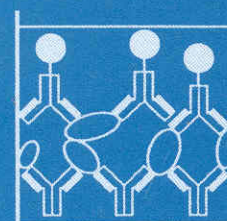
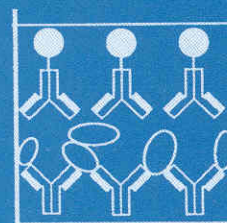
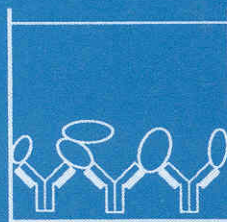
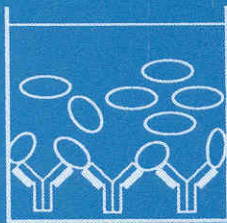
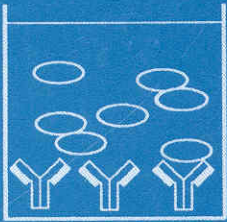
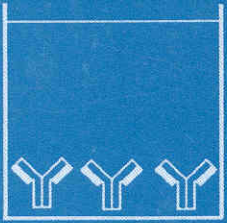


תעשיית הדיאגנוסטיקה בישראל

הערכת הרמה הטכנולוגית
באמצעות שיטת הטכנומטריקה

אמנון פרנקל * שלמה מיטל



מוסד שמואל נאמן למחקר מתקדם במדע וטכנולוגיה

המכון - מכון טכנולוגי לישראל
מוסד שמואל נאמן למחקר מחקדם במדע וטכנולוגיה

תעשיית הדיאגנוסטיקה בישראל

הערכת הרמה הטכנולוגית
באמצעות שיטת הטכנומטריקה

אמנון פרנקל * שלמה מיטל

אוגוסט 1991

המחקר בוצע במסגרת חלקי של משרד החנשייה והמסחר. המרכז לחבון וכלכלה

הבעת תודה

עבודה זו מהווה המשך והרחבה לעבודה שנעשתה בשיתוף עם מכון - Fraunhofer Institute for System and Innovation Research (FhG - ISI), Karlsruhe שבגרמניה, במסגרת ה-G.I.F. אנו מודים לשותפינו הגרמנים ד"ר הריוולף גרופ וד"ר קנות קושצקי על עזרתם בביצוע המחקר. כמו כן תודה מיוחדת לד"ר תומס רייס ממכון פרנהופר על סיועו בניתוח הנתונים.

אנו מודים לכל האישים אשר רואיינו במסגרת המחקר, מקרב החברות הדיאגנוסטיות: אלדנטק, מעבדות זר, ביו היטק, אורגניקס, סביון דיאגנוסטיקה, מעבדות חי, דיטק דיאגנוסטיקה ויוניטד מדיקל סיסטמס, על אשר נאותו להקדיש מזמנם ומסרו לנו את הנתונים אשר איפשרו את ביצוע המחקר.

לבסוף נודה לתמר בן יוסף, סמנכ"ל לתכנון וכלכלה במשרד התעשייה והמסחר, על הענין שגילתה במחקר זה והסיוע הכספי אשר הגישה לנו אשר איפשר את הוצאתו לאור של דו"ח המחקר.

תוכן העניינים

עמוד

1 **מבוא**

1 מטרת המחקר

2 מבנה העבודה

פרק 1

3 **הערכת טכנולוגיה ככלי לחיזוי תחליכים**

3 מדדים של הערכה טכנולוגית

7 המודל הטכנומטרי

7 עקרונות המודל

10 המודל המתמטי

11 השוואת המודל הטכנומטרי לגישות הערכה אחרות

13 אפשרויות ישום השיטה

14 שיטת העבודה

פרק 2

16 **תעשיית הדיאגנוסטיקה: מגמות בהתפתחות**

16 הביאוטכנולוגיה ותחומי ישומה

18 הביוטכנולוגיה בישראל

20 תעשיית הדיאגנוסטיקה בישראל ומאפייניה

20 סוג החברות

21 וותק המפעלים

21 גדל המפעל

22 כוח האדם במפעלים

23 העיסוק במחקר ופיתוח

עמוד

| | |
|----|--|
| 24 | מדיניות המכירות של החברות הדיאגנוסטיות |
| 27 | מסגרות לשיתוף פעולה |
| 28 | התקשרויות לביצוע מיץ |
| 30 | מתן זכויות |
| 31 | שיתוף פעולה עם בעלי ברית |
| 32 | רכישת חברות |
| 33 | שיתופי פעולה בישראל |
| 34 | מדיניות הפיתוח והטכנולוגיה של החברות לדיאגנוסטיקה בישראל |
| 36 | הערכות התעשייה הדיאגנוסטית בנושא איחוד אירופה |

פרק 3

| | |
|----|---|
| 39 | תיאור הטכניקות הדיאגנוסטיות |
| 39 | השימוש בנוגדנים חד-שבטיים למטרות אבחון |
| 39 | טכניקת השימוש בנוגדנים |
| 44 | תחומי היישום של אבחון החיסון (Immune Diagnosis) |
| 45 | השימוש בבחוני דנא (DNA Probes) למטרות של אבחון |
| 45 | טכניקת השימוש בבחוני DNA |
| 48 | תחומי היישום של אבחון בחוני DNA |

פרק 4

| | |
|----|---|
| 50 | הערכה השוואתית של הרמה הטכנולוגית בטכניקת אבחון החיסון |
| 50 | הגדרת תחומי הבדיקה והתכנות הטכנולוגיות לחשוואה |
| 50 | המוצרים הדיאגנוסטיים |
| 51 | המדדים לקביעת הרמה הטכנולוגית |
| 52 | הערכה השוואתית של הרמה הטכנולוגית של ערכות לאבחון מחלות הקשורות בפעילות הורמונלית |

עמוד

60 הערכה השוואתית של הרמה הטכנולוגית של ערכות לאבחון מחלות זיהומיות

69 מגמות בפיתוח מבדקים לאבחון החיסון

69 פיתוח השימוש בנוגדנים רקומביננטיים

70 שימוש מוגבר באנטיגנים רקומביננטיים

71 פיתוח מבדקי Retroviruses עבור נקי הדם

72 פיקוח כללי על בריאות הציבור

72 פיתוח השימוש בנוגדנים חד-שבטיים

73 פיתוח אמצעי סימון שאינם רדיו-אקטיביים

פרק 5

הערכה השוואתית של הרמה הטכנולוגית בשיטת אבחון

74 על ידי DNA PROBES

74 הגדרת תחומי הבדיקה והתכנות הטכנולוגיות להשוואה

76 הערכה השוואתית של פיתוח אמצעי אבחון המבוססים על בחוני DNA מתקדמים

76 אפיון התכנות העתדי ומצב הפיתוח הנוכחי

78 בחונים - PROBES

79 אמצעי סימון

80 תגבור (AMPLIFICATION)

פרק 6

82 סיכום ומסקנות

89 רשימת המקורות

רשימת תרשימים ואיורים

עמוד

פרק 1

תרשים מס' 1: מודל של מודי תשומות ותפוקות למדידה של מויפ'י ועל מחקר וטכנולוגיה 5

פרק 2

תרשים מס' 1: תחומי יסוים של הביוטכנולוגיה 17

פרק 3

איור מס' 1: מבנה נוגדן מקבוצת IgG 41

איור מס' 2: מבדק מתחרה ובלתי מתחרה 42

פרק 4

איור מס' 1: פרופיל טכנומטרי השוואתי של מבדקים נבחרים לאבחון מחלות הקשורות בהורמון בלוטת התריס: T4, T3 ו-TSH 54

איור מס' 2: פרופיל טכנומטרי השוואתי של מבדקים נבחרים לאבחון מחלות הקשורות בהורמון בלוטת התריס: FT4, FT3 והורמון המין PRLACTIN 55

איור מס' 3: פרופיל טכנומטרי מיצרפי משווה של מבדקים לאבחון מחלות הקשורות בהורמון בלוטת התריס: T4, T3 ו-TSH 57

איור מס' 4: פרופיל טכנומטרי מיצרפי משווה של מבדקים לאבחון מחלות הקשורות בהורמון בלוטת התריס: FT4, FT3 והורמון המין PRLACTIN 57

איור מס' 5: פרופיל טכנומטרי מיצרפי השוואתי של 6 מבדקים נבחרים לאבחון מחלות הקשורות בהורמון בלוטת התריס והורמון המין 59

איור מס' 6: פרופיל טכנומטרי השוואתי של מבדק HIV-1 62

איור מס' 7: פרופיל טכנומטרי השוואתי של מבדקים נבחרים לאבחון מחלות זיהומיות ROTAVIRUS ו-CHLAMYDIA 63

איור מס' 8: פרופיל טכנומטרי השוואתי של מבדקים נבחרים לאבחון מחלת ה-CMV 64

איור מס' 9: פרופיל טכנומטרי מיצרפי משווה של מבדקים לאבחון מחלות זיהומיות ROTAVIRUS, CMV ו-CHLAMYDIA 66

איור מס' 10: פרופיל טכנומטרי מיצרפי השוואתי של שישה מבדקים לאבחון מחלות זיהומיות 68

מבוא

מטרות המחקר

המחקר שתוצאותיו מדווחים בדו"ח זה הוא פרי שיתוף פעולה פורה בין צוות חוקרים ממוסד שמואל נאמן שבטכניון, לבין חוקרי מכון פרנהופר שבקרלסרוה, מערב גרמניה. הרקע לשיתוף פעולה זה הוא נסיון ליישם בישראל בפעם הראשונה שיטה להערכת רמה טכנולוגית של מוצרים בתעשייה. הכוונה היתה לבחון את התאמתה של שיטה אשר פותחה בגרמניה, לארצות הפחות מפותחות מבחינה תעשייתית ממנה, וכן לנסות ולבחון דרכים לפיתוח ושכלול השיטה.

מכון פרנהופר גולשאפט Fraunhofer Institute for Systems and Innovation Research, Karlsruhe (FhG-ISI) משמש כזרוע מחקר ופיתוח ישומי של ממשלת מערב גרמניה ומעסיק כ-5,000 חוקרים ומדענים ב-35 סניפים נפרדים. הסניף המצוי בעיר קרלסרוה, שלא בדומה לשאר הסניפים, אינו עוסק במו"פ אלא התמחותו היא במחקרי הערכה של השפעת הטכנולוגיה על המשק ועל החברה. במחצית שנות השמונים פותחה על ידי צוות חוקרים במכון זה שיטת הערכה בשם "טכנומטריקה", באמצעותה ניתן להעריך רמה טכנולוגית של מוצרים תעשייתיים. בשיטה זו נעשה מיפוי "צלליות מוצרים" המאפשר השוואה בין רמתו של המוצר המשווק על ידי חברה מסויימת ביחס למתחריו בשוק. כלי הטכנומטריקה פותח ככלי השוואתי ברמת המדינה, מאחר ומטרת חוקרי מכון פרנהופר היתה לערוך השוואה בין הרמה הטכנולוגית של מערב גרמניה לזו של מתחרותיה העיקריות, ארה"ב ויפן.

מוסד שמואל נאמן למחקר מתקדם במדע ובטכנולוגיה שבטכניון, עוסק אף הוא בדומה למכון פרנהופר שבגרמניה, במחקרי הערכה של טכנולוגיה ומדיניות ציבורית, ובאפיון מגמות במדע ובטכנולוגיה. בסוף שנת 1989 החל שיתוף פעולה מחקרי בין חוקרים ממוסד ש. נאמן לבין הצוות שבמכון פרנהופר. מטרת שיתוף הפעולה המחקרי הן:

- * לימוד שיטת "הטכנומטריקה" למדידת רמה ואיכות טכנולוגית של מוצרים בתעשייה.
- * יסום הגישה במספר נבחר של תעשיות בישראל, על מנת למדוד את הרמה הטכנולוגית שהושגה והשוואתה לרמה הטכנולוגית המקבילה בארצות אחרות הכוללות את ארה"ב, מערב גרמניה ויפן.

- * להעריך את הבסיס התיאורטי של גישת הטכנומטריקה, ולבחון את אפשרויות ישומה בארצות פחות מפותחות.
- * לפתח ולשכלל את הכלי על מנת שניתן יהיה להפעילו לא רק ככלי לקבלת החלטות במישור של מדיניות ארצית, אלא גם ככלי ניהולי שיאפשר קבלת החלטות ברמת הפירמה הבחודת, ויסייע בתפקוד הניהולי של המפעל.

הדו"ח שלחן מדווח על תוצאות אחד השלבים הראשונים של המחקר המשותף, בו בוצעה הערכה של תעשיית הדיאגנוסטיקה הרפואית. שיתוף הפעולה המחקרי בתחום זה איפשר הערכה של הרמה הטכנולוגית של מוצרי תעשייה זו בארץ, בהשוואה למוצרים מקבילים בארצות המערב. לשם כך נבנו במוסד שמואל נאמן בטכניון, בסיסי נתונים טכניים של המוצרים השונים המופקים בתעשיות הנבחרות במודל. בסיסי הנתונים איפשרו בניית צללית המוצר המורכבת מתכונותיו העיקריות והשוואתה לצלליות המוצר אשר התקבלו מבסיסי הנתונים שנבנו במכון פרנהופר, ואשר כללו נתונים ממערב גרמניה, ארה"ב ויפן.

