

תיק הבטיחות של פייזר

מה נרשם במערכות הבטיחות של החברה במהלך ששת החודשים הראשונים לשימוש העולמי בחיסון Comirnaty

327,125

דיווחי מקרים לאחר השיווק

5,115

מקרים עם תוצאה קטלנית

1,172,004

אירועים רפואיים שדווחו

44.5%

מתיקי הבטיחות טרם השלימו עיבוד

ניתוח מסמך הבטיחות התקופתי הראשון של Comirnaty

תקופת הדיווח: 19 בדצמבר 2020 עד 18 ביוני 2021

מסמך נבחן: PSUR של פייזר-ביונטק ודו"ח הערכת ועדת PRAC של סוכנות התרופות האירופית

הממצא המרכזי

בתוך שישה חודשים: יותר ממיליון אירועים רפואיים ואלפי דיווחים עם תוצאה קטלנית

במהלך ששת החודשים הראשונים להפצת חיסון הקורונה של פייזר-ביונטק, מערכת הבטיחות של החברה קיבלה 327,125 דיווחי מקרים לאחר השיווק. הדיווחים כללו יחד 1,172,004 אירועים רפואיים.

במערך הנתונים המשולב — דיווחים לאחר השיווק ומקרים מהניסויים הקליניים — הופיעו 5,115 מקרים שבהם האדם המתואר בדיווח מת: 5,069 לאחר השיווק לציבור ו-46 במסגרת הניסויים הקליניים.

הנתון שמערער את שלמות התמונה

בתום תקופת הדוח, 145,825 תיקי בטיחות — 44.5% מכלל מערך הנתונים — עדיין לא השלימו את תהליך העיבוד הפנימי. בתיקים האלה נכללו 496,718 אירועים, 10,548 מקרים חמורים ו-646 מקרים עם תוצאה קטלנית.

כלומר, בזמן שפייזר והרגולטור האירופי בחנו את פרופיל הבטיחות, כמעט מחצית מתיקי הבטיחות עדיין נמצאו בשלבי סקירה, בדיקה או עיבוד במערכת החברה.

ועדת PRAC של סוכנות התרופות האירופית כתבה במפורש כי הצטברות התיקים שלא עובדו היא "of concern" — מדאיגה — ודרשה שבדוחות הבאים יבוצעו גם ניתוחי רגישות הכוללים את תיקי פער העיבוד.

מקור: AR עמ' 12, 15-16; PSUR טבלאות 5-6, עמ' 31-32.

מה המסמך מוכיח — ומה לא

דיווח לאחר חיסון אינו מוכיח שהחיסון גרם לאירוע. המסמך גם אינו קובע קשר סיבתי ברוב המקרים. עם זאת, הוא מתעד את היקף הדיווחים, את מצב העיבוד שלהם, את פערי המידע ואת דרישות הרגולטור בזמן שהמוצר כבר היה בשימוש נרחב.

תמונת מצב

המסמך במספרים

מה נרשם בדוח	המספר
מנות שהוערך כי ניתנו בתקופת הדוח	635,763,682
דיווחי מקרים לאחר השיווק	327,125
אירועים רפואיים לאחר השיווק	1,172,004
אירועים חמורים לאחר השיווק	321,919
מקרים עם תוצאה קטלנית — לאחר השיווק והניסויים	5,115
תיקים שלא השלימו עיבוד	145,825
אירועים בתיקים שלא השלימו עיבוד	496,718
מקרים חמורים בתיקים שלא השלימו עיבוד	10,548
מקרים עם תוצאה קטלנית בתיקים שלא השלימו עיבוד	646
מקרים שלא נפתרו	76,960
מקרים שתוצאתם לא הייתה ידועה	70,271

מקור: AR עמ' 11–16; PSUR טבלאות 5–6, עמ' 31–32.

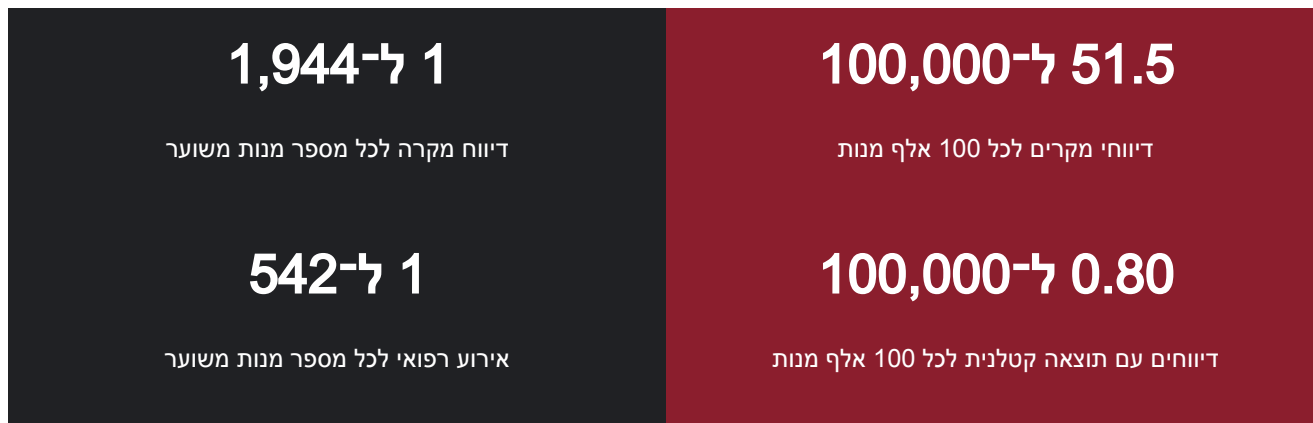
המשמעות

המסמך אינו מתאר כמה תלונות בודדות או רק תופעות קלות. הוא מרכז מאות אלפי דיווחי מקרים, יותר ממיליון אירועים רפואיים ואלפי דיווחים שבהם נרשמה תוצאה קטלנית. המספרים אינם מוכיחים שכל אירוע נגרם מהחיסון. הם כן מוכיחים שהצטבר מאגר בטיחות עצום, ושחלק ניכר ממנו עדיין לא השלים עיבוד כאשר פייזר והרגולטור הגיעו למסקנה שהיחס בין התועלת לסיכון נותר חיובי.

מה אפשר לחשב

לא ניתן לחשב מהמסמך את שיעור הנפגעים האמיתי

פייזר העריכה כי בתקופת הדוח ניתנו בעולם כ-635.8 מיליון מנות. בהשוואה גולמית למספר המנות, הנתונים שקולים בקירוב ל:



אלה שיעורי דיווח גולמיים לפי מספר המנות — לא שיעורי פגיעה ולא שיעורי סיבתיים.

- מספר המנות הוא אומדן, ולא ספירה מדויקת של בני אדם שחוסנו.
- אדם אחד יכול היה לקבל יותר ממנה אחת.
- דיווח מקרה אחד יכול לכלול כמה אירועים רפואיים.
- אירוע שהתרחש לאחר החיסון אינו בהכרח אירוע שנגרם מהחיסון.
- דיווחים ספונטניים אינם מאפשרים לדעת כמה אירועים כלל לא דווחו.
- 44.5% מתיקי הבטיחות עדיין לא השלימו את תהליך העיבוד.

המסקנה המתודולוגית

המסמך מאפשר לתאר את היקף הדיווחים ואת שיעורם ביחס למנות המשוערות. הוא אינו מאפשר לקבוע כמה אנשים נפגעו בפועל או מה היה שיעור הפגיעות הסיבתיות בקרב המוחסנים.

מקור: AR עמ' 11-12; PSUR עמ' 283-284.

פער העיבוד

כמעט מחצית מהתמונה עדיין הייתה בתהליך

פייזר הגדירה 145,825 תיקים כ"תיקים פתוחים" — תיקים שנמצאו עדיין ביחידת הבטיחות, בסקירה ראשונית או בסקירה רפואית, וטרם הגיעו לשלב הסופי שבו התיק ננעל ומופעלים כללי הדיווח האוטומטיים.

מה נמצא בתיקים שטרם השלימו עיבוד	המספר
תיקים שלא השלימו עיבוד	145,825
שיעור מכלל מערך הנתונים	44.5%
אירועים רפואיים	496,718
מקרים חמורים	10,548
מקרים עם תוצאה קטלנית	646
מקרים שלא נפתרו	25,430
מקרים שתוצאתם לא הייתה ידועה	33,048

המשמעות אינה שכל התיקים האלה היו "לא ידועים" לחלוטין, אלא שהם טרם עברו את מלוא מסלול העיבוד והנעילה שבו נעשה שימוש בניתוחי הבטיחות הסופיים.

עמדת הרגולטור

הרגולטור קבע כי הצטברות התיקים שטרם עובדו היא "מדאיגה", ודרש לבצע בדוחות הבאים ניתוחי נצפה לעומת צפוי גם עם התיקים המעובדים בלבד וגם בניתוחי רגישות הכוללים את התיקים שטרם הושלם עיבודם.

השאלה המתבקשת

עד כמה ניתן היה להסתמך על ניתוחי האותות ועל השוואות לשיעורי הרקע כאשר 44.5% ממערך התיקים עדיין לא נכללו במלואם באותם ניתוחים? הדוח מצביע על הבעיה ודורש תיקון בהמשך, אך אינו מספק בתוכו את ניתוחי הרגישות המלאים.

מקור: AR עמ' 7, 15-16; טבלה 11.

המידע החסר

היריון. הנקה. בטיחות ארוכת טווח. אוכלוסיות פגיעות.

בתוכנית ניהול הסיכונים הרשמית הופיעו שש קטגוריות תחת הכותרת "Missing Information" — מידע חסר. משמעות הסיווג היא שהמידע הקיים באותם תחומים עדיין לא הספיק לאפיון מלא של הסיכון.

1. שימוש במהלך היריון והנקה.
2. שימוש באנשים עם מערכת חיסון מוחלשת.
3. שימוש באנשים שבריריים עם מחלות רקע.
4. שימוש בחולים עם מחלות אוטואימוניות או דלקתיות.
5. שילוב עם חיסונים אחרים.
6. בטיחות ארוכת טווח.

אלה לא היו שאלות שוליות. הקבוצות כללו נשים הרות ומיניקות, קשישים ושבריריים, מדוכאי חיסון ואנשים עם מחלות כרוניות — אוכלוסיות שקיבלו את החיסון בזמן שהמידע עליהן עדיין הוגדר כחסר.

מעקב של שישה חודשים

המסמך מציין כי בתקופת הדיווח לא היה מידע בטיחותי חדש מעבר למעקב של שישה חודשים אחר משתתפי הניסויים הקליניים. בטיחות ארוכת טווח נותרה מסווגת כמידע חסר.

מקור: AR עמ' 18, 25; טבלת *Ongoing Safety Concerns*.

אות שהפך לסיכון מוכר

דלקת שריר הלב ודלקת קרום הלב הוכרו רשמית שבועות לאחר סגירת הנתונים

מה קרה	תאריך
נקודת חיתוך הנתונים של הדוח.	18 ביוני 2021
המלצת PRAC לעדכון המידע על מיוקרדיטיס ופריקרדיטיס.	8 ביולי 2021
הפצת הודעה ישירה לאנשי מקצוע במדינות האיחוד.	19 ביולי 2021 ואילך
סיווג שתי התופעות כ-Important Identified Risk בתוכנית ניהול הסיכונים.	אוגוסט 2021

בתוך מערך הנתונים של תקופת הדוח נרשמו 502 מקרים של מיוקרדיטיס ו-364 מקרים של פריקרדיטיס בקטגוריית האירועים החיסוניים. בחלק מהניתוחים לפי גיל, יחס נצפה לעומת צפוי (O/E) למיוקרדיטיס היה גבוה מ-1 בחלונות סיכון של 14 ו-21 יום. הרגולטור קבע שהסיכון הכולל נדיר מאוד, אך גבוה יותר בגברים צעירים, והוסיף אזהרה למידע הרשמי של המוצר.

למה ציר הזמן חשוב

פרופיל הבטיחות לא היה קבוע וסגור. האות הלבבי התפתח בתוך התקופה המכוסה בדוח, והפך לסיכון מזוהה רשמית זמן קצר לאחר נעילת הנתונים.

מקור: AR עמ' 5, 24, 107-108.

תוכן הדוח

- חלק א' — הממצאים המרכזיים
- 1. כיצד לקרוא את הנתונים
- 2. מקרי מוות, תוצאות לא ידועות ומקרים שלא נפתרו
- 3. היריון והנקה
- 4. אירועים לבביים וקרישיות
- 5. מיוקרדיטיס ופריקרדיטיס
- 6. אירועים נירולוגיים
- 7. הפרעות דם ומערכת החיסון
- 8. אנפילקסיס
- 9. ילדים ומתבגרים
- 10. הדבקה, מחלה קשה וכישלון חיסון
- 11. מסקנת פייזר לעומת דרישות הרגולטור
- 12. השאלות שנותרו פתוחות
- מסקנה
- נספח א' — טבלת ראיות
- נספח ב' — מונחים ומגבלות

חלק ב'

כיצד לקרוא את הדוח

המסמך שנבחן הוא דו"ח בטיחות תקופתי – PSUR – שהגישה פיזר, לצד דו"ח ההערכה של ועדת PRAC בסוכנות התרופות האירופית. תפקידם היה לרכז את נתוני הבטיחות שנאספו, לבחון אותות אפשריים ולהעריך אם יחס התועלת-סיכון השתנה.

ארבעה מושגים שאסור לבלבל ביניהם

המונח	המשמעות בדוח
דיווח מקרה	תיק בטיחות המתאר אדם או אירוע מדווח. תיק אחד יכול להכיל כמה אירועים רפואיים.
אירוע רפואי	תסמין, אבחנה או תוצאה שנרשמו לאחר החיסון. עצם העיתוי אינו מוכיח סיבתיות.
אירוע חמור	אירוע שסווג לפי קריטריונים רגולטוריים כחמור, למשל אשפוז, סכנת חיים, נכות או מוות.
מקרה עם תוצאה קטלנית	האדם המתואר בדיווח מת. הסיווג אינו קובע כשלעצמו שהחיסון גרם למוות.

מהו ניתוח נצפה לעומת צפוי?

זהו ניסיון להשוות את מספר האירועים שנצפו לאחר החיסון למספר שהיה צפוי להתרחש באוכלוסייה גם ללא החיסון. יחס מעל 1 עשוי להצדיק בדיקה נוספת; יחס מתחת ל-1 אינו מוכיח היעדר קשר. איכות הניתוח תלויה בשלמות הדיווחים, בחלון הסיכון שנבחר ובשיעורי הרקע ששימשו להשוואה.

PRAC ציין כי תיקי פער העיבוד לא נכללו בחלק מהניתוחים, ולכן דרש ניתוחי רגישות שיבחנו כיצד הכללתם עשויה לשנות את התוצאות.

כלל הקריאה המרכזי

דיווח אינו הוכחת נזק — אך גם אינו נתון שאפשר להתעלם ממנו

מערכת בטיחות נועדה לזהות דפוסים בתוך דיווחים שלא הוכחה בהם סיבתיות מראש. הערך התחקירי של הדוח הוא בהיקף, בריכוזי האירועים, בפערי המעקב, בשאלות שהרגולטור השאיר פתוחות ובשינויים שבוצעו לאחר מכן.

מקור: PSUR עמ' 283–285; AR עמ' 7, 15–16.

פרק 2

מקרי מוות, תוצאות לא ידועות ומקרים שלא נפתרו

במערך הנתונים המשולב נרשמו 5,115 מקרים עם תוצאה קטלנית: 5,069 לאחר השיווק ו-46 במסגרת הניסויים הקליניים. המסמך מציין כי תוצאות קטלניות דווחו בעיקר בקרב בני 75 ומעלה, וכי שיעורן היה גבוה יותר בדיווחים שבהם נרשמו מחלות רקע. עם זאת, הדוח אינו מציג הערכת סיבתיות שיטתית ומרוכזת לכל 5,115 המקרים.

מספר	קטגוריה
5,069	מקרים עם תוצאה קטלנית לאחר השיווק
46	מקרים עם תוצאה קטלנית בניסויים
5,115	סה"כ
76,960	מקרים שלא נפתרו
70,271	מקרים שתוצאתם לא הייתה ידועה
3,319	מקרים שנפתרו עם השלכות מתמשכות

תוצאות קטלניות לפי קבוצות נבחרות

מקרים עם תוצאה קטלנית	קבוצה
2,346	מטופלים שביריים עם מחלות רקע
1,498	מטופלים מדוכאי חיסון
658	COVID-19 לאחר החיסון — קטגוריית AESI
638	אירועים קרדיווסקולריים — קטגוריית AESI
82	אירועים נירולוגיים — קטגוריית AESI
28	אנפילקסיס

הקטגוריות עשויות לחפוף, ולכן אין לחבר את המספרים כאילו היו קבוצות נפרדות לחלוטין.

646 תיקים קטלניים עדיין היו בתיקים שטרם השלימו עיבוד

בתוך 145,825 התיקים שלא השלימו עיבוד הופיעו 646 מקרים עם תוצאה קטלנית. הם נרשמו בטבלת פער העיבוד, אך לא נכללו במלואם בניתוחים שנשענו על התיקים שנעלו ועובדו.

מה נותר חסר

הדוח אינו מציג טבלה מרוכזת המראה לכמה ממקרי המוות הושלם מעקב, כמה הוערכו כסיבתיים, כמה הוערכו כלא קשורים וכמה נותרו בלתי ניתנים להערכה.

מקור: PSUR טבלה 5, עמ' 31; AR עמ' 14-16, 95, 113, 168, 173.

פרק 3

היריון והנקה: יותר משליש מתוצאות ההיריון עדיין לא היו ידועות

בטיחות החיסון במהלך ההיריון והנקה הוגדרה בתוכנית ניהול הסיכונים כ-“מידע חסר”. למרות זאת, עד יוני 2021 כבר הצטברו במערכת הבטיחות של פייזר 1,661 דיווחים הקשורים להיריון לאחר שיווק החיסון, המייצגים 1,607 הריונות ייחודיים לפי הדוח.

מספר	נתוני היריון לאחר השיווק
1,661	סה"כ דיווחי היריון
659	חשיפה ללא אירוע רפואי מדווח
945	דיווחי אם עם אירועים רפואיים
635	מתוכם סווגו כחמורים
57	דיווחי עובר/תינוק
572 — 34.4%	תוצאות היריון לא ידועות במועד נעילת הנתונים

אירועים הקשורים להיריון שנרשמו בתדירות הגבוהה ביותר

דיווחים	אירוע
275	הפלה ספונטנית
27	דימום נרתיקי
21	הפלה נדחית
16	מוות עוברי
9	הפלה — לא מסווגת
7	סוכרת היריון
6	לידה מוקדמת
5	לידה שקטה — בדיווחי האם

המסמך כולל גם דיווחים על מומים מולדים, הגבלת גדילה עוברית, פגות וסיבוכים נוספים. המספרים אינם מאפשרים לבדם לקבוע אם שיעור האירועים היה גבוה מהצפוי.

הבעיה המרכזית: אין מכנה חשיפה

הרגולטור כתב כי היקף החשיפה של נשים הרות ומיניקות אינו ידוע, ולכן לא ניתן לקבוע אם תדירות האירועים המדווחים תואמת את הצפוי באוכלוסייה.

מה דרש PRAC מפיזר

- לזהות, לנהל ולתעדף דיווחי היריון שנמצאו בתיקי פער העיבוד.
- להשלים ככל האפשר את המעקב אחר הנשים ההרות.
- לכלול את הפרסומים הרלוונטיים מתקופת הדיווח.
- לספק תיאור מפורט של דיווחים הנוגעים לתינוקות יונקים.

נתוני הנקה

מספר	קטגוריה
966	סה"כ דיווחי הנקה
802	דיווחים על תינוקות יונקים
147	תינוקות עם אירועים רפואיים
61	מתוכם אירועים חמורים
164	דיווחי אימהות מיניקות
159	אימהות עם אירועים רפואיים
95	מתוכם אירועים חמורים

הדוח מתאר גם מקרים פרטניים חמורים אצל תינוקות יונקים, אך מדגיש כי המידע היה מוגבל ולא נקבע קשר סיבתי. פירוט המקרים נשמר בנספח המחקרי ולא נדרש כדי להבין את הממצא המרכזי: המעקב היה חלקי והחשיפה הכוללת לא הייתה ידועה.

המסקנה

המסמך אינו מוכיח שהחיסון גרם להפלות, למומים או לאירועים אצל תינוקות. הוא כן מראה שבטיחות בהיריון ובהנקה עדיין הוגדרה כמידע חסר, ל-34.4% מדיווחי ההיריון לא הייתה תוצאה מתועדת, והרגולטור דרש להשלים את המעקב.

מקור: AR עמ' 161–166; טבלאות 38 ו-40.

פרק 4

אירועים לבביים וקרישיות: אלפי דיווחים ומאות תוצאות קטלניות

אירועים קרדיווסקולריים

בקטגוריית האירועים הקרדיווסקולריים המיוחדים למעקב נרשמו 8,398 מקרים לאחר השיווק. 6,451 מהם היו מאומתים רפואית. ב־638 מקרים נרשמה תוצאה קטלנית.

מקרים	אירוע קרדיווסקולרי שכיח
6,238	טכיקרדיה
775	הפרעת קצב
635	אוטם שריר הלב
489	אי־ספיקת לב
265	אוטם חריף בשריר הלב

בקרב המקרים הקטלניים הופיעו בין היתר אוטם שריר הלב, אי־ספיקת לב, דום לב, הפרעות קצב וקוצר נשימה. רוב המקרים הקטלניים היו בקשישים.

סקירה מפורטת של הפרעות קצב

בסקירת האות נכללו 777 מקרי הפרעת קצב, מהם 53 עם תוצאה קטלנית. לאחר הוצאת 289 מקרים שבהם היו גורמי רקע או תרופות שיכלו להסביר את ההפרעה, נותרו 488 מקרים לניתוח.

- 118 מקרים החלו ביום החיסון.
- 214 מקרים החלו בתוך 1–7 ימים.
- 151 מקרים עדיין לא נפתרו.
- 18 מקרים הסתיימו במוות.
- ב־8 מקרים נרשם דום לב; 6 מהם הסתיימו במוות.
- הדוח מציין שלא דווחו נתוני נתיחה לאחר המוות באף אחד משמונת מקרי דום הלב.

אירועים תרומבואמבוליים

בסקירה נכללו 9,088 מקרי קרישיות ותסחיפים. 98% סווגו כחמורים, 986 הסתיימו במוות ו־2,607 טרם נפתרו במועד הדוח.

חלק מכלל האירועים בקבוצה	אירוע מרכזי בתוך קבוצת הקרישיות
19.6%	תסחיף ריאתי
13.4%	אירוע מוחי
13.3%	פקקת ורידים עמוקים
11.4%	פקקת — כללי
7.1%	אוטם שריר הלב

חלק מכלל האירועים בקבוצה	אירוע מרכזי בתוך קבוצת הקרישיות
5.8%	אירוע איסכמי חולף
4.7%	שבץ איסכמי

מסקנת הדוח

הניתוחים לא זיהו קשר סיבתי או אות מעל שיעורי הרקע עבור אירועי קרישיות בכלל. עם זאת, PRAC ציין כי תיקי פער העיבוד לא נכללו בניתוחי O/E, ולכן דרש ניתוחי רגישות מורחבים.

מקור: AR עמ' 67-80, 94-96.

פרק 5

מיוקרדיטיס ופריקרדיטיס: האות שנכנס לתווית

בתוך הקטגוריה החיסונית נרשמו 502 מקרי דלקת שריר הלב ו-364 מקרי דלקת קרום הלב. בחלק מהניתוחים לפי גיל, יחס נצפה לעומת צפוי (O/E) למיוקרדיטיס היה גבוה מ-1 בחלונות סיכון של 14 ו-21 יום.



הרגולטור ציין כי הסיכון לשתי התופעות נדיר מאוד, אך כי העלייה בסיכון למיוקרדיטיס בולטת במיוחד בגברים צעירים, לרוב לאחר המנה השנייה.

מה השתנה לאחר נעילת הנתונים

- ב-8 ביולי 2021 המליץ PRAC לעדכן את מידע המוצר.
- ביולי הופצה הודעה ישירה לאנשי מקצוע במדינות האיחוד.
- באוגוסט הוגדרו מיוקרדיטיס ופריקרדיטיס כ-Important Identified Risk.
- נוספה אזהרה לפנות לטיפול במקרה של כאבים בחזה או קוצר נשימה.

מה עדיין לא מופיע בדוח

הדוח אינו מספק מעקב ארוך טווח אחר מצבם הלבבי של האנשים שפיתחו מיוקרדיטיס או פריקרדיטיס. הוא גם אינו מחשב בתוכו את הסיכון המוחלט המדויק בתת-הקבוצה בעלת הסיכון הגבוה ביותר.

המשמעות

זהו מקרה שבו אות שהתפתח בתוך תקופת הדוח הפך זמן קצר לאחר מכן לסיכון רשמי ולשינוי בתווית. הוא ממחיש כי הערכת הבטיחות המשיכה להשתנות בזמן שהחיסון כבר ניתן בהיקף עולמי.

מקור: AR עמ' 5, 24, 107-108; מידע מוצר מעודכן ביולי-אוגוסט 2021 כפי שמתעד בדוח.

פרק 6

אירועים ניירולוגיים: 3,471 מקרים ו-82 תוצאות קטלניות

בקטגוריית האירועים הניירולוגיים המיוחדים למעקב נרשמו 3,471 מקרים לאחר השיווק, מהם 2,174 מאומתים רפואית. ב-82 מקרים נרשמה תוצאה קטלנית.

מקרים	אירוע ניירולוגי
1,165	פרקוס
420	אפילפסיה
398	נירופתיה פריפרית
226	תסמונת גיליאן־בארה
175	פרקוס טוניקלוני כללי
137	פיברומיאלגיה
125	נירלגיה של העצב המשולש
107	פרקוס חום
99	טרשת נפוצה
86	סטטוס אפילפטיקוס

כיצד סווגו האותות

עמדת ההערכה בדוח	מצב/אות
נבדקו ונקבע שלא זוהה סיכון; יחסי O/E היו מתחת ל-1.	פרקוסים
אות שלא אומת לאחר תיקון שיעורי הרקע.	גיליאן־בארה
אות שלא אומת; O/E מתחת ל-1 לאחר תיקון.	מיאליטיס רוחבית
אות שלא אומת; יחס מעט מעל 1 בהגדרה צרה של 21 מקרים.	ADEM
אות שלא אומת.	דלקת עצב הראייה
נוסף לתווית כתופעת לוואי.	שיתוק עצב הפנים
נוספו לתווית כתופעות לוואי.	נימול/ירידה בתחושה

בניתוחי O/E לא נכללו תיקי פער העיבוד. לכן המסקנות מתייחסות בעיקר ל-55.5% מהתיקים שהשלימו עיבוד במועד נעילת הנתונים.

איך לקרוא את הפרק

מספר גדול של דיווחים אינו שווה בהכרח לאות סיבתי. מצד שני, הוספת שיתוק עצב הפנים ונימול לתווית מראה שחלק מהדיווחים הובילו לשינוי רשמי במידע הבטיחותי.

פרק 7

הפרעות דם ומערכת החיסון: ניתוח שפייזר נדרשה להשלים

תרומבוציטופניה חיסונית — ITP

פייזר איתרה 760 דיווחי תרומבוציטופניה; לאחר הסרת כפילות נבדקו 759. המקרים סווגו לפי רמות הוודאות האבחנתית של Brighton Collaboration.

תוצאות קטלניות	מקרים	רמת ודאות
8	215	רמה 1 — הוודאות הגבוהה ביותר
8	293	רמה 2
5	63	רמה 4
—	188	רמה 5 — לא תרומבוציטופניה

בקרב 90 מקרי רמה 1 ללא הסבר חלופי, ב-49 נמדדה ספירת טסיות מתחת ל- $10^9 \times 10^9$ לליטר — רמה קיצונית הקשורה בסיכון לדימום מסכן חיים.

הביקורת הישירה של PRAC

הרגולטור כתב כי היעדר הערכת סיבתיות פרטנית ל-82 מקרי רמה 1 ול-106 מקרי רמה 2 "אינו מתקבל". פייזר נדרשה לספק הערכה פרטנית בדוח הבא.

המופיליה נרכשת

נרשמו 11 מקרים, כולם חמורים ומאומתים רפואית, בגילים 67–90. שניים הסתיימו במוות. ניתוחי O/E היו מתחת ל-1 והמעקב השגרתי נמשך.

HLH — תסמונת דלקתית נדירה ומסכנת חיים

נרשמו 10 מקרים, מהם 4 עם תוצאה קטלנית. לפי הדוח, כל המקרים הקטלניים כללו מחלות רקע משמעותיות, ובהן ממאירויות המטולוגיות וזיהומים נגיפיים, ולכן ההערכה הייתה מבולבלת מגורמים אחרים.

הממצא העיקרי

בפרק הזה החשיבות אינה רק במספרי הדיווחים, אלא בכך שהרגולטור קבע במפורש שהערכות הסיבתיות שהוגשו עבור מאות מקרי ITP לא היו מספקות ודרש להשלים אותן.

מקור: AR עמ' 49–56, 72–75, 981–2, 3,063.

פרק 8

אנפילקסיס: הסיכון שהיה מוכר מלכתחילה

אנפילקסיס היה הסיכון המזוהה החשוב היחיד שנכלל בתוכנית ניהול הסיכונים כבר בעת האישור המותנה הראשוני.

מספר	נתון
3,829	סה"כ מקרי אנפילקסיס
3,919	סה"כ אירועים בדיווחים
3,873	אירועים שסווגו כחמורים
28	מקרים עם תוצאה קטלנית
2,961	נפתרו או היו בתהליך החלמה
56	נפתרו עם השלכות
173	לא נפתרו
704	תוצאה לא ידועה

זמן ההופעה החציוני היה באותו יום של החיסון, לפי 3,288 דיווחים שבהם היה מידע על מועד תחילת האירוע.

הנתון בילדים דורש זהירות

בקרב 23 דיווחי אנפילקסיס בילדים, 48.8% קוודדו כאנפילקסיס שוק, לעומת 11.0% במבוגרים ו-11.9% בקשישים. מדובר בפרופורציה בתוך קבוצת דיווחים קטנה, ולא בשיעור סיכון מכלל הילדים שחוסנו.

פייזר ו-PRAC קבעו שלא זוהה מידע בטיחותי חדש ושאמצעי הפחתת הסיכון הקיימים — לרבות השגחה לאחר החיסון — נותרו מספקים.

מקור: AR עמ' 92.

פרק 9

ילדים ומתבגרים: אותות בולטים בתוך קבוצות דיווח קטנות

במהלך תקופת הדוח הורחב טווח הגיל המאושר מ-16 ומעלה ל-12 ומעלה. ילדים מתחת לגיל 12 עדיין לא היו מאושרים, והניסוי בהם היה בעיצומו ללא נתוני בטיחות זמינים בדוח.

מה נרשם	ממצא בילדים ומתבגרים
53.3% מדיווחי ה-AESI החיסוניים בילדים, לעומת 8.6% במבוגרים ו-3.1% בקשישים.	מיוקרדיטיס
14.1% מדיווחי ה-AESI החיסוניים בילדים.	פריקרדיטיס
10.5% ממקרי ה-AESI הקרדיוסקולריים בילדים, לעומת 0.5% במבוגרים.	POTS
46 נבדקים בני 17 ומטה מתוך 1,879 מקרי פרכוס מצטברים.	פרכוסים
48.8% מדיווחי האנפילקסיס בילדים, לעומת כ-11% במבוגרים ובקשישים.	אנפילקסיס שוק

זהירות בפרשנות

האחוזים בפרק מתארים את הרכב הדיווחים בתוך תתי־קבוצות, ולא את הסיכון של ילד מחוסן לפתח את התופעה. אין בדוח מכנה מדויק של מספר הילדים שחוסנו לכל אחת מההשוואות.

PRAC ביקש מפייזר להמשיך לעקוב מקרוב אחר מקרי מיוקרדיטיס ופריקרדיטיס בבני 12–15 ולדווח על מגמות או ממצאים בלתי צפויים.

מקור: AR עמ' 76, 92, 95, 107; PSUR עמ' 8,707 לפי מספור פנימי.

פרק 10

הדבקה, מחלה קשה וכישלון חיסון

VAED/VAERD — מחלה מוגברת הקשורה לחיסון — הוגדרה כסיכון פוטנציאלי תאורטי. המטרה הייתה לבדוק אם החיסון עלול לגרום למחלה חמורה יותר לאחר הידבקות.

מספר	נתוני VAED/VAERD
584	סה"כ מקרים
160	מקרים עם תוצאה קטלנית
425	COVID-19 מאומת
290	מתוכם מחלה קשה
169	מקרים שלא נפתרו
66	תוצאה לא ידועה

לפי הדוח, אף אחד מ־290 המקרים הקשים לא יכול היה להיחשב בוודאות ל־VAED/VAERD. כלומר, היו מקרי מחלה קשה לאחר החיסון, אך לא הוכח מנגנון של החמרה חיסונית.

הקטגוריה הרחבה יותר: COVID-19 לאחר החיסון

בקטגוריית AESI הרחבה נרשמו 12,058 מקרי COVID-19 לאחר החיסון ו־658 תוצאות קטלניות. בין הקודים שנרשמו במקרי המוות הופיעו COVID-19, דלקת ריאות, "Drug ineffective" ו־"Vaccination failure". ב־87 מקרי מוות קודד "כישלון חיסון" כגורם תורם.

מה אפשר לומר

הנתונים מתעדים הדבקות, מחלה קשה ומוות לאחר החיסון. הם אינם מוכיחים שהחיסון החמיר את המחלה, והרגולטור לא אישר אות של VAED/VAERD. הם כן מראים שהגנה מפני מחלה לא הייתה מוחלטת ושמעקב אחר כישלון חיסון נמשך.

מקור: AR עמ' 92–93, 97.

פרק 11

מסקנת פיזר לעומת דרישות הרגולטור

פיזר סיכמה כי על בסיס נתוני הבטיחות והיעילות הזמינים, יחס התועלת-סיכון נותר חיובי וכי לא נדרשו פעולות נוספות מעבר לשינויים שכבר בוצעו. באותה מסקנה הכירה החברה במגבלות: מידע חסר באוכלוסיות מיוחדות, איכות רפואית חלקית של דיווחים לאחר השיווק, מידע לא מלא וקושי לכמת את הנתונים בגלל דיווח וולונטרי וספורדי.

עמדת פיזר	דרישות והערות PRAC
יחס התועלת-סיכון נותר חיובי.	פער העיבוד מדאיג ויש לכלול אותו בניתוחי רגישות.
לא נדרשו פעולות הפחתת סיכון נוספות מעבר למפורט.	נדרשו הערכות סיבתיות פרטניות למאות מקרי ITP.
הנתונים תומכים ביעילות גבוהה נגד מחלה סימפטומטית וקשה באוכלוסייה שנחקרה.	נדרש מעקב מלא יותר אחר הריונות ותינוקות יונקים.
מגבלות הדיווחים הספונטניים הוכרו.	נדרשו הבהרות לשיעורי הרקע ששימשו בניתוחי O/E.
לא זוהו אותות חדשים בחלק מהקטגוריות.	נדרשו סקירות מצטברות למחלות אוטואימוניות, אורטיקריה כרונית, פולימיאלגיה ראומטית ותירואידיטיס תת-חריפה.
VAED/VAERD לא הוכח.	נדרש להמשיך מעקב ולהציג שיעורי תגובה לשאלוני ההמשך.

עשר הדרישות הרשמיות — בתמצית

1. דיווח שוטף על פער העיבוד וניתוחי רגישות הכוללים אותו.
2. הערכות סיבתיות פרטניות למקרי ITP ברמות הוודאות הגבוהות.
3. אסטרטגיית איתור, תיעדוף ומעקב אחר דיווחי היריון.
4. הערכת בטיחות בשילובי חיסונים ובמרווחים שונים.
5. סקירה מצטברת של התלקחויות במחלות אוטואימוניות.
6. הבהרת שיעורי הרקע ששימשו בניתוחי O/E.
7. סקירה של אורטיקריה כרונית.
8. סקירה של פולימיאלגיה ראומטית.
9. סקירה של תירואידיטיס תת-חריפה.
10. המשך מעקב VAED/VAERD והצגת שיעורי המענה לשאלוני המשך.

הפער המרכזי

הרגולטור קיבל את מסקנת יחס התועלת-סיכון, אך במקביל דרש תיקונים, מעקבים וניתוחים שלא היו בדוח. לכן "המסקנה נותרה חיובית" אינה שקולה ל"כל השאלות נענו".

מקור: PSUR עמ' 285–283; AR עמ' 7–8, 16, 50–51, 166.

פרק 12

השאלות שהמסמך משאיר פתוחות

1. פער העיבוד

כיצד היו משתנים ניתוחי האותות אילו 145,825 התיקים — ובהם 646 מקרים עם תוצאה קטלנית — היו נכללים במלואם?

2. היריון

האם 275 ההפלות הספונטניות, מקרי המוות העוברי והלידות השקטות היו מעל או מתחת לשיעורי הרקע? ללא מספר הנשים שנחשפו ומעקב מלא, אין תשובה.

3. מקרי המוות

לכמה מ-5,115 המקרים הושלם מעקב? כמה קיבלו הערכת סיבתיות פרטנית? הדוח אינו מספק פילוח מלא.

4. מיוקרדיטיס

מה היו התוצאות הלבביות ארוכות הטווח של 502 מקרי המיוקרדיטיס ו-364 מקרי הפריקרדיטיס?

5. ITP

מה העלו הערכות הסיבתיות הפרטניות ש-PRAC דרש עבור מאות המקרים ברמות האבחנתיות הגבוהות?

6. בטיחות ארוכת טווח

מה קרה מעבר לשישה חודשי מעקב, כאשר התחום עדיין הוגדר כמידע חסר?

7. שלמות הדיווח

כמה אירועים לא דווחו כלל, וכמה תיקים היו חסרים מידע מכריע? מערכת הדיווחים הספונטניים אינה יכולה לענות על כך.

השאלות האלה אינן טענה שכל אירוע נגרם מהחיסון. הן נובעות ישירות מהמגבלות, מפער העיבוד, מהיעדר המכנים ומהדרישות שהרגולטור עצמו הציב.

מסקנה

הדוח אינו מוכיח שכל דיווח נגרם מהחיסון. הוא מוכיח

שהתמונה הייתה רחוקה משלמה.

זהו תיעוד רשמי של ששת החודשים הראשונים לשימוש העולמי ב-Comirnaty. פייזר והרגולטור האירופי קבעו כי יחס התועלת-סיכון נותר חיובי. זו הייתה ההכרעה הרגולטורית.

אבל אותו מסמך עצמו מתעד גם:

- 327,125 דיווחי מקרים לאחר השיווק ובהם 1,172,004 אירועים רפואיים.
- 5,115 מקרים עם תוצאה קטלנית במערך הנתונים המשולב.
- 145,825 תיקים — 44.5% — שלא השלימו את מסלול העיבוד.
- 646 מקרים עם תוצאה קטלנית ו-10,548 מקרים חמורים בתוך אותו backlog.
- שישה תחומי בטיחות שסווגו רשמית כמידע חסר, ובהם היריון ובטיחות ארוכת טווח.
- אות של מיוקרדיטיס ופריקרדיטיס שהפך זמן קצר לאחר מכן לסיכון מזוהה חשוב ולשינוי בתווית.
- דרישות רגולטוריות להשלמת ניתוחים, מעקבים והערכות סיבתיות שלא נכללו בדוח הנוכחי.

השאלה המרכזית

האם איכות ושלמות בסיס הראיות באותה נקודת זמן תאמו את מידת הוודאות שבה הוצגה בטיחות החיסון לציבור?

המסמך אינו מספק תשובה מלאה. הוא כן מספק את החומר הדרוש לשאול את השאלה באופן מדויק: לא באמצעות ניחוש או טענה שכל דיווח הוא נזק מוכח, אלא באמצעות הנתונים, הפערים והביקורת הרשמית המופיעים במסמך עצמו.

זהו הסיפור המרכזי: לא רק מה דווח, אלא מה עדיין לא עובד, לא נמדד, לא הושלם ולא היה ידוע בזמן שהמוצר כבר ניתן למאות מיליוני בני אדם.

נספח א'

טבלת ראיות — הממצאים המרכזיים והפניות למסמך

טבלה/סעיף	עמוד	הטענה
טבלה 3 / סעיף 1.3.3	AR עמ' 11-12	כ-635.8 מיליון מנות משוערות בתקופת הדוח
טבלה 6	AR עמ' 12; PSUR עמ' 32	327,125 דיווחי מקרים לאחר השיווק
טבלה 6	AR עמ' 12; PSUR עמ' 32	1,172,004 אירועים לאחר השיווק
טבלה 6	AR עמ' 12; PSUR עמ' 32	321,919 אירועים חמורים
טבלה 5	PSUR עמ' 31	5,115 מקרים עם תוצאה קטלנית
טבלה 11	AR עמ' 15	145,825 תיקים שלא השלימו עיבוד — 44.5%
טבלה 11	AR עמ' 15	646 מקרים עם תוצאה קטלנית בתיקים שטרם השלימו עיבוד
טבלה 11	AR עמ' 15	10,548 מקרים חמורים בתיקים שטרם השלימו עיבוד
הערת rapporteur	AR עמ' 16	PRAC: "The backlog in processed cases is of concern"
טבלת Safety Concerns	AR עמ' 25	שש קטגוריות של Missing Information
סעיף 1.3.5.1	AR עמ' 18	אין מידע בטיחותי חדש מעבר לשישה חודשים
טבלה 40	AR עמ' 163	1,661 דיווחי היריון לאחר השיווק
טבלה 40	AR עמ' 163	275 הפלות ספונטניות
טבלה 40	AR עמ' 163-165	572 תוצאות היריון לא ידועות
סעיף 2.3.1.11.3	AR עמ' 165	147 תינוקות יונקים עם אירועים; 61 חמורים
סעיף 2.3.1.3.1	AR עמ' 94-96	8,398 מקרי AESI קרדיווסקולריים; 638 קטלניים
סעיף 2.2.2.1.1	AR עמ' 78-79	9,088 מקרי קרישיות; 986 קטלניים
סעיף 2.2.1.7	AR עמ' 67-68	777 מקרי הפרעת קצב; 53 קטלניים
AESI	AR עמ' 112-113	3,471 מקרי AESI נוירולוגיים; 82 קטלניים
סעיף 2.2.1.2	AR עמ' 49-52	760 מקרי ITP; ברמת ודאות 1
סעיף 2.2.1.2	AR עמ' 50-51	PRAC דחה את היעדר הערכות הסיבתיות הפרטניות
סעיף 2.3.1.1	AR עמ' 92	3,829 מקרי אנפילקסיס; 28 קטלניים
סעיף 2.3.1.2.1	AR עמ' 93	584 מקרי VAED/VAERD; 160 קטלניים
AESI	AR עמ' 97	12,058 מקרי COVID-19 לאחר החיסון; 658 קטלניים
AESI	AR עמ' 107	502 מיוקרדיטיס; 364 פריקרדיטיס
AESI	AR עמ' 108	O/E מעל 1 למיוקרדיטיס בחלק מהגילים

טבלה/סעיף	עמוד	הטענה
סעיף 1.3.7	AR עמ' 24	מיוקדיטיס/פריקדיטיס סווגו כסיכון מזוהה חשוב

מונחים, מגבלות וכללי שימוש אחראי

AESI

Adverse Event of Special Interest — אירוע בעל עניין מיוחד שנבחר מראש למעקב בגלל משמעות רפואית, קשר אפשרי למנגנון החיסון או ניסיון מחיסונים ומחלות דומות. הכללה בקטגוריה אינה הוכחת סיבתיות.

Severe לעומת Serious

“חמור” בדיווח רגולטורי מתייחס לקריטריונים כמו אשפוז, סכנת חיים, נכות או מוות. הוא אינו בהכרח זהה לעוצמת התסמין הסובייקטיבית.

Unlocked Cases

תיקים שנמצאו עדיין בשלבי עבודה פנימיים לפני נעילה והפעלת כללי הדיווח הסופיים. בדוח זה הם היוו 44.5% ממערך הנתונים.

Missing Information

תחום שבו המידע הקיים אינו מספיק לאפיון מלא של פרופיל הבטיחות. הסיווג אינו קובע שהמוצר אינו בטוח; הוא קובע שהידע עדיין חסר.

מגבלות מרכזיות

- דיווח לאחר החיסון אינו מוכיח קשר סיבתי.
- הדיווחים עשויים להיות חלקיים, כפולים או חסרי מידע רפואי.
- אין מכנה מדויק של מספר האנשים שנחשפו בכל תת־קבוצה.
- מספר המנות המשוער אינו זהה למספר בני האדם שחוסנו.
- ניתוחי O/E תלויים בשיעורי הרקע ובחלון הסיכון שנבחר.
- פער העיבוד לא נכלל בחלק מהניתוחים המרכזיים.
- חלק מהקטגוריות חופפות, ולכן אין לחבר את כל המספרים יחד.

בסיס הדוח

הדוח הנוכחי מבוסס על Comirnaty Periodic Safety Update Report ועל דו"ח ההערכה של PRAC לתקופה 19 בדצמבר 2020 עד 18 ביוני 2021. כל הטענות המספריות נלקחו מהעמודים, הטבלאות והסעיפים המצוינים. לא שולבו בדוח נושאים חיצוניים כגון תמונת עודפת, מסמכי DARPA, פאוצ'י, מבקר המדינה או הליכים משפטיים אחרים.

עקרון העריכה

הדוח הראשי מציג את הממצאים הנחוצים להבנת הסיפור. פירוט רפואי מלא, רשימות ארוכות וסיפורי מקרה פרטניים שייכים לנספח המחקרי ולא לגוף התחקיר.