

**דו"ח מסכם של ועדת הבדיקה המקצועית  
פורום תל"מ:**

**בחינת הצורך והאפשרות להקמת  
מאגר גנומי-קליני במדינת ישראל**

**מרץ 2016**

## תוכן עניינים

עמוד		
4	.....	1.0 תמצית המלצות הוועדה
7	.....	2.0 הרקע להקמת הוועדה
9	.....	3.0 הצורך בהקמת מאגר גנומי-קליני בישראל
9	.....	3.1 התקדמות המחקר הגנומי וחשיבותו
9	.....	3.2 הצורך בהקמת מאגרים גנומים
10	.....	3.3 המאגרים הגנומים בעולם
11	.....	3.4 המצב הנוכחי במדינת ישראל בתחום המחקר הגנומי
12	.....	3.5 התשתיות הקיימות בישראל
13	.....	3.6 ההזדמנות להקמת מאגר גנומי-קליני במדינת ישראל
14	.....	3.7 עצמת הצורך – מסקנות מדיוני הוועדה
15	.....	3.8 עצמת הצורך – מסקנות הסקר
16	.....	3.9 התועלת הצפויה כתוצאה מהקמתו של מאגר גנומי-קליני ישראלי
16	.....	3.9.1 תועלת רפואית
16	.....	3.9.2 תועלת מחקרית
17	.....	3.9.3 התועלת לתעשייה
17	.....	3.9.4 התועלת למדינת ישראל
18	.....	3.9.5 סיכונים
18	.....	3.9.6 מסקנות
19	.....	4.0 מבנה ופעילות המאגר הגנומי-קליני
19	.....	4.1 פעילויות המאגר
19	.....	4.2 היקף המאגר והערכה תקציבית
20	.....	4.3 מבנה ארגוני של המאגר
22	.....	4.4 כח אדם קצועי
22	.....	4.5 נגישות הנתונים הקליניים
24	.....	5.0 היבטים כלכליים ותקציביים של הפעלת המאגר הגנומי-קליני
24	.....	5.1 מינהלת המאגר
25	.....	5.2 מודל מימון ל-5 שנים
25	.....	5.3 הערכת הכנסות
26	.....	5.4 מקורות מימון משלימים
28	.....	6.0 הרגולציה בישראל
28	.....	6.1 המסגרת הרגולטורית של מאגר גנומי-קליני
28	.....	6.2 היבטים אתיים
29	.....	6.3 הסכמה מדעת
31	.....	7.0 הגדרת התבחינים על פיהם תוערכנה ההצעות שתוגשנה בעקבות פרסום ה"קול קורא"

32	.....	נספחים	8.0
32	.....	כתב המינוי של וועדת הבדיקה	נספח א'
34	.....	משתתפי הסקר / לקוחות פוטנציאליים למאגר הגנומי-קליני	נספח ב'
35	.....	מכשירי הריצוף מהדור החדש הקיימים בארץ	נספח ג'
36	.....	מקורות מידע	נספח ד'

## 1.0 תמצית המלצות הוועדה

- א. הוועדה רואה צורך בהקמת מאגר גנומי-קליני במדינת ישראל. התוכנית הוצגה בפגישת פורום תל"מ ב-3 לספטמבר 2015, והוועדה התבקשה להכין הצעה מפורטת עם הערכה של מסגרת תקציבית.
- ב. תועלת המאגר: הקמת המאגר הינה הכרחית על מנת לאפשר למדינת ישראל להישאר בחזית המדע והרפואה המודרנית. המאגר יאפשר לפענח את הקשר בין הגנום למחלות באדם על ידי מחקר ביואינפורמטי על הקשר בין רצפים גנומיים של יחידים לבין הנתונים הקליניים שלהם. כמפורט בסעיף 3.9, למאגר תהיה תועלת רפואית דרך שיפור בדיאגנוסטיקה, שיפור בטיפול על ידי התאמה אישית, ואיתור גורמי סיכון אישיים באוכלוסיית ישראל. למאגר יהיה שימוש רב לתעשיית התרופות לניתוח ניסויים קליניים של תרופות חדשות לפי הנתונים הגנטיים, הן מבחינת היעילות והן מבחינת תופעות הלוואי (פרמקוגנומיקה). למאגר תהיה תועלת מיוחדת למחקר הגנטי באוכלוסייה המגוונת של מדינת ישראל, ולמחקר של מחלות המושפעות ממספר רב של גנים (תופעות מורכבות). הקמת המאגר תיצור סביבה טכנולוגית יזמית מתקדמת מבוססת על מצוינות ישראל בתחום החישובי (Big data).
- ג. חשיבות הקמת מאגר לאומי: הקמת מאגר גנומי-קליני לאומי אשר יצור מסה קריטית של דגימות ונתונים עשויה להביא לכך שקופות החולים יעדיפו להצטרף אליו, או לכל הפחות לייצר מסגרת שתאפשר שיתופי פעולה של דגימות מכלל הקופות, על פני המצב הלא רצוי של הקמת מאגרים נפרדים שאינם מאפשרים גישה לכלל הדגימות, ועל כן הינה מטרה חשובה ודחופה.
- ד. מאגרים גנומיים ממוחשבים קיימים או מוקמים בעולם: UK מתכנן ריצוף של 100,000 גנומים של יחידים (ואף יותר בעתיד). באיסלנד צברו כבר רצפים גנומיים של 2,600 יחידים וגילו שינויים הקשורים לכמה מחלות. המחיר של ריצוף גנום שלם בטכנולוגיית הדור החדש ( NGS-next generation sequencing) הולך ויורד ומתקרב כבר ל US\$ 1,000 לגנום.
- ה. למדינת ישראל מספר יתרונות ייחודיים המצדיקים הקמת מאגר גנומי-קליני ישראלי: (1) קיימות רשומות רפואיות ממוחשבות לכל תושב ישראל (תיק רפואי עם קוד ICD-9). (2) כל התושבים רשומים בקופות חולים וחלק גדול מנתוני הקופות - ממוחשבים. (3) במשרד הבריאות פועלת מועצה לאומית לבריאות דיגיטלית ולחדשנות בשירותי הבריאות (יו"ר פרופ' רוני גמזו), אשר פועלת כדי לקבוע כללים ולאפשר תקשורת מידע במערכות הבריאות בארץ. פעילות המועצה תסייע להגיע לאמנה לשיתוף פעולה בין קופות החולים ובתי חולים ממשלתיים לבין המאגר הגנומי. שיתוף פעולה בין לפחות קופות חולים גדולה אחת, בתי החולים הממשלתיים, בהנהגה הרגולטורית של משרד הבריאות, הינו הכרחי לפעילות המאגר. (4) מחקר גנטי מפותח, המבוסס על האוכלוסייה הייחודית בישראל, שיש בה גיוון אתני משמעותי ושכיחות גבוהה של מחלות נדירות. (5) גיהול "ביג דטה" ממוחשב מפותח באקדמיה ובתעשייה בישראל. (6) ישראל מובילה בתחום הביו-אינפורמטיקה.

1. פעילות המאגר והיקפו: בהתבסס על דעת המומחים, הוועדה הגיע למסקנה כי המאגר צריך לאסוף נתונים על 100,000 דגימות דגימה בחמש השנים הבאות. רק אם המאגר יגיע למסה קריטית סטטיסטית יהיה אפשר להשיג את התועלת המחקרית, הרפואית וההכלכלית, אשר תוכנית המאגר טומנת בחובה. רוב הדגימות יעברו ריצוף חלקי (אקסונים) אשר הינו יחסית זול (כ-250\$). דוגמאות נבחרות שיהוו כעשירית מהדוגמאות במאגר יעברו ריצוף של הגנום המלא. המאגר יזמין את הריצוף מנותני שירות זה בתעשייה, בבתי חולים ובאקדמיה. המאגר יפקח על איסוף הדגימות מתורמים שיעשה על ידי גורמים מקצועיים מוסמכים, ולאחר קבלת הסכמה מדעת של כל תורם, שגם יבקש העברה של נתונים מתיקו הרפואי לפי החוק. קוד ההתאמה בין דגימות והתיק הרפואי יהיה סודי. המאגר יאחסן את הדגימות שישארו בבעלות המאגר. המאגר יאחסן את כל המידע הגנומי והקליני, בתשתית החישובית שלו, ויעמיד את המידע הביואינפורמטי לרשות כל חוקר בישראל, באקדמיה ובתעשייה. החוקרים יגישו שאילתות או תוכניות מחקר אשר יקבלו אישור מועדת ההיגוי שתוקם על יד מינהלת המאגר. ייבנה מנגנון לאפשר גם שאילתות מחקריות מחוקרים מורשים מן העולם. המאגר יפעל כמרכז תיאום מידע (Data coordination center, Exome aggregate consortium, ) ויחזיק אתר אינטרנט על השונות הגנטית בישראל (Exome aggregate consortium, ExAC).

2. מבנה המאגר הגנומי והתקציב: המאגר שיוקם יהיה בנוי ממינהלת מרכזית עם מסד נתונים מרכזי לניהול הנתונים הגנומיים והקליניים. במאגר יועסק צוות של 6 ביואינפורמטיקאים, רופא וביולוג, 2 מומחים להעברת אינפורמציה (IT) ו-2 מהנדסי תוכנה. המאגר יצויד בתשתית חישוב מתאימה עם יכולת אחסון של 200 טרהבייט, בשלב ראשון. להשגת מטרותיו של איסוף ואיסוף הדגימות, הזמנת הריצוף מגורמי חוץ, הפעלת ה-DCC, וכוח אדם, המאגר יזדקק לתקציב של 12 מיליון דולר לשנה, במשך 5 שנים (פירוט תקציבי בסעיף 5). לאור חשיבות המאגר לרפואה ולבריאות הציבורית, ייתכן וניתן יהיה להשיג מימון ממקור פילנטרופי עבור חלק מן העלות. (קרן "יד הנדיב" הביעה עניין בנדון). לאחר 5 שנים, החערכה היא כי המאגר יזכה בהכנסות מפרויקטי מחקר אקדמיים הניזונים ממענקי מחקר, ומשימוש של התעשייה הביורפואית והפרמצבטיית, כדי לממן את המשך הפעילות.

3. הגנה על תורמי הדגימות: דגימות לצורך הפקת דגימה וריצוף יתקבלו מתורמים אשר יקבלו ייעוץ גנטי מקצועי, ויתנו הסכמה מדעת מפורטת בכתב, הכוללת הסכמתם למתן נגישות לאורך זמן לנתונים קליניים אודותיהם מגורמים מטפלים (קופ"ח ומוסדות), כשהם מקודדים. המאגר לא יתחייב למסור חזרה מידע רפואי-גנטי לתורם: הדבר ייעשה, רק במקרים מיוחדים וזאת ע"י הרופא המטפל, ועם ייעוץ גנטי.

4. רגולציה: פעילות המאגר הגנומי-קליני תתבצע בכפוף למסגרת החוק הקיים בישראל, ועל פי החוקים והנחיות שבתוקף (הנחיות משרד הבריאות ומשרד המשפטים). יש להיעזר במשרד הבריאות ליישום הרגולציה, כפי שנעשה במאגר הרקמות (מידג"ס). יישום הרגולציה ואכיפתה תיעשה גם בעזרת הוועדה העליונה לניסויים רפואיים בבני אדם, אשר הביעה את נכונותה לדון בכל פנייה מטעם המאגר או החוקרים בעיקר במטרה למנוע כל שימוש לרעה במידע, כגון הפרת האונומיות של המידע הגנומי והקליני, ולשקול במקרים מיוחדים בלבד היתר העברת מידע על ידי

רופא לחולה בטיפולו. החוקים הרלוונטיים לנושא הם חוק זכויות החולה, חוק מידע גנטי, חוק הגנת הפרטיות, תקנות בריאות העם (ניסויים רפואיים בבני אדם) ועוד.

י. המלצות אתיות – המאגר יפעל לפי החוקים הקיימים ובהתאם לעקרונות האתיים שמובאים במסמך זה, במיוחד ביחס להתקשרויותיו עם התורמים (כגון בנושא הסכמה מדעת), עם הצוות הרפואי, עם המרכזים הרפואיים ועם החוקרים, בדומה למאגר הרקמות (מידג"ס). הנחיות מחייבות נמצאות בחוברת בעברית: "הצהרה בינלאומית על נתונים של מידע גנטי מבני אדם" שכתבה הוועדה הבין-לאומית לביואתיקה של אונסק"ו (מסמך זה נמצא באתר של האקדמיה הלאומית הישראלית למדעים, המכיל גם מסמך על מאגרי דנ"א מאוכלוסיות גדולות) ובמסמך הקווים המנחים למאגרי דגימות ומידע גנטיים לצרכי מחקר של ארגון ה-OECD.

יא. המאגר יפעל כמוסד ללא כוונת רווח כעמותה, או במבנה תאגידי דומה שיבטיח את מטרותיו הציבוריות של המאגר, במודל פעילות דומה לזה של מידג"ס. השימוש בדגימות או בנתונים יהיה כרוך בתשלום שמטרתו להביא ככל האפשר את המאגר לעצמאות כלכלית על פי מחירון שיקבע על ידי מנהלת המאגר באישור ועדת ההיגוי. ייתן סבסוד במחיר לחוקרים מהמוסדות האקדמיים בישראל ולגופים התורמים נתונים למאגר. עבור רכישת נתונים או דגימות לצורך מחקר ע"י גופים הפועלים למטרת רווח (תעשייה) יגבה מחיר שישקף את העלות של איסוף הדגימות ו/או הפקת הנתונים.

יב. קנין רוחני: ייעוד המאגר הוא אספקת נתונים גנומים-קליניים לצרכי מחקר. אספקת הנתונים או הדגימות לא תזכה את המאגר או את המוסדות הרפואיים המספקים את הנתונים הקליניים והדגימות, בזכויות קניין רוחני. כל מחקר יעשה בידי המשתמשים על פי פרוטוקולים מאושרים, ועל חשבונם. יישומים מסחריים ע"י התעשייה יהיו כפופים לחוזים עם המאגר. ייתכנו מקרים שבהם תוצאות המחקר הנעשה בשיתוף פעיל של המאגר, יביאו לגילוי גן או מולקולת מטרה בעלי יישום רפואי למשל, שעליהם יהיה למאגר זכות לקנין רוחני. אם תהיה הצלחה מסחרית, המאגר יהיה רשאי לקבל תמלוגים, לפי תווה עם הגורם התעשייתי, ויהיה גם רשאי לתגמל מוסדות שסיפקו נתונים רלוונטיים (למשל נתונים קליניים מקופות חולים או בתי חולים).