מבנה העבודה

הפרק הראשון בדו"ח מוקדש לסקירה של מדדים המשמשים להערכה של רמה טכנולוגית, הצגת עקרונות שיטת הטכנומטריקה, ושיטת העבודה שיושמה במחקר זה.

הפרק השני סוקר בחלקו הראשון את ההתפתחויות שחלו בשנים האחרונות בענף הביוטכנולוגיה, כענף תעשייתי בארץ ובעולם. בחלק השני מוצגת סקירה של התעשייה הדיאגנוסטית בישראל, מאפייניה ומדיניות התפעול והשיווק של החברות הישראליות בתעשייה זו. הנתונים המוצגים בפרק זה מבוססים על נתוני סקר השדה אשר ביצענו בקרב חברות אלה בישראל.

הפרק השלישי עוסק בתאור תחומי העיסוק של ענף הדיאגנוסטיקה הרפואית ואפיון התכונות הטכנולוגיות של מוצרי הענף.

פרקים 4 ו-5 מציגים ניתוח השוואתי של הרמה הטכנולוגית של התעשייה הדיאגנוסטית במדינות הכלולות במחקר, על בסיס השוואת פרופילים של מבדקים נבחרים לאבחון מחלות.

פרק 6 הוא פרק סיכום הממצאים ומסקנות.

הערכת טכנולוגיה ככלי לחיזוי תהליכים

מדדים של הערכה טכנולוגית

חשיבותה של מדידת הטכנולוגיה טמונה בקשר הישיר הקיים בין ניתוח הממצאים ממדידה זו, והיכולת האפקטיבית של ניהול מו"פ וייצור בחברה. מחקר ארוך טווח בחן מהם הגורמים המשפיעים על צרכנים בהחלטתם על רכישת מוצר בשוק המוצרים המתוחכמים. במחקר נמצא כי היום שמונה מתוך עשרה צרכנים מציינים ש"איכות" המוצר היא התכונה החשובה ביותר בעיניהם, יותר מאשר מחירו, בהחלטה האם לקנות את המוצר¹. לפני עשר שנים רק שלושה מתוך עשרה צרכנים היו נוקטים עמדה זו (Maital, 1990). בעשור האחרון ירדה אם כן חשיבותו היחסית של מחיר המוצר באופן ניכר. מתקבל על הדעת, שהתחרות בשוק המוצרים המתוחכמים תלך ותתמקד בעיקר על איכות המוצר ולא על עלותו, בגבולות מסויימים. חשיבות המדידה הכמותית של איכות זו, על כן, תלך ותגבר.

החשיבות לפיתוחן של שיטות המאפשרות מדידה והערכה של טכנולוגיה על בסיס השוואתי בינלאומי, הולכת וגוברת במיוחד בתקופה האחרונה, בגלל הנטייה לבטל את חומות המכס, איחוד אירופה ב-1992 והמגמה לאיחוד שווקים בעולם כולו. לכך יש קשר הדוק עם גידול התחרות הבינלאומית בתעשייה ובתחומים של חידושים תעשייתיים, כמו גם במחקר.

הפחד מגידול הפער הטכנולוגי בין מערב אירופה וארה"ב מצד אחד, ויפן מהצד השני, הביא בשנות ה-70 ותחילת שנות ה-80, לפיתוח של מדיניות סגירת הפערים מצד המדינות המתועשות. חיזוק מגמה זו החל במיוחד בשנות ה-70 כשיפן הפכה למדינה מובילה במוצרים של טכנולוגיה מתקדמת בעולם המערבי. התפתחויות אלו הביאו לענין הולך וגובר בעבודות המתמודדות עם בעיית הכימות הטכנולוגי והמציעות שיטות להערכה ולמדידה כמותית של רמות טכנולוגיות.

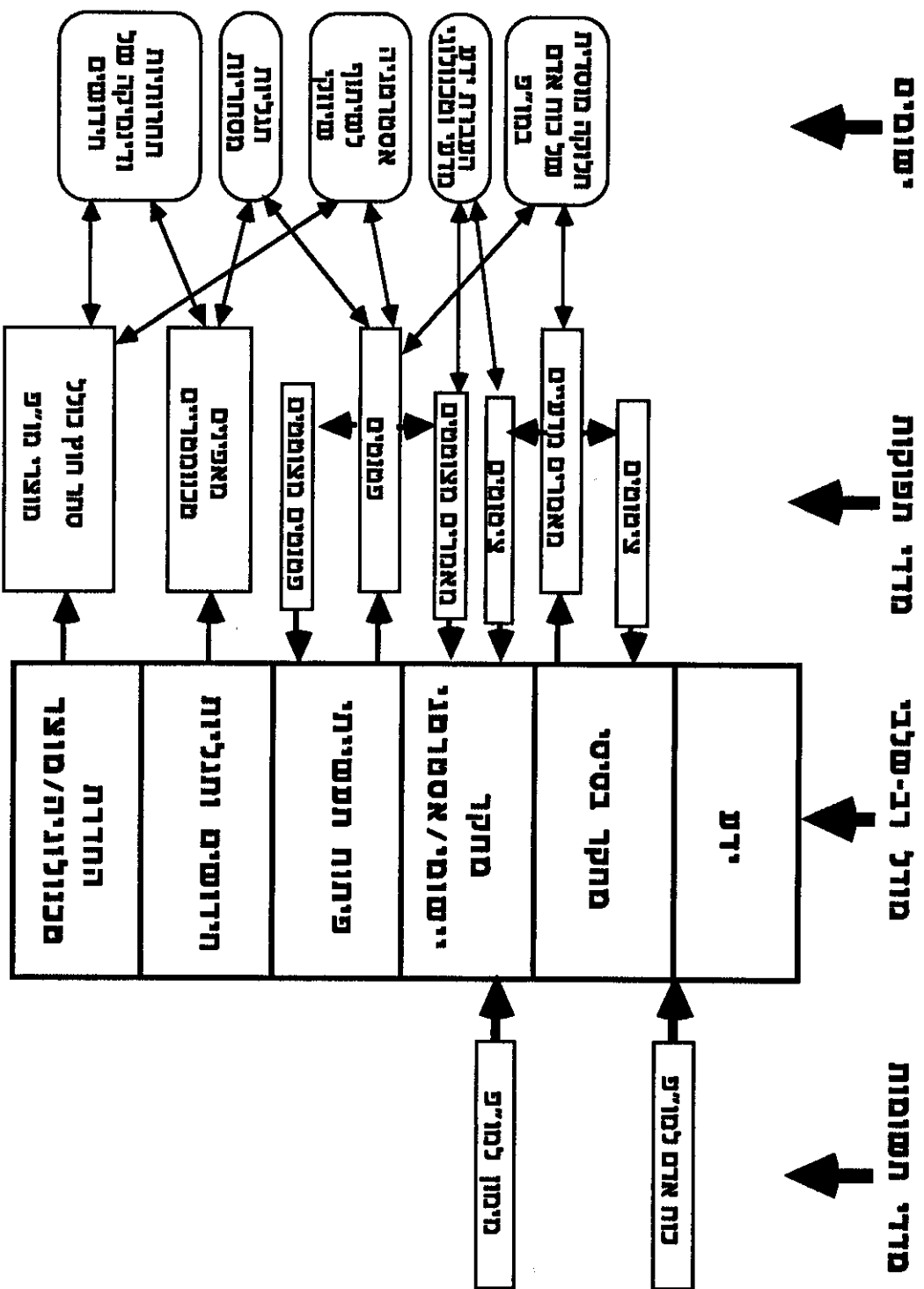
1 המחקר בוצע על ידי A.V. Feigenbaum from the Pittsfield, MA. based General Systems inc.

התוצאות של מחקר ופיתוח כמו גם הצלחת השיווק של מוצרים טכניים חדשים, אינם ניתנים למדידה במונחים המדעיים המקובלים של מדידת משתנים. גישה אחרת להתגבר על בעיה זו קשורה בנסיון לפתח מדדים. המדדים אשר מייצגים את המשתנים הקיימים הינם זהים עבור הערכת מחקר, או תגליות, או הצלחה. רמה גבוהה של יעילות תושג אך ורק באמצעות ניתוח איכותי וסקירה של כל סוגי המדדים האפשריים ללימוד התפתחות החידושים והשינויים הטכנולוגיים. יש לזכור שהמדדים משמשים ככלים בניתוח והם אינם תוצאה הנובעת ממנו. צירוף המדדים לכשעצמו אינו מספק ויש להציג את הממצאים בפני מומחים ולקבל את הערכתם לתוצאות המתקבלות (Grupp, 1989).

שלא בדומה למדלים לינארים המשמשים בחיזוי של שינויים טכנולוגיים, תהליכים של מחקר, פיתוח ותגליות, מאופיינים על ידי שלביות. ניתן להציג הבדלים שיטתיים הקיימים בין מדדים של הוצאות, תפוקות ותשומות המתקשרים לשלבים השונים של תהליך פיתוח חידושים. איור מס' 1 מציג תרשים של מודל תשומה-תפוקה למדדים של מחקר ופיתוח ומדדים של מדע וטכנולוגיה. בתרשים מופו המדדים השונים של מדע וטכנולוגיה שנעשה בהם שימוש בעבודות של מחקר ופיתוח וחידושים טכנולוגיים, בהפרדה לשישה שלבים. ההפרדה נעשתה למטרת הצגת הניתוח, בעוד שבמציאות, ללא ספק, הגבולות בין שלבים אלו מטושטשים למדי.

המדדים הפופולריים ביותר בשימוש לתיאור תהליך פיתוח חידושים ואיכות המו"פ ברמה לאומית או ענפית, הם כמות כוח האדם העוסק במו"פ וההוצאות הכספיות על מו"פ. פופולריותם נובעת מקלות השגת הנתונים. בדרך כלל נעשת השוואה הבינלאומית על פי מידת האינטנסיביות של המחקר והפיתוח. לדוגמה, ההוצאה הממוצעת על מו"פ בפיתוח מוצר מקומי. יש לציין כי מדדי התשומות המהווים אינדיקציה לשיעור כוח האדם המועסק במו"פ וההשקעות הכספיות במו"פ, אין בהם בכדי לספק מידע אודות התוצאות הנובעות מההשקעות הכספיות הללו. ברור שלא כל השקעה של מליון דולר במחקר מובילה לתוצאות זהות, או דומות. יחד עם זאת, לשם אבחנה מוקדמת של תהליכים המובילים לפיתוח חידושים, מדדים אלו הם בהחלט שימושיים. עדין לא קיימות שיטות המאפשרות תיאור או ניתוח של תוצאות של מחקר בסיסי על ידי מדדים כמותיים. לדוגמה, ההצלחה הישירה של מחקרים בתחום החלל, ההגנה או הבריאות, אינם משתקפים בגודל התפוקה הלאומית (Griliches, 1987). לפיכך, המדדים היחידים שנעשה בהם שימוש לאחרונה במחקרים של ההערכה, הם מדדים ביבליומטריים: כמות המאמרים המתפרסמים בכתבי עת מדעיים וניתוח מידת ציטוטם.

תרכיבים מס' 1: מודל של מודי תשומות ותפוקות למדידה של מו"פ ושל מחקר ופיתוח



ניתן להשתמש במספר הפטנטים הרשומים כמדד למדידת תפוקות של פיתוח תעשייתי, מספר שנים לפני שאלה יבואו לידי ביטוי בהצגתו של מוצר חדש, או תהליך בשוק. השימוש בפטנטים כמדד ניתן להעשות בשני אופנים: מצד אחד ניתן לתעד את הצלחת הפיתוח, מצד שני ניתן לבחון את קיומו של אינטרס כלכלי בשוקים עתדיים מסוימים, במיוחד על ידי הבקשות לרישום פטנטים זרים. לפיכך, השימוש בפטנט במדידת תפוקות של פיתוח תעשייתי אינו מתאים אוטומטית גם למדידת חידושים פוטנציאליים (הצלחה שיווקית).

בחירת המדדים חייבת אם כן להעשות בהתאם לבעיה בפניה ניצבים. עיקרון זה תקף לא רק בשימוש במדד של פטנטים, אלא בכל מערכות המדדים השונים (Koschatzky, 1990). יתרה מזאת, כאשר עושים שימוש במדד זה יש לבחון את המנטאליות המקומית של המדינות הנבדקות. ישנן ארצות בהן החברות המפתחות לא נוהגות בדרך כלל לרשום פטנט על מוצריהן. הסיבה לכך נובעת מחשיבה כי עצם רישום הפטנט מביא לחשיפתו בציבור ואילו הם מעדיפים כי המתחרים יגלו את קיומו של המוצר רק לאחר שיופיע על מדפי החנויות. יצרנים אלה מאמינים כי גם אם יצליחו המתחרים לפענח את מרכיביו הטכנולוגיים של המוצר, ולהתחיל ביצור מוצר מתחרה מקביל, עדין יש להם יתרון גדול בשל פער הזמן הגדול בו יקשה על המתחרים להשיג את הידע והנסיון שהם צוברים. התנהגות זו מאפיינת לדוגמה את היצרנים השבדים. לעומתם היפנים מרבים ברישום פטנטים על כל מוצר חדש שהם מפתחים.

סטטיסטיקה של סחר חוץ אף היא כלולה במערכת האינדיקטורים. ניתן להשתמש בה למדידת אינטנסיביות של הסחר במוצרי מחקר ופיתוח. אינדיקטור זה ניתן בקלות להשגה, אך ישנן מספר בעיות הקשורות בשימוש בו:

א. החיתוך לקבוצות מוצרים בהן ניתן להשיג מידע על סחר החוץ, הינו גס למדי ולא מספיק רגיש לניתוח של מוצרים ספציפיים.

ב. מדד זה מצביע אך ורק על התגליות הנמצאות בשוק ולא על פיתוח תגליות שהוא שלב המקדים במספר שנים את שלב השיווק והסחר במוצרים.

השלביות המתוארת בתרשים מס' 1, מראה שהאינדיקטורים המבוססים על תכונות טכנולוגיות והמשמשים מדדים של תפוקה ושל תהליך של מחקר ופיתוח חידושים, יסתמנו מוקדם יותר מאשר אינדיקטורים כלכליים (Freeman, 1982).

תפיסה חדשה בשטח של בניית מדדים למדידת תפוקות, פותחה בסוף 1984 במכון פרנהופר שבגרמניה. השיטה המכונה "טכנומטריקה" מבוססת על השוואה שיטתית בינלאומית של תכונות של מוצרים, או תהליכים המצויים בשוק, או המצויים בשלבי פיתוח. המדדים הטכנומטריים נבנים תוך שמירה על קשר ישיר לסוגים שונים של סחר, לגבי פטנטים ולגבי מדדים ביבליומטריים. בצורה זו ניתן לזהות תחומי פעולה של מחקרים ותגליות מהשלבים המוקדמים, ולהופכם לתפוקות המתארות את היכולת המדעית והטכנולוגית של הפעילויות. כפי שצינו לעיל, יש צורך לבחור בקפידה את המדדים בהם משתמשים לתיאור מדע וטכנולוגיה, בכפוף לסוג המו"פ שנחקר.

רק באמצעות שילוב של מדדים, ניתן להעריך תהליך של מחקר ופיתוח ושל פיתוח חידושים. פרשנות של הממצאים המבוססת על חוות דעת מומחים חייבת להינתן בשלבים מוקדמים. מאחר והמתודולוגיה הטכנומטרית מספקת ידע המבוסס על מומחיות, מדד ספציפי זה יש לו תפקיד נכבד במטריצת המדדים שתוארה. ניתוח והערכת הרמה הטכנולוגית בתחום תעשיית הדיאגנוסטיקה הרפואית בישראל לעומת ארצות אחרות, תעשה תוך שימוש במתודולוגיה חדשה זו - הטכנומטריקה, המאפשרת מדידה של שינויים טכנולוגיים.

המודל הטכנומטרי

עקרונות המודל

למונח "טכנומטריקה" משמעות כפולה: מצד אחד הוא נבנה כאנלוגיה ל"אקונומטריקה" ו"ביבליומטריקה" שמשמעותו מדידת טכנולוגיה; מצד שני הוא מציין מדידה מטריית במובן מתמטי.

מטרת הטכנומטריקה להגדיר מאפיינים טכנולוגיים של מוצרים או תהליכי יצור במדינה, ולהשוותם למאפיינים מקבילים בארצות אחרות. נתוני הבסיס להפעלת שיטת הטכנומטריקה כפי שנגזר מההגדרה דלעיל, הם לא קבוצות שלמות של מוצרים אלא השוואה בין מוצר בודד, או תהליך, על בסיס פרופיל התכונות הטכניות שלהם.

המדדים הטכנומטריים מהווים צירוף של מספר מאפיינים טכניים של טכנולוגיה, או מוצר, לדוגמה יחידות פיסיקליות שונות. לפיכך, היחידה הנפרדת של כל מדד היא התכונה הטכנולוגית.

התכונות נגזרות ישירות מהמוצר, או מתהליך הייצור. לפעמים מוצר מסויים, או תהליך, מיועדים לשרת בד בבד מטרות שונות ואשר כתוצאה מכך לא קיימת חשיבות זהה לכל התכונות. במקרים אלו יש צורך בהכנסת פונקציות, או משקלות אשר יביאו בחשבון העדפות של תכונות מסוימות על פני אחרות. בעוד אשר תכונות של תהליך או מוצר המוגדרות ביחידות פיסיקליות יכולות להחשב כאובייקטיביות, הרי שפונקציות של תכונות, או רשימת עדיפויות, מבוססות על מערכת שיקולים של יחידים, או קבוצות, המתחשבים במטרת המוצר, או התהליך ועל כן לא יחשבו כאובייקטיביים.

אחד מהשלבים הראשונים בהפעלתו של מודל הטכנומטריקה הוא בחירת המאפיינים של המוצר. הבחירה נעשית באמצעות סקר מומחים המבוסס על טכניקת דלפי. במהלך הסקר מתבקשים מומחים מהתעשייה ומכוני מחקר לזהות את המאפיינים והתכונות החשובות ביותר של המוצר, או התהליך שנבחר. התכונות שיבחרו בתהליך זה, יוגדרו סופית וישמשו בסיס לאיסוף הנתונים הנדרש. משתי הסיבות גם יחד, בניית רשימת התכונות ואיסוף הנתונים, הטכנומטריקה נשענת במידה רבה על חוות דעת של מומחים.

בניגוד לשימוש במדדים כלכליים, בגישה המוצעת לא ניתן להפיק תועלת מנתונים אשר כבר עברו עיבודים סטטיסטיים שונים, אלא יש ליצור את בסיס הנתונים שלה בנפרד. בסיס נתונים זה נגזר מדפי נתונים טכניים של המוצר ומפרסומים המוצגים תערוכות, אך מעל לכל כתוצאה ממספר רב של דיונים וראיונות אישיים עם מומחים במעבדות פיתוח תעשיית. לשם כך יש ליצור שאלון מוקדם לאיתור מאפיינים טכנולוגיים.

הבדלים טכנולוגיים כלכליים אינם כלולים במערכת איסוף הנתונים, שכן פירמות מקומיות שונות המתחרות בינהן, עשויות להיות ניוזנות מאותו מקור של מחקר ופיתוח, מאותו מקור לכוח אדם ואותה תשתית מחקרית. הרמה הטכנולוגית הגבוהה ביותר המצוייה בין פירמות מקומיות במדינה, תוגדר או תזוהה כרמה הטכנולוגית הלאומית. מסיבה זו החברה המובילה מבחינה טכנולוגית בתחום הנבדק, חייבת להיכלל בבדיקה. זיהוי חברה זו יעשה באמצעות תשאול מומחים וכן על ידי קבלת מידע מהחברות הנסקרות אודות המתחרים העיקריים שלהן המובילים בתחום הנבדק. איסוף הנתונים הנדרש ליישום השיטה מספק נתונים רבים בתחום הנחקר ברמת המיקרו אודות החברות, אולם פרסום הממצאים לא נעשה על בסיס הפירמה הבודדת. מידע זה משמש אך ורק על מנת לאפשר את חישוב המדדים הטכנומטריים, שכן הטכנומטריקה מבוססת על יחסי אימון וסודיות בין החברות הנסקרות לבין החוקרים.

פיתוח המודל הטכנומטרי נעשה במכון פרנהופר שבמערב גרמניה. המודל פותח על ידי צוות בראשותו של דרי הריולף גרופ. פיתוח השיטה היא תוצאה ישירה מפנייתו של משרד המדע המערב גרמני למכון, לבחון את מעמדה

הטכנולוגי של גרמניה בהשוואה למתחרותיה העיקריות יפן וארה"ב. משרד המדע חשש שמה מפגרת גרמניה במרוץ הטכנולוגי ונישאת הרחק מאחורי יפן. ניתן לראות בכך את אחת הסיבות ליוזמה של אנשי עסקים ומנהלים באירופה, להביא לאיחוד הכלכלי אירופאי ב-1992.

במחקרם הגיעו חוקרי מכון פרנהופר למסקנה שגרמניה לא פיגרה במידה משמעותית מבחינה טכנולוגית בהשוואה למתחרותיה. אמנם יפן נמצאה כמובילה במוצרי צריכה אלקטרוניים המוניים, וארה"ב במוצרים עתירי מו"פ, אולם גרמניה תפסה מקום טוב באמצע בשני תחומים אלה (Grupp & Hohmeyer, 1986). השימוש במודל שפותח הביא לתוצאות המשמשות אינדיקציה לרמה הטכנולוגית במישור הלאומי ובכך לאפיון כשלונות שמן הראוי לתקנם. כך לדוגמה נבדקו על ידי הצוות סוללות פוטו ולטאיות (המופעלות על ידי קרני השמש) כמוצר במודל. המחזור בשוק העולמי במוצר זה הגיע לכ-300 מליון דולר ונמצא במגמת גידול. בשנות ה-60 שלטה גרמניה בשוק זה וסיפקה את הסוללות הראשונות לחלליות האמריקאיות. בתקופת הבדיקה, חל שינוי טכנולוגי אשר בא לידי ביטוי בהחלפת חומרים ומעבר משימוש בסיליקון גבישי לחומרים אמורפיים כמו סיליקון לא גבישי, גליום ארסניד וכיו. במחקר נמצא כי המוצרים המיוצרים בגרמניה בתחום זה נמצאים בפיגור מבחינת השימוש בחומרים החדשים. בשטח ניתן היה לזהות מאמצים לסגירת הפערים שנתגלו במחקר. יתכן ואחת התוצאות מתבטאת באיחוד החברה הגרמנית סימנס עם החברה האמריקאית ארקו סולר (חברת בת של חברת האנרגיה אטלנטיק ריצ'פילד), השתים הקימו מפעל בת הפועל בגרמניה.

ישום המחדל הטכנומטרי מאפשר מתן תשובה לאחת השאלות הקריטיות העומדות בפני מנהל חברה העוסק בפיתוח מוצרים והיא: מהו איכותו הטכנולוגית של המוצר יחסית למוצרים מקבילים הקיימים בשוק המקומי והעולמי? תוצאות מחקרם של גרופ ועמיתיו, הראו כי המדדים הטכנומטריים עשויים לספק אינדיקציה לגבי איכות המוצר שנתיים שלוש לפני שהבעיות באות לידי ביטוי במכירות ובפלא השוק (Grupp and Hohmeyer, 1988). מרווח זמן זה מאפשר לחברה לפעול למען תיקון המצב בעוד מועד, מה שאין כך לגבי אינדיקטורים המצביעים על הבעיה רק לאחר שבאה לידי ביטוי בעקומת המכירות. בכך המדד הטכנומטרי עשוי לשמש כאינדיקטור אזהרה מוקדם אשר מצביע על בעיות באיכות הטכנולוגית של המוצר, תוך מתן שהות מספקת לנקוט בצעדים לשיפור טכנולוגי. למדד הטכנומטרי יש אף תפקיד חיובי בזיהוי מוצרים, או ענפי תעשייה בהם למדינה יש יתרון טכנולוגי תחרותי יחסי, ובכך לשמש כלי הכוונה להשקעות בפיתוח שווקים ומאמצי שיווק בחו"ל, כמו גם שיפור בעילות מוצרי המו"פ במקום.

המודל המתמטי

אחת הבעיות בנסייון לערוך השוואה על בסיס של תכונות טכנולוגיות, נובעת מן העובדה שתכונות טכנולוגיות בודדות ניתנות לדירוג על פני סולם, אך לא ניתנות לקיבוץ לתבנית אגרגטיבית של מדדים. לפיכך יש צורך בהפיכה של הערכים הנמדדים של התכונות הטכנולוגיות לערך מטרי בתחום של (0,1). כאשר נעשת ההשוואה בין המדינות על בסיס התכונות הטכנולוגיות אחת לאחת, הערך המטרי שומר על הדרוג האורדינלי של התכונות במקור. במדדים טכנומטרים מיצרפיים, אותם פריטים בהם נמצאים הבדלים בינלאומיים, משפיעים בעיקר על ערך המדד ועל ההבדלים ביניהם.

נוסחת חישוב המדד הטכנומטרי מוצגת להלן:

$$K^*(i,j,k) = \frac{K_{\max}(i,j,k) - K_{\min}(i,j,k_{\min})}{K_{\max}(i,j,k_{\max}) - K_{\min}(i,j,k_{\min})}$$

כאשר:

- K^* = הציון הטכנומטרי
- i = מוצר או תהליך
- j = תכונה טכנולוגית
- k = אינדקס תת-קבוצתי (מפעל, ענף תעשייתי, מדינה)

משמעות האברים בנוסחה:

- $K_{\max}(i,j,k)$ = מייצג את הערך המכסימאלי של תכונה j במוצר i הנבדק בתת קבוצה k .
- $K_{\max}(i,j,k_{\max})$ = מייצג את הערך המכסימאלי של תכונה j במוצר i מבין כל תת הקבוצות הנבדקות.
- $K_{\min}(i,j,k_{\min})$ = מייצג את הערך המינימאלי של תכונה j במוצר i מבין כל תת הקבוצות הנבדקות.

פירוש הנוסחה הוא כדלקמן:

המדד הטכנומטרי $K^* = 1$ ניתן לחברה המובילה מבחינה טכנולוגית בין כל המדינות הכלולות בהשוואה, בכל אחת מן התכונות הנבדקות. ערך מדד K^* של כל אחת מהמדינות הנבדקות בנפרד, נגזר מן ההבדלים שבין הרמות הטכנולוגיות של החברות המובילות בכל אחת מהמדינות ונקבע בנפרד לכל אחת מהתכונות הנבדקות. כאשר סקלת הדירוג של תכונה מסויימת הינה הפוכה, לדוגמה רמת צריכת דלק במכוניות, כי אז הערך המינימאלי של K מייצג את הרמה הטכנולוגית הגבוהה ביותר. במקרים שכאלה יש להשתמש בנוסחת חישוב הפוכה.

ניתן גם להציג ציון מיצרפי למוצר או תהליך, המחושב מערכי ה- K של כל התכונות הטכנולוגיות של אותו מוצר או תהליך. כאשר החשיבות של התכונות השונות זהה, הציון המיצרפי יתקבל מחישוב ממוצע רגיל של ערכי K בין התכונות. במקרים בהם החשיבות של התכונות אינה זהה, ניתן להוסיף למודל משקלות בהתאם למידת החשיבות של כל תכונה ותכונה, והציון המיצרפי יתקבל מחישוב ממוצע המשוקלל בערכי המישקלות. ניתן גם לקבץ ערכי K מיצרפיים של מוצרים, או תהליכים המשתייכים לענף טכנולוגי מסוים, למדד אגרגטיבי כולל שייצג את הענף כולו, אם כי יש במקביל להציג מידע על המוצרים והתכונות הכלולות במדד. ניתן גם לחשב את רמת המיתאם בין המדד הטכנומטרי המיצרפי עם משתנים אחרים, על מנת להגדיר לדוגמה את הקשר שבין מצוינות טכנולוגית והצלחת השייוק.

השוואת המודל הטכנומטרי לגישות הערכה אחרות

הדיווח מהספרות מצביע על מספר גישות שהתפתחו בדומה למודל הטכנומטרי (Sharif, 1986). לדעת המחברים, רק מעט מתפיסות אלה מנסות להציג גישה השוואתית כמותית על בסיס של תכונות טכנולוגיות בלבד ברמה ארצית. ניתן למיין את הגישות השונות לשלוש קבוצות עיקריות כדלקמן:

קבוצת א' - ניתוח בו זמני: כוללת מודלים המבוססים על נתונים עדכניים שאינם בעלי וותק של מעל חמש שנים משנת קבלת הפרסום. מוצאים מכלל זה עבודות המתמקדות בנייתוח של התפתחות היסטורית של הטכנולוגיה לטווח ארוך.

קבוצה ב' - ניתוח טכנולוגי: כוללת מודלים המבוססים אך ורק על נתונים טכניים. מוצאים מכלל זה מודלים אשר כוללים מדדים שאינם טכניים כמו נתוני תפוקות, נתוני מחירים יחסיים, חוות דעת של מומחים. השימוש בחוות דעת מומחים מותרת במודלים העונים על תנאי קטגוריה זו, ובלבד שהם משמשים לבנית הגדרות, או קביעת משקלות המציינים העדפות.

קבוצה ג' - ניתוח השוואתי בינלאומי: כוללת מודלים המבוססים על ניתוח הבדלים בין מדינות ועל כן מאפשרים ביצוע השוואות בינלאומיות.

מעט מאוד מבין הפרסומים עונים על תנאי המיון אשר הוצגו בשלושת הקבוצות גם יחד. שתי מעבודות אלו נעשו באוניברסיטת מנצסטר. Stubbs ו-Gibbons, Coombs, Saviotti (1982), מציגים נתונים טכנולוגיים של טרקטורים בשוק הבריטי, תוך השוואה בין חברות מבריטניה, ממערב גרמניה, איטליה ומזרח אירופה (COMICON) בין השנים 1957-1977. השוואה זוהי נעשתה עבור טרקטורים המשווקים בהולנד. המחברים מצאו כי תעשיית הטרקטורים הבריטית מאופינת על ידי דרגה גבוהה של שינויים טכנולוגיים, ודבר זה הביא לתהליך של חידוש תוספתי מתמשך. Saviotti (1985), אף מציג בהמשך נתונים על טכנולוגיית המכונות בשוק הבריטי בשנים 1955-1983. העדפות, או משקלות לחשיבותן של התכונות הטכנולוגיות הוגדרו באמצעות ניתוח גורמים, או באמצעות מודל מחירים הדוני. במחקר נמצא כי מאז 1979 חלה התקדמות טכנולוגית מואצת בהשוואה לשנים שלפני כן. Alexander ו-Mitchell (1985) מציגים ניתוח נתונים לגבי מחשבים, מכונות, טורבינות וטורבינות כוח לקוי הובלה אויריים בשנים 1958-1983. המחברים הביעו ביקורת רבה לגבי מדדים של תפוקות טכנולוגיות וצינו כי אמנם מדידת שינויים טכנולוגיים יש בה ענין רב, אך יחד עם זאת היא אינה מספקת תמונה שלמה.

ככל הידוע רק שתי עבודות שנעשו מתייחסות בצורה ישירה לגישת ה"טכנומטריקה". Ruina ו-Rza, Steinberg (1983) מאוניברסיטת תל-אביב הציגו גישה להשוואת מחשבים בארה"ב ובריה"מ המבוססת על פרמטר בודד. הפרמטר הטכנולוגי להשוואה היה מספר הפעולות המתבצעות בשניה. לפיכך, לא ניתן היה לנתח מדדים מיצרפיים ומשקלות המצינות עדיפויות, המהווים נושא מרכזי במודלים מסוג זה.

המכון היפני למדע תעשייתי וטכנולוגיה (1982) פרסם נתונים אודות 34 מוצרים תעשייתיים נבחרים מארה"ב, יפן ומספר ארצות באירופה. המתודולגיה שהוצגה לקתה בחסר מאחר ולא נעשה שימוש במדד בסיסי, או לפחות לא הוצג כזה במאמר שפורסם על ידם. השוואה נעשתה רק ביחס למספר בודד של תכונות מפתח

שנבחרו. כתוצאה מכך לא נעשה שימוש ב- 90% מהנתונים במודל. שימוש מחדש בבסיס הנתונים היפני נעשה על ידי חוקרי מכון פרנהופר Hohmeyer ו- Grupp (1986). בסיס הנתונים היפני כיסה את כל טווח המוצרים התעשייתיים בהתאם לרמת מיון ענפי התעשייה, עובדה שאיפשרה להגיע למסקנות ברמה הארצית. כמו כן, ניתן היה ליצור מדדים טכנומטרים למוצרים שונים המשתייכים לאותם ענפי תעשייה ובהתאם להגיע למסקנות לגבי תחומים טכנולוגיים נבחרים.

אפשרויות ישום השיטה

מדיניות ציבורית המנסה לגשר על פערים בין הרצוי למצוי, תיתקל בקשיי ישום ללא הערכה של המצב הקיים כלומר ה"מצוי". בהערכת מדיניות טכנולוגית תעשייתית ברמת המדינה, או ברמת הפירמה בודדת, יש חשיבות רבה למתן תשובה לשאלה מהו טיבו של המוצר או התהליך שלנו, בהשוואה למוצרים או תהליכים מתחרים במדינות אחרות! עד עתה שימש כלי הטכנומטריקה שפותח על ידי חוקרי מכון פרנהופר, להערכה של הרמה הטכנולוגית ככלי לקביעת מדיניות ברמה ארצית. אולם, ישנו פוטנציאל בכלי שפותח, לישומו גם ככלי עבודה בקביעת מדיניות ברמת הענף התעשייתי וברמת המפעל. ברמת המדינה ישמש הכלי לזיהוי פערים טכנולוגיים בהשוואה למדינות אחרות, דבר אשר יביא למיקוד במדיניות תעשייתית ומדיניות התמיכה במו"פ. ברמת הענף ניתן להשתמש במדד הטכנומטרי לזיהוי שטחים בעלי יתרון תחרותי יחסי. ברמת הפירמה ישמש המדד הטכנומטרי בבניית אסטרטגיה תחרותית תוך הגדרת הצירוף האופטימלי של תכונות המוצר, תכנון דור חדש של מוצרים, הכוונת ההשקעות במו"פ וחלק מבדיקות היישומות (Grupp, 1989).

לאחר פיתוח שיטת הטכנומטריקה, מאז 1986, בחן הצוות במכון פרנהופר בשיטה זו שמונה מוצרים עתירי מו"פ והם:

- אנזימים (Ummobilized Biocatalysts)

- תרופות ביו-הנדסיות

- סוללות סולריות ומודולריות

- מכשירי ליזר

- רובוטים תעשייתיים

- מוצרים דיאגנוסטיים

- טיפול במי שופכין באמצעים ביוטכנולוגיים.

הבדיקה כללה סקר מקיף של מומחים בכל אחד משמונת התחומים, באמצעותם הוכנה רשימה ממצה של התכונות המאפיינות את כל אחד מהמוצרים הנבדקים. כמו כן נעשה סקר שדה מקיף של החברות המיצרות בשמונת התחומים. הסקר כלל חברות בשלוש מדינות: מערב גרמניה, ארה"ב ויפן. הנתונים שהתקבלו שימשו לבניית פרופילים של המוצרים ברמת המדינה ועריכת השוואה בין הרמה הטכנולוגית של שלושת המדינות הכלולות בסקר.

שיטת העבודה

כפי שצויין לעיל, גישת הטכנומטריקה כוללת מספר שלבים:

שלב I - אפיון תכונות המוצרים

מטרת שלב זה הוא ללמוד את התחום הטכנולוגי הנחקר ולזהות את התכונות הספציפיות החשובות של המוצר או התהליך הנבחנו. בשלב זה יש להסתייע בחוות דעת של מומחים לבניית רשימת התכונות. בניית רשימת התכונות של המוצרים שנבחנו במחקר המדווח בדו"ח זה, נעשתה במחקר המקביל שהתנהל במכון פרנהופר ב-1989. אנו הסתייענו בממצאי הצוות הגרמני אשר ריאיינו מומחים ממספר מדינות, בעזרתם נקבעו התכונות העיקריות המאפיינות מוצרים דיאגנוסטיים. ניתוח התחום הנבדק על פי מימצאים משלב זה מוצג בפרק 3 של דו"ח זה.

שלב II - סקר שדה

השלב השני כולל סקר איסוף נתונים אודות התכונות הספציפיות של המוצרים הנבדקים. נתונים אלה מאפשרים בהמשך מיפוי טכנומטרי של צלילת המוצר ומשמשים בסיס לביצוע השוואה ברמות שונות (מפעלי, ענפי, ארצי). איסוף הנתונים נעשה באמצעות סקר שדה מקיף של מפעלים העוסקים בפיתוח וייצור מוצרים דיאגנוסטיים. איסוף הנתונים בחברות שבחוייל נעשה על ידי צוות המחקר במכון פרנהופר ב-1989. איסוף הנתונים ברובו נעשה באמצעות סקר שדה שהקיף כ-40 מפעלים, מהם: 9 מפעלים ממערב גרמניה, 9 מפעלים מיפן ו-22 מפעלים מארה"ב. במרבית המפעלים ערכו אנשי הצוות ראיונות אישיים. החוקרים מגרמניה מדווחים כי בשלושת הארצות רואיינו החברות העיסוקיות המובילות בתחום.

בישראל בוצע סקר השדה על ידי חוקרי מוסד שמואל נאמן והתנהל בחודשים אפריל - אוגוסט 1990. בשלב ראשון נבדקה התעשייה הביוטכנולוגית בישראל וזוהו המפעלים העוסקים בפיתוח וייצור של מוצרים

דיאגנוסטיים רפואיים. אותרו שמונה מפעלים שכאלו ובכולם נערכו ראיונות אישיים עם צוות ההנהלה הבכיר של החברה. הראיון כלל מילוי שאלון שנבנה במיוחד למטרה זו.

נתוני הסקר כללו שתי קבוצות של נתונים. קבוצה אחת כוללת נתונים כלליים אודות המפעל, באמצעותם ניתן לנתח את הפרופיל של תעשיית הדיאגנוסטיקה בארץ. בנוסף לכך נתבקשו המרואיינים למסור את הערכותיהם לגבי מדיניות טכנולוגית ומדיניות שיווקית של המפעל. ממצאים אשר עובדו מחלק זה של הסקר מוצגים בפרק 3 של דו"ח זה. קבוצת הנתונים השנייה כללה איסוף מידע מפורט אודות המוצרים הדיאגנוסטיים המיוצרים במפעלים ותכונותיהם הטכנולוגיות. נתונים אלו היוו בסיס לבניית צלליות מוצרים והשוואתם לצלליות המוצרים שהתקבלו מנתוני המפעלים בארה"ב, מערב גרמניה ויפן, ואשר נאספו על ידי חוקרי מכון פרנהופר. הממצאים מחלק זה של הסקר ותוצאות עיבודם באמצעות כלי הטכנומטריקה, מוצגים בפרק 4 של דו"ח זה.

שלב - III בניית צללית המוצר

על בסיס הנתונים שנאספו בסקר השדה, נבנו צלליות של המוצרים השונים על ידי הפיכתם של הפרמטרים של התכונות הטכנולוגיות השונות, לפרמטרים טכנומטריים ברי השוואה. בניית צלליות המוצרים איפשרה ביצוע הערכה השוואתית של הרמה הטכנולוגית בישראל ביחס לגרמניה, ארה"ב ויפן.

לסיכום, שיטת הטכנומטריקה נמצאה ככלי עבודה המאפשר בדיקה השוואתית של הרמה הטכנולוגית של מוצרים בתעשייה, בנסיון לחזות מראש תהליכים שלילים וליקויים על מנת לתקנם בעוד מועד. בפרק הבא נסקור את תחום הבדיקה בו יושם כלי ההערכה שהוצג לעיל.

פרק 2

תעשיית הדיאגנוסטיקה: מגמות בהתפתחות

הביוטכנולוגיה ותחומי ישומה

התחום התעשייתי הראשון בישראל בו בחרנו לבחון את הרמה הטכנולוגית באמצעות מודל הטכנומטריקה הוא התעשייה הדיאגנוסטית הרפואית. הדיאגנוסטיקה הרפואית התפתחה כענף משנה של תחום הביוטכנולוגיה, שהתפתח עד מאוד ב-15 השנים האחרונות.

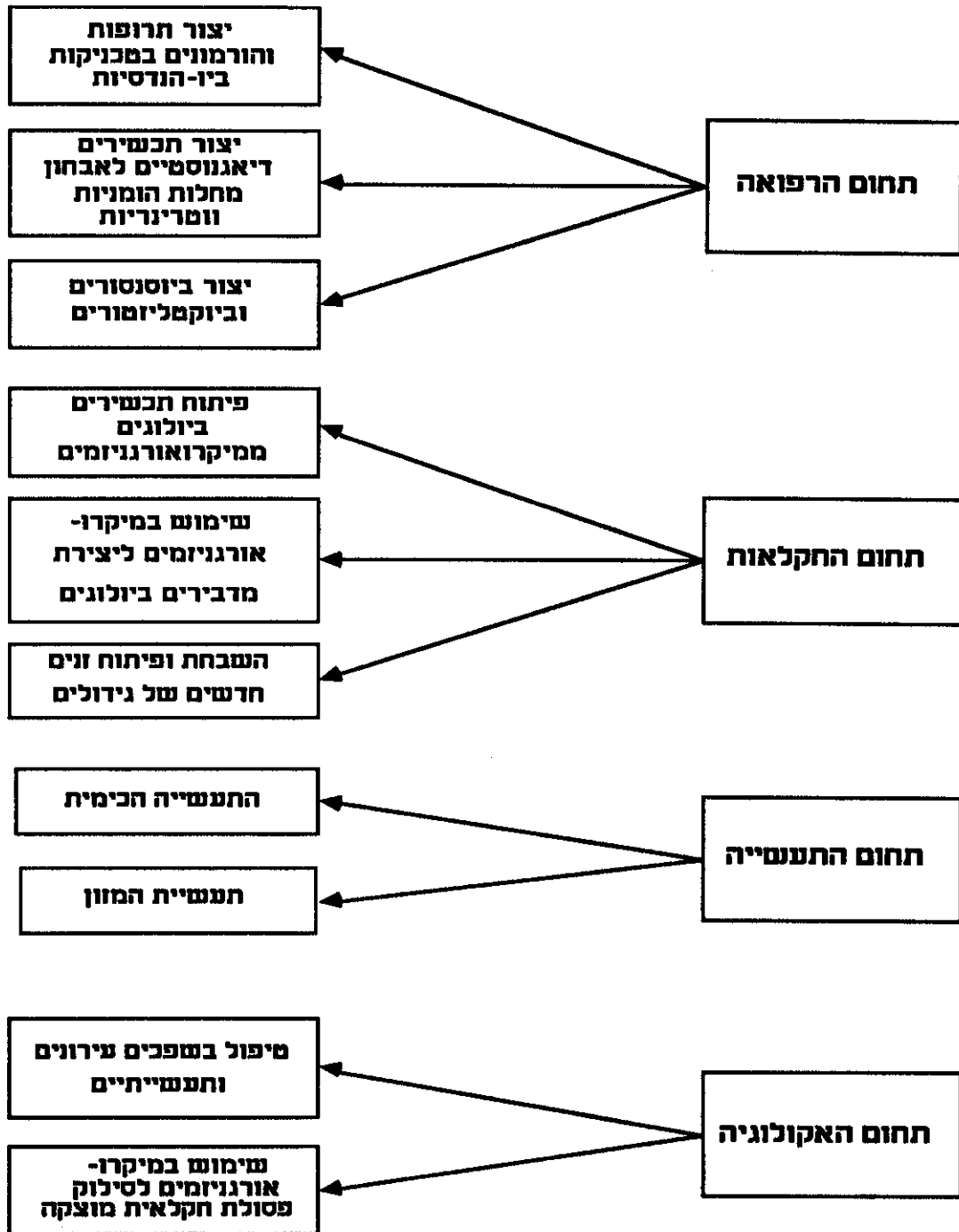
הביוטכנולוגיה עוסקת בפיתוח טכנולוגיות חדשות באמצעותם ניתן לרתום תהליכים ביולוגים, או מערכות ביולוגיות, או אורגניזמים ביולוגים לשירות התעשייה, החקלאות והרפואה. רתימת אורגניזמים חיים לשימוש של האדם, הינה פעולה עתיקת יומין ואלו שימשו את האדם בהפקת יין, אפיית לחם ויצור גבינות עוד בימי קדם. ההתפתחות רבת המשמעות אשר חלה בשנים האחרונות קשורה בפיתוח טכניקות של הנדסה גנטית המאפשרות לאדם להתערב במעשה הבריאה. התקדמות המחקר הביולוגי-מולקולרי, פתח אפיקים חדשים להכוונת המנגנון התאי ואפשרויות ליישום הטכניקות בפיתוחם של מוצרים שונים.

המדענים חוזים כי לקראת סוף המאה תהווה הביוטכנולוגיה גורם חשוב ביותר בתהליכי יצור, כמו יצור מזון לאדם ולבעלי חיים, טיפול רפואי ווטרנרי במחלות, אספקת חומרי גלם חדשים לתעשיית הכימיקלים וטיהור שפכים עירוניים ותעשייתיים. על פי תחזיות שונות צופים כי ערכו של השוק לתעשיית המוצרים הביוטכנולוגיים יגיע בסוף המאה ל-40 עד 100 מיליארד דולר לשנה¹

היישומים של הביוטכנולוגיה באים לידי ביטוי בארבעה תחומים עיקריים ומספר רב של תחומי משנה כפי שניתן לראות בתרשים מסי' 1. אפשרויות היישום של הביוטכנולוגיה מתפרסות על פני תחומים רחבים ומשמשות בסיס להתפתחותן של תעשיות חדשות, חידוש תעשיות קיימות והפניית מאמצים לכיוונים חדשים ומרתקים. לביוטכנולוגיה בתור שכזאת צפוי עתיד כלכלי והשפעתה על הרווחה הכלכלית של החברה האנושית תהיה רבה. חיוניותה של הביוטכנולוגיה לחברה האנושית והפוטנציאל המסחרי הטמון בה, זכו להכרה על ידי מדינות רבות

1 ד"ח הוועדה הבינלאומית לביוטכנולוגיה, 1988.

תרשים מס' 1: תחומי יעום של הביוטכנולוגיה



במערכ. אלה הכירו בצורך לעודד את הפיתוח המסחרי אשר יתרום לקידום הכלכלי של המדינה, ועל כן נוקטות מדינות אלה במדיניות של עידוד תחום חשוב זה. ביטוי לכך ניתן לראות בהפניית משאבים כלכליים לקידום המחקר והפיתוח הטכנולוגי ויישומו לצורכי התעשייה, וכן באמצעות פיתוח שוק הון להשקעות במו"פ עתיר סיכון.

הביוטכנולוגיה בישראל

בשנת 1984 הוקמה בישראל הוועדה הלאומית לביוטכנולוגיה בראשותו של פרופ' אפרים קציר ובהשתתפות מומחים מהמגזר האקדמי, התעשייתי והממלכתי. הוועדה מונתה על ידי שר המדע והפיתוח ושר התעשייה והמסחר, במטרה לזהות את אותם התחומים של ענף זה אשר השקעות בהן יביאו לתועלת מירבית לכלכלת המדינה, להמליץ על דרכים שיקדמו את המו"פ בתחומים אלו ולהציע דרכים שיבטיחו את ניצולם היעיל של תוצאות המו"פ לפיתוח התעשייה והחקלאות. בנובמבר 1988 הגישו חברי הוועדה את המלצותיהם באשר למדיניות שעל הממשלה לנקוט לקידום המחקר והפיתוח בתחום הביוטכנולוגיה בישראל.

בדו"ח אשר הגישה הוועדה, נקבע כי הפיתוח הביוטכנולוגי בישראל מבוסס על ידע ופיתוח מחקרי שברובו מבוצע במוסדות האקדמיים. בישראל, המחקר הבסיסי בביוטכנולוגיה מולקולרית ואימונולוגיה מצוי ברמה גבוהה ביותר, ולמעשה אינו נופל באיכותו מזה שבארצות מפותחות אחרות. לעומת התשתית המחקרית הטובה, לא מפותחת תשתית הקשרים בין מוסדות המחקר האקדמיים והתעשייה. מרבית המחקר היישומי אינו ממומן על ידי התעשייה, אלא מקורו במימון ציבורי, או בקרנות חו"ל.

בישראל פועלות כיום כ-30 חברות ביוטכנולוגיות, רובן חברות קטנות המפתחות מוצרים המבוססים על מחקרים שבוצעו במוסדות המחקר האקדמיים. מרבית החברות הביוטכנולוגיות הוקמו כחברות בת של אוניברסיטאות או מכוני מחקר, וכחברות בת של חברות בינלאומיות גדולות, רק בחלקן הקטן הן חברות פרטיות המבוססות על הון סיכון פרטי. מרבית החברות הוקמו ביוזמת מדענים יזמים, יוצאי האקדמיה.

מרבית החברות הפועלות בישראל, עוסקות בתחום הרפואי, בפיתוח מוצרים פרמבצטיים. 20 מהחברות מפתחות מוצרים בתחום זה, מתוכן 10 חברות מתרכזות בפיתוח ערכות אימונו-דיאגנוסטיות ועוד שתיים מייצרות עזרים לתעשיות אלו. שמונה חברות עוסקות בייצור תרופות, הורמונים ואנזימים. נוסף על אלה, שלוש חברות מייצרות עזרים לתעשיית הביוטכנולוגיה ולמעבדות המחקר. שתי חברות עוסקות בתחום תעשיית

הכימיקלים ושלוש חברות בתחום החקלאות.

היתרונות העיקריים של פיתוח התעשייה הביוטכנולוגית בישראל קשורים לרמה הגבוהה של הידע המחקרי בארץ בתחום זה. נוסף לכך הטכנולוגיה בה משתמשים בתעשייה הביוטכנולוגית, אינה דורשת חומרי גלם מיוחדים ואינה מצריכה מקורות אנרגיה יקרים. תנאי יסוד אלה מאפשרים התפתחות של חברות בינוניות וקטנות בתחום, ומאפשרים גם למדינה קטנה וענייה במשאבים וחומרי גלם להתפתח בכיוון זה. מצד שני, ישנן בישראל מספר מגבלות שיש להתמודד עימן על מנת לאפשר עידוד התפתחות התעשייה הביוטכנולוגית. הוועדה מנתה שש מגבלות עיקריות כדלקמן:

1. חסר בשוק הון סיכון. בישראל לא קיימות חברות השקעה או יזמים המוכנים להשקיע ולפתח תעשיות עתירות סיכון.
2. התעשיות הקיימות, חסרות הון סיכון להמשך צמיחתן משלושה סוגים: הון סיכון לפיתוח מו"פ עתיר סיכון; הון ביניים למימון ניסויים קליניים ותחילת יצור; והון חוזר לשיווק ולמימון היצוא.
3. חסרים בישראל מרכזי מחקר אקדמיים שיתמחו במיוחד בתחום הביוטכנולוגיה, ואשר גודלם יאפשר יצירת "מסה קריטית" של כוח אדם וציוד הנדרשים לפיתוח התחום.
4. חסר כוח אדם מיומן בתחומי ההנדסה הביוכימית והנדסת היצור והניהול שימלא את צורכי התעשייה הביוטכנולוגית.
5. התעשיות המסורתיות הקיימות בארץ בתחומי הכימיה והפרמצבטיקה, חסרות תשתית טכנולוגית חדישה לניצול המערכות הביולוגיות. תעשיות אלה שמרניות ואינן לוקחות על עצמן בדרך כלל השקעות עתירות סיכון.
6. השוק המקומי בישראל למוצרים ביוטכנולוגיים קטן, ואינו יכול להוות בסיס להתפתחותה של תעשייה שתישען עליו. לפיכך, כבר מצעדיה הראשונים חייבת התעשייה הביוטכנולוגית בישראל להתבסס במידה רבה על שווקי חו"ל. עובדה זו מקשה מאוד על החברות הצעירות והדורשת מהן להשקיע משאבים גדולים בשיווק ונסיון לחזירה לשוק הבינלאומי.

תעשיית הדיאגנוסטיקה בישראל ומאפייניה

תעשיית הדיאגנוסטיקה עוסקת בתחום הרפואי ועיקרה פיתוח שיטות לאיבחון מחלות הומניות ווטרינריות. זהו התחום העיקרי בו פועלות החברות הביוטכנולוגיות הקיימות בישראל, ורוב המוצרים אשר פותחו בתחום הביוטכנולוגיה בארץ הם מוצרים דיאגנוסטיים הומניים ווטרינריים, המתבססים על נוגדנים מונוקלונליים.

כאמור תחום זה נבחר על ידנו כתחום בו תערך בדיקה השוואתית של הרמה הטכנולוגית של המוצרים שפותחו, בהשוואה לרמה של מוצרים מקבילים שפותחו על ידי חברות לדיאגנוסטיקה בחו"ל, באמצעות מודל הטכנומטריקה.

בסקר השדה אותו ביצענו לשם איסוף הנתונים על המוצרים הדיאגנוסטיים הקיימים, נבדקו חברות המייצרות מוצרים שלמים. כלומר, פיתוח מלא של ערכות איבחון למחלות הומניות בלבד. לא נסקרו חברות המייצרות עזרים לשימוש בתעשיית הדיאגנוסטיקה, או מוצרי ביניים המשמשים תשומות בתהליך יצור ערכות האבחון. כמו כן, לא כללנו בסקר חברות אשר רכשו זיכיון לייצור מוצרים דיאגנוסטיים מחברות אחרות, ואשר אין להן תרומה ממשית לפיתוח הטכנולוגי של המוצר. שמונה חברות מבין 12 החברות הפועלות בתחום הדיאגנוסטיקה, נמצאו כעונות על הקריטריונים הללו. בכולן ערכנו ראיונות עם מנהלים בכירים בחברות ואספנו חומר כתוב המלמד על תחומי פעילות החברות והמוצרים שפיתחו. חלק גדול מהחומר נאסף בראיונות באמצעות שאלון שנבנה במיוחד למטרה זו. מעבר לשאלות הטכניות הקשורות למאפיינים ולתכונות המוצרים הדיאגנוסטיים, נאספו נתונים כלליים אודות החברות התעשיתיות הנבחרות כולל הערכות של מדיניות המכירות והשיווק ומדיניות הפיתוח הטכנולוגי של החברות הללו כפי שנפרט להלן.

סוג החברות

ניתוח נתוני השאלון בשמונה החברות שסקרנו, מצביע שמחצית מהחברות הם מפעלים עצמאיים וכמחציתם חברות בת של מפעלים גדולים מחו"ל. רוב החברות הן בבעלות פרטית ומיעוטן מנפיקות מניות ציבוריות בבורסה. מרבית חברות הבת הוקמו כחברות עצמאיות ואולם כתוצאה מקשיי מימון וקשיים בהשגת הון סיכון, במיוחד עם המעבר משלב הפיתוח לשלב הייצור והשיווק, או נסיון לכניסה לשווקים חדשים, בוצעה התלפת מניות עם חברות גדולות בחו"ל. החברות הישראליות הללו הפכו לחברות בת אך הן שומרות על עצמאותן בכל הקשור לפיתוח וייצור מוצרים. ישנה גם דוגמה להקמתה של חברת בת מלכתחילה על מנת לספק הון סיכון

לייצירת תשתית הנדרשת לביצוע מו"פ ישומי על בסיס תוצאות של מחקר בסיסי. ממצאים אלה מלמדים על שיתופי פעולה מסויימים בין החברות הדיאגנוסטיקות בישראל לחברות בארה"ב. נושא שיתופי הפעולה ידון בהמשך במפורט תוך הצגת דוגמאות מחו"ל.

וותק המפעלים

למעט חברה אחת אשר הוקמה בתחילת שנות ה-70 כל החברות הישראליות שסקרנו, הוקמו בשנות ה-80. נתונים אלה מצביעים על כך שחברות הדיאגנוסטיקה בישראל הן חברות צעירות שבדרך כלל פועלות פחות מעשר שנים. יחד עם זאת, יש לציין שכל החברות שסקרנו גם הצעירות מבינהן, הגיעו כבר בשנת 1990 לשלב של יצור מוצרים ושיווקם בשוק. המעבר משלב של פיתוח לשלב הייצור והשיווק בתחום הדיאגנוסטיקה הוא קצר יחסית ומרבית החברות הגיעו לשלב השיווק של מוצר מסויים אחד, או יותר, בתוך שנתיים מיום הקמתן.

הזמן הקצר יחסית לפיתוח מוצר ותהליך אישור הערכות שהוא מהיר וזול יחסית בתחום הדיאגנוסטיקה, מהווים יתרונות ברורים של סוג זה של מוצרים בתחום הביוטכנולוגיה. בהשוואה לכך משך הזמן לפיתוח מוצר לחברות הביוטכנולוגיות העוסקות בתרופות, מגיע עד כדי 7-10 שנים לפיתוח תרופה חדשה ועלות התהליך מוערך בכ- 50-100 מליון דולר².

גודל המפעלים

המפעלים העוסקים ביצור ופיתוח של מוצרים דיאגנוסטיים בישראל, אינם מפעלים גדולים. מספר העובדים הכלל בשמונת המפעלים שסקרנו עמד בשנת 1990 על 182 עובדים בלבד. כלומר, במוצע הועסקו כ-23 עובדים במפעל. טווח השונוות במשתנה זה במפעלים אלה, נע מ-5 עובדים למפעל ועד 45 עובדים למפעל. השוואת הנתונים לפרופיל התעשייה בכלל המשק הישראלי, מראה כי בנתון זה אין תעשיית הדיאגנוסטיקה יוצאת דופן. בשנת 1989 היו בישראל 10,277 מפעלים בהם הועסקו כ-289 אלף עובדים³. ממוצע מספר עובדים למפעל הגיע אם כן ל-28 עובד בלבד. יתכן והדבר קשור לעובדה שהמשק הישראלי הוא משק קטן,

2 ד"ר חוועדה הבינלאומית לביוטכנולוגיה, 1988.

3 שנתון סטטיסטי לישראל 1990.

המקשה על האפשרות של התפתחות מפעלים גדולים רבים.

תעשיית הדיאגנוסטיקה בישראל התפתחה מלכתחילה עם אורנטציה לשיווק לחו"ל, שכן חשוק המקומי למוצרים אלה קטן ואינו יכול להוות בסיס כלכלי מוצק לפיתוח תעשייתי. החסבר לגודלם הקטן של המפעלים הללו כפי הנראה קשור בעובדה שהם מפעלים צעירים אשר לא הגיעו למיצוי מלוא כושר הייצור הטמון בהם. בעתיד, עקב הפוטנציאל הגדול שיש לשוק העולמי במוצרים דיאגנוסטיים וההתפתחות המואצת בגידול היקף השוק מידי שנה כפי שדווח לעיל, יש להניח כי החברות הישראליות תגדלנה ותתפתחה אף הן.

כוח האדם במפעלים

התפלגות כוח האדם במפעל על פי רמת המיומנות, מצביעה כי במפעלים אלה שהם עתירי ידע, גבוה במיוחד שיעור העובדים המיומנים. אנו הישוונו את נתוני הסקר לנתוני התפלגות כוח האדם בכלל המשק התעשייתי בישראל. המקור לנתונים אלה הוא סקר של משרד התעשייה והמסחר מ-1987 אשר כלל 2,615 שאלוני מפעלים וכיסה כ-69% מכלל המועסקים בתעשייה (שליב, 1989). מסקר זה גזרנו שתי קבוצות ביקורת אליהן הישוונו את נתוני הסקר שלנו. הקבוצה הראשונה כוללת נתונים על פרופיל המועסקים של כלל התעשייה במשק בישראל. הקבוצה השנייה, כוללת פרופיל של מפעלי תעשייה המשתיכים לענפי תעשייה שניתן לסווגם כתעשיות עתירות ידע. קבוצה זו כוללת את ענפי המשנה הבאים:

מכשירים מדויקים ועדינים

מכשירי אופטיקה וצילום

תרופות

ציוד אלקטרוני

כלי טיס וכלי שיט.

הנתונים על כוח האדם בתעשיות מוצגים בלוח מס' 1. השוואת הנתונים שבלוח מלמדת על עתירות הידע הגבוהה של מפעלי הדיאגנוסטיקה בחשוואה לכלל ענפי המשק, אך גם בהשוואה לפרופיל המאפיין את ענפי התעשייה עתירת הידע בישראל בכלל. קבוצת המועסקים ברמת המיומנות הגבוהה ביותר הכוללת מדענים, מהנדסים, אקדמאים אחרים ומנהלים, מהווה בחברות העוסקות בפיתוח מוצרים דיאגנוסטיים למעלה מ-40% של כלל המועסקים. בהשוואה לכך השיעור המקביל בכלל ענפי המשק הישראלי עומד על כ-10% בלבד. גם בקרב ענפי התעשייה המשוויכים בדרך כלל לענפי התעשייה עתירת הידע, שיעור זה נמוך בהרבה ועומד על כרבע

מהעובדים. יש להניח כי השיעור הגבוה המאפיין את החברות שסקרנו, נובע במידה רבה גם מהעובדה שמרביתן הן חברות צעירות המצויות בשלבים ראשונים של תהליך הייצור. בעתיד, כאשר תתרחבנה, צפוי ששיעור זה ירד לעומת גידול בשיעור ההנדסאים והטכנאים ובשיעור העובדים המקצועיים.

לוח מס' 1: פרופיל כוח האדם לפי רמת מיומנות בשלושת הקבוצות הנסקרות (אחוזים)

| סה"כ | עובדי משרד | עובדים בלתי מקצועיים | עובדים מקצועיים וחצי מקצועיים | הנדסאים וטכנאים | מהנדסים מדענים אקדמאים ומנהלים | רמת מיומנות / קבוצת תעשייה |
|--------|------------|----------------------|-------------------------------|-----------------|--------------------------------|----------------------------|
| 100.0% | 11.0% | 4.4% | 27.5% | 13.7% | 43.4% | מפעלי חברות הדיאגנוסטיקה |
| 100.0% | 10.8% | 9.0% | 34.8% | 20.3% | 25.1% | ענפי תעשייה עתירת ידע |
| 100.0% | 10.2% | 22.4% | 50.1% | 7.7% | 9.6% | כלל ענפי התעשייה במשק |

מקורות: סקר החברות לדיאגנוסטיקה, 1990.

דו"ח מחקר על ההרכב המקצועי של כוח אדם בתעשייה הישראלית, 1987.

העיסוק במחקר ופיתוח

נתון נוסף המלמד על אינטנסיביות המחקר והפיתוח במפעלים אלה, הוא שיעור עובדי המו"פ מכלל העובדים במפעל ושיעור ההוצאות על מו"פ מכלל הוצאות המפעל. נתוני הסקר מצביעים כי במוצע שליש מעובדי החברות עוסקים במו"פ לפחות בחלק ממשרתם. המפעלים מוציאים במוצע כשליש מההוצאות הכוללות שלהם על מחקר ופיתוח. נתונים משווים יכולנו להביא משני מחקרים אחרים. המחקר הראשון הוא מחקר אשר

בחן את התפרוסת והתיפעול של מפעלים עתירי הידע בישראל (שפר ופרנקל, 1986) במסגרתו נערך סקר שדה שכלל 54 מפעלים עתירי ידע הממוקמים בכל אזורי הארץ. המחקר השני בחן את האפשרות ליצירת מקורות תעסוקה בערי הפיתוח בישראל, עם דגש על ענף התעשייה (שפר ופרנקל, 1989) המחקר כלל סקר שדה של 115 מפעלים באזורי הפיתוח. עיבוד הנתונים הראה כי המפעלים באזורים אלה אינם משתייכים לקבוצת המפעלים עתירי הידע, אלא למפעלים המסורתיים והבלתי מתוחכמים. לפיכך, שתי קבוצות אלה היוו קבוצות ביקורת טובות להשוואת נתוני הפרופיל של תעשיית הדיאגנוסטיקה בתחום המו"פ.

השוואת הנתונים העלתה כי שיעור העובדים במו"פ במפעלים עתירי הידע שבאזור מרכז הארץ הוא 23%, כלומר נמוך מזה שמצאנו בחברות הדיאגנוסטיקה - 33%. בקרב המפעלים הבלתי מתוחכמים שבפריפריה השיעור נמוך בהרבה ומגיע לכ-2% בלבד.

בממוצע לכלל התעשייה בישראל נמצא כי בשנת 1989 רק 2.9% מן המועסקים בתעשייה היו עובדי מו"פ (ל.מ.ס, שנתון סטטיסטי לישראל 1990). נתוני ההוצאה הממוצעת על מו"פ מכלל הוצאות המפעל מראים כי שיעור ההוצאה במפעלים עתירי הידע גם הוא נמוך מזה שנמצא במפעלי הדיאגנוסטיקה, 24% בהשוואה ל-34% בהקבלה. שיעור ההוצאה על מו"פ בקרב התעשיות המסורתיות נמוך עד מאוד והגיע לכ-3% בלבד מסך כל ההוצאות. ללא ספק הנתונים מצביעים על הקצאת משאבים של כוח אדם והון רבים מאוד למו"פ תעשייתי על ידי החברות העוסקות בפיתוח מוצרים דיאגנוסטיים. מכאן דרישתם הרבה לכוח אדם ברמת מיומנות גבוהה, וצריכת משאבי הון סיכון למו"פ בהיקף לא קטן מהיקף פעילותם.

מדיניות המכירות של החברות הדיאגנוסטיות

מסקר המפעלים אנו למדים כי כל החברות המיצרות מוצרים דיאגנוסטיים בישראל, מיצאות חלק מערכות האבחון שפיתחו לשווקים בחו"ל ובמרביתן, מרבית התפוקה מיועדת לחו"ל. בממוצע דווח כי 75% מכלל היקף המכירות של החברות הללו מיועד לחו"ל. ממצא זה קשור לעובדה שהאוכלוסייה הפוטנציאלית לשימוש במוצרים המיוצרים על ידי חברות אלה בארץ אינה גדולה, והיא לא יכולה לשמש יעד שעליו ניתן להתבסס מבחינה מסחרית. רק שתיים מהחברות שנסקרו, מתבססות בעיקר על השוק המקומי והן הוותיקות מבין החברות ופעולות בישראל כבר מעל לעשר שנים. בשאר החברות למעלה מ-90% מהיקף המכירות מיועד ליצוא.

אירופה היא יעד השיווק העיקרי של החברות הישראליות בשוק הדיאגנוסטיקה. שיעור היצוא לאירופה מכלל היצוא עומד על 65% בממוצע למפעל. היעדים בתוך אירופה כוללים כמעט את כל הארצות ביבשת והם משתנים מחברה לחברה, בהתאם לשווקים שכל אחת מהן פיתחה לעצמה. כמחצית מהחברות שנסקרו, משווקות ערכות אבחון למערב גרמניה בשיעורים הנעים בין 10% ועד 35% מכלל היצוא שלהן. ארה"ב אינה מהווה יעד עיקרי ליצוא של החברות הישראליות, פרט לשתיים שהן חברות בת של חברות אמריקאיות. חברות האם בארה"ב משווקות את מוצריהן של חברות הבת הישראליות בארה"ב. החברות הישראליות האחרות שלהן קשרי יצוא עם ארה"ב מיצאות רק חלק קטן מתוצרתן ליעד זה, ושיעור היצוא הוא עד 12% מכלל היצוא בלבד. יעדים נוספים שהוזכרו על ידי החברות שנסקרו הם: יפן, שלגבי אחת החברות מהווה יעד שיווק שני בחשיבותו אחרי אירופה, שתי חברות מיצאות לארצות דרום אמריקה וחברה אחת מיצאת חלק קטן מתוצרתה לאפריקה.

מנהלי החברות לדיאגנוסטיקה שריאינו צופים גידול משמעותי ביותר בהיקף המכירות בחומש הקרוב ובהיקף היצוא. מכל החברות דווח כי הן צופות גידול מרשים בהיקף מכירותיהם בשנים הקרובות. מכולן נמסר כי היקף המכירות צפוי שיגדל בשיעור של פי שלושה עד פי שישה מההיקף הנוכחי בחמש השנים הקרובות. תחזית זו מאפיינת הן את החברות הוותיקות והן את החברות החדשות.

דמיון רב נמצא גם בדרכי השיווק של החברות הישראליות. מאחר ומרביתן חברות צעירות וקטנות אשר רק בשנים האחרונות החלו לייצר ולשוק את מוצריהן, נושא המכירות ופריצת שווקים הוא בעייתי במיוחד. היכולת להשיג הון חוזר למימון השיווק אינו גדול, ועל כן אין ביכולתן לבסס את השיווק על שיווק ישיר שיעשה על דם, שיטה המועדפת עליהם. מרבית החברות משווקות את מוצריהן באמצעות מפיצים המקבלים זכיון הפצה בילעדי על בסיס טריטוריאלי. חלק מאלה הם מפיצים של חברות גדולות המקבלות את זיכיון ההפצה. שיטה זו היא אחת מדרכי שיתוף הפעולה להשגת שווקים, של החברות לדיאגנוסטיקה כפי שידווח בהמשך. אחת מהחברות דיווחה על הקמת חברת בת לשיווק ובכך היא מסוגלת להשיג יכולת השליטה טובה יותר בשווקים.

הפצת המוצרים נעשת בעיקר על ידי מפיצים ללא שליטה ישירה על ידי החברות. יחד עם זאת, קהל היעד למוצרים שהן מייצרות מגוון למדי. החברות מדווחות על יצור ערכות אבחון המיועדות במיוחד לשימוש בבתי חולים, כמו גם ערכות לאבחון המיועדות לשימוש במעבדות שירות, וכן ערכות אשר מיוצרות במיוחד לשימוש על ידי רופאים בקליניקות הפרטיות שלהם.

אסטרטגיית השיווק הננקטת על ידי החברות לדיאגנוסטיקה בישראל, מגדירה את המוצרים הדיאגנוסטיים

שפיתחו כמוצרים יחודיים. מחצית מהחברות דיווחו כי המוצרים הייחודיים שלהם מיועדים לפלח שוק מצומצם ומחציתן דיווחו כי הם מיועדים לפלח שוק רחב. אף אחת מהחברות לא ציינה כי המוצרים שלה הם מסוג המוצרים הלא ייחודיים המתחרים בשוק על בסיס עלות נמוכה. מרבית החברות (למעט שתיים), דיווחו בסקר כי הן נוהגות להשתתף בתערוכות וירידים בינלאומיים כחלק ממאמצי השיווק שלהן.

נושא התקינה והאישורים הנדרשים בשוק הדיאגנוסטיקה, משתנה בין יעדי השיווק. התקנת המחמירות של ה-F.D.A בארה"ב, מציבים מכשולים קשים בפני החברות המנסות לחדור לשוק האמריקאי. משך הזמן הרב הנדרש לקבלת האישור, והבדיקות והמבחנים שהחברות נדרשות לעמוד בהן על מנת לזכות באישור ה-F.D.A, מקשה עד מאוד על החזרה לשיווקי זה. סביר להניח שזו אחת הסיבות לכך שיעד השיווק העיקרי לחברות הישראליות הן ארצות אירופה ולא ארה"ב, שם המגבלות בנושא התקינה והאישורים אינן חמורות, ובנוסף למרחק הקצר נותנים עדיפות ליעד שיווקי זה. כפי שיוצג בהמשך תנאים בסיסיים נוחים אלו עלולים להשתנות עם הכניסה לעידן האיחוד הכלכלי של אירופה, אשר יביא לצורך בהסדרת התקינה והרישוי בנושא זה שעדין לא מוסדר בישראל.

אלמנט חשוב לא פחות ובעל השפעה על יכולת השיווק של המוצרים הוא החינוך וההבאה למודעות לצורך בשימוש בשיטות האבחון. המודעות לחשיבותו של האיבחון המוקדם גדלה בשנים האחרונות בצורה משמעותית במיוחד לאור פריצות הדרך הטכנולוגיות אשר התחוללו בשנים אלה, ופיתוחים נוספים הנמצאים בתהליך כפי שיתואר בפרקים הבאים. במקרים מסויימים נמצאים המוצרים הדיאגנוסטיים שברמה טכנולוגית גבוהה, בתחרות קשה עם מוצרים דיאגנוסטיים פשוטים וזולים שרמת מהימנותם אינה גבוהה. הצלחת השיווק של הערכות הללו נובעת ממחירם הזול ומנוחיות השימוש בהם שבמקרים מסויימים אינה מצריכה אף פנייה לרופא, או למעבדות שירות. לבורות ולחוסר המודעות של הקהל הרחב למגבלות של ערכות אלו באבחון מדויק ואמין של התוצאות, יש השפעה על מידת הצלחתם של מוצרים אלה, ומביא להעדפתן על ידי צרכנים מסויימים. יתכן ונקיטה של פעולות הסברה אשר יגבירו את המודעות וההבנה של אוכלוסיות היעד לצרכים ולאפשרויות הקיימות, יגבירו בעתיד את סיכויי התחרות של המוצרים שמחירים גבוה יותר, אך הם בעלי איכות טכנולוגית גבוהה.

מסגרות לשיתופי פעולה

למרות משך הזמן הקצר יחסית בו פועלות החברות הדיאגנוסטיות בישראל ומספרן הנמוך, מצאנו מגוון של סוגי שיתופי פעולה בינחן לחברות אחרות בחו"ל. שיתופי הפעולה באים לידי ביטוי כפי שהוזכר דלעיל בעיקר בנושא השיווק, אם כי שיתופים נמצאו גם בתחום המחקר ובפיתוח וגם בתחום הייצור כפי שנפרט בהמשך. לפני שנמשיך לדון בסוגי שיתופי הפעולה הקיימים בין החברות הישראליות וחברות אחרות, נציג סקירה קצרה של המצב הבינלאומי בתחום שיתופי הפעולה בין חברות בענף הביוטכנולוגיה.

נושא שיתופי הפעולה בין החברות בתחום הביוטכנולוגיה הוא נושא חשוב במיוחד והוא נובע במידה רבה מאופיה של תעשייה זו (Pisano, 1988). התעשייה הביוטכנולוגית מאופינת על ידי השקעות בעלות בעלות סיכון גבוה ועלות הוצאות גבוהה ביותר. מימון לטווח ארוך וברמה קבועה הוא צורך בסיסי של חברות אלה. יחד עם זאת, יש בתעשייה זו פוטנציאל גבוה להחזר ההשקעות. חברות קטנות המתחילות את דרכן, אינן יכולות לממן בכוחות עצמן פעילויות של מחקר ופיתוח ללא תמיכה של חברות השקעה גדולות, ו/או חברות בעלות הון סיכון רב. גם לאחר ההצלחה בפיתוח המוצר צריכות החברות המתחילות אפיקי שיווק, כישורי שיווק ויכולת מכירות אפקטיבית, על מנת שיצליחו לשווק את המוצר שפיתחו.

החברות הביוטכנולוגיות בעולם, למדו עד מהרה כי על מנת לרכוש הישגים במכירות, הן חייבות להשלים את מאמציהן בהליכה לקראת שיתוף פעולה בין חברות. גם אם יש בידן טכנולוגיה מתקדמת, הן חסרות מימון למו"פ, חסרות בסיס רחב של ידע בטכנולוגיות קונבנציונליות אשר ניתנות לאיחוד עם טכנולוגיות חדשות, חסרות אפיקי שיווק ונסיון שיווקי. אנו מצאנו שפעילות שכזו מאפיינת גם את החברות הישראליות.

את שיתוף הפעולה הטכנולוגי בין החברות ניתן למיין לארבעה טיפוסים עיקריים של שיתופי פעולה:

• התקשרות לביצוע מו"פ

• מתן זכויות

• שותפויות

• רכישת חברות

להלן נפרט כל אחת מהן:

התקשרויות לביצוע מו"פ

התקשרות לצורכי מחקר באה לידי ביטוי בהסכם שבו החברה המעניקה מימון למחקר לחברה מתחילה, מקבלת בתמורה זכיון בלעדי להפצת התגליות החדשות שפותחו והנובעות מתוצאות המחקר. הזכיון הבלעדי מוגבל לפעמים לאזור גיאוגרפי, או רק כזכיון למכירה ושיווק. התקשרות לצורכי מחקר מבטאת אסטרטגיה של שיתוף פעולה שמאפיינים אותה סיכון ברמה נמוכה והחזר השקעות קטן בהשוואה לאופציה של ביצוע מחקר במימון פנימי. התקשרות זו מנוצלת פעמים רבות על ידי חברות גדולות להשגת ידע טכנולוגי בעלות נמוכה יחסית (Kenney, 1986).

היתרונות שיש לחברות המעניקות את התמיכה בהתקשרות לצורכי מחקר, קשורים בדרך כלל לחיסכון בזמן וכסף. חיסכון זה מושג על ידי התקשרויות עם חברות מתחילות בעלות התמחות, והענקת המימון הדרוש לחברות הללו לביצוע המו"פ. בצורה זו משיגות החברות הגדולות פתח כניסה לתחומים טכנולוגיים בלתי ידועים, ללא הוצאה עצמית על מו"פ מבחינת כוח אדם וציוד. כל אשר הם זקוקים לו הם מקורות מימון להתקשרויות בהיקף מוגבל יחסי. מבחינתם, החיסרון ביישום גישה זו היא העדר מומחים בתוך החברה היכולים להעריך נכונה את יכולת הפוטנציאל של ההתקשרות, או את ההבטחות הטכנולוגיות והשיווקיות של המחקר המוצע. יתרון נוסף שיש לחברות גדולות המתקשרות עם חברות מתחילות, קשור בשמירה על סודיות, במיוחד כשמדובר בחברות פרטיות. במידה רבה יתרון זה נשמר גם בחברות ציבוריות לעומת חווי מחקר אוניברסיטאים הכוללים בדרך כלל זכויות פרסום לקידום המדענים האקדמאים ולחילופי ידע. מצד שני החברות הקטנות החסרות הון זמין לביצוע המו"פ, זוכות באמצעות התקשרות זו למימון פעילותן המחקרית (Kenney, 1986).

רוברטס ומיצושי אשר חקרו את נושא שיתוף הפעולה הביוטכנולוגי בין יפן וארה"ב, מדווחים שמרבית החברות היפניות נכנסות לשיתוף מחקר בביוטכנולוגיה בעיקר עם חברות מתחילות בארה"ב. חברות אלה משתפות פעולה עם התעשייה הביוטכנולוגית האמריקאית מחברות לייצור תרופות, דרך החברות הכימיות ועד לחברות העוסקות במזון. היתרון העיקרי לחברות היפניות, היא פתיחת דרכי גישה מהירות לטכנולוגיות מתקדמות. בשלבים הראשונים של התפתחות הביוטכנולוגיה, נאבקו החברות היפניות על מציאת שותפים טובים למחקר, על מנת ללמוד מה ניתן יהיה להשיג בעזרת הטכנולוגיה המתפתחת. כל החברות היפניות אשר נכנסו לשוק הביוטכנולוגיה, החלו לפעול מאוחר יותר מהחברות המתחילות והמובילות בארה"ב. חלקן החל לפעול רק בתחילת שנות ה-80, בהשגת דרכי גישה לטכנולוגיה החדשה כאשר העברת טכנולוגיה הפכה לנושא חירום. (Mizouchi and Roberts, 1988).

לפעמים ההתקשרות לצורכי מחקר יכולה להוביל את החברות הגדולות לרכישת מניות של החברות המתחילות, בתמורה לחתימה על חוזה מחקר והסכמה למתן זכויות. החברות המשקיעות, מצפות בדרך כלל להגדלה של התמורה עבור ההשקעות הזרות, ביחס ישר לאחוז הבעלות.

בארה"ב, התברר כי משקיעי חוץ היו והינם מקור חשוב ביותר למימון חברות מתחילות רבות בתחום הטכנולוגייה עתירת הידע. מתוך מימון של 2.3 מיליארד דולר שהושקע על ידי חברות מתחילות אמריקאיות ב-1985, קרוב לרבע מקורו מחוץ לארה"ב. חברות אמריקאיות צעירות החוששות מקבלת תמיכה ממשקיעים מקומיים, מוצאות את קשרי החוץ ככאלו שאין לעמוד בפניהם (Harding, 1986).

לאחרונה הפכו חברות יפניות למקור חלופי חשוב במימון תעשיות טכנולוגיות אמריקאיות. קשרי המסחר של החברות האמריקאיות עם חברות יפניות, מזכה אותן בקשרים ופתח כניסה לשוק היפני. באמצעות החברות היפניות יוכלו להשיג פריצת דרך לשוקי המזרח הרחוק כאשר יהיו מוכנות לשווק את מוצריהן. הסבלנות הרבה מאפינת את המשקיעים היפנים בנותנם לחברות המתחילות האמריקאיות את כל הזמן הדרוש להם לפיתוח רעיונותיהם, דבר להן נזקקות חברות אלו לא פחות מאשר למימון.

חברות יפניות גדולות בדרך כלל מספקות את המימון לחברות האמריקאיות המתחילות, באמצעות חברות סיכון הון אמריקאיות במקום על ידי השקעה ישירה. יחד עם זאת, ההשקעה הישירה של חברות יפניות בחברות בארה"ב הולכת וגדלה (Jubak, 1988). חברות אלה לא מתמחות בהשקעה בתחום הביוטכנולוגיה במיוחד. למעשה אין עדין הרבה דוגמאות לחברות השקעה ישירה יפניות בחברות ביוטכנולוגיות מתחילות בארה"ב. נראה כי החברות היפניות הגיעו למסקנה כי קל יותר להשיג העברה של טכנולוגיות באמצעות התקשרויות לצורכי מחקר והשגת זכויות ישריים, מאחר ודרכים אלו מהירות, ישירות יותר ויעילות יותר מאשר ביצוע השקעות לרכישת בעלות חלקית.

התחזקותו של היין היפני בשנות ה-80 בהשוואה לדולר, יצר מצב בו השקעה פוטנציאלית חדשה בארה"ב הפכה להיות מכניסה ביותר עבור החברות היפניות. כך הפכה ההשקעה הפוטנציאלית בחברות ביוטכנולוגיות אמריקאיות, לאטרקטיבית עד מאוד עבור חברות יפניות (Kenney, 1986).

מתן זכויות

הזכיון הוא הסכם המקנה זכויות שימוש בטכנולוגיה, ו/או ייצור, ו/או שיווק. זכויות לשימוש בטכנולוגיה דרכי יצורה אטרקטיביים מאוד לחברות המנסות להיכנס לתחום הביוטכנולוגיה. רכישת זכיון היא אופציה בעלת סיכון נמוך באופן יחסי, המאפשרת לחברה להימנע מכל סיכון פיננסי בכל הקשור לפיתוח מוצרים חדשים ותהליכי יצורם. הזכיון מאפשר לחברות המקבלות אותו להנות מהכנסה קבועה ממוצר חדש, כמו גם לזכות בחשיפה לטכנולוגיה חדישה. המגבלה העיקרית של הזכיון קשורה בעובדה שמצבור המומחים בתוך החברה אינו חלופי. למרות שהחברה עשויה לזכות בנסיון בתחומים מוגבלים של טכנולוגיה ושיווק באמצעות זכויותיה לזכיון בטכנולוגיה, הזכיון לכשעצמו אינו מבטיח שחברות גדולות ישפרו את היכולות הטכניות שלהן (Roberts and Berry, 1985).

בעבר, חברות יפניות העדיפו לרכוש פטנטים זרים על מנת לחסוך בעלויות המו"פ ולהשקיע מאמצים במקום לשפר תהליכים טכנולוגיים. תקנות והגבלים ממשלתיים סייעו בהגנה על התעשייה המקומית ובקליטה של טכנולוגיה חדשה מבחוץ באמצעות זכויות. הממשלה היפנית לא איפשרה לחברות זרות לפתח עסקים ביפן באופן עצמאי. היא עודדה את החברות הזרות, באמצעות תקנות, לקחת סיכון בשותפויות, ולחתום על הסכמי זכויות עם חברות יפניות. חברות ביוטכנולוגיות יפניות רבות מנפיקות זכויות לחברות זרות לשם פיתוח של תרופות ביפן. זכויות מחברות זרות מתחילות, בדרך כלל ניתנות כזכויות לרכישת טכנולוגיה, ליצור ולשיווק. זכויות מחברות זרות גדולות מתייחסים בעיקר לזכויות שיווק ו/או יצור. הסכמים רבים עם חברות זרות כוללים זכויות שיווק לחלקים אחרים ביבשת אסיה. בכך הם מנצלים את היתרונות המיקומיים המתבטאים בנסיון ובתפרוסת הקשרים שיש לחברות היפניות בחלק זה של העולם. כך לדוגמה לחברת Green Cross זכיון בילעדי לייצר חיסון ל-Hepatitis B בשוק היפני עבור חברת Biogen; לחברת Yamanouchi זכיון דומה עם חברת Schering Plough לייצור האינרפרון; חברת Daiichi תפתח שיטה לאבחון זיהומים בדם אשר פותחה על ידי חברת Genetic Systems ותייצר ותשווק את הערכות במזרח הרחוק עבור חברה זו, תמורת קבלת תמלוגים (Antebi and Fishlock, 1985).

חברות יפניות מחזיקות כבר כיום בטכנולוגיה פרמנטצית מתקדמת ביותר, בהחזיקם יותר מ-60% של הפטנטים העולמיים בטכנולוגיות יצור של תרופות. היותן מובילות בתחום זה, מעניקה לחברות היפניות יתרון חשוב בקידום ההפצה. לדוגמה, חברת Snow Brand אשר קיבלה זכיון להפיץ ביפן את טכנולוגיית הייצור TPA ממכון ויצמן בישראל. חברת Toyobo גם כן בונה מיומנויות יצור של TPA לשימוש עם גנים באמצעות חברת Integrated Genetics. חברת Green Cross מפיצה את מוצר ה-HBsAg בזיכיון שקיבלה מחברת Biogen

(Nikkei Bio, 1986). כפי שהיה נכון לגבי תעשיות טכנולוגיות בסיסיות, האסטרטגיה היפנית שואפת להביא למצב בו יפן תהיה המובילה בפיתוח מוצרים ותהליכים טכנולוגיים.

שיתוף פעולה עם בעלי ברית

שיתוף עם בעלי ברית כאלטרנטיבה לצבירת משאבים של הון סיכון מקומי, נפוץ מאוד בתעשיית הביוטכנולוגיה בה קיימים סיכון גבוה ותחרות רב מימדית אינטנסיבית ביותר, המגבילים את האפשרויות להצלחה מסחרית. שיתוף עם בעלות ברית מאפשר לחברות המשתפות פעולה לאחד כוחות ולהתגבר על חולשות, תוך מינימיזציה של חוסר הודאות וההוצאות (Roberts 1986).

שני הסוגים של שיתוף פעולה מסוג זה המועדפים על ידי חברות יפניות בתעשיית הביוטכנולוגיה הם: איחוד לביצוע פרויקטים מחקריים, או איחוד פורמאלי לנטילת סיכונים. שיתוף פעולה היא אלטרנטיבת ביניים בין פיתוח של מומחיות עיסקית וטכנולוגייה באופן עצמאי, או על ידי רכישה, לבין תלות מוחלטת בחברות היצרניות באמצעות מתן זכויות או זכויות על מחקר. שיתוף הפעולה מספק לחברות אמצעים גמישים יותר לגישה אל טכנולוגיות ותגליות, מאשר ביצוע מו"פ באופן עצמאי, או רכישתו. הם מאפשרים לפירמות גדולות להחשיף לעיסקות אטרקטיביות בלתי מוכרות עם סיכון השקעה מוגבל (Harrigan, 1985). נתונים אשר הוצגו לאחרונה מדווחים על גידול מהיר בשיתוף פעולה של בעלי ברית בחברות יפניות במיוחד בתחום הביוטכנולוגיה (Technology Strategies, 1988).

איחוד סיכונים מתבטא למעשה בהקמת יישות חדשה על ידי שתי חברות אם או יותר, במטרה להשיג יעד מסוים כמו פיתוח טכנולוגיה חדישה, ו/או שיווק מוצרים חדשים. במקרים רבים חברות האם לא רק משקיעות הון, אלא אף מעבירות עובדים ליישות החדשה. הניהול והתפעול של היישות החדשה נעשים על ידי העובדים, כאשר כל אחת מחברות האם משתדלת להיות בעלת השפעה מירבית על עובדים אלה הן כמשקיע העיקרי בחברה ולפעמים אף כמעסיק הזמני שלהם. הזרמת ידע הוא אחד מהיתרונות המושגים על ידי איחוד סיכונים. חברות מסוימות קובעות את מסגרת איחוד הסיכונים להשגת ידע, מיומנות וטכנולוגיה אשר אותם קיוו להעביר בחזרה לחברות האם. כאשר מדענים שותפים עובדים ביחד באיחוד סיכונים לפיתוח מוצרים, הם מסוגלים להקדיש מאמצים לביצוע ניסויים מחקריים מקבילים במעבדות שבעלותם, על מנת ללמוד יותר על הגישות הטכנולוגיות של השותפים. החברות יכולות אף להחליף מדענים ברוטציה בין חברות איחוד סיכונים לבין המעבדות של החברה, על מנת לפזר מידע (Harrigan, 1985).

אחת מחולשות איחוד הסיכונים היא האפשרות לקיומו של ניגוד אינטרסים, כאשר לכל אחת מחברות האם אינטרס ומטרות שונות באיחוד. נוסף לכך הבדלים בתרבות שיתוף הפעולה, ובשיטות הניהול של חברות האם, יכולים להוביל לדיסרמוניה בחברה המאוחדת (Roberts and Berry, 1985).

הקמת חברות לאיחוד סיכונים על ידי חברות יפניות מקובלות בשני טיפוסים: הקמת חברות סיכון לשם צבירת משאבים וחברות לאיחוד סיכונים להשלמת משאבים.

חברה לאיחוד סיכונים לצבירת משאבים, מאפשרת למספר חברות המתחרות באזור מסוים, לאגור במשותף את הטכנולוגיות, משאבי כוח אדם והיכולות הפיננסיות שלהם. זאת על מנת לפתח במשותף טכנולוגיות חדשות, או אפילו מוצר חדש מסויים, תוך חיסכון משמעותי בזמן ומשאבים של כל אחת מהשותפות.

בחברות לאיחוד סיכונים להשלמת משאבים, הברית לשותפות היא פשוטה יותר. במקרה זה חברות מסוימות מאחדות מאמצים כשכל חברה מציעה תחום התמחות נפרד. הצורך בטיפוס זה של איחוד סיכונים נוצר פעמים רבות כאשר חברות נכנסות לשוקים בינלאומיים וחיבות לפצות על חולשותיהן הנוכחיות באפיקי תפוסות בינלאומיים (Antebi and Fishlock, 1986).

רכישת חברות

רכישה היא הדרך המהירה ביותר לחשגת טכנולוגיה חדשה או כניסה לשווקים חדשים. בביוטכנולוגיה שני סוגי חברות מהוות מטרה עיקרית לרכישה: חברות המיצרות תרופות עם מומחיות בשיווק וחברות ביוטכנולוגיות מתחילות בעלות טכנולוגיה מתקדמת.

אפילו לחברות גדולות המבוססות היטב, בנייה של רשת שיווק וכוחות מכירה דורשת משאבי זמן גדולים והשקעה גדולה. במקרים רבים זול יותר להשתלט על חברה שיש לה רשת שיווק, ובכל המקרים זה אף מהיר יותר, אולם ההזדמנויות לכך הן נדירות.

מחיר החברות הביוטכנולוגיