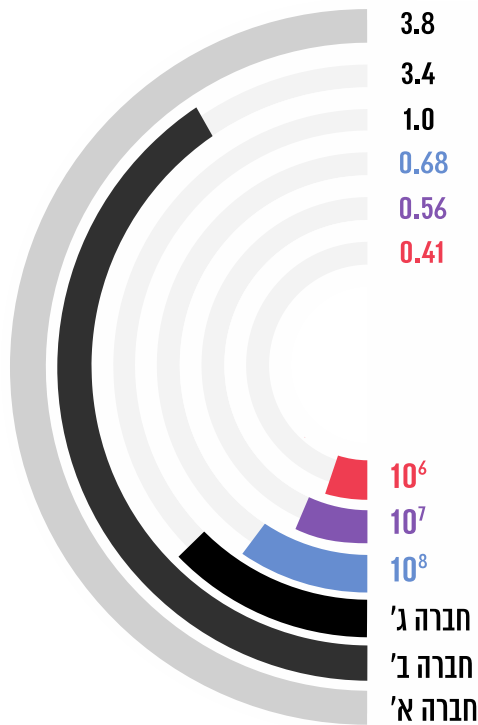
על פי המכון הביולוגי, בעיבוד משרד מבקר המדינה.

להלן תרשים המציג השוואה בין יחסי כמות הנוגדנים המנטרלים של מינוני חיסון שניתנו בניסוי הקליני לבין יחס כמות הנוגדנים המנטרלים של החיסונים הניתנים בישראל:

68 בשיחה של צוות הביקורת עם ראש שטח ביולוגיה מ-3.8.22 הבהיר ראש השטח כי המכון ערך השוואה בדרך זו. בשל העובדה שהמכון אינו חשוף לכלל נתוני המחקר של החיסונים האחרים הקיימים בעולם, ההשוואה מבוססת על מספר הנחות שאחת מהן היא ההנחה שחישוב יחס כמיל נוגדנים מנטרלים מחושב רק לגבי נסיינים שלגביהם נמצאו נוגדנים מנטרלים.



תרשים 8: השוואת יחס כמות הנוגדנים המנטרלים



על פי המכון הביולוגי, בעיבוד משרד מבקר המדינה.

בתגובת משהב"ר על טיוטת הדוח צוין כי היעילות של חיסון חדש נמדדת בעיקר בהיבט של מניעת מחלה. משהב"ר הוסיף כי הסקת מסקנות לגבי יעילות החיסון דורשת בחינה עמוקה של נתונים אשר מתקבלים לאחר ביצוע ניסויים ייעודיים. ניסויים אלה לא בוצעו במסגרת הפרויקט, ולכן אין אפשרות להסיק מסקנות חד-משמעיות לגבי יעילות החיסון. עוד צוין משהב"ר כי נתוני האימונוגניות היו אינדיקציה לכך שהחיסון לא יהיה יעיל מאוד, אך הדבר היה בגדר אינדיקציה.

מהביקורת עולה כי תוצאות הביניים של הניסוי הקליני ממרץ 2022 מצביעות על כך שבכ-59.5% מהנסיינים שניתן להם חיסון במינון 10^8 נצפו נוגדנים מנטרלים; וכי תגובתו החיסונית של חיסון ברילייף בריכוז 10^8 , המינון הגבוה ביותר שניתן במסגרת הניסוי הקליני, על פי דרך המדידה של המכון, נמוכה באופן משמעותי מהתגובה החיסונית של החיסונים האחרים הניתנים בישראל: יחס כמות הנוגדנים המנטרלים שלו הוא כחמישית מיחס כמות הנוגדנים המנטרלים של חיסוני חברה א' וחברה ב' וכשני שלישים מיחס כמות הנוגדנים המנטרלים של חיסון חברה ג'.



הניסוי הקליני שביצעה חברת מרק

כאמור, חברת מרק פיתחה וייצרה חיסון המבוסס על VSV כנגד וירוס האבולה. ביום 26.5.20 הודיעה החברה על ביצוע ניסויים קליניים בחיסון כנגד נגיף הקורונה החדש, המבוסס על אותה הפלטפורמה. חברת מרק ערכה את הניסוי בארבעה מינונים שונים, שהגבוה שבהם הוא $5.55 \cdot 10^7$, מינון דומה למינון של $7.7 \cdot 10^7$ של המכון⁶⁹, במתן אחד (Prime).

ביום 25.1.21 הודיעה החברה כי נוכח התוצאות שהתקבלו בפאזה 1 של הניסויים הקליניים, בהן לא נצפתה תגובה חיסונית מספקת, היא לא ממשיכה בפיתוח החיסון.

ב-29.6.21 נערך דיון בראשות החשכ"ל בנושא מתווה המסחר של חיסון ברילייף. בדיון צוין כי קיימת ההתעניינות מצומצמת מאוד בחיסון בין היתר משום שחברת מרק, שעסקה בפיתוח חיסון בטכנולוגיה דומה, זנחה את הפיתוח לאחר הפאזה הראשונה באופן שאותן לשוק על חוסר כדאיות בהמשך הפיתוח בפלטפורמה זו (VSV).

מנהל המכון הנוכחי מסר לצוות הביקורת באוגוסט 2022 כי השיקולים שהנחו את חברת מרק בבחינת כדאיות המשך פיתוח החיסון שלה היו שיקולים כלכליים של חברה עסקית, בעוד השיקולים שהנחו את המכון בפיתוח החיסון היו שונים, ונתנו משקל להשגת עצמאות חיסונית עבור מדינת ישראל.

בתגובת מטה עוזר השר והמכון על טיטות הדוח צוין כי בפגישה שהתקיימה עם פרץ המגפה בין אנשי המכון לנציגי חברת מרק, מסרו האחרונים כי פיתוח החיסון יהיה כלכלי עבור החברה רק אם ייתן מענה לאחר זריקה אחת בלבד. עוד צוין בפגישה כי ככלל, המכון הביולוגי היה מודע לשיקולים של חברת מרק, אולם בחר להמשיך בפרויקט לאור הנחיית רה"ם ועוזר השר.

חברת מרק ביצעה ניסוי קליני בחיסון המבוסס על פלטפורמה זהה ובמינון דומה למכון ובינואר 2021 פרסמה כי לא נצפתה ממנו תגובה חיסונית מספקת וכי היא מפסיקה את פיתוחו. בביקורת עלה כי למרות הפרסום לא נמצא שבמכון או במטה עוזר השר ביצעו עבודת מטה או בחנו את המשמעויות הנובעות מהודעת חברת מרק מינואר 2021 ומתוצאות הניסוי שהיא ביצעה. למרות הפרסום המשך המכון בפיתוח החיסון על פי הנחיות שניתנו כשנה קודם לכן.

היה ראוי שהמכון יבחן את המשמעויות הנובעות מהודעת מרק על הפסקת פיתוח החיסון שלה, ביחס למנגנון המחסן בחיסון שפיתח המכון, הואיל ומדובר באותה הפלטפורמה. זאת על מנת להקטין את סיכוני הפיתוח.

אלטרנטיבה לחיסון

בינואר 2018 נחתם הסכם לשיתוף פעולה מדעי מחקרי בין חברה ד' מארצות הברית למכון הביולוגי, ובמסגרתו איפשרה חברה ד' למכון להשתמש בטכנולוגית ייצור חלבונים ייחודית שנמצאת בבעלותה (להלן - פלטפורמת C1). הטכנולוגיה מבוססת על פטרייה המתאימה למתן

69 המינונים במנת חיסון שבחנה מארק בניסוי הקליני היו: $5 \cdot 10^5$, $2.4 \cdot 10^6$, $1.15 \cdot 10^7$ ו- $5.55 \cdot 10^7$.



מענה גמיש להתפרצויות ביולוגיות ולייצור כמויות גדולות של חלבון נקי לשימושים פרמצבטיים בעלות נמוכה. על פי ההסכם ניתן יהיה לפרסם ממצאי מחקרים שייערכו במכון המבוססים על פלטפורמת C1. בנוסף, המכון קיבל הרשאה לשימוש בתוצרי הפלטפורמה עבור תושבי מדינת ישראל. על פי ההודעה לתקשורת של המכון וחברה ד', המצורפת כנספח להסכם, שיתוף הפעולה נועד לספק למדינת ישראל מענה מדעי לאיומים כימיים וביולוגיים ולקדם פיתוח וייצור חיסונים ונוגדנים באמצעות פלטפורמת C1 כנגד איומים ביולוגיים ומחלות מתפרצות ולהמשיך עם התוצרים שיתקבלו להליכי אסדרה.

ב-25.2.20 הודיעו המכון וחברה ד' כי הם חוברים יחד במסגרת המאמץ העולמי נגד וירוס הקורונה באמצעות שיתוף פעולה מחקרי המשלב יכולות מדעיות ויכולות ייצור של המכון בתנאי GMP לפיתוח חיסון ונוגדנים באמצעות פלטפורמת C1⁷⁰.

בביקורת נמצא כי בפרוץ מגפת הקורונה הציג מנהל המעבדה למיקרו-ביולוגיה וביו-טכנולוגיה סביבתית (להלן - מנהל המעבדה) שבמחלקה לביו-טכנולוגיה במכון, חלופה לפיתוח וייצור חיסון כנגד נגיף הקורונה החדש, המבוסס על חלבון ומיוצר באמצעות פלטפורמת C1, באמצעים הקיימים במכון. להלן הפרטים:

ביום 4.2.20, בסמוך למועד שבו קיבל המכון על עצמו לפתח ולייצר חיסון ונוגדנים כנגד נגיף הקורונה החדש, הנחה ראש המחלקה לביוטכנולוגיה (להלן - ראש המחלקה) משטח מחקר ביולוגיה במכון את מנהל המעבדה, שעסק בפלטפורמת C1, להגיש הצעה ל"ייצור אנטיגנים"⁷¹ לחיסון חיות לשם הפקת נוגדנים⁷². באותו יום הגיש מנהל המעבדה את ההצעה והוסיף כי באמצעות פלטפורמת C1 ניתן לייצר "כמויות גדולות של אנטיגן הניתן להזרקה לבני אדם בעלות נמוכה".

ב-5.2.20 עדכן ראש המחלקה את מנהל המעבדה כי למוחרת היום מתוכנן להציג לעוזר השר גאנט לפרויקט פיתוח החיסון על בסיס פלטפורמת VSV. באותו יום השיב מנהל המעבדה כי מניסיון קודם של חברה ד' בייצור אנטיגן נגיפי אפשר לייצר כמויות גדולות של אנטיגן הניתן להזרקה לבני אדם בעלות נמוכה. כך ניתן לייצר חיסון המבוסס על אנטיגן כתחליף לפלטפורמת VSV או כאלטרנטיבה ייחודית עבור אנשים שלא יכולים לקבל חיסון על בסיס נגיף חי. ראש המחלקה השיב למנהל המעבדה כבר למוחרת כי "הדינמיקה של ההתארגנות היא כזו שאני לא רואה הפסקת עבודה בכיוון שהוגדר כרגע עיקרי".

כאמור, ב-6.2.20 העביר המכון לעוזר השר את מסמך הדרישות. במסמך צוינו שתי חלופות לפיתוח החיסון: ייצור אפיטופים (כאמור, החלק באנטיגן היוצר תגובה חיסונית) בתוך כתשעה חודשים בעלות צפויה של 350,000 ש"ח⁷³ וייצור אנטיגן בפטרייה על בסיס פלטפורמת C1 כעתודה לייצור נוגדנים טיפוליים, בתוך כשלושה חודשים בעלות של צפויה של 420,000 ש"ח. החלופה של פיתוח חיסון אנטיגן באמצעות פלטפורמת C1 לא הוצגה במסמך.

70 מתוך אתר המכון הביולוגי.

71 כאמור, אנטיגן הוא חומר, על פי רוב חלבון, המעורר תגובה חיסונית שגורמת ליצירת נוגדנים ומפעילה את מערכת החיסון.

72 מטרת חיסון החיות היא קבלת נוגדנים שימשו לצורך ייצור תכשיר נוגדנים.

73 במסגרת פרויקט זה פותחה מערכת להפקת חלבונים בעלי פוטנציאל כמרכיב פעיל בחיסון. כאמור, פרויקט זה לא התקדם מעבר לשלב המחקרי.



מהביקורת עולה כי ב-4.2.20 מנהל המעבדה הציג במכון אפשרות נוספת לפיתוח חיסון כנגד נגיף הקורונה, אך באותה עת פלטפורמת ה-VSV הייתה כבר עובדה מוגמרת. המכון לא ביצע תהליך של ניהול סיכונים והשוואה בין שתי הפלטפורמות שהוצעו, ובפרט בחינת היעילות החיסונית הצפויה, יכולות הייצור והעלויות הצפויות, וזאת גם בשים לב לעובדה שלמכון יש ניסיון בייצור חיסונים. בנוסף, המכון לא הציג את האפשרויות השונות והמשמעותיות הנובעות מהן לעזור השר ובכך עלה הסיכון לפגיעה בתהליך קבלת ההחלטות.

ב-9.2.20 שב מנהל המעבדה והדגיש לפני ראש המחלקה כי למרות שהונחה על ידו לייצר חיסון עבור חיות, "**הציוד והמהות של פרויקט זה צריכה להיות פיתוח אמצעים לייצור חיסון לבני אדם המבוסס על אנטיגן חלבוני**" (ההדגשה במקור).

מנהל המעבדה מסר לצוות הביקורת כי במכון היו אמצעים מתאימים לייצור בקנה מידה גדול של חיסון בזמן קצר ובעלות נמוכה. עוד הוסיף כי במקרה שמסיבה כלשהיא לא יתאפשר ייצור החיסון במכון, קיימות אפשרויות זמינות לייצורו במפעלים אחרים בארץ.

כמו כן הוא מסר לצוות הביקורת כי בפועל, מחודש פברואר 2020, ועל בסיס אישורים נקודתיים שניתנו לו הוא ביצע פעולות מחקר לבחינת התגובה החיסונית של הצעתו. מנהל המעבדה ציין כי האמצעים שהוקצו לכך היו מוגבלים והושגו במאמץ רב.

יצוין כי ב-25.2.20 הודיעו המכון וחברה ד' כי הם חוברים יחד במאמץ העולמי להילחם כנגד וירוס הקורונה באמצעות שיתוף פעולה מחקרי המשלב יכולות מדעיות ויכולת ייצור של המכון על ידי פיתוח חיסון ונוגדנים באמצעות פלטפורמת ⁷⁴C1.

ביוני 2020 דיווח מנהל המעבדה לראש המחלקה כי התקבלו תוצאות חיסוניות טובות מאוד בניסוי שערך בעכברים; וכי בהתבסס עליהן ועל מאמר שפורסם באותה עת "יש לתכנן ניסוי [קליני] בהתאם".

ב-12.7.20 עדכן מנהל המעבדה את מנהל המכון על תוצאות עבודתו. מנהל המעבדה פירט כי ייצור חיסון באמצעות פלטפורמת C1 בקנה מידה גדול יכול להתבצע במכון על בסיס המערכות הקיימות; כי תהליך הניקיון שלו קל יחסית; וכי ניתן להניח בסבירות גבוהה כי הוא יהיה יעיל. החוקר הדגיש כי "**משמעות התוצאות: היכולת לייצר את האנטיגן RBD⁷⁵... פותחת את האפשרות לייצר מספר רב של מנות חיסון בזמן קצר ובעלות נמוכה**" (ההדגשה במקור).

כבר למחרת השיב מנהל המכון בדואר אלקטרוני למנהל המעבדה: "תודה על העדכון. יפה וחשוב, אם לא חושפים סודות מסחריים כתוב מאמר".

על כך השיב מנהל המעבדה: "כוונתי הייתה להעיר את תשומת ליבך לכך שיש בסיס לייצר חיסון המבוסס על האנטיגן RBD. בהתבסס על מערכות ייצור קיימות במכון... בזמן קצר... אשר

74 מתוך אתר המכון הביולוגי.

75 RBD (Receptor-Binding Domain) הוא המרכיב הקריטי המצוי על גבי מעטפת חלבון נגיף הקורונה (הספייק); והוא החלק הנקשר לרצפטור ה- ACE2 והמאפשר בכך לוורוס כניסה לתאי גוף היעד. [https://www.news-medical.net/health/What-is-a-Receptor-Binding-Domain-\(RBD\).aspx](https://www.news-medical.net/health/What-is-a-Receptor-Binding-Domain-(RBD).aspx)



יספיקו למדינת ישראל ואף להרבה יותר מכך" (ההדגשה במקור). מנהל המכון לא השיב על דואר אלקטרוני זה.

בביקורת עלה כי למרות שהיתרונות המשמעותיים שעלו ממחקרו של מנהל המעבדה הובאו לידיעת ראש המחלקה ומנהל המכון בפברואר וביוני 2020, לא נערכה במכון בחינה של ההצעה והשוואתה לפלטפורמת VSV בכלל ההיבטים ובהם התגובה החיסונית.

מנהל המעבדה מסר לצוות הביקורת כי בעקבות נתוני המחקר לפיתוח החיסון החלבוני, ומאחר שהמכון בחר שלא לקדם את הפרויקט, פנה מנכ"ל חברה ד' ביום 26.7.20 למכון, וביקש לרכוש מהמכון 10,000 מנות חיסון חלבוני לצורך ביצוע ניסויים פרה-קליניים וקליניים לצורך רישוי באירופה או בארצות הברית.

ב-16.8.20 פנה מנכ"ל חברה ד' לשהב"ט וציין כי במכון פותח חיסון שיש לו תגובה חיסונית, המבוסס על פלטפורמת C1, שניתן לייצרו לכל מדינת ישראל וביקש את תמיכת השר בהמשך הפיתוח. מנכ"ל חברה ד' ציין כי הפלטפורמה תביא למדינת ישראל לא רק תועלת מיידית כנגד מגפת הקורונה, אלא תספק לה גם אפשרות למענה מהיר ומעשי כנגד התפרצויות של מחלות ומגפות זיהומיות חדשות כמו גם במקרים של התקפות ביו-טורוריסטיות פוטנציאליות.

בעקבות הפנייה התקיימו במכון דיונים לבחינת היכולת להיענות לבקשת חברה ד'. בדיון מ-27.8.20 בהשתתפות ראש שטח ביולוגיה, ראש המחלקה ומנהל המעבדה ואחרים הוחלט כי אין אפשרות להיענות לבקשת החברה לאספקת 10,000 מנות חיסון משום שלא קיימת במכון תשתית וכוח אדם זמין עבור הייצור.

ב-2.9.20 מסר ראש שטח ביולוגיה למטה עוזר השר סקירה קצרה לגבי שיתוף הפעולה בין חברה ד' לבין המכון. בסקירה ציין ראש השטח כי הייצור באמצעות פלטפורמת C1 הוא "העיסוק המשני", וכי אין באפשרות המכון להיענות לבקשת חברה ד'. בעקבות כך, ב-8.9.20 השיב עוזר השר לחברה ד' כי המכון משקיע מאמצים בפיתוח חיסון מבוסס VSV, ונוכח מגבלת המשאבים המכון דוחה תוכניות עבודה אחרות. ב-13.9.20 השיב המכון לחברה כי הוא דוחה את בקשתה:

בחודשים אוקטובר ונובמבר 2020 פנה מנכ"ל חברה ד' למנכ"ל משהב"ר ולרה"ם והציע לשתף פעולה עם המכון לצורך ייצור חיסון חלבוני באמצעות פלטפורמת C1. משהב"ר ענה לחברה ב-5.12.21 כי הוא אינו מעורב ישירות בפיתוח החיסון וכי הוא ממליץ כי החברה תפנה ישירות למכון הביולוגי.

במהלך דצמבר 2020 שבה חברה ד' ופנתה למכון בבקשה לשיתוף פעולה בפיתוח חיסון אנטיגני באמצעות פלטפורמת C1. בבקשה ציינה כי היא מעוניינת להסתייע במכון בתהליך הפיתוח. בתמורה הציעה חברה ד' לאפשר למדינת ישראל לרכוש 10 מיליון מנות ראשונות במחיר מיוחד ולשלם תמלוגים ממכירות עתידיות של החיסון בעולם. החברה ציינה בהצעתה כי היא תישא בעלויות הניסויים הקליניים, ככל שהפיתוח יגיע לשלב זה. (הצעת חברה ד' מדצמבר 2020).



בתחילת פברואר 2020, בסמוך למועד שבו המכון קיבל עליו לפתח ולייצר חיסון כנגד נגיף הקורונה החדש, הציג מנהל המעבדה במכון אפשרות נוספת לפיתוח חיסון. המכון לא ביצע תהליך של ניהול סיכונים והשוואה בין חלופה זאת לפלטפורמת החיסון שכבר נבחרה, ולא הציג את האפשרויות השונות והמשמעויות הנובעות מהן לעוזר השר. זאת ועוד, המכון לא יידע את מטה עוזר השר, הממונה על המכון מבחינה ארגונית ומקצועית, על הצעת חברה ד' מדצמבר 2020. זאת אף שהעיסוק בהצעה זו, שיש לה משמעויות נרחבות, חורג מגבולות סמכותו.

בעקבות דחיית בקשתה, המשיכה חברה ד' בפיתוח החיסון ללא מעורבות המכון. חברה ד' התקשרה עם חברה הפועלת בישראל לשם ייצור מנות חיסון לצורך רישוי החיסון באירופה. אצוות החיסון שיוצרו שימשו לביצוע ניסוי רעילות שעבר בהצלחה ופורסם בספרות המחקרית⁷⁶. על פי פרסומי חברה ד' היא התקשרה עם מספר גורמים למכירת החיסון⁷⁷.

במאמר שנכתב על ידי מנהל המעבדה וכותבים נוספים, בהם 15 מחוקרי המכון ועמיתי מחקר בו, ובנוסף להם חוקרים מאוניברסיטת תל אביב ומבית חולים הדסה פורטו יתרונות החיסון החלבוני המיוצר בפטריית C1, בהם תגובה חיסונית גבוהה והאפשרות לייצרו בקלות יחסית.

בתגובת חברה ד' מאוקטובר 2022 על טיוטת דוח הביקורת צוין כי הוכח שניתן לייצר באמצעות פלטפורמת C1 חיסונים בכמויות גדולות, בעלות נמוכה ובאמצעי הייצור הקיימים במדינת ישראל. חברה ד' הוסיפה כי הציעה לממן את הניסויים הקליניים בחיסונים המיוצרים באמצעות פלטפורמה זו. עוד צוין בתגובה כי אף שהניסויים הפרה-קליניים הוכיחו את בטיחותו של החיסון ואת התגובה החיסונית שלו, בחר המכון לנטוש חלופה זו.

בביקורת עלה כי מנהל המעבדה הציג לפני מנהל המכון את האלטרנטיבה לפיתוח חיסון חלבוני על בסיס פלטפורמה C1 בתחילת פברואר 2020; במהלך שנת 2020 שב והציג לפני הנהלת המכון את התגובה החיסונית של החיסון והיכולת לייצרו בכמות גדולה ובקלות במכון. היתרונות הגלומים בחיסון החלבוני פורסמו במאמרים, חלקם אף מאמרים שמדעני המכון נמנים עם כותביהם; וייצורו עבור חברה ד' מתבצע בימים אלה בידי חברה הפועלת בישראל. על אף הפניות למנהל המכון, לעוזר השר, לשהב"ט ולרה"ם אפשרות פיתוח חיסון בפלטפורמת C1 לא נבחנה ולא קודמה.

מומלץ כי מטה עוזר השר והמכון יסדירו תהליך לבחינת הצעות לפיתוח שיועלו על ידי מדעני המכון, בשים לב לייעודו של המכון, קיומן של חלופות, ניסיונו של המכון ויכולותיו.

76 Toxicity and Local Tolerance of a Novel Spike Protein RBD Vaccine Against SARS-CoV-2, Produced Using the C1 Thermothelomyces Heterothallica Protein Expression Platform. Toxicol Pathol. 2022 Apr;50(3):294-307

77 בין גורמים אלה: מכירת חלק מזכויות הייצור לחברת - Sorrento Therapeutics, Inc. USA החברה התחייבה לממן Phase 1, 2, 3 לרישוי אל מול FDA לייצר ולשווק בארצות שבהן ניתן לה רישיון; חתימת הסכם לייצור ורישוי מול ממשלת דרום אפריקה לרישוי בדרום אפריקה לשיווק באפריקה; חתימת הסכם עם Sygen Pharmaceuticals Limited בהודו, לייצור ורישוי בהודו; חתימת הסכם עם ממשלת קוריאה הדרומית לייצור ורישוי בקוריאה.



ייצור החיסון במכון

המשימה שהוטלה על המכון

כאמור, ב-2.2.20 הנחה רה"ם את המכון "לקדם תהליכי מו"פ מידיים ומהירים על מנת לפתח חיסון וטיפול בנוגדנים לוירוס הקורונה, מתוך הבנה שעלינו לדאוג לעצמנו ולהוביל תהליך מסוג זה בעולם".

מהמסמכים עולה כי הנחיית רה"ם מ-2.2.20 התפרשה בתחילה על ידי מטה עוזר השר והמכון כהנחיה לפיתוח ולייצור חיסונים במכון. כך, בדיון שנערך בראשות ראש המל"ל ב-16.2.20 הציגו עוזר השר ומנהל המכון את גאנטי ההיערכות לייצור חיסון ונוגדנים. הגאנטי כלל שלב מו"פ, שלב גמלון והיערכות לייצור חיסונים; שלב ייצור ומילוי.

ב-19.2.20 נערך דיון בראשות רה"ם בנושא ההיערכות הלאומית נוכח התפרצות נגיף הקורונה החדש שסיכם כי "משימתו של המכון הביולוגי תוגדר לסייע למכוני מו"פ מובילים בעולם להגיע במהירות לפיתוח חיסון ונוגדנים. בהמשך נכין את התשתית למפעל חיסונים משלנו".

בהערכת מצב שהתקיימה ב-19.2.20 בראשות עוזר השר, הוא הבהיר כי לאור הנחיה מעודכנת של רה"ם מ-19.2.20, "איננו נדרשים עוד להיות ראשונים אלא לסייע למובילים בעולם בקידום המענה הרפואי". במסמך בנושא מימוש החלטת רה"ם, בעקבות החלטות רה"ם מ-19.2.20 קבע עוזר השר כי החלטת רה"ם קובעת שיש לבצע שינוי בתוכנית הראשונית וכי יש "להשקיע במחקר ופיתוח בנגיף... לטובת העמקת הידע המדעי לשיתוף פעולה עם מדינות מובילות" (ההדגשות במקור).

על אף ההנחיה האמורה של עוזר השר, דיווח מנהל המכון בשיחת וידאו ב-29.3.20 (להלן - דיווח מנהל המכון) לעוזר השר כי המכון נמצא "בשלבים מתקדמים מאוד" בפיתוח החיסון וכי התקיימה "פריצת דרך משמעותית בתהליך המהיר למענה כנגד נגיף הקורונה, ובידנו חיסון אשר יעבור לבחינה פרה קלינית ולייצור המוני" (ההדגשה במקור)⁷⁸.

מנהל המכון הסביר במסמך המסכם (מאפריל 2021) כי בישיבה מ-2.2.20 הונחה המכון "לפעול לייצור חיסונים ונוגדנים עבור מדינת ישראל" וכי בישיבת המשך ב-19.2.20 "רוככה ההחלטה ונאמר כי המכון יהיה שותף לגורמים בין לאומיים לפיתוח". מנהל המכון כתב עוד כי "תוך ימים ספורים הציפייה מהמכון חזרה לזו שהתקבלה בהחלטה הראשונית כלומר תכנון וייצור של חיסונים במכון הביולוגי".

ב-1.6.20 התקיים דיון סטטוס בנושא פיתוח החיסון והנוגדנים בראשות ראש המל"ל בו מסר מנהל המכון כי "עם תום הרבעון הראשון ב-2021 קיים צפי לייצור במכון כמות מנות חיסון שתספק את כל הדרשה במדינת ישראל והרש"פ [הרשות הפלסטינית]. עוד קודם לכן תימסרנה מנות חיסון ראשונות למשרד הבריאות לצרכי בדיקות".

78 עוד דיווח מנהל המכון כי בנוגע לפיתוח נוגדנים לטיפול בקורונה בוצעו פעולות שהצביעו על התפתחות טובה של נוגדנים; כי בתוך שבועיים צפויים להתקבל נוגדנים ראשוניים לבחינה; וכי הנוגדנים האיכותיים ביותר ייבחרו לתכשיר וייצרו בקנה מידה גדול ובהדירות גבוהה.



ב-6.8.20 נערך דיון בנושא תהליכי הרגולציה ופיתוח החיסון והנוגדנים בראשות ראש המל"ל ובהשתתפות נציגי משהב"ט, המכון הביולוגי ומשהב"ר. בתחילת הדיון נטל חלק רה"ם שהנחה לקדם את פיתוח החיסונים והנוגדנים "מהר ככל שהמדע מאפשר תוך שמירה על הכללים המדעיים ועל בטיחות". רה"ם הנחה למצות את האפשרות להגיע להסכמים מסחריים שיאפשרו להתחלק בסיכונים עם מדינות אחרות בנושא פיתוח וייצור הנוגדנים והחיסונים במקביל להקמת יכולת ייצור חיסונים בישראל שתספק את צורכי המדינה. ראש המל"ל סיכם כי בהתאם להנחיית רה"ם, יש לפתח מודל עסקי שיאפשר למדינה למכור אופציות לרכישת החיסונים והנוגדנים וכי הוא תומך בהקמת תשתיות הייצור הנדרשות במכון הביולוגי.

בביקורת עלה כי הנחיית ראש הממשלה שניתנה ב-2.2.20 להתחיל בתהליכי מו"פ לפיתוח חיסון ונוגדנים התפרשה על ידי המכון ומטה עוזר השר כבר בראשית הדרך כהנחיה לייצר חיסון ונוגדנים לכלל תושבי מדינת ישראל. השינוי בעמדת רה"ם, כפי שהוצג ב-19.2.20, ולפיו יש להתמקד במחקר ופיתוח וסיוע למדינות אחרות, לא שינה הלכה למעשה את הפרויקט. בעקבות הצהרת מנהל המכון על יכולתו לייצר חיסון שיענה על כל צורכי המדינה החליט רה"ם ב-6.8.20 כי המכון יפתח וייצר חיסונים לכלל תושבי מדינת ישראל.

ניסיון המכון בייצור בתרבות תאים

כאמור, המכון הביולוגי ייצר עד שנת 2011 את חיסון הווקציניה כנגד מחלת האבעבועות השחורות. החיסון יוצר במכון באמצעות ביצים, על פי טכנולוגיה שהועברה למכון על ידי משהב"ר.

בשנת 2017 הציע המכון למשהב"ר לבחון אפשרות לייצר את חיסון הווקציניה בשיטת ייצור חדשה בתרבות תאים (בתאי VERO). הנושא הוצג למשהב"ר לראשונה בינואר 2017, אז ציין נציג משהב"ר כי פרויקט ייצור תרכיב וקציניה בתרבות תאים הוא חדשני וטומן בחובו יתרונות, אולם יחייב עמידה בכל הדרישות הרגולטוריות.

באפריל 2017 נערך דיון נוסף בנושא, ובו הציג המכון למשהב"ר בדיקת היתכנות לייצור חיסון הווקציניה בתרבות תאים. בדיון סוכם כי לאור החלטה על הארכת התוקף של התרכיבים הקיימים לא מסתמנים הצורך בפלטפורמה זו וההיתכנות להקמתה.

עם זאת, במסגרת תוכנית עבודה ב' פיתח המכון מוקד ידע העוסק בתרבות תאים. במסגרת מוקד הידע נערכו תהליכי מו"פ בנושא האפשרות לייצר את חיסון הווקציניה וחיסונים נגיפיים אחרים בתרבות תאים.

כמו כן, בתקופה שבין 19.12.17 לבין 12.9.18 נערכו במכון מספר דיונים שמטרתם הייתה לבחון פלטפורמות חיסון שיהיו ניתנות לשימוש חירום בעת הצורך שבסיומן סוכם כי בעת הצורך יעשה המכון שימוש בפלטפורמה מסוג VSV.

במסמך המסכם (מאפריל 2021) ציין מנהל המכון הנוכחי כי כבר בתחילת פברואר 2020 פעל המכון לקבל נגיפי קורונה לגדלם בתרבות תאי VERO וכי טכנולוגיה זו שמשה את המכון לייצור החיסון.



בביקורת עלה כי במכתב מנהל המכון מפברואר 2020 הוא הצהיר על יכולתו לייצר את החיסון על בסיס טכנולוגיית ייצור בתרבויות תאים. זאת בהתבסס על טכנולוגיה שהייתה בתהליך מו"פ ולא אושרה לשימוש במכון על ידי משהב"ר, שאף הטיל ספק בהיתכנותה.

יכולת הייצור בתנאי GMP

תקנות הרוקחים (תנאי ייצור נאותים לתכשירים), התשס"ט-2008 קובעות כי תנאי ייצור נאותים לתכשיר רפואי (GMP) הם מכלול הפעולות שנועדו להבטיח כי תכשיר רפואי מיוצר לשימוש המיועד באופן הדייר ומבוקר לפי עקרונות הדייקטיבה האירופית לתכשירים לשימוש בבני אדם. בתקנות נקבע כי "לא ייצר אדם ולא ייבא תכשיר אלא בעסק שקיבל אישור" (אישור GMP)⁷⁹.

כאמור, בשנת 2018 ביצע המכון הערכת ייצור בה בחן את מצב מתקני הייצור שלו, וביצע הערכה לגבי יכולת הייצור של המערכות הקיימות בו. ההערכה העלתה כי מתקני הייצור במכון מיושנים; אינם עומדים באופן מושלם בכללי הרגולציה העדכניים; וכי קיימת עלייה מתמשכת ורציפה בשכיחות ובחומרה של בעיות תחזוקה בהם. להלן פרטים:

בהערכת הייצור נקבע כי חלק ממתקני המכון אינם עומדים בתקני GMP עדכניים ובהם חדר נקי שאינו עומד בתקן הנדרש, ציוד מיושן, מכונת איטום של בקבוקוני החיסונים אינה נמצאת במיקום מתאים ומערכת המים חסרה מרכיבים נדרשים לשיטפת ציוד והכנת תמיסות.

בהערכת הייצור נבחנו חלופות להמשך הייצור במכון, בהן האפשרות לשדרג את מתקני הייצור הישנים שבמכון לצורך עמידה בתנאי GMP עדכניים. בהערה צוין כי "לא וודאי שמתאפשר לשדרג את המתקנים הקיימים לעמידה בכלל דרישות GMP. אילוסי מבנה קיימים יגרמו לכך שגם לאחר השדרוג המתקנים לא יעמדו בכלל הדרישות".

ראשת יחידת תבונה כתבה בשנת 2019 כי תשתיות הייצור במכון הביולוגי מתיישנות. היא הוסיפה כי שדרוג מחייב השקעת משאבים משמעותית כמתחייב מהתקינה והדגישה כי "אין בישראל מפעל לייצור חיסונים". ביוני 2020 התייחסה ראשת היחידה להצעה להקים מפעל חיסונים בישראל וציינה כי הקמת מפעל המייצר חיסונים נדרשת להיעשות על בסיס כללי ייצור נאותים (GMP) ותחת בקרת הרשויות הרגולטוריות; כי מפעל הייצור צריך לשמר קווי ייצור רציפים על מנת לעמוד בכללי הרגולציה הרוקחית; וכי השלב הקריטי בתהליך פיתוח וייצור חיסונים הוא תהליך הרישוי, לרבות הוכחת ההדירות של תהליכי הייצור ותנאי הייצור⁸⁰.

יחידת הפיקוח במכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה במשהב"ר (להלן - יחידת הפיקוח) מפקחת על הלימת התעשייה לדרישות GMP באמצעות ביצוע ביקורות מקדימות לאישור אתרים וקווי ייצור חדשים; וכן ביקורות יזומות. בסמכות יחידת הפיקוח בין היתר להנפיק תעודת GMP; וכאשר אתר מפוקח אינו עומד בהתאמה לדרישות הרגולטוריות לבטל אישור זה, להטיל איסור על ייצור ועוד⁸¹.

79 התקנות הותקנו מכוח פקודת הרוקחים [נוסח חדש], התשמ"א-1981 המסמיכה את שר הבריאות לקבוע כללים לרישום של תכשיר רפואי בפנקס התכשירים הרפואיים.

80 כאמור, ב-11.7.21 התקבלה החלטת ממשלה מס' 96 בנושא ביסוס תשתית למחקר ולפיתוח וייצור חיסונים בישראל.

81 אתר משרד הבריאות, יחידת הפיקוח על תנאי ייצור נאותים.



עם קבלת ההחלטה על פרויקט החיסונים, ובמקביל לתהליך הפיתוח של הפלטפורמה, החל המכון הביולוגי לפעול כדי לקבל מ"ר אישור GMP למתקן הייצור של החיסון. יצוין כי בידי המכון היה באותה עת אישור GMP לייצור התכשירים הרפואיים הנדרשים להתמודדות עם תרחישי טרור בלתי קונבנציונלי. אך למכון נדרש אישור GMP תחילה לצורך ייצור מנות החיסון לניסויים הקליניים, ולאחר מכן לצורך ייצור המוני.

מהביקורת עולה כי החל מיוני 2020 הסתמן כי יכולות הייצור של המכון לוקות בחסר וספק אם ניתן יהיה לקבל אישור GMP לגביו. להלן הפרטים:

ב-1.6.20 הציג המכון לראשונה למשהב"ר מצגת ובה אבני דרך מרכזיות בפיתוח חיסון ברילייף. החל משלב זה נערכו דיונים ומפגשים תכופים בין נציגי משהב"ר לבין נציגי המכון בנושא פיתוח החיסון⁸².

בביקור שערכו נציגי משהב"ר במכון ב-8.6.20 נצפו חריגות בכמות החלקיקים המותרת בחדרי ההלבשה לפני הכניסה לחדרים נקיים; כי חדר ההלבשה משמש גם למעבר חומרים וציוד; כי מונה החלקיקים הקיים מיושן ונדרש להחליפו; כי תהליך זרימת התהליך (Flow) אינו מתוכנן למניעת זיהומים; כי מתקן הייצור למילוי בקבוקונים דורש שדרוג; וכי נדרש לתכנן את משטר הלחצים במתקן בהתאמה לעבודה עם נגיפים חיים.

בפגישה שנערכה בין נציגי משהב"ר והמכון הביולוגי ב-15.6.20 בנושא ניסוי פרה-קליני בארנבות צוין כי מסמך שהעביר המכון למשהב"ר עם נתונים לגבי ייצור החיסון "מהווה מתווה כללי מאוד", וכי הוא "מינימלי... וחסרים בו תוצאות ונתונים משמעותיים להבנת התהליך"; עקב כך משהב"ר אינו יכול להנחות את המכון. מנהלת מכון התקינה במשהב"ר הנחתה בדיון את המכון להגיש למשהב"ר את כל המידע שברשותו בצורה מפורטת. בתגובה השיבה נציגת המכון כי באותה עת לא היו בידי המכון נתונים מלאים.

בדיון הצוות המלווה לפרויקט החיסון שנערך ב-25.6.20 ציינה מנהלת מכון התקינה במשהב"ר כי הקמת קו הייצור לחיסון העומד בתנאי GMP במכון "עוד רחוקה", כי היא צפויה לארוך כשנה, וכי הליך ההקמה מלווה מספר מכשולים הנובעים בין היתר מחוסר תיאום עם משהב"ר.

בחודש אוגוסט 2020 ערך משהב"ר ביקורת במתקני ייצור החיסון במכון ובמהלכה נבדקו פעולות מתקנות שבוצעו בעקבות ביקור נציגי הפיקוח ביוני 2020. להלן יובאו דוגמאות להערות הביקורת:

1. בנושא מבחן 83PFU נמצא כי הנוהל לביצועו אינו שלם, כי קיים "אי-סדר" בביצוע הבדיקות, וכי אין הפרדה בין פעילות מו"פ לפעילות בדיקה.
2. בנושא תהליך הייצור נקבע כי העבודה במנדף צפופה מאוד.

82 יצוין כי ב-12.3.20 הציג המכון למשהב"ר הצגה ראשונית של פרויקט החיסון והנוגדנים הטיפוליים. עוד יצוין כי המכון לא העביר למשהב"ר כל בקשה לרישוי של תכשיר הנוגדנים הטיפוליים. בעניין זה ציינו מטה עוזר השר והמכון בתגובתם כי כבר אז משהב"ר הבהיר כי אין ביכולתו לתמוך בפיתוח נוגדנים טיפוליים.

83 מבחן הבוחן את ריכוז הנגיף החי.



3. בעניין מבחני שחרור ניתנו הערות לגבי מספר מבחנים ונדרש להשלים את התיקוף (ולידציה) לשיטות המיקרוביולוגיות.
 4. בנושא נוהלי עבודה נקבע כי הם אינם סופיים, אינם מפורטים מספיק ובפועל התהליכים מבוצעים בדרך שונה
 5. בנושא הניטור הסביבתי נמצאו ליקויים רבים ובהם חריגה בדיגום של עובדים, היעלמות של צלחות פטרי ועוד.
 6. בנושא מתקן הייצור נמצאו ליקויים רבים ובהם שימוש באמצעים לא מקובלים (אמבט מים בחדר נקי, פקקי נייר לבקבוקי זכוכית, שימוש בנייר אלומיניום); וליקויים בניטור התהליך.
- ב-14.9.20 נערכה ביקורת נוספת במתקן הייצור, בעת פורמולציה ומילוי של מנות החיסון, ממנה עלו תקלות בתהליך המילוי הנובעות מחוסר ניסיון בעבודה בתהליך: שימוש במשאבה לא מתאימה, חוסר סנכרון בתהליך וחריגה בזמנים. כמו כן נמצא זיהום במערכת UF (חיידק ופטרייה).
- ב-2.11.20 נערכה פגישה בין נציגי משהב"ר לבין נציגי המכון בנושא העבודה בחדרים נקיים ובה עלה כי תהליך הניקיון אינו מפורט, תדירות ניקיון יסודי אינה מספקת וכי נדרש לשפר את התנהגות העובדים בחדרים הנקיים.
- בתחילת דצמבר 2020 ערך משהב"ר ביקורת GMP תקופתית במתקני הייצור של החיסון במכון הביולוגי. בביקורת עלו 20 ליקויים, חמישה מהם הוגדרו כליקויים חמורים כלהלן:
1. ליקויים שעלו בביקורת קודמות לא טופלו ובהם ליקויים בניטור חלקיקים, טיפול במערכת המים, ביצוע בדיקות ועוד.
 2. נמצאו עומס, אי-סדר ולכלוך בחדרים המשמשים בתהליך הייצור.
 3. נמצאו ליקויים בדיגום אמצעי המילוי.
 4. המפעילים אינם מבצעים חיטוי באופן הנדרש; לא מבוצעות בדיקות נדרשות; ממשיך שימוש בנייר אלומיניום.
 5. ליקויים בעבודה מול ספקים במיקור חוץ.
- בסיכום הביקורת צוין כי ניתן יהיה לספק למכון אישור GMP לאחר "מתן תשובה מספקת" לגבי הליקויים המהותיים שנמצאו.
- ב-15.12.20 ערכה נציגת משהב"ר תצפית על סימולציה של תהליך הייצור במכון. מהתצפית עלה כי טפסי התיעוד של התהליך אינם תואמים לתהליך בפועל; כי קיימת צפיפות רבה באתר שנצפה; כי עובד המשתתף בתהליך לא נדגם; וכי קיימים ליקויים בהתנהלות בנוגע לשמירה על סטריליות.
- ב-24.12.20 העביר המכון את התייחסותו להערות משהב"ר לגבי תיקון הליקויים המהותיים שנמצאו בביקורת ה-GMP; וב-20.1.21 לגבי שאר ההערות. לאור תשובות המכון לליקויים המהותיים ניפק משהב"ר למכון אישור GMP ב-6.1.21 לתקופה של שלוש שנים.



ב-8.2.21 ערך משהב"ר ביקורת נוספת על תהליך הייצור של אצוות חיסון במכון. בביקורת נמצאו 14 ליקויים, מהם 4 חמורים ובהם אי ביצוע בדיקות סטריליות; חריגה בבדיקה שלא דווחה למשהב"ר; חוסר אחידות בתנאי ההקפאה של מקפאיים המשמשים בתהליך; וליקויים בתיעוד תהליך הייצור.

בסמוך לכך, בתחילת פברואר, נדרש המכון לייצר, לקראת הפאזה השנייה בניסוי, חיסון במינון 10^8 . ב-14.2.21 דיווח המכון על שתי אצוות ייצור של החיסון במינון הגבוה שבהן התגלה מופע לא אופייני של עכירות.

במהלך בדיקת האירוע ביקש משהב"ר מהמכון פירוט של כל אצוות החיסון שיוצרו עד לאותה עת ופירוט של החריגות שהיו בעת הייצור. מהמסמכים עולה כי במהלך הייצור התרחשו תקלות רבות ובהן הפסקת פעולת מערכות הבקרה בתהליך; חריגות בניטור סביבתי שנבעו ממשל בחיטוי; תוצאות חריגות לאנליזות; וזיהום דגימות.

בסוף יולי 2021 ערך משהב"ר ביקורת GMP נוספת למתקן הייצור במכון, לצורך ייצור מנות החיסון עבור פאזה 3. בביקורת נמצאו ליקוי קריטי, שישה ליקויים חמורים ושבעה ליקויים נוספים. מסקנת הביקורת הייתה כי פעילות הייצור אינה עומדת בנדרש בתקנות תנאי ייצור נאותים, וכי למכון אין היכרות עם דרישות הייצור של מוצרים סטריליים. בביקורת משהב"ר נמצא כי ציוד שמשמש בתהליך הייצור "ממתין באזור לא מבוקר, כאשר הוא חשוף לסביבה". ליקוי זה הוגדר כליקוי קריטי. בנוסף נמצאו ליקויים מהותיים בנושא ניטור סביבתי; שימוש לא מבוקר באמבט מים; נוכחות של אנשים רבים בעת הייצור; וחוסר בתיעוד פעולות במהלך הייצור. בהקשר זה יצוין כי ב-11.8.22 מסר משהב"ר למשרד מבקר המדינה כי "בחודש יולי 2021 נמצאו ליקויים המעידים על אי התאמה ל-GMP לייצור חיסון הקורונה לפאזה 3. לאור זאת נדרשה ביקורת חוזרת על מנת לוודא שהתבצעו תיקונים לליקויים שנמצאו, לפני מתן אישור להמשך הייצור לפאזה 3".

ב-21.12.21 העבירה מנהלת מכון התקינה לנציגי המכון מסמך דרישות בנושא איכות ו-GMP לקראת פאזה 3. במסמך צוין כי ביקורת GMP תיערך במכון במהלך ינואר 2022 ופורטו בו הדרישות לשם אישור מתקן הייצור של החיסון.

ב-2.3.22 מסרה מנהלת מכון התקינה למשרד מבקר המדינה כי בעקבות ביקורת ה-GMP שנערכה במכון ביולי 2021 הנחה משהב"ר להפסיק את הייצור במתקן; וכי נקבעה ביקורת נוספת אולם "היא נדחתה בעקבות בקשה של המכון הביולוגי". בעניין זה מסר מנהל המכון הנוכחי לצוות הביקורת באוגוסט 2022 כי המכון השקיע מאמצים רבים בהכשרת קו הייצור לצורך עמידה בדרישות משהב"ר, אולם משהתברר שמסחור החיסון לא ייצא אל הפועל הוא סבר שאין מקום לקיים את הביקורת המתוכננת.

ב-15.3.22 כתבה מנהלת מכון התקינה לראשת יחידת תבונה כי המכון הביולוגי הוא מכון מחקר וכי לאור אילוצים הוא נדרש בעבר לייצר תכשירים מסוימים, וכי משהב"ר מלווה את המכון הביולוגי שנים ארוכות וכי ליווה את תהליך ייצור החיסון באופן רציף. בהתבסס על היכרות זו היא סבורה שהמכון הביולוגי אינו יכול לייצר, וזאת מהסיבות הבאות:

1. המבנה בו פועל קו הייצור אינו מתאים לייצור, בין היתר בהיבטים של זרימת תהליכים, זרימת עובדי ייצור, זרימת חומרים ופסולת, חדרים נקיים ועוד.



2. המתקן אינו מייצר באופן רציף, דבר שהכרחי על מנת לשמר יכולת ייצור.
3. כוח האדם במכון הביולוגי מוכוון למחקר וחוסר ידע רגולטורי עדכני ומיומנות ייצור נדרשת. בתגובת משהב"ר על טיוטת הדוח הוא הפנה לתכתובות נוספות בינו ובין המכון שבהן הוא התייחס לליקויים במתקני הייצור במכון. לדוגמה, ב-10.1.22 הנחה המשרד את המכון כי "אין לייצר עד לתיקון הליקויים ואישורם".

בביקורת עלה כי עוד בשנת 2018 הצהיר המכון כי מתקני מיושנים ולא עומדים בתנאי GMP עדכניים. ב-2019, לפני פרוץ מגפת הקורונה, כתבה ראשת יחידת תבונה כי מתקן הייצור במכון הביולוגי מתיישן וכי שדרוגו לרמת הרגולציה המודרנית ידרוש משאבים משמעותיים בשל ההחמרה בדרישות. בינואר 2021 ניפק משהב"ר למכון אישור GMP למשך שלוש שנים. עם זאת, תהליך הכשרת קו הייצור של החיסון לתנאי GMP היה רצוף קשיים - ביקורות משהב"ר העלו ליקויים רבים, בהם אי התאמת המתקן, אי קיומו של ייצור באופן רציף וחוסר מיומנות של כוח האדם. לבסוף קבע משהב"ר כי נדרשת ביקורת כדי לאשר מתן אישור ה-GMP לצורך ייצור החיסון לפאזה 3. ביקורת זו לא התקיימה, ובמועד סיום הביקורת קו הייצור לא פעל.

עלה כי מצב מתקן הייצור במכון ואי עמידתו בכללים העדכניים היו ידועים קודם לפרוץ מגפת הקורונה. על אף זאת, החליטו מנהל המכון, ובעקבותיו עוזר השר, לייצר את החיסון במתקן הקיים.

בתגובת מטה עוזר השר והמכון על טיוטת הדוח צוין כי באוקטובר 2022 הנחה עוזר השר לסגור את קווי הייצור במכון לאלתר.



סיכום

בחודש פברואר 2020 החל נגיף הקורונה החדש להתפשט מחוץ לגבולות סין אל העולם כולו. נוכח זאת, ועל רקע החשש מסכנה חמורה לבריאות הציבור החלה מדינת ישראל בהיערכות להתמודד עם המגפה. במסגרת זאת הנחה רה"ם את המכון הביולוגי, כבר בראשית פברואר 2020, לקדם תהליכי מו"פ מידיים ומהירים על מנת לפתח חיסון וטיפול בנוגדנים נגד נגיף הקורונה החדש.

מכתב מנהל המכון לרה"ם מ-2.2.20, המצהיר על יכולת המכון הביולוגי לפתח ולייצר חיסונים ונוגדנים תוך פרקי זמן קצרים, יצר ציפייה שעל בסיסה החליט רה"ם להטיל על המכון לפתח חיסון ונוגדנים כנגד נגיף הקורונה החדש. הצעת מנהל המכון לא עלתה בקנה אחד עם היכולות המוגבלות של המכון בתחום הייצור לפני התפרצות מגפת הקורונה; המל"ל איפשר להעלות לדיון את נושא החיסון ולהציג את ההצעה לרה"ם, אף שהיה מודע לכך שמטה עוזר השר לא ידע בעוד מועד על מכתב מנהל המכון ולא קיים תהליך בקרה בנושא. נוסף על כך, הפרויקט נוהל שלא בהתאם לנהלים התקפים במכון, ומטה עוזר השר איפשר את התנהלות הפרויקט בלי שהתקיימו תהליכי הבקרה הנדרשים.

במועד סיום הביקורת, יולי 2022, פרויקט החיסון והנוגדנים במכון, שהוגדר כמשימה לאומית והושקע בו תקציב של כ-230 מיליון ש"ח, נסגר בלי שפיתוחם וייצורם של החיסונים והנוגדנים הושלם ובלי שהם אושרו לשימוש בבני אדם.

ניהול משברים, בייחוד משברים לא צפויים, מחייב קבלת החלטות וביצוע מהיר של פעולות בתנאי לחץ ואי-ודאות. יחד עם זאת, הדחיפות שהייתה בתחילת המגפה אינה יכולה להיות נימוק לליקויים שהיו במשך התקופה שלאחר פברואר 2020, מועד הטלת משימת הפיתוח על המכון.

בתגובת מטה עוזר השר והמכון על טיוטת הדוח צוין כי "דוח זה מהווה הזדמנות להפקת תחקיר פנים ארגוני בתחום תהליכי פיתוח תכשירים רפואיים מורכבים בשעת חירום במערכת הביטחון"; וכי מטה עוזר השר והמכון "יעשו ככל שניתן להפיק לקחים מקצועיים ואחרים על מנת להיות ערוכים לתרחישים הנמצאים בליבת הייעוד של הארגון בעתיד".

בראייה צופה פני עתיד ממליץ משרד מבקר המדינה כי מטה עוזר השר והמכון יערכו תהליך להפקת לקחים לגבי הליך פיתוח החיסון על ידי המכון, בפרט לשם חידוד מנגנוני הבקרה בתהליכי הפיתוח והייצור המבוצעים במכון.

מומלץ כי מטה עוזר השר יבחן אם קיימת תרומה אפשרית למכון בהתמודדות מדינת ישראל עם פנדמיה בעתיד, זאת בהתייחס לשלבים השונים של פיתוח תכשירים רפואיים, ובכלל זה הייצור והרגולציה המתחייבת במסגרתם.