יג. קשר עם מאגרים מחו"ל: המאגר יהיה רשאי לקבל דגימות ומידע מחו"ל לטובת חוקרים ישראלים, ולהעביר מידע מישראל לחוקרים בחו"ל לפי אמות מידה שיפורטו בהמשך ולפי החוק.

## 2.0 הרקע להקמת הוועדה

על יסוד מצגת לשכת המדען הראשי במשרד הכלכלה והחלטת פורום תל"מ - הפורום לתשתיות לאומיות למחקר ולפיתוח, מיום 2.10.2014, נחתם בפברואר 2015 כתב מינוי ע"י פרופ' רות ארנון, יו"ר פורום תל"מ, לוועדת בדיקה מקצועית לבחינת הצורך והאפשרות להקמת מאגר גנומי ישראלי.

עבודת הוועדה חולקה לשני שלבים. בשלב הראשון, התבקשו חברי הוועדה:

א. לבדוק את מצב ומשמעות הרגולציה בישראל לגבי אפשרות הקמת מאגר גנומי, בהתחשב במגבלות החוקיות הקיימות ובהתבסס על הנסיון שנצבר בעולם במאגרים דומים.

ב. לבדוק את עוצמת הצורך ולנתח את התועלות הצפויות לקהיליית המו"פ בארץ, באקדמיה, בתעשייה ובמרכזים הרפואיים כתוצאה מהקמתו של מאגר גנומי ישראלי. זאת, בהתחשב בתשתיות הקיימות ובהשוואה לחלופות אפשריות אחרות.

ג. לבחון עם קופות החולים את נכונותן להעמיד לרשות המאגר המתוכנן את הרשומות הרפואיות של מבוטחיהן (שיסכימו לכך) והתנאים לכך.

ד. להגיש לפורום תל"מ תוך שלושה חודשים, דו"ח ביניים לגבי עצמת הצורך, סוגיית הרגולציה ונגישות הנתונים, לרבות המלצות לדרכי פעולה אפשריות לקידום הנושא.

בכפוף להחלטת פורום תל"מ לגבי עוצמת הצורך, ההיתכנות והישימות הרגולטיבית והמינהלית (נתונים) לעיל, תמשיך הוועדה לשלב השני של עבודתה הכולל בדיקת הנושאים הבאים:

א. לבחון מודלים מקבילים במדינות אחרות ולבדוק אפשרויות לשיתופי פעולה איתן, במיוחד עם האיחוד האירופי.

ב. לאפיין את המשתמשים הפוטנציאליים במאגר ולהעריך את היקף השימוש הצפוי בו.

ג. להמליץ על הדרכים למינוף מאגר המידע הגנומי לקידום המו"פ בארץ.

ד. לאפיין מודל לפעילות המאגר הגנומי בתחומים הבאים:

- היבטים ארגוניים – ריכוז/ביזור, שיטה ותחומים.
- היבטי תשתית – פיזית (למעט בינוי, ציוד ומניעת כפילות), אנושית (כוח אדם לתפעול) ומאגרי מידע.
- היבטים כלכליים ותקציביים – מודל מימון, עלויות הקמה ותפעול, שיעורי מימון לזוכים ולמשתמשים חיצוניים, שיטת המימון בתום תקופת התמיכה.
- הגדרת תכולה – האם רק DNA?
- הגדרת מודל שירות לאוניברסיטאות, לתעשייה ולמרכזים רפואיים.

ה. לנתח את האפשרויות והיתרונות בשילוב/הטמעה של המאגר הגנומי ב"מידג"ם" (בנק רקמות).

ו. להגדיר את התבחינים על פיהם תוערכנה ההצעות שתוגשנה בעקבות פרסום ה"קול קורא".

ז. להגיש דו"ח מסכם בתוך שלושה חודשים נוספים.

חברי הוועדה הם:

- |    |   |              |
|----|---|--------------|
| א. | פרופ' (אמריטוס) מישל רבל, מכון ויצמן למדע, Kadimastem         | יושב ראש     |
| ב. | עו"ד טליה אגמון, משרד הבריאות                                 | חברה         |
| ג. | פרופ' אבי ישראלי, משרד הבריאות                                | חבר          |
| ד. | ד"ר ענת כהן דייג, חברת קומפיוג'ן                              | חברה         |
| ה. | פרופ' אפרת לוי-להד, בי"ח שערי צדק                             | חברה         |
| ו. | פרופ' קרל סקורצקי, טכניון                                     | חבר          |
| ז. | מר מיכאל רבזין, משרד האוצר, אגף חשכ"ל                         | חבר          |
| ח. | פרופ' רון שמיר – שימש כחבר וועדה בחלק הראשון של עבודת הוועדה. |              |
|    | בחלק השני מונה פרופ' עמוס תנאי, מכון ויצמן                    | חבר          |
| ט. | ד"ר חנה רוטמן שרץ, משרד הכלכלה                                | מרכזת הוועדה |

**דו"ח זה הינו דו"ח המסכם את עבודת הוועדה.**



## 3.0 הצורך בהקמת מאגר גנומי-קליני בישראל

### 3.1 התקדמות המחקר הגנומי וחשיבותו

בשנים האחרונות, חלה התפתחות מהירה של טכנולוגיות מיפוי גנטי וריצוף DNA (תהליך של קביעת סדר הנוקלאוטידים בקטע דנ"א). בעולם, הושקו פרויקטי ריצוף בינלאומיים רבים, ביניהם מיזם אלף הגנומים The 1000 Genomes Project. המיזם היווה מאמץ מחקרי בינלאומי לייסד קטלוג של הגנום האנושי. המדענים שאפו לרצף גנומים של לפחות אלף משתתפים אנונימיים השייכים לקבוצות אתניות שונות, באמצעות שימוש בשיטות ריצוף מהדור החדש. באוקטובר 2012, הושלמו ריצופם של 1092 גנומים, ועד ינואר 2016 הושלם הריצוף, של 2504 גנומים.

פענוח הגנום האנושי אפשר לחקור תפקוד תקין או לקוי של גנים, פענוח מבנה ופונקציונליות של חלבונים, זיהוי שונות בין בני אדם ובין אוכלוסיות. עד היום התגלו יותר מ-1800 גנים הקשורים למחלות, פותחו יותר מ-2000 בדיקות גנטיות לזיהוי מצבים שונים ויותר מ-350 מוצרים ביוטכנולוגיים שפיתוחם נבע מפרויקט הגנום האנושי, נמצאים בניסויים קליניים (הנתונים מתוך NIH Fact Sheet- Human Genome Project). הצלבת מידע גנומי עם מידע קליני מאפשרת להבין כיצד הגנים מתקשרים לביטויים הפנוטיפי, לתת פרשנות קלינית לתבניות רצף ספציפיות ועל ידי כך לזהות מוטציות מולדות הקשורות למחלות תורשתיות מסוימות כדוגמת ציסטיק פיברוזיס, זיהוי מוטציות המעידות על סיכון לחלות במחלות כמו סכרת, יתר לחץ דם וסוגים שונים של סרטן ומחלות לב, זיהוי סמנים דיאגנוסטיים המעידים על קיומה של מחלה מסוימת, איתור אתרי מטרה לתרופות. פענוח הגנום הביא להתפתחות תחום הפארמקוגנומיקה, חיזוי יעילות של תרופות עבור אוכלוסיות חולים מסוימות כדוגמת הרצפטין עבור חולות סרטן שד, והאם חולה איידס צריך להיות מטופל עם Abacavir. היכולת לבצע התאמת טיפול אישית על בסיס הגנום תהווה כלי משמעותי ברפואה המותאמת אישית, הגברת יעילות הטיפול התרופתי והקטנת תופעות לוואי. ההערכה היא כי בתוך כמה שנים לא ניתן יהיה לבצע ניסוי קליני ללא המידע הגנומי. לפיכך, לשילוב של מידע גנומי וקליני הוא בעל חשיבות רבה לבריאות הציבור.

המחקר הגנומי גרם לתנופת פיתוח של טכנולוגיות חדשות הכוללות: טכנולוגיות אחסון ודחיסה מתאימות לכמויות הנתונים האדירות, כלים ביואינפורמטיים לניתוח הנתונים וטכנולוגיות שונות לריצוף אשר גרמו לירידה מתמדת במחיר. כיום, העלות של ריצוף האיזורים בגנום המקודדים לחלבונים (אקסום) עומדת על כ-600\$ בלבד.

### 3.2 הצורך בהקמת מאגרים גנומיים

אתגר מרכזי במחקר גנומי-קליני הוא הבנת המשמעות של הוריאנטים המתגלים, ואם קיים קשר בינם לבין פנוטיפים שונים, בפרט מחלות שונות. הבנה זו מבוססת בין השאר על השוואות סטטיסטיות. לקבלת מידגם מייצג נדרש איסוף של אלפי דגימות. כמו בכל מחקר קליני, נדרשות קבוצות של מטופלים וקבוצות ביקורת של אנשים בריאים שהם בעלי מוצא אתני משותף, על-מנת להפחית ככל האפשר הבדלים שאינם קשורים לפנוטיפ הנחקר. מכאן הצורך בהקמת מאגרים גנומיים-קליניים שבהם כל דגימה קשורה למידע פנוטיפי רב ככל האפשר.

ברחבי העולם הוקמו מאגרי מידע שונים שמטרתם לבצע מחקר גנומי-קליני. עד לאחרונה, רוב המאגרים התמקדו במחלה או תופעה מסויימת, לדוגמה מאגרי דגימות של חולים בספקטרום האוטיסטי, או מאגרי דגימות של אלפי חולי סוכרת. השילוב בין היכולת לרצף מספר גדול של נבדקים ובין מיחשוב התיק הרפואי מוביל לאפשרות של פיתוח מאגרים כוללניים מבחינת הדגימות מצד אחד, והפנוטיפ הקליני מצד שני. גישה זו עומדת בבסיס היוזמה של הנשיא אובמה "The precision medicine initiative" שמטרתה להחליף את גישת הטיפול המקובלת כיום המבוססת על "מתן טיפול המותאם לתגובה הצפויה של החולה הממוצע" בטיפול מדויק ומותאם אישית על פי המאפיינים הגנומיים, הסביבתיים ואורח החיים של החולה הספציפי.

חשוב לציין שגם בעידן של מאגרים גלובליים, ישנה חשיבות למאגרים מקומיים, משום שהשוניות הגנטית המקומית היא בעלת משמעות רבה, והדבר נכון בפרט למדינת ישראל שבה יש קבוצות אתניות רבות ושונות שאין להן כיום ייצוג במאגרים העולמיים. ראייה לכך היא היוזמה של ממשלות במדינות שונות להקמת מאגרים לאומיים, כגון זו של ממשלת אנגליה אשר הקימה את ה-UK100K genomes project (ראה פרוט בהמשך). בנוסף, ישנן יוזמות של חברות פרטיות כדוגמת חברת HUMAN LONGEVITY INC העוסקת בחיבור מידע גנומי עם מידע קליני וגישות של למידת מכונה כדי לשנות את הטיפול הרפואי ולשפר את התוצאה הקלינית, להקטין את עלויות הטיפול ולשפר את בריאות האוכלוסייה.

### 3.3 המאגרים הגנומיים בעולם

בעולם קיימים ומוקמים מאגרים גנומיים הכוללים קשר בין מידע קליני לבין מידע גנומי. הותיק מכולם הוא המאגר באיסלנד, שהוקם כיוזמה מסחרית, וכולל הן דגימות והן את כל המידע הרפואי והגניאולוגי של כלל אוכלוסיית איסלנד. מחקרים שבוצעו על סמך מאגר זה הובילו לתגליות חשובות רבות. אוכלוסיית איסלנד קטנה יחסית (מאות בודדות של אלפי אנשים), ולכן מאגרים כלל-מדינתיים עדיין אינם ישימים במדינות רבות. במועד הנוכחי ניתן לראות שמדינות שהחליטו להקים מאגרים גנומיים, מקימות במקביל גם מאגרים מבוססי אוכלוסייה כללית, אך גם מאגרים מבוססי חולים במחלות שונות. מאגרים גנומיים לאומיים בשלבים שונים קיימים במדינות כמו אוסטרליה, קנדה, אסטוניה, יפן, אנגליה, וצפון אירלנד, סקוטלנד, ארה"ב, קטאר וערב הסעודית.

המאגר הגנומי המתקדם מביניהם שהינו יוזמה ממשלתית הוא ה-UK100K genomes project הקיים באנגליה שהינו יוזמה של ה-NHS (National Health Service) של אנגליה ויהווה חלק ממנו. המאגר הוקם בהשקעה של 100 מיליון ליש"ט, על ידי MRC, Cancer Research UK, וכן חברת התרופות הגדולה Wellcome. לצורך המאגר הוגדרה אוכלוסייה של חולים עם מחלות סרטיניות ספציפיות ומחלות תורשתיות נדירות. נבחרו 11 מרכזים גנומיים קליניים אשר מפעילים מנהל פרויקט ומנהל קליני המתאמים את גיוס התורמים, וטיוב המידע הקליני. בסך הכל מתבצע איסוף דגימות מיותר מ-100 בתי חולים. הדגימות (דני"א, רני"א, סרום, דם ועוד) נשמרות ב-bio-center והנתונים ב-data-center. הריצוף מתבצע במרכז ריצוף מתקדם שהוקם בשיתוף עם חברת Illumina. הוקמה רשת של קלינאים וחוקרים מהמובילים בעולם Genomics England Clinical Interpretation Partnership (GeCIP) שיקבלו גישה לנתונים, ינתחו אותם ויתנו את הפרשנות הקלינית, אנוטציה ופרשנות של הנתונים הגנומיים. המשתמשים הם תעשיית הפארמה, תעשיית הביוטק, ביואינפורמטיקאים ואנליסטים. עד היום רוצפו כ-8000 גנומים ולהערכתם עד סוף השנה כ-15,000 גנומים. מרכזים רפואיים מקבלים גישה חינם לנתונים של הפציאנטים שלהם,

חוקרים מהאקדמיה ומהתעשייה מקבלים גישה מלאה או חלקית לנתונים אנונימיים מהמאגר, והתשלום נקבע בהתאם.

התעשייה הפארמצבטית בעולם עוברת בהדרגה לרפואה מותאמת אישית תוך פיתוח מטרות תרפויטיות לתת קבוצות של חולים בהתבסס על ואריאנטים גנומיים במטרה להתאים את הטיפול לקבוצות להן הוא עשוי להועיל ולחקטן את תופעות הלוואי. שיתופי פעולה והשקעות משמעותיות בתחום זה בשנים האחרונות כוללים את:

- רכישה של Iceland's DeCode Genetics ע"י חברת Amgen תמורת 425 מיליון \$ ב-2013 לקבלת גישה למאגר הגנוטיפי-פנוטיפי של אוכלוסית אייסלנד.
- שיתוף פעולה בין חברת Regeneron Pharmaceuticals ו-Geisinger Health שנחתם ב-2014 במטרה לרצף גנומים של 250,000 חולים. פורסם כי הנתונים שהתקבלו מ-35,000 החולים הראשונים סייע בגילוי מטרות גנטיות חדשות.
- ב-2015 חברת הביוטכנולוגיה האמריקאית 23andMe המספקת שרותי גנומיקה מותאמת אישית חתמה על שיצוף פעולה עם Genentech לקבלת גישה למאגר של 12,000 חולי פרקינסון וקרובי משפחתם המוערך ב-60 מיליון דולר במטרה לבצע ריצוף גנומי מלא ל-3,000 מהחולים. החברה ציינה כי היא מתכוונת לבצע בקרוב עוד כ-9 עסקאות דומות.

#### 3.4 המצב הנוכחי במדינת ישראל בתחום המחקר הגנומי

כיום, אין בישראל מאגר גנומי-קליני נגיש לצרכי מחקר. קיימים מאגרי מידע קליניים בקופות החולים שמתבססים על תיקים רפואיים של הנבדקים אולם ללא תשתיות ליצירת או קישור ביניהם, וללא מידע גנומי, בדרך כלל. כמו כן, מאגרי המידע הקליניים בקופות החולים, אינם נגישים באופן כללי לתעשייה בישראל. ישנם מאגרי מידע גנומיים אצל חוקרים בודדים או במכוני גנטיים בבתי החולים, אולם אלה ברובם קטנים ואינם נגישים לקהילה המדעית כולה. המכשולים העיקריים להקמת מאגר גנומי בישראל הם ארגוניים/מימוניים, סוגיות רגולטוריות סביב פרטיות, הקושי להפוך מידע קליני שנכתב בטקסט חופשי לבסיס נתונים מחקר, העלות הגבוהה של ריצוף גנומי או אקסוני, מחסור בסטנדרטים לריצוף דני"א למטרות קליניות, התשתיות היקרות הנדרשות לצורך אחסון הנתונים, והצורך בפיתוח כלי אנליזה מתקדמים. עם זאת, קיימים מיזמים קטנים באקדמיה ובתעשייה המנסים להתגבר על האתגרים הללו באופן עצמאי מתוך מטרה לבצע מחקר ביורפואי בסיסי, מחקר גנטי, לחקור פתופיזיולוגיה של מחלות, התאמה של טיפול תרופתי על פי מידע גנומי, לפתח כלים דיאגנוסטיים ותרופות ועוד.

לאחרונה הוחלט במכון ויצמן לחקים במרכז פרויקט מאגר גנומי קליני בניהולו של פרופ' גבי ברבש כחלק מהמרכז הלאומי לרפואה מותאמת אישית הנקרא גם INCPM (Israel National Center for Personalized Medicine). (ה-INCPM הוקם לפני כ-3 שנים בהשקעה של כ-30 מיליון דולר. המרכז כולל 4 יחידות: גנומיקה, מיפוי חלבונים, ביואינפורמטיקה וגילוי תרופות והוא מחזיק בשני מכשירי ריצוף ומציע שרותים לחוקרים ולתעשייה). נכתב מזכר הבנות עם קופת חולים כללית לגבי העברת מידע קליני מטויב. המאגר ישמש לפרויקטים משני סוגים עיקריים: (1) חקר המאגר – קופ"ח תספק מידע קליני של מבוטחיה. חוקרי המכון ישתמשו במאגר למציאת היפותזות, קורלציות ועוד. (2) מחקר על תת אוכלוסיה - חוקרי המכון יגדירו פרויקט מחקר ויעבירו לקופ"ח. קופ"ח תגייס את החולים, תאסוף את המידע

הרלוונטי, תטיב אותו ותעשה לו אונימיצייה. הנתונים יכנסו למאגר המידע של המרכז לרפואה מותאמת אישית וישמשו את החוקר למחקר ופרסום. במאגר הגנומי-קליני יצטברו נתונים מפרויקטי מחקר של חוקרי המכון. הגישה לנתונים אלו עבור חוקרים חיצוניים תותר רק לאחר שחוקרי המכון סיימו לחקור אותם ולפרסם את המידע. משתמש חיצוני מהתעשייה או מוסד מחקר שיהיה מעוניין בגישה למאגר הגנומי קליני לצורך ביצוע מחקר יוכל לפנות למכון ויצמן ולקבל גישה תמורת תשלום. משתמש מהתעשייה או מוסד מחקר שיהיה מעוניין בפרויקט מחקר על תת אוכלוסיה שאינה קיימת במאגר, יפנה למכון ויצמן כקבלן משנה עם שאלת המחקר, המכון יפנה אותו לקופ"ח כללית לצורך ניהול מו"מ להנגשת המידע הקליני והכנסתו למאגר. התשלום למכון ויצמן יהיה עבור פרויקט מחקר וה-IP יהיה של החוקר. מודגש כי הפרויקט נועד לשרת את חוקרי מכון ויצמן ואינו פרויקט לאומי.

### 3.5 התשתיות הקיימות בישראל

#### א. תשתיות ליצירת מידע גנומי

ריצוף באמצעות התשתיות הקיימות בארץ – בישראל כיום יש ככל הידוע כ-20 מכשירי ריצוף מהדור הבא (next generation sequencing, NGS) המסוגלים לשחזר רצף אקסום ורצף הגנום כולו. רשימה זו כוללת מכשירים מדגם "HiSeq" ו-"NextSeq" של חברת Illumina, ופלטפורמות "Ion Proton" של חברת Life Technologies. (מספר זה אינו כולל דגמים שולחניים קטנים יותר, כגון Ion Torrent של Life Technologies או MiSeq של Illumina, המתאימים לריצוף פאנלים קטנים של גנים, אך לא לריצוף כל האקסום בתפוקה גבוהה או לריצוף הגנום כולו. כמו כן, רשימה זו אינה כוללת מכשירים מסדרת Roche 454 שגם הם גם מתאימים יותר לפאנלים של גנים). בארץ אין כיום עדיין מכשיר HiSeq4000 המתאים במיוחד לריצוף גנומים מלאים. פרוט רשימת מכשירי הריצוף מהדור החדש הקיימים בארץ בנספח ג'. מכשירים אלו נמצאים במכונים לגנטיקה ובמרכזים קליניים ומחקריים בבתי חולים, כגון הדסה, שיבא, רמב"ם ומכונים נוספים, וגם במוסדות אוניברסיטאיים, כגון הטכניון, האוניברסיטה העברית ומכון ויצמן למדע (המרכז הלאומי לרפואה מותאמת אישית). כל מרכז מעסיק לפחות שני עובדים בהפעלת המכשירים ועיבוד הדגימות (הכנת ספרייה). על מנת להתמודד עם היקף דגימות גדול, חלק מהמרכזים עבר להכנת ספריות באמצעות מערכות אוטומטיות. בנוסף, בכל מרכז ישנם כ-1-3 ביואינפורמטיקאים המבצעים ניתוח של הנתונים. ברוב האתרים הניתוח מבוצע באמצעות הכלי (GATK) Genome Analysis Toolkit שפותח ב-Broad Institute. תבילת תוכנה זו מאפשרת לזהות וריאנטים בגנום, ויחד עם מסד נתוני ClinVar, לגלות את הקשר בין הוריאנט הגנומי והפנוטיפ. חשוב לציין כי שלבי הניתוח צורכים משאבי מחשב משמעותיים, בשרתי מחשב ו/ או שטח עבודה בענן לעיבוד ואחסון נתונים. יש לציין כי לא נבדקה הזמינות של כל אחד מהאתרים למתן שרותי ריצוף ע"פ דרישה, ולא המחירים.

**הקמת מרכז ריצוף** – בארץ, אין כיום מרכז ריצוף יחיד המסוגל לרצף 1,000 גנומים בשנה. פרויקט UK 100,000 Genome project פעל בשנתו הראשונה באמצעות קבלת שרותי ריצוף ממרכזי ריצוף קיימים על פי סטנדרטים שנקבעו ע"י המאגר. לאור מסקנות השנה הראשונה הוחלט להקים בשתי"פ עם חברת אילומינה מרכז ריצוף יחיד בו מתבצע הריצוף של כל הגנומים בפרויקט. לדברי נציגי חברת אילומינה,

השיקולים להקמת מרכז זה היו היכולת לנהל ולתפעל בקלות ריצוף באתר יחיד, הקושי לבצע סטנדרטיזציה בתהליכי הפקת דנ"א וריצוף במרכזים שונים, זמינות מרכזי הריצוף השונים שאינם ייעודיים לפרויקט אינה מובטחת, מבחינה כלכלית חקמת מרכז ריצוף נמצאה ככדאית יותר על פני שדרוג יחידות הריצוף הקיימות כדי שיספקו את היכולות הנדרשות לפרויקט. במרכז הריצוף באנגליה מותקנות מערכות HiSeq X Five המסוגלות לרצף כ-9,000 גנומים בשנה. מערכות HiSeq X Ten מסוגלות לרצף 18,000 גנומים בשנה. חברת אילומינה הביעה רצון לסייע בהקמת מרכז ריצוף בישראל או לספק שרותי ריצוף במרכז הקיים באנגליה.

**ריצוף בחו"ל** – חוקרים ותעשייה בארץ נעזרים כיום גם בשרותי ריצוף בחו"ל כדוגמת סין משיקולים של עלות וזמינות. חברת HLI, אשר איתה נפגשו נציגי הוועדה, הביעה נכונות למתן שרותי ריצוף עבור המאגר הגנומי הישראלי מתוך רצון להגדיל את כמות הנתונים במאגר הגנומי שברשותה. עם זאת, יש לתת את הדעת כי ריצוף בחו"ל כרוך בהוצאת דגימות מן הארץ וכן יש להתייחס לסוגיות של מתן זכויות שמוש במידע הגנומי, זכויות על הקניין הרוחני וכדו'.

**הוועדה ממליצה כי לפחות בשלב הראשון המאגר לא יעסוק בעצמו בריצוף אלא יזמין את הנתונים ממעבדות המבצעות ריצוף, הנמצאות בבתי חולים או באקדמיה, וגם מחברות תעשייתיות אשר איתן המאגר יגיע להסכם. הריצוף ייעשה על פי סטנדרטים אחידים שיקבעו ע"י המאגר.**

#### **ב. תשתיות ליצירת מידע קליני**

לקופות החולים ישנה תשתית מינימאלית ליצירת מידע קליני מטוייב המופעלת על פי פרויקט. בהינתן שאלת מחקר מסויימת, צוות פנימי בקופת החולים יוצר בסיס נתונים ייעודי מתוך הנתונים הקליניים הגולמיים. יש הבדלים ברמת הטכנולוגיה ובארכיטקטורת המחשוב (מרכזי או מבוזר וכיו"ב), בין קופות החולים השונות.

לבתי חולים בישראל יש תשתית דומה ליצירת מידע קליני מטוייב, לצרכי מחקר, עם הבדלים גדולים בין סוגי מוסדות רפואה שונים ובין מוסדות בבעלות שונות.

התייחסות לנושא הנגישות לנתונים הקליניים בסעיף 4.5.

#### **3.6 ההזדמנות להקמת מאגר גנומי-קליני במדינת ישראל**

למדינת ישראל יתרון משמעותי על פני מדינות מערביות אחרות מהסיבות הבאות:

- כל תושבי מדינת ישראל חברים בקופות חולים על פי חוק.
- קופות החולים אוספות מידע קליני ממוחשב של מבוטחיהן, לצרכי טיפול, המכסה בחלק מהמקרים תקופה של למעלה משני עשורים. כתוצאה מכך נוצר בארץ משאב ייחודי המתווה יתרון על פני הקיים במדינות אחרות.
- האוכלוסייה במדינת ישראל מגוונת מאוד, וכוללת מגוון תתי אוכלוסיות ממוצא אתני שונה.
- באוכלוסייה במדינת ישראל ישנן תתי אוכלוסיות בעלות הומוגניות גבוהה הנובעת מנישואים בתוך הקהילה המאפשרות מחקר גנטי רפואי יחודי.

- המחקר בביואינפורמטיקה בישראל הוא בשורה הראשונה בעולם, ומערכת ההשכלה הגבוהה מכשירה מומחים רבים בתחום. אלה יוכלו להשתמש במאגר למטרות מחקריות ותעשייתיות.
- תעשיית ההייטק בארץ מכילה חברות מובילות בתחומי IT רבים הנתוצים להקמת תשתית המאגר (איחסון, בטיחות, תקשורת, הגנות סייבר ועוד).
- בארץ קיימות תשתיות ריצוף מתקדמות ותשתיות מיחשוב מתקדמות.
- סיבות אלו מהוות הזדמנות להקמת מאגר גנומי-קליני. עם זאת, צפוי כי יתרון זה יצטמצם עם הזמן עקב התחלת תהליך מיחשוב רשומות רפואיות במדינות נוספות בעולם.

### **3.7 עצמת הצורך – מסקנות מדיוני הוועדה:**

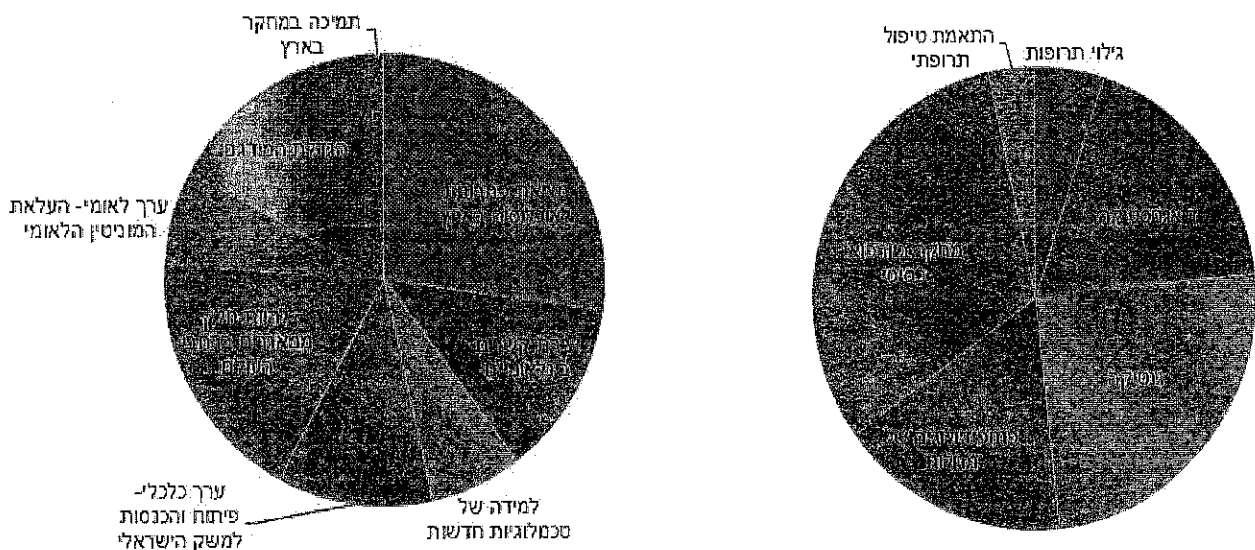
מתוך דיוני הוועדה עולה כי:

- הוועדה רואה חשיבות רבה לגקיטת פעולה לאלתר ולהקמת מאגר בארץ.
- קיימת חשיבות להקמת המאגר כבר עתה, כאשר יש למדינה יתרון זמני בידע ובריכוז ממוחשב של מידע רפואי. אין לתכות להקמת מאגרים גנומים במדינות אחרות בעולם, שכן אז יאבד היתרון.
- אין להסתפק בצבירה הדרגתית "טבעית" של רצפי דנ"א על ידי מחקרים רפואיים וגנטיים בארץ, אלא יש צורך בצבירה מהירה של מספר גדול של משתתפים (כ-100,000 תוך מספר שנים). מסה קריטית כזו הכרחית מבחינה סטטיסטית להסקת המסקנות הרפואיות ולניצול מו"פי מיטבי של המאגר. לשם כך ריצוף דגימות בהיקף רחב צריך להיות חלק מתקציב הפרויקט.
- הוועדה מעריכה כי הקמת מאגר גנומי הוא פרויקט רחב היקף ויקר שאינו יכול להתבצע ע"י מדענים בודדים או חברה בודדת, ועל כן נדרשת מעורבות המדינה.
- לדעת הוועדה, המאפיינים הייחודיים של האוכלוסייה בישראל והרכבה האתני, שאינו דומה למדינות אחרות, אינם יכולים לקבל מענה מלא באמצעות שמוש במאגרים מחו"ל. ניצול מיטבי של המהפכה הגנומית לטובת בריאותם של אזרחי ישראל זורש הקמת מאגר ישראלי.
- לדעת הוועדה, מאגר מקומי אשר יכיל מידע רלוונטי לאוכלוסייה בארץ יהווה שרות לציבור בהיבט של מו"פ, בריאות ותעסוקה.
- על מנת למצות את הפוטנציאל הטמון במאגר, חיוני לשלב בין מידע גנומי לבין מידע קליני ארוך טווח הנמצא כרשומות רפואיות בקופות החולים ובבתי החולים. שילוב כזה - שיתבצע בהגנות המתאימות על אתיקה, סודיות, פרטיות, ובהסכמת תורמי הדגימות - הינו נדבך הכרחי ועיקרי במאגר.
- מעבר למידע גנטי וקליני "סטטי" על כל משתתף, למאגר הנתונים יש יתרון ביצירת מנגנון לקישור מתמשך בין הדגימות לבין מידע הממשיך להצטבר ברשומות הרפואיות של המשתתפים בקופות לאחר מתן הדגימה.
- בנוסף למידע הממוחשב, רצוי לשמור את דגימות ה-דנ"א עצמן, דהיינו החומר הביולוגי שממנו ניתן להפיק את המידע הגנטי. זאת כיוון שטכנולוגיות הריצוף משתכללות ומתקדמות ויאפשרו

בעתיד הפקת מידע רב ואיכותי יותר מאותה דגימה. שמירת הדגימות מאפשרת גם איסוף וניתוח של שינויים אפיגנטיים כדוגמת מתילציה. שימור הדגימות יכול להתבצע בחלקו ע"י ובתיאום עם מידג"ם, בנק הדגימות הקיים כבר כיום ובחלקו ע"י המאגר עצמו.

### 3.8 עצמת הצורך – מסקנות הסקר:

הועדה בחנה את הממצאים מתוך שאלוני-הסקר שהופץ בקרב חוקרים באקדמיה והתעשייה בארץ לגבי הצורך והחשיבות שבהקמת מאגר גנומי-קליני בישראל. סה"כ מולאו 30 שאלונים, 5 שאלונים מהתעשייה (חברת טבע, IBM, טליאז, נובלוס די אקס, פרונטו דיאגנוסטיקה, מעבדות חי) והיתר מהאקדמיה (אוניבי בר-אילן, אוניבי תל אביב, אוניבי בן גוריון, אוניבי עברית, מכון וייצמן, הטכניון) ומרכזים רפואיים (איכילוב, שיבא, רמב"ם, בלינסון, שניידר, הדסה). כל המשתתפים בסקר דיווחו כי הם משתמשים במאגרים גנומים בתדירות גבוהה. 70% מהמשתתפים בסקר משתמשים במידע ממאגרים גנומים בתדירות של יותר מפעם ב-3 חודשים, ו-30% בתדירות של 2-3 פעמים בשנה. מטרת השמוש במאגרים הגנומים ע"פ חתך המשתתפים בסקר (תמונה מימין) והתועלת (תמונה משמאל):



מניתוח תוצאות הסקר עולה כי:

1. קיימת הסכמה לגבי החשיבות בהקמת מאגר גנומי-קליני במדינת ישראל – 86% סברו שיש חשיבות גבוהה 14% סברו שיש חשיבות מסויימת.
2. 100% מהמשתתפים סברו שיש הצדקה לאומית להקמת מאגר גנומי במדינת ישראל
3. קיימת הסכמה לגבי הערך הספציפי של מאגר גנומי מהאוכלוסיה בישראל – 93% חשבו שיש חשיבות גבוהה 7% ענו שיש חשיבות מסויימת
4. לגבי חשיבות הקישור של מידע גנומי עם מאגר רשומות רפואיות למחקר של הנשאל - 71% ענו שחינוי (כלל את כל המשתתפים מהתעשייה וחלק מהאקדמיה ומרכזים רפואיים), 25% ענו שרצוי אך לא הכרחי ו-3% ענו שלא.

5. רוב הנשאלים סברו שקיימת חשיבות לנגישות גם לדגימת הדנייא ולא רק למידע הגנומי - 37% סברו שחיוני, 41% השיבו שרצוי אך לא הכרחי, 4% ענו שתלוי באיכות המידע הגנומי, 18% ענו שלא.

### 3.9 התועלת הצפויה כתוצאה מהקמתו של מאגר גנומי קליני ישראלי

אי אפשר להפריז בחשיבות ובתועלת של המאגר למדע, לרפואה ולתעשייה הביורפואית בישראל.

#### **3.9.1 תועלת רפואית**

א) שיפור בדיאגנוסטיקה: ניתוח ביואינפורמטי של נתונים גנטיים בהקשר לתיק הרפואי יפתח את הדרך לפיתוח של דיאגנוסטיקה חדשה, המשלבת כלים מתקדמים לניתוח נתונים לבניית מפות גנטיות אישיות. למשל, האבחון בסוגי סרטן שונים דורש מידע גנטי מדויק ורחב, המוצלב עם הנתונים הקליניים. לנתונים הגנטיים יש גם השלכות על הפרוגנוזה והטיפול.

ב) שיפור בטיפול: פילוח גנטי וביואינפורמטי של קבוצות מטופלים יאפשר הגדרה מיטבית של פרוטוקולי טיפול מותאמים גנטי. הגישה החדשה הזאת (המכונה precision medicine) תאפשר את ההתאמה האישית של שימוש בתרופות, אשר מקטינה את הסיכון למטופל, ובאותו הזמן מקטינה את הוצאות הטיפול (הימנעות מטיפולים לא יעילים ביחידים או אוכלוסיות מסוימות).

ג) גורמי סיכון למחלות ורפואה מונעת: ניתוח של אוכלוסיה נרחבת מול תיק רפואי ומידע גנומי יאפשר איתור הקשר בין שונות גנטית לנטייה למחלות מסוימות והערכת ההשפעה של גורמי סיכון. הנתונים יישמרו במאגר הגנומי קליני ויאפשרו מעקב אחרי אוכלוסיות בסיכון והרחקתן מגורמי סיכון סביבתיים או תזונתיים, במטרת שיפור בריאות האוכלוסיה.

#### **3.9.2 תועלת מחקרית**

א) מחקר רפואי בהקשר גנומי: המאגר הגנומי קליני יאפשר לשלב ניתוח מידע גנומי במחקרים על מנגנונים גורמי מחלות בקבוצות חולים שהנתונים הרפואיים שלהם נמצאים גם במאגר. שילוב זה טומן בחובו ממצאים חשובים מאוד הנעלמים כיום מעינינו בשל היעדר הקשר הגנטי למצבו של כל חולה, ההיסטוריה הרפואית שלו ופרטים על התפתחות המחלה אצלו. גילוי ממצאים גנטיים משמעותיים תלויה מאוד בעוצמה הסטטיסטית של המאגר (power) שיאפשר להשתמש בשונות הגנטית לגילוי גורמים גנטיים חדשים הקשורים במחלה. התנאי הוא לכלול במאגר כיסוי גנטי מספיק לקבוצות חולים עם אבחנות למחלות נפוצות. כך יתאפשר לאתר שונות גנטית הנפוצה יותר באוכלוסיות החולים מאשר באוכלוסיה הכללית. החישובים מראים כי מאגר גנומי הכולל 100,000 דגימות נמצא על הסף הסטטיסטי הדרוש לצורך איתור וזיהוי שונות כזאת.

ב) גילוי מולקולות יעד (target) ופיתוח תרופות חדשות כנגדן: השונות הגנטית שתגלה כקשורה סטטיסטית למחלה (או תסמונת מאופיינת בשלב מסוים של מחלה) תגלה גנים או מסלולים (pathway) אשר יהיו מועמדים להיות יעד להתערבות טיפולית. חוקרים יוכלו לסנטז מולקולות המשפיעות על מוצר הגן או על ביטוי הגן (עיכוב או זירוז). ממולקולות כאלו יכולות להיות נקודת מוצא לפיתוח תרופה חדשה לגמרי אשר, בלי הניתוח הגנומי קליני, לא היו חושבים עליה כטיפול למחלה.



ג) מחקר גנטי של תופעות מורכבות וכמותיות (complex and quantitative traits): האתגר הגדול של הגנטיקה הרפואית הינו מחקר גנטי של תופעות מורכבות וכמותיות. הסיבה לכך נובעת מכך שרוב המחלות הנפוצות אינן בעלות הורשה מנדליאנית, אבל מושפעות ממספר רב של גנים שכל אחד תורם רק מעט לשונות הביטוי של התכונה (או נטייה למחלה). תכונות כמותיות ידועות מאוד הן למשל משקל גוף ולחץ דם. למעשה רוב המחלות הן בעלות הורשה מורכבת, והתכונות המנדליאניות הן המיעוט. מאגר גנומי קליני יאיץ מאוד את המחקר המדעי להבנת הרקע הגנטי של מחלות בעלות הורשה מורכבת. האנליזה הגנומית מגלה לא רק הבדלים ברצף גנים או איזורים רגולטוריים (mutations) אלא גם הבדלים במספר עותקים של גנים בגנום (ריבוי או חסר). מאגר גנומי של אוכלוסיות הוא הכלי היחיד למחקרים על תופעות מורכבות. יש לציין כי מעבר לרוב המחלות גם תכונות התנהגותיות וקוגניטיביות נכללות בקטגוריה זאת.

### 3.9.3 התועלת לתעשייה

א) תעשיית פארמה – פרמקוגנטיקה: קיימת מגמה גוברת והולכת של ביצוע ניסויים קליניים על תרופות בשילוב עם המידע הגנומי של כל מטופל, ניתוח התגובה לתרופה במינונים שונים, מבחינת היעילות התרופוטית ובהיבט של תופעות הלוואי. שילוב זה מאפשר אופטימיזציה של התוויות תרופות ומינונים לפי הפרופיל הגנטי של יחידים או אוכלוסיות. המטרה היא להגיע לרפואה מותאמת אישית. כפי שצויין לעיל, ברפואה מותאמת אישית ישנה תועלת רבה לרפואה הציבורית בהימנעות מתן תרופה לא יעילה לחולים שאינם באוכלוסיה עבורה הטיפול יעיל, דבר המקטין סיכון והוצאות למערכת הבריאות. עבור חברות פארמה, הפרמקוגנטיקה מועילה באיתור אוכלוסית החולים אשר עשויים להנות מהטיפול בתרופה הנבדקת ובכך משפרת את הסיכוי של הצלחת התרופה בניסויים קליניים ולכן בסיכוי לחולים.

ב) יצירת סביבה טכנולוגית יזמית מתקדמת: הקמת המאגר גנומי קליני והפרויקטים המוצעים ייצרו סביבה טכנולוגית גנומית על ידי פיתוח כלים המתקדמים מסוגם בעולם. אלה יהוו קרקע פוריה לבניית מערכת יזמית משמעותית כגון חברות הזנק שיעסקו בכלים הביואינפורמטיים והמיחשוביים לאחסון וניתוח נתונים. כמו כן, יהיו חברות העוסקות בריצוף המחיר ורב עוצמה גם בארץ וגם בחו"ל. הוועדה הייתה במגע עם תברה אמריקאית Human Longevity Inc. (סן דיגו, קליפורניה) הפועלת להורדת העלות של ריצוף גנום אדם מלא, ובשיפור התשתית הביואינפורמטית הדרושה (החברה מעסיקה 100 ביואינפורמטיקאים מול שלושה מפעילי מכונות ריצוף). אין ספק שהקמת המאגר בישראל, העשירה במחקר אקדמי בביואינפורמטיקה, יגרום ליזמות תעשייתית מקומית ותייצר מקומות עבודה.

### 3.9.4 התועלת למדינת ישראל:

א) המאגר הגנומי יקדם את מעמד המחקר הביו-רפואי בישראל: בדיוני הוועדה עלה כי הקמת המאגר הגנומי קליני הישראלי יאפשר למדינה להישאר בחזית המדע והרפואה המודרנית. הקמת המאגר תסייע בוודאי לשימור ופיתוח הכוחות המדעיים בארץ.

ב) מחקר גנומי על אוכלוסיות בישראל: המחקר על הקשר בין מבנה גנומי ומחלות דורש קודם כל ידיעה על השונות הנורמאלית ברצפי דנ"א בתוך קבוצות אתניות, וביניהן. רק כך אפשר לקבוע אם שינויים ברצפים מסוימים משקפים את השונות הנורמאלית או מבטאים קשר עם מצב פתולוגי. המאגר הגנומי הישראלי יספק לחוקרים מידע גנומי על אוכלוסיות ממוצא שונ הקיימות במדינת ישראל, מידע אשר לא נמצא כיום בארץ ולא במאגרים בחו"ל. המידע רלוונטי גם לקבוצות יהודיות שונות בתפוצות.

ג) יתרונות בישראל: במדינת ישראל אוכלוסייה הטרוגנית מיוחדת במינה, מערכת בריאות ציבורית מתקדמת שלכל אזרח תיק רפואי ממוחשב, ויכולת מחקר ויזמות יוצאות דופן. על ידי הקמת מאגר גנומי קליני ביכולתנו לשלב נכסים אלו לכדי מיזם מחקרי חדש אשר יתתרום תרומה מכרעת למחקר הבסיסי, למחקר הרפואי ולפיתוח טכנולוגיה עילית ישראלית שיהיה לה משקל סגולי בתחרות עם הזירה הבינלאומית. לנתונים במאגר הישראלי יהיה ביקוש רב ברמה הבינלאומית, עקב היחודיות של האוכלוסיות בישראל וכן עקב האיכות של המחקר הרפואי והחישובי בישראל.

### 3.9.5 סיכונים:

הסיכון המוערך במאגר הינו בעיקר סיכון לפרטיות ולדליפת מידע. הסיכונים לפרטיות המטופלים ילקחו בחשבון בתכנון המאגר ובעמידה בהוראות החוק השונות ביחס להגנת הפרטיות ואבטחת מידע.

### 3.9.6 מסקנות:

בשקלול התועלות הרבות בחקמת מאגר גנומי-קליני למול הסיכון, ובהתחשב בכך שהמאגר הוא וולונטרי ובהסכמה מלאה של המשתתפים – הוועדה מעריכה כי הכף נוטה בבירור לטובת התועלת שתצמח מחקמת המאגר הגנומי-קליני הלאומי לרפואה הציבורית במדינה, למחקר המדעי וגם לתעשייה, ואשר על כן מצדיקה את ההשקעה הדרושה.

הקמת מאגר גנומי-קליני לאומי אשר יצור מסה קריטית של דגימות ונתונים עשויה להביא לכך שקופות החולים יעדיפו להצטרף אליו, או לכל הפחות לייצר מסגרת שתאפשר שיתופי פעולה של דגימות מכלל הקופות, על פני המצב הלא רצוי של הקמת מאגרים נפרדים שאינם מאפשרים גישה לכלל הדגימות, ועל כן הינה מטרה חשובה ודחופה.

**לסיכום**, זהו בהחלט פרויקט הראוי לתמיכה גדולה מתל"מ, פרויקט לאומי שיהיה לו משקל סגולי בעולם, ואשר עשוי למשוך תמיכה פילנתרופית עקב חשיבותו לבריאות הציבור בישראל.

## 4.0 מבנה ופעילות המאגר הגנומי-קליני

### 4.1 פעילות המאגר

- גיוס תורמים, איסוף ואחסון דגימות ביולוגיות - הוועדה הגיעה למסקנה כי קיימת חשיבות רבה לאחזקת מאגר דגימות דני"א יחודי שיהיה בבעלות המאגר. אי לכך, פעילות המאגר תכלול גיוס תורמי הדגימות, תוך קבלת הסכמתם המלאה מדעת למתן דגימות ולאיסוף מידע מהרופאים המטפלים ומחקופות. יש לזכור שכל אזרח יכול לבקש העברה של נתונים מתיקו הרפואי, ההסכמה המלאה של התורמים תחייב, למעשה, את הגורמים המחזיקים במידע, למסור אותו למאגר. לקיחת הדגימות תיעשה ע"י גורם מקצועי מוסמך (מטעם המאגר או מוסד רפואי). צורת פעילות זו מאפשרת הפעלת המאגר באופן מידי ללא צורך להמתנה לפתרון של סוגית הבעלות על הדגימות והתיקים הקליניים ולהנגשת המידע ע"י קופות החולים. בהמשך, עם פתרון סוגית הנגשת המידע הקליני, המאגר יקבל דגימות גם מהמרכזים הרפואיים. תוקם תשתית לאחסון הדגימות.
- אחסון נתונים גנומיים וקליניים - המאגר יפעל בדומה ל-DCC, Data coordination center במודלים האמריקאיים ואירופאיים, לאחסון המידע הגנומי והקליני.
- ריצוף גנומי - המאגר לא יעסוק בעצמו בריצוף (לפחות לא בשלב ראשון) אלא יזמין את הנתונים ממעבדות המבצעות ריצוף, הנמצאות בבתי חולים או באקדמיה, וגם מחברות תעשייתיות אשר איתן המאגר יגיע להסכם. הריצוף ייעשה על פי סטנדרטים אחידים שיקבעו ע"י המאגר.
- אנליזה ביואינפורמטית - המאגר יקשור את המידע הגנומי עם מידע קליני (מקודד) ומידע מדעי מעבדתי נוסף. המאגר יהיה אחראי על קידוד הנתונים ושמירה על פרטיות. האנליזה הביואינפורמטית תאפשר שאילתות מדעיות שונות כולל אנליזה של נתונים מניסויים קליניים (כגון למטרות של פרמקוגנומיקה). נתוני המאגר יועמדו לרשות כלל החוקרים המדעיים במדינת ישראל (אקדמיה ותעשייה) למחקרים ושימושים העונים על אמות המידה הבסיסיות, שתפורטנה בהמשך (קול קורא). תתכן גם העברת מידע לרופאים בעבודתם הקלינית (בכפוף לאישור אתי אם יש מידע אישי), וגם לתעשייה ליישומים שיצטרכו לקבל אישור. ייבנה מנגנון לאפשר גם שאילתות מחקריות מחוקרים מורשים מן העולם. אישור גישה למאגר ינתן אחרי בדיקה יסודית על ידי ועדת ההיגוי שתוקם במסגרת המאגר.
- אתר אינטרנט של השונות הגנטית בישראל – המאגר יכלול אתר אינטרנט חופשי שבו יהיה מידע אגרטי על שכחות וריאנטים באוכלוסייה הישראלית, בדומה לאתר ה- Exome aggregate ExAC (Consortium).

### 4.2 היקף המאגר והערכה תקציבית

- הוועדה הגיע למסקנה שעל המאגר לאסוף 100,000 דגימות דני"א, וזאת על מנת להשיג את הסף הסטטיסטי. המומחים שהוועדה מקבלת את דעתם מציינים שמרבית השימושים של המאגר לא יהיו מעשיים אלא אם תיוצר מסה קריטית מבחינה סטטיסטית. מאגר קטן מ-100,000 דגימות לא יאפשר תועלת מחקרית וכלכלית בהיקף שהוועדה מעריכה כי הוא אפשרי. (משוער שעלות איסוף, אחסון ושינוע תהיה \$ 100 לכל דגימה: עלות כללית 10 מיליון דולר).

- המאגר יפעל לריצוף של 10,000 גנומים מלאים עד תום 5 שנים לפעילותו. הדגש יהיה על דוגמאות אשר משקפות את האוכלוסיות האתניות השונות בישראל. הריצוף יבוצע בהדרגה על ידי גורמי חוץ. (מחיר הריצוף כיום היא כ-1250 \$ לדגימה: סך הכל 12.5 מיליון דולר ל-5 שנים. אך המחיר עשוי לרדת מתחת לאלף דולר בעתיד הקרוב).
- 90,000 הדגימות הנוספות יעברו ריצוף רק של אקסומים ואזורים רגולטורים (exome+regulome). הריצוף יעשה בהדרגה על ידי גורמי חוץ. (המחיר כיום הוא 250 \$ לדגימה: סך הכל 22.5 מיליון דולר ל-5 שנים. המחיר עשוי לרדת בעתיד הקרוב).
- הקמת ה-DCC (Data Coordination Center) והפעלתו לתיאום המידע הגנומי והקליני. ה-DCC ישרת גם פרויקטי מחקר נבחרים, שבראשם יעמוד מדען מן האקדמיה או התעשייה. הוצאות המחשוב המשוערות הן 1.5 מיליון דולר לשנה.
- לכל המטרות הללו, המאגר יעסיק כ-12 עובדים: כמפורט מטה. עלות משוערת: 1.5 מיליון דולר לשנה.
- היקף ההשקעה במאגר יהיה כ-12 מיליון דולר לשנה (60 מיליון דולר ל-5 שנים). כאמור מטה, חלק מן המימון יכול לבוא ממקורות פילנתרופיים, כגון יד הנדיב אשר מגלה עניין רב בהקמת המאגר הגנומי-קליני בישראל.
- מימון: מעבר למימון הממשלתי, המאגר ישאף ליצירת הכנסות ממתן שירותים לפרויקטים מן התעשייה (חברות פארמה בעיקר). יש לקוות שברגע שהמידע במאגר הגנומי-קליני יגיע למסה הסטטיסטית הדרושה, מספר המשתמשים בתשלום יספיק לאפשר פעילות המאגר גם לאחר 5 השנים.

#### 4.3 מבנה ארגוני של המאגר

אנו מציעים מבנה ארגוני מבוזר הדומה במידת מה לפרויקטים דומים של סוכנות הבריאות האמריקאית. המטרות שלנו עיננו הן: א) שקיפות וזמינות מקסימלית ב) עידוד יוזמה וזימות גוומית באקדמיה ובתעשייה ג) יעילות כלכלית וגמישות.

- **ועד מנהל/דירקטוריון** – של המאגר יכלול הנהלה ציבורית שתבחר מבין הגורמים הרלבנטיים לעיסוקי מאגר גנומי-קליני כגון מדענים, רופאים, ביואטיקאים, תעשיינים ואנשי ציבור. הועד המנהל יהיה אחראי לבקרה שוטפת ולאישור תוכנית העבודה השנתית של המאגר כפי שתוכנן והובא לאישור על ידי ההנהלה.
- **ועדת היגוי מדעית ואתית** – הועד המנהל ימנה חברים מטעמו לוועדה אתית ומדעית עליונה. תפקידיה יהיו להתוות את עקרונות הפעולה של המאגר הגנומי-קליני, לדון במקרים חריגים. הועדה תעסוק בנושאים הבאים: תעדוף של מחלות/תחומי איסוף דגימות, הגדרת סוג הדגימות (רוק/דם/שתן/מיקרוביום אחר), הגדרת מקור הדגימה (סרטן – גידול+רקמה בריאה, מחלה גנטית – חולה+חורים, בריא וכדו'), קביעת אמות מידה לטיפול בדגימות, הגדרת סטנדרטים לריצוף, דיון במקרים חריגים, בקשות מחו"ל ועוד.
- **מינהלת תפעול** – תפעל בכפיפות לוועד מנהל ותהיה אחראית לכל מערך המאגר הגנומי-קליני. המינהלת תעסוק בניהול מדעי, טכנולוגי ושוטף: קביעת נהלים, טפסים, קבלת נתונים ממרכזי

השרות (קלינים וגנומים), עריכת הסכמים עם מקבלי ונותני שרות, בקרה על מרכזי השרות, הרשאות גישה לנתונים, מערך בקרת איכות ואבטחת איכות, מערך גבייה, מערך קשרי חוץ (עידוד שמוש במאגר, אתר אינטרנט, פרסומים, שתי"פ ועוד).

#### תחומי אחריות של המינהלת:

- **פיתוח תשתיות תוכנה לניהול ואחסון נתונים גנומים וקלינים** – המאגר ינהל את הפיתוח של תוכנה יעודית ל-DCC תחת הדרישות הבאות: א. עמידה בכללי HIPAA וכללים נוספים לפרטיות. ב. מהירות גישה מובטחת ושליפה גמישה ותכנון מותאם להרחבה עתידית. ג. יכולת הנגשה של מידע לא מזוהה באופן גמיש ומותאם לשאילתה (לדוגמא, הסתרת תאריכים באופן משמר מידע יחסי). ד. העמדת קוד המקור לרשות החוקרים. ה. תכנית מסודרת למעבר לאחסון ונתוח גנומים שלמים. כמו כן מערכת לאבטחת מידע ופרטיות, מערכת הרשאות, רשיונות תוכנה רלוונטים.
- **הקמת תשתיות חומרה לאחסון נתונים גנומים וקלינים** – בניית cluster של שרתים שכל אחד כולל מעבדים ואחסון. ניתן יהיה לחסוף שרתים על פי הצורך ככל שכמות הנתונים ועומס העבודה יגדלו. המערכת הינה מבוצרת וניתן יהיה להשתמש בטכנולוגיות big data כגון Hadoop. להערכת המומחים, מומלץ להתחיל בשנה ראשונה עם שרתים של 16 ליבות ואחסון של TB20 כל אחד. בשנה הראשונה יהיה צורך ב- 10 שרתים שיספקו 160 ליבות ו 200 טרהבייט שיוכלו לאחסן כ 40,000 רצפים (כ- 5 גיגה, מידע מכווץ).
- **ניהול ושמידת דגימות ביולוגיות** – גיוס תורמים, הסכמה מדעת, לקיחת דגימות על ידי גורם מקצועי מוסמך, תאום העברת התיק הקליני למאגר וקידוד המידע. אחסון דגימות עד להעברה לריצוף ולאורך זמן באמצעות מידגים או ע"י הקמת מעבדה עם אבטחה מתאימה וציוד כנדרש (מקררים, רובוטים, טכנאים וכדו'). בנוסף, גיוס מאגרים גנומים קטנים קיימים לצורך צירוף הדגימות והנתונים למאגר.
- **פיתוח כלים לטיוב הנתונים הקלינים**
- **ניהול הריצוף** – המאגר לא יעסוק בעצמו בריצוף אלא יזמין את הריצוף ממעבדות או חברות חיצוניות. יהיה צורך בקביעת הסטנדרטים לריצוף ולשמירת הנתונים, אישור מרכזי ריצוף העומדים בדרישות, העברת דגימות לריצוף במרכזי הריצוף, קבלת הנתונים למאגר.
- **אנליזה ביואינפורמטית של המידע הגנומי והמידע הקליני** – חלק מהאנליזות ייעשו על ידי המדענים של המאגר. חלק אחר ייעשה בחוץ במסגרת פרויקטים עם מדענים באקדמיה או בתעשייה.
- **הקמת אתר אינטרנט של השונות הגנטית בישראל** – בדומה לאתר ה- (Exome ExAC aggregate Consortium).
- **כתיבה ופרסום של קולות קוראים** לגיוס דגימות ממאגרים קיימים, להזמנת פרויקטי מו"פ על אוכלוסיות נבחרות, לפיתוח תוכנות יעודיות ל-DCC. הערכת הבקשות ואישורן. המאגר יוכל לממן פרויקטים נבחרים אם יהיה צורך בכך.

#### 4.4 כח אדם מקצועי

עבור המטלות לעיל יזדקק המאגר ל-12 אנשי מקצוע, שמתוכם ייבחר המנהל:

- 6 ביואינפורמטיקאים
- ביולוג בעל תואר שלישי
- רופא MD
- 2 מהנדסי תוכנה,
- 2 מומחים להעברת טכנולוגיה (IT)

#### 4.5 נגישות הנתונים הקליניים

המידע הקליני הוא נכס ייחודי, משום שמחד הוא בעל זיקה מובחנת לאדם שהמידע הוא עליו, ומאידך מנוהל ונמצא באחריות גורמי הבריאות המטפלים בו, כשבישראל המימון לכך הוא ברובו ציבורי. מורכבות זו מייצרת מספר דילמות, המונחות כעת "על שולחנות" רגולטורים בארץ ובעולם.

בארץ ישנן 4 קופות חולים, שכל תושב מחוייב להיות משוייך לאחת מהן לפי חוק. מרבית בתי החולים הכלליים (24) שייכים למדינה (11), או לקופת חולים כללית (8). קופות החולים מתייחסות לנתונים הקליניים כאל משאב שלהן וכבר החלו לעשות בו שימוש מחקרי גם תמורת תשלום, במגבלות החוק וכשהוא אנונימי. בחוק אין כיום התייחסות למגבלות על שימוש במידע שהפך לאנונימי.

הגדרת תחליך התממה (אנונימיזציה) הולם לכמויות מידע גדולות (Big Data) מצוי בשלבי בדיקה וגיבוש, בעולם וגם בישראל במסגרת המועצה הלאומית לבריאות דיגיטלית וחדשנות בשירותי הבריאות.

ועדת הרגולציה של שימושים במידע, הפועלת תחת המועצה הלאומית לבריאות דיגיטלית וחדשנות בשירותי הבריאות של משרד הבריאות, עוסקת בגיבוש המלצות ביחס לשימושים שיהיו מותרים במידע הרפואי, והתנאים לשימושים אלה, מתוך הנחת הסכמה מכללא או משתמעת של הציבור ולשם קידום אינטרסים לאומיים. הוועדה התייעצה עם גורמים שונים, הן מתוך משרד הבריאות ומערכת הבריאות והן מהתעשייה והמגזר השלישי.

מסקנות מדיוני הוועדה בהשתתפות נציגי קופות החולים:

- אם תפתר הסוגיה הרגולטורית על בסיס הסכמה של המטופלים תורמי הדגימות - יסכימו קופות החולים לשתף מידע קליני עם המאגר.
- הקופות סבורות שעל המאגר לתת תמורה הולמת לקופת החולים, עבור המאמץ הכרוך בטיוב המידע הקליני שברשותה באופן שיתאים לדרישות המאגר.
- בפגישות עם נציגי מכון ויצמן וקופת חולים כללית עלה כי אין כוונה ליצור חסמים והסכמי בלעדיות.

מאחר והמאגר מתוכנן לגייס תורמים בהסכמה מדעת מלאה, פעילותו אינה מותנית בגיבוש רגולציה חדשה או בהמתנה למסקנות אודות שימושים אפשריים במידע רפואי גם ללא הסכמה מדעת. הוא מתבסס על החקיקה הקיימת, הן ביחס לאיסוף הדגימות ולקבלת הסכמה לציבור הדגימות והמידע הגנומי למידע הקליני מקופות החולים ומגורמים מטפלים והן ביחס למנגנון אישור מתקרים. התוקים העיקריים החלים

בעניין זה הם חוק זכויות החולה, התשנ"ו-1996, חוק מידע גנטי, התשס"א-2000, חוק הגנת הפרטיות, התשמ"א-1981 (לרבות תקנות מכוחו וצו הגנת הפרטיות (קביעת גופים ציבוריים), תשמ"ו-1986), ותקנות בריאות העם (ניסויים רפואיים בבני אדם), התשמ"א-1980.

יחד עם זאת, המאגר יבקש לעשות שימוש באתן טכניקות התממה שיוגדרו כחולמות ותקפות ביחס ל Big Data, כדי להבטיח את אנונימיות התורמים כלפי החוקרים, תוך שימור אפשרות המשך קבלת מידע קליני עדכני אודותיהם מהגורמים המטפלים (כאמור, בהסכמתם מדעת).

אם וככל שתאושר בחקיקה הישראלית או בדרך אחרת אפשרות לשימוש משני בדגימות או במידע לצרכי מחקר גם ללא קבלת הסמכה מדעת, והתנאים לכך - גם המאגר יוכל לפעול לפי אותם תנאים ואותן הרשאות.

## 5.0 היבטים כלכליים ותקציביים של הפעלת המאגר הגנומי-קליני:

### 5.1 מינהלת המאגר

כפי שפורט לעיל, מינהלת המאגר תעסוק בקביעת נהלים, טפסים, קבלת נתונים ממרכזי השרות (קלינים וגנומים), עריכת הסכמים עם מקבלי ונותני שרות, בקרה על מרכזי השרות, הרשאות גישה לנתונים, מערך בקרת איכות ואבטחת איכות, מערך גבייה, מערך קשרי חוץ (עידוד שמוש במאגר, אתר אינטרנט, פרסומים, שתי"פ ועוד). תחומי אחריות המינהלת: ניהול ושמירת נתונים, ניהול ושמירת דגימות ביולוגיות, ניהול הריצוף, אנליזה ביואינפורמטית.

**תקציב כח אדם** - לצורך ביצוע מטלות אלו תודקק המינהלת לכ-12 עובדים, שמתוכם יבחר המנהל, וכח עזר ניהולי כמפורט בטבלה הבאה:

**טבלה מספר 1: תקציב שנתי של כח אדם**

סעיף	עלות (\$)
6 ביואינפורמטיקאים	600,000 (100,000 כל אחד)
ביולוג בעל תואר שלישי	75,000
רופא MD	120,000
2 מהנדסי תוכנה	240,000 (120,000 כל אחד)
2 מומחים להעברת טכנולוגיה (IT)	200,000 (100,000 כל אחד)
משרדיות/מזכירות, בטחון (כולל משרדים)	70,000
משפטיות/ראית חשבון	40,000
יעוץ רגולטורי	25,000
פרסומים ויחסי ציבור לעידוד השימוש ברקמות	10,000
הוצאות שוטפות נוספות (חומרים וציוד הקמת מערכת אבטחת מידע ע"י ספק חיצוני וכדו')	200,000
<b>סה"כ</b>	<b>1,580,000</b>

**טבלה 2: תקציב תפעול שוטף של המאגר הגנומי-קליני:**

הערות	עלות שנתית כוללת ל-5 שנים (מיליוני \$)	עלות שנתית כוללת (מיליוני דולר)	עלות לדגימה (\$)	
איסוף 100,000 דגימות דני"א	10	2	100	
ריצוף 10,000 גנומים מלאים	12.5	2.5	1250	
ריצוף 90,000 אקסומים	22.5	4.5	250	
הקמה ותפעול ה-DCC	7.5	1.5		
כח אדם והוצאות שוטפות נוספות	7.5	1.5		
<b>סה"כ</b>	<b>60</b>	<b>12</b>		



## 5.2 מודל מימון – ל-5 שנים

סעיף	איסוף דגימות	ריצוף גנומים מלאים	ריצוף אקסומים	הקמה ותפעול ה-DCC	כח אדם והוצאות שוטפות נוספות*	סה"כ (K\$)
שנה 1	2,000,000	2,500,000	4,500,000	1,500,000	730,000	11,230,000
שנה 2	2,000,000	2,500,000	4,500,000	1,500,000	920,000	11,430,000
שנה 3	2,000,000	2,500,000	4,500,000	1,500,000	1,150,000	11,650,000
שנה 4	2,000,000	2,500,000	4,500,000	1,500,000	1,580,000	12,080,000
שנה 5	2,000,000	2,500,000	4,500,000	1,500,000	1,580,000	12,080,000
<b>סה"כ</b>						<b>58,470,000</b>

גיוס כח אדם יתבצע בהדרגה: בשנה ראשונה: ביואינפורמטיקאי, ביולוג, מהנדס תוכנה ומומחה IT כולל הוצאות אדמיניסטרציה ושוטפות. בשנה שנייה שני ביואינפורמטיקאים נוספים, בשנה שלישית ביואינפורמטיקאי נוסף ורופא, בשנה רביעית וחמישית צוות מלא כמפורט מעלה.

**הערה:** במודל המימון לא נכללו הוצאות טיוב נתונים קליניים. הוצאות אלו יתכן וידרשו ע"י קופות החולים לביצוע טיוב ברמה מסוימת. מעבר לכך, הטיוב יתבצע בצמוד לפרויקטי מחקר ולמטרות מחקריות ספציפיות.

## 5.3 הערכת הכנסות

### הערכת כמות משתמשים:

נתונים אודות כמות המחקרים הגנומים שהתבצעו בארץ בשנת 2015 התקבלו מוועדת הלסינקי העליונה: בשנת 2015- הגיעו לוועדה כ-180 בקשות העוסקות במחקר גנטי. כ-100 מהן-עוסקות בתחום המחקר הפארמקוגנטי-וכמות הנחקרים שבהם איננו מגיע ליותר מממוצע של כ-15 נחקרים לבקשה. שאר הבקשות הן

- 9 בקשות להקמת בנקים של רקמות ו/או דגימות דם לשם הפקת DNA. כ-1000 דגימות לכל בקשה

- 47 בקשות למחקרים גנטיים- עם מספר דגימות קטן לכל בקשה

בנוסף, יש לקחת בחשבון מחקרים בתחום הגנומי שלא מתבקש בהם אישור ועדות הלסינקי, בהינתן שמתבצעים במוסדות מחקר אקדמיים, על תאים הומאניים הנרכשים בשוק החופשי.

### תעריפים והכנסות ממתן גישה לנתוני המאגר:

ההכנסות למאגר ינבעו משני מקורות ישירים: מתן גישה לנתונים במאגר לחוקרים מהתעשייה, אקדמיה ומרכזים רפואיים וכן מביצוע פרויקטי מחקר גנומי-קליני כשרות לתעשייה. ההערכה היא כי מגוון השמושים הצפויים במאגר לא יאפשר קיום של מודל קשיח לתמחור וכי לפחות מול התעשייה יהיה צורך במשא ומתן ענייני ותמורות אשר ישקפו את היקף השמוש (מתד לא לחסום משתמשים ע"י מודל יקר מדי או מקיף מדי, ומאידך לא להפסיד הזדמנויות ע"י מכירת היקפים משמעותיים לגורמים מסחריים). מוצעים ארבעה מסלולים:

- מסלול אקדמי - מגוי שנתית שיהיה מבוסס על שווה ערך לחצי עובד במשרה מלאה לכל מוסד (כ-40 אלף דולר לשנה), צריך להיות ממומן לפחות לחמש שנים ע"י ות"ת או הקרן הלאומית למדע.
- מסלול תעשייה - חברות הזנק - לפי עלות שעה מסובסדת (כ-100 דולר) ושותפות של 5% בקנין רוחני.

- מסלול תעשייה - חברות ישראליות - לפי עלות שעה בגילום תקורות, שותפות של 5% בקניין רוחני (או ע"פ משא ומתן פר פרויקט)
- מסלול פארמה - תשלום גישה ראשוני (50 אלף דולר), המקנה זכות לבדיקות התכנות לפי עלות שעה, פרויקטים ספציפיים בשילוב תשלום וקניין רוחני עפ משא ומתן פר פרויקט.

במודלים המוצעים יש לקחת בחשבון כי יש מספר גורמים העשויים להשפיע על כמות זו:

- א. תפוקות נמוכות יותר בשלבים הראשונים של ההקמה
- ב. עליה במספר המשתמשים בגלל התפתחויות במחקר
- ג. עליה במספר משתמשים הודות להגברת המודעות לקיום המאגר
- ד. עליה במספר המשתמשים הודות להשגת דגימות מיוחדות/נדירות

#### **5.6 מקורות מימון משלימים**

כאמור, על פי התקציב המשוער ההשקעה הדרושה היא לפחות כ-60 מיליוני דולרים ל-5 שנים. מציאת מקורות מימון משלימים יכולה לעזור לממשלה להרים את הפרויקט הגדול הזה.

#### **קרן יד הנדיב**

בחודשים האחרונים התקיימו מגעים עם קרן יד הנדיב אשר מביעה עניין במאגר הגנומי-קליני בישראל. ד"ר אשר רגן אמר שקרן יד הנדיב מעוניינת בנושא כפי שאפשר לראות בקטע למטה, ורואה אפשרות של שילוב בין המימון הממשלתי לבין המימון הפילנתרופי. אפשר לקוות למתן 8-10 מיליון דולר לשנה מקרן יד הנדיב להקמת ופעילות המאגר אשר יכול להביא לתוצאות קליניות בעלי משמעות לבריאות הציבור, וגם לפיתוחים כלכליים במדינה.

**Asher Ragen, Ph.D. | Programme Director, Academic Excellence**

**Yad Hanadiv (the Rothschild Foundation):**

"At the July 2015 Trustee Meeting we suggested exploring the role Yad Hanadiv could play in promoting the computational and administrative infrastructure to link electronic medical records and clinical samples, including genomic data. Such an infrastructure promises to generate considerable benefits for Israeli researchers and for the healthcare system. By some estimates Israel is home to two of the three largest sets of comprehensive electronic medical records in the world: over six million patients, with more than a decade of data relating to doctor and hospital visits, diagnoses, medication and clinical tests. Israel is also home to multiple homogenous populations (e.g. Bedouins, Ashkenazi Jews) which provide a good basis for genetic studies. Adding genetic sequencing of various populations to the data held in electronic medical records

would create a unique resource both for basic research and for investigations with direct clinical applications".

## 6.0 הרגולציה בישראל

### 6.1 המסגרת הרגולטורית של מאגר גנומי-קליני

הרגולטור של מחקר רפואי קליני במדינת ישראל הוא משרד הבריאות.

בהקשר של פרטיות המידע, על הרגולציה להיעשות תוך שיתוף בין משרד הבריאות ומשרד המשפטים – הן הרשות למשפט טכנולוגיה ומידע (רמו"ט) והן מחלקת יעוץ וחקיקה (המשנה ליועמ"ש לממשלה).

זכויותיהם של אנשים ביחס לדגימות הדני"א שלהם ולמידע הגנטי המופק מהן, מוגנות בישראל על-ידי חוק מידע גנטי וחוק זכויות החולה. זכויות בעניין שיתוף במחקרים בתחום הבריאות וניסויים רפואיים מוסדרות בתקנות בריאות העם (ניסויים רפואיים בבני אדם). זכויות של אוכלוסיות מטופלים קונקרטיים מצומצמות יותר, מוסדרות בדברי חקיקה נוספים כגון חוק טיפול בחולי נפש, התשנ"א-1991.

החוק, התקנות, הנהלים והקווים המנחים האתיים הקיימים מכסים את הסוגיות הקשורות להסכמה מדעת, סודיות וגישה למידע, שימוש במידע וקבלת אישור למחקרים - הן ביחס לדגימות דני"א (מזוהות או לא מזוהות) והן ביחס למידע רפואי ומידע גנטי - בנוגע לאוספים בעלי ההיקף המצומצם, של אדם בודד או משפחה.

אמנם, המצב החוקי היום אינו עוסק במפורש בפעילותם של מאגרי דגימות לצרכי מחקר אך מאפשר את קיומם, כגון במתכונת בה פועל מידג"ם. כיום המאגרים הקיימים ובכלל זה מידג"ם מוכפפים לרגולציה הקיימת, החלה על מחקר רפואי, בהיעדר חלופה מותאמת יותר למאטריה. הצעת תיקון לחוק מידע גנטי שהיתה אמורה לתת מענה מספק להסדרת פעילות מאגרי דגימות ומידע גנטי לצרכי מחקר אושרה בממשלה ונדונה בכנסת ה-19 עד לשלב אישור - אך לא הושלמה ויתכן שתובא לדיון ואישור מחדש בכנסת הנוכחית). היא כוללת פרק שלם המתייחס לנושא הקונקרטי של מאגרי דגימות ומידע גנטי לצרכי מחקר - תוך התייחסות לשלב איסוף הדגימות ולשלב השימוש בהן. הוראות הפרק מבוססות רובן ככולן על הקווים המנחים והפרקטיקות המיטביות שהגדיר ארגון ה-OECD לפעילות מאגרי דגימות ומידע גנטי לצרכי מחקר, ועל המלצות ועדות ישראליות שעסקו בנושא.

תחת הוראות פרק זה ניתן יהיה בעתיד להכליל גם את המאגר הגנומי המוצע, והמבנה המוצע לעיל תואם גם את המצב החוקי הקיים, וגם את המבנה שהוצע בהצעת חוק זו.

### 6.2 היבטים אתיים

הפעלת המאגר הגנומי-קליני על כל היבטיו חייבת להיות על פי כל החוקים והתקנות הקיימים במדינת ישראל - כגון חוק זכויות החולה, תקנות בריאות העם (ניסויים רפואיים בבני אדם), חוק מידע גנטי, חוק הגנת הפרטיות ועוד.

קיימות הנחיות בינלאומיות על אתיקה של המידע הגנטי, ובעיקר "הצהרה בינלאומית על נתונים של מידע גנטי מבני אדם" מטעם הוועדה הבינלומית לביואתיקה של אונסקו (2003). [המסמך נמצא בעברית באתר: <http://bioethics.academy.ac.il>]. כמו כן קיים מסמך שנכתב בוועדה המיעצת לביואתיקה של האקדמיה הלאומית למדעים: " אוספים גדולים של דגימות דני"א ומאגרי נתונים של מידע גנטי מהאוכלוסייה " (נמצא באתר אתר אינטרנט). הפעלת המאגר הגנומי ייעשה בהקפדה מירבית על ההנחיות אלו.

מידגיים שהוקם אף הוא בסיוע תל"ים, הוקם באישור ובליוי של הוועדה העליונה לניסויים רפואיים בבני אדם, כמיזם מחקרי. קבלת דגימות מהמאגר והשימוש בהן לצורך מחקר ספציפי דורש קבלת אישור למחקר הספציפי כחוק על ידי וועדת הלסינקי מוסדית, והיכן שיש צורך חוקי - גם על ידי הוועדה העליונה, ואישור של ועדה להקצאת רקמות של מידגיים. מודל פעילות דומה יכול להתאים גם למיזם הנוכחי.

### 6.3 הסכמה מדעת

הדני"א יאסף מתורמים בהסכמה מדעת. יש לבנות מודל אחיד לתהליך גיוס תורמים וקבלת הסכמה מדעת לכל המרכזים שיאספו דגימות למיזם. נוסח טופס ההסכמה ודפי הסבר שיינתנו לתורמים ינוסחו ע"י הוועדה האתית של המאגר שיוקם, ויובאו לבדיקת ואישור הוועדה העליונה. בתהליך ההסכמה מדעת יכובדו עקרונות אלו:

- הסכמה מדעת של תורם לתרומת הדגימה ולאיסוף מידע צריכה להיות מרצון חופשי של התורם, ללא לחץ וללא השפעה בלתי הוגנת.
- קבלת ההסכמה מדעת תעשה במסגרת ייעוץ גנטי מקצועי, באמצעות אדם שיוסמך לכך על ידי המאגר, עם עדיפות למתאמת/מתקר באתר האיסוף, ובמועד בו אין המטופל מצוי בלחץ להסכים, ואינו נתון להשפעה בלתי הוגנת אחרת בחקשר זה.
- יש להבטיח שמטופל שאינו מסכים לתורם דגימה למאגר לא יפגע מכך בכל צורה, ובפרט לא תיפגע זכותו לקבל את הטיפול הרפואי והדיאגנוסטי המתאים.
- הליך קבלת ההסכמה יכלול מתן הסבר למשתתף על דרך שמירת פרטיותו של התורם ועל דרכי שמירת הסודיות של המידע הנאגר במאגר, השימושים האפשריים שלו והזכויות של התורם ביחס למאגר ולמידע אודותיו כפי שיוגדרו.
- מידע, ולפי הצורך דגימות, יועברו לשימוש רק כשהם אנונימיים כלפי החוקרים, על ידי קידוד משוכלל.
- מסמך ההסכמה מדעת יותאם ככל האפשר להמלצות ולתקנות האתיות והמשפטיות של ה-OECD, ובלבד שאינו נוגדות את החוקים והכללים האתיים של מדינת ישראל.
- יש לאמץ את עקרונות חוק מידע גנטי לגבי נטילת דגימות מקטינים, חסויים ופסולי דין, לרבות קביעת דרך קבלת הסכמה של הקטין עצמו בהתאם לגילו, ומתן אפשרות לקטין/חסוי לחזור בו מהסכמתו או מהסכמה שניתנה עבורו, ביחס להמשך שימוש בדגימה לאחר שבגר או חזר להיות כשיר משפטית. יש לציין כי הוועדה העליונה המליצה שאין לקחת דגימות מקטינים וחסויים למחקר כלל גנומי עתידי שאינו ידוע במועד הנטילה, בשל קשיים משפטיים ואתיים ביחס לשאלת טובתם האישית של אוכלוסיות אלה, לפי חוק הכשרות המשפטית והאפוטרופוסות.
- תשמר זכותו של כל תורם לחזור בו מהסכמתו להמשך שימוש בדגימה בעתיד כל זמן שהדגימה או חלק ממנה נמצאים באתר האיסוף וניתן לזהותם. אולם, אין לאפשר דרישה להסיר את הדגימה או

את המידע לאחר שהמידע נופק מהמאגר ונעשה בו שימוש למחקר. יש למסור למשתתפים מידע על זכות זו ומגבלותיה, ועל הדרך לממש אותה.

- מסמך ההסכמה מדעת יבהיר לתורמי הדגימות כי לא ניתן יהיה לקבל תוצאות פרטניות של בדיקות שיערכו בדגימות שנלקחו מגופם, וכי לא יוכלו לקבל באופן ישיר או פרטני תוצאות המחקרים שנערכו בדגימותיהם, זאת בין היתר עקב דרישת האנונימיות של הדגימות כלפי החוקרים.

- במקרים מיוחדים (בהם המידע עשוי להציל חיים באופן ממשתי), יכולה הועדה העליונה לניסויים רפואיים בבני אדם לאשר לרופא העברת אינפורמציה גנומית-קלינית רלבנטית לחולה שבטיפולו. תהליך זה יתאפשר כמובן רק לגבי מידע שלא עבר התממה מלאה במאגר עצמו, ושמתאפשרת חזרה לקופת החולים או למוסר המידע הקליני על מנת שיאתר את המטופל וימסור לו את המידע. מסירת מידע לא תיעשה על ידי המאגר ישירות, בשום מקרה.

- יובהר לתורמים כי לא יהיו זכאים לפירות כלכליים שיעלו מהשימוש בדגימות, ולא תהיה להם זכות לקניין רוחני או שיתוף בתוצאות מחקרים שיערכו בדגימות.

- מסמך ההסכמה מדעת יבהיר כי הדגימה הנלקחת מיועדת לשימוש מחקרי עתידי, שאינו ידוע בעת נטילת הדגימה. מנגנוני ונוסחי ההסכמה מדעת והאישור לנטילת הדגימות ולאיסוף המידע לצרכי מחקר יעמדו בעקרונות ובדרישות המקובלות בניסויים רפואיים בבני אדם כיום, ובפרט בעקרונות המקובלים לקבלת הסכמה לדגימות מאגר, על מנת לאפשר ביצוע כל סוגי המחקרים בדגימות: הצפויים והבלתי צפויים, בארץ ובחו"ל, ולרבות בנושאים הרגישים ביותר (לרבות מחקר גנטי ומחקר הנוגע לפוריות).

- יש לוודא כי ההסכמה מדעת הניתנת מכסה את כל צרכי המאגר, לרבות קבלת מידע מתיקים רפואיים ומצדדים שלישיים (קופ"ח, משרדי מוסדות רפואיים, משרדי ממשלה) ובכלל זה אפשרות לקבל מידע מקרובי משפחה אודות המטופל, במקרים של פטירה (בעתיד).

- יש לוודא כי בתהליך קבלת ההסכמה מדעת נמסר לתורמי הדגימות מידע מלא ומקיף על המאגר, לרבות: אופן פעילותו, מטרותיו, מדיניות המאגר בנוגע לשמירת הפרטיות, דרכי השלמת המידע במנגנון של חזרה אל התורמים או אל התיקים הרפואיים, הכללים להסרת דגימות מן המאגר והשמדתן (הן לבקשת התורם והן ביוזמת המאגר או מסיבות אחרות) וכיו.

- יש לוודא כי הסכמת התורמים לשימוש בדגימותיהם ולקבלת מידע עדכון תקופתי לאורך שנים (כל כשנתיים שלוש) מתייחסת גם להמשך השימוש וקבלת מידע לאחר פטירתם (אין מניעה משפטית לעשות שימוש לצרכי מחקר בדגימה שניטלה מאדם בחייו, גם לאחר מותו - אם ניתנה לכך הסכמתו המפורשת).

- יקבע מנגנון להתייעצות משפטית ואתית לגבי קבלת הסכמה במקרים מיוחדים.

## 7.0 הגדרת התבחינים על פיהם תוערכנה ההצעות שתוגשנה בעקבות פרסום ה"קול קורא"

### (1) קול קורא להקמת וניהול מאגר גנומי-קליני במדינת ישראל:

תנאי סף:

- המציע הינו תברה תעשייתית הרשומה בארץ, מוסד אקדמי או מוסד רפואי ישראלי.
- כפיפות לוועד מנהל ולכללים שיוגדרו על ידו
- נכונות לעבודה על פי כללים ונהלי אתיקה
- נכונות להקמת וניהול גוף ללא כוונת רווח
- נכונות להקמת התשתיות הנדרשות לתפעול המאגר
- נכונות למתן גישה לנתוני המאגר ללא העדפת חוקרים וללא דרישה לקניין רוחני
- נכונות לעבוד ברמת GLP/GMP
- נכונות לגיוס כח אדם רלוונטי

קריטריוני שיפוט:

- יתרון לגוף בעל נסיון בניהול מאגרי מידע קלינים
- יתרון לגוף בעל נסיון בניהול כח אדם בתחום ה-IT, ריצוף גנומי, ביואינפורמטיקה
- יתרון לגוף בעל נסיון בטכנולוגיות ריצוף גנומי מהדור החדש
- יתרון לגוף בעל נסיון בניית רצפים גנומים

### (2) קול קורא לגיוס מאגרי דגימות קיימים לצורך הצטרפות למאגר הגנומי-קליני הישראלי

תנאי סף:

- מאגרים המכילים דגימות מאוכלוסייה בעלת מאפיינים ספציפיים (אתנים, דמוגרפים או קלינים).
- הדגימות נאספו תוך קבלת הסכמה מדעת של התורמים
- לכל דגימה מצורף מידע מתוך התיק הקליני של התורם
- נכונות והרשאה להעברת הדגימות והנתונים למאגר הישראלי

קריטריוני שיפוט:

- יתרון למאגרים גנומים הכוללים מינימום של 1,000 דגימות.
- יתרון למאגרים הכוללים דגימות מתורמים המשתייכים לאוכלוסיות מועדפות – על פי קביעת וועדת היגוי
- יתרון למאגרים היכולים לספק מלבד הדגימה והמידע הקליני גם נתוני ריצוף ע"פ הסטנדרטים של המאגר הגנומי.

התמורה למאגרים שימצאו מתאימים: לא תנתן כל תמורה כספית. התמורה תנתן בצורה של הרשאת גישה ושימוש לכמות מוגבלת של נתונים במאגר למשך תקופה שתקבע מראש.

### (3) קול קורא לפרויקט מחקר גנומי-קליני על אוכלוסיות נבחרות

תנאי סף:

- המגיש הינו חוקר בעל תואר שלישי בחברה תעשייתית, מוסד רפואי, מוסד אקדמי ישראלי או זר
- הפרויקט עוסק במחקר על אוכלוסייה נבחרת
- הפרויקט מאושר ע"י וועדת הלסינקי

קריטריוני שיפוט:

- אישור הפרויקט מותנה באישור למחקר הספציפי כחוק על ידי וועדת הלסינקי מוסדית, ותיכנן שיש צורך חוקי - גם על ידי הוועדה העליונה וכן ע"י מינהלת התפעול של המאגר ו/או הוועדה האתית.
- נכונות להעמיד את נתוני ותוצאות המחקר לרשות המאגר הגנומי תזכה את המגיש בהטבות.

# 8.0 נספחים

נספח א' – כתב המינוי של ועדת הבדיקה מטעם פורום תל"מ

## תל"מ – פורום לתשתיות לאומיות למחקר ולפיתוח מיסודה של האקדמיה הלאומית הישראלית למדעים



י"ב בשבט התשע"ה  
1 בפברואר 2015

יורד הפורום -  
נציג האקדמיה  
הלאומית  
הישראלית  
למדעים

יורד תתי  
המועצה  
להשכלה  
גבוהה

ראש מפא"ת  
במשרד  
הביטחון

חמדנן הראשי  
במשרד  
הכלכלה

מנכ"ל פשרד  
הנדסה  
הטכנולוגית  
וחתל

סגן ראש אגף  
התקציבים  
במשרד האוצר

לכבוד:

פרופ' (אמריטוס) מישל רבל, מנכ"ל ומנכ"ל למדע, Kadimastein, יו"ר הוועדה  
ע"ד טליה אגמון, משרד הבריאות  
פרופ' אבי ישראל, משרד הבריאות  
ד"ר ענת כהן-דיני, חברת קומפיוטר  
פרופ' אפרת לוי, בי"ת שערי צדק  
פרופ' קרל סקורצקי, טכנון  
מר מיכאל רבין, משרד האוצר, אגף החשב"ל  
פרופ' רון שימר, אוניברסיטת תל אביב  
ד"ר חני רוטמן-שרץ, משרד הכלכלה, מרכזת הוועדה

שלום רב,

הנדון: מינוי ועדת בדיקה מקצועית לבחינת הצורך והאפשרות להקמת מאגר גנומי ישראלי

1. על יסוד מצאת לשכת המדען הראשי במשרד הכלכלה והחלטת פורום תל"מ מיום 2.10.14, אני  
מתכבדת למנותכם כחברי הוועדה לעיל. פרופ' מישל רבל יכהן כיו"ר הוועדה וד"ר חני רוטמן-  
שרץ תשמש כמרכזת הוועדה.

2. להלן תפקידי הוועדה:

- א. לבדוק את מצב ומשמעות הרגולציה בישראל לגבי אפשרות הקמת מאגר גנומי,  
בהתחשב במגבלות החוקיות הקיימות ובחובתבטיב ועל הנסיון שנצבר בעולם  
במאגרים דומים.
- ב. לבדוק את עוצמת הצורך ולנתח את התועלות והצפויות לקהיליית המו"פ בארץ,  
באקדמיה, בתעשייה ובמרכזים הרפואיים כתוצאה מהקמתו של מאגר גנומי  
ישראלי. זאת, בהתחשב בתשתיות הקיימות ובהשוואה לחלומות אפשריות  
אחרות.
- ג. לבחון עם קופות החולים את נכונותן להעמיד לרשות המאגר המתוכנן את  
התיקים הרפואיים של מבוטואיהם והתנאים לכך.
- ד. לחגש לפורום תל"מ תוך שלושה חודשים, דוח ביניים לגבי עצמת הצורך, סוגיית  
הרגולציה ונגישות התנאים, לרבות הסלצות לדרכי פעולה אפשריות לקידום  
הנושא.
- ה. בכפוף להחלטות פורום תל"מ לגבי עצמת הצורך, ההיתכנות והישימות  
הרגולטיוויות והמנהליות (מתוניהם) לעיל, להמשיך ולבדוק את המשאים הנוספים  
המפורטים מטה, ולהגיש דוח מסכם בתוך שלושה חודשים נוספים:
  - 1) לבחון מודלים מקבילים במדינות אחרות ולבדוק אפשרויות לשיתופי  
פעולה איתן, במיוחד עם האיתוד האירופי.
  - 2) לאפיין את המשתמשים הפוטנציאליים במאגר ולהנריך את היקף  
השימוש הצפוי בו.
  - 3) להמליץ על הדרכים למנוף מאגר המידע הגנומי לקידום המו"פ בארץ.



- 4) לאפיין מודל לפעילות המאגר הגנומי בתחומים הבאים:
- היבטים ארגוניים – ריכוז/ביזור, שיטה ותחומים.
  - היבט תשתית-פיקוד (למעט ביטוי, ציוד ומניעת כפילות), אטמיט (כוח אדם לתפעול) ומאגרי מידע.
  - היבטים כלכליים ותקציביים – מודל מימון, עלויות הקמה ותפעול, שיעורי מימון לזוכים ולמשתמשים חיצוניים, שיטת המימון בתום תקופת התמיכה.
  - הגדרת תכולה – האם רק DNA?
  - הגדרת מודל שירות לאוניברסיטאות, להגשייה ולמרכזים רפואיים.

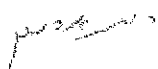
5) לנתח את האפשרויות והיתרונות בשילוב/הטמעה של המאגר הגנומי ב"מידעם" (בנק רקמות).

6) להגדיר את התבחינים עלפיהם תחזרמנה והצעות שתוגשנה בנקבות פירסום "קול הקורא".

### 3. מתודולוגיה:

- הוועדה מתבקשת להגיש עם היזמים, עם נציגיהם של חברי תל"מ, עם יו"ר "וועדת הלסינקי העליונה" ועם יו"ר המועצה הלאומית לבריאות דיגיטלית והדשנות בשירותי הבריאות.
- הוועדה חופשית לקבוע את דרכי ושיטות עבודתה וכמו כן, את האישים הנוספים שאיתם היא מבקשת להיפגש.
- אני מודה לכם על הסכמתכם ליטול חלק בעבודת הוועדה ומעריכה מאוד את התנדבותכם.

בברכה.

  
פרופ' רות ארנון  
יו"ר פורום תל"מ

לוט: מצגת משרד הכלכלה מ-2.10.14  
דו"ח פורום תל"מ  
תהלי פורום תל"מ

השתתפים:  
חברי פורום תל"מ  
פרופ' שמעון ינקלביץ, התי"ת  
פרופ' דוד הורץ, התי"ת  
מר אמיר לוי, ראש אגף התקציבים, משרד האוצר  
גב' מיכל עבאדי בויאגין, התשכ"ל, משרד האוצר  
מר מאיר פזר, מרכז תל"מ

הצעה: בחלק השני של עבודת הוועדה מונה פרופ' עמוס תנאי במקומו של פרופ' רון שמיר.

**נספח ב' – משתתפי הסקר / לקוחות פוטנציאליים למאגר הגנומי-קליני**

**תעשייה:**

ד"ר איריס גרוסמן, Vice President, Global Head of Personalized Medicine & Pharmacogenomics, טבע  
ד"ר ניר נבות מנכ"ל חברת פרונטו דיאגנוסטיקה  
ד"ר מיכל רוזן-צבי Director, Healthcare informatics Research IBM  
ד"ר רן ברזילי, פרמקוגנומיקה בפסיכיאטריה, בי"ח גת, חברת טליאז דיאגנוסטיקה  
ד"ר יורם אלטשולר, מדען ראשי, חברת נובלוס די אקס  
ד"ר ליאורה מדר שפירו, ד"ר רותי כהן וד"ר חמוטל מאירי, מעבדות חי

**אקדמיה:**

ד"ר טלי שי, ביואינפורמטיקה, אוניב' בן גוריון  
ד"ר תמר בן יוסף מחלות עיניים תורשתיות טכניון  
ד"ר אסף הלמן, מחלות נפוצות אוניב עברית  
פרופ' יוסף הלל, גנטיקה של אוכלוסיות, אוניב' עברית  
פרופ' רון אונגר, ביואינפורמטיקה, אוניב' בר-אילן  
ד"ר סול עפרוני, ביולוגיה מערכתית חקר הסרטן, אוניב' בר אילן  
פרופ' איתן דומאני, ביולוגיה חישובית, מכון ויצמן  
ד"ר נועה נוברשטרן, גנטיקה תאי גזע, מכון ויצמן  
ד"ר אורן בן עמי, The Israel National Center for Personalized Medicine, מכון ויצמן  
ד"ר תמר גייגר, פרטאומיקה של סרטן, אוניב' תל אביב  
פרופ' חיים ורנר, אנדוקרינולוגיה מולקולארית אוניב' תל אביב  
פרופ' סהרון רוסט, סטטיסטיקה, אוניב' תל אביב  
ד"ר דויד גורביץ, הפקולטה לרפואה, החוג לגנטיקה מולקולרית וביוכימיה, אוניברסיטת תל אביב  
ד"ר מצדה פסמניק שור, ביואינפורמטיקה, אוניב' תל אביב  
פרופ' יואב גוטהילף, נוירוביולוגיה אוניב' תל אביב  
פרופ' נועם שומרון, גנומיקה של מחלות, אוניב' תל אביב

**מרכזים רפואיים:**

ד"ר הגית בריס פלדמן, מנהלת המכון הגנטי, רמב"ם  
ד"ר עדינה אבירם, מעבדה מולקולארית המטואונקולוגית, מרכז רפואי רבין קמפוס בלינסון  
ד"ר עופר שריד, גנטיקה של מחלות עור, איכילוב  
ד"ר סנדרה קליימן, מכון לחקר פוריות הגבר, איכילוב  
פרופ' חנה תמרי, המטולוגיה, שניידר  
ד"ר גליה יבלונסקי, אנדוקרינולוגיה, שניידר  
ד"ר אביעד זיק, אונקולוגיה, הדסה  
ד"ר יהודית כהן, מנהלת בנק רקמות, שיבא  
ד"ר הדס להט, מנהלת המעבדות, מכון גנטי, שיבא

נספח ג' – מבשרי הריצוף מהדור החדש הקיימים בארץ (נכון לינואר 2016)

מיקום	כמות
<b>HiSeq 4000 – מתאים לריצוף גנומים מלאים</b>	
עדיין לא קיים בארץ	
<b>HiSeq 2500 – לריצוף 8 גנומים מלאים ב-4 ימים</b>	
2	WIS INCPM
2	Technion Genome Center
1	Bar Ilan University
1	Sheba Medical Center
6	סה"כ
<b>HiSeq 1500</b>	
1	GeneSort
1	סה"כ
<b>NextSeq 550 – לריצוף גנום מלא אחד בהרצה ביום ולריצוף אקסומים</b>	
1	Danyel Biotech Demo
1	GGA
2	סה"כ
<b>NextSeq 500 – לריצוף גנום מלא אחד בהרצה ביום ולריצוף אקסומים</b>	
1	GGA
1	Rambam
1	Hebrew University
1	Hadassah Hospital
1	Shaare Zedek Medical Center
1	Beit Lehem University
2	WIS private lab
1	WIS Biological Service
9	סה"כ
<b>MiSeq – מתאים לריצוף גנומים קטנים וגנים בודדים</b>	
1	Bar Ilan University
1	Technion
1	Carmel Hospital
1	Bnai Zion Hospital
2	Sheba Hospital
1	Hebrew University
1	Hadassah Hospital
1	HyLab
1	Ben Gurion University
1	Tel Aviv University
1	WIS INCPM
3	WIS private labs
1	Belinson
1	IIBR
1	Danyel Biotech Demo
18	סה"כ

**נספח ד': מקורות מידע – אישים, גופים וחברות איתם נפגשו חברי וועדת הבדיקה לצורך קבלת מידע או שהעבירו את דעתם בכתב**

- פרופ' חיים ביטרמן – נציג קופ"ח כללית
- פרופ' ורדה שלו – נציגת קופ"ח מכבי
- ד"ר יצחק ברלוביץ - מנהל בי"ח וולפסון, נציג בתי החולים הממשלתיים
- גב' רינה שאינסקי נציגת היזמים
- ד"ר בועז מוספיה, מנהל מידג"ם, המאגר הישראלי לדגימות ביולוגיות למחקר
- פרופ' צבי בורוכוביץ, יו"ר וועדת הלסינקי העליונה
- ד"ר מיכי רול – המרכז הרפואי תל אביב
- עו"ד גלי בן אור, מנהלת פרויקט מאגר החקיקה הלאומי
- עו"ד שי סומך, מח' ייעוץ וחקיקה, משך המשפטים
- פרופ' רוני גמזו, יו"ר המועצה הלאומית לבריאות דיגיטלית וחדשנות בשרותי הבריאות
- ד"ר אשר רגן, קרן יד הנדיב
- המרכז הלאומי לרפואה מותאמת אישית (INCPM) במכון ויצמן - פרופ' דניאל זייפמן נשיא המכון, ד"ר ברטה סטולוביצי מנהלת המכון הלאומי לרפואה מותאמת אישית, פרופ' גבי ברבש מנהל הפרויקט מאגר גנומי-קליני, פרופ' עמוס תנאי, פרופ' מיכל נאמן סגנית הנשיא, פרופ' צבי ליבנה, אמיר נייברג ידע, פרופ' מודי שבס סגן נשיא המכון ליישומים טכנולוגיים, פרופ' אליאור פלס.
- חברת Illumina – חברת אילומינה הינה החברה המובילה כיום בעולם בתחום של ייצור ושיווק מכשירי ריצוף גנומי מהדור החדש. בנוסף, לחברה שני מרכזי שרות בארה"ב ובאנגליה. המרכז באנגליה הוקם לצורך מתן שרותים לפרויקט ה-UK10K genomes. בנוסף, לחברה יש כלים ביואינפורמטיים והיא נותנת תמיכה בניתוח המידע וסיוע בפיתוח כלים ספציפיים למחקר מסויים. חברת אילומינה העלתה מספר אפשרויות לשיתוף פעולה: מתן שרותי ריצוף במרכז באנגליה, הקמת מרכז ריצוף בארץ, השכרת מכשירי ריצוף ועוד. איש קשר בארץ – לולי גורביץ, חברת דניאל ביוטק.
- חברת HLI (Human Longevity Inc.) – החברה הוקמה ע"י חוקרים בכי"ים בתחום הגנומיקה והיא ממוקמת בסן דיאגו ואתר נוסף בסינגפור. החברה מגדירה את עצמה כ- healthcare information technology company. בחברה מעל 200 עובדים מתוכם כ-100 ביואינפורמטיקאים כמו כן מומחים העוסקים באינטגרציה של המידע הקליני והגנומי ומומחי אבטחת מידע. באתר בסן דיאגו 24 מכשירי ריצוף מהדור החדש מתוצרת אילומינה, כלים לאנליזה וביואינפורמטיקה ומאגר גנומי קליני. החברה פועלת באמצעות שת"פים לביצוע פרויקטים עבור חברות תרופות אקדמיה, חברות ביטוח, וגופים ממשלתיים. מבצעים אנליזה גנומית, מיקרוביום ומטבולום. הנתונים מכל הפרויקטים מתווספים למאגר מתוך מטרה להגיע עד 2020 למיליון גנומים. הבעלות על ה-IP כתלות בהסכם. החברה ציינה כי בשל רצונה להגדיל את המאגר היא נוהגת במקרים מסויימים לסבסד את עלות הריצוף. לכל לקוח ישנה גישה למידע הגולמי שלו וכן יכול להגיש שאילתות על הנתונים במאגר כולו אך ללא גישה לנתונים עצמם הנשמרים בענן. הדגימות מוחזרות ללקוח או מושמדות. איש קשר בארץ – ד"ר אלה טנגבוים קורן.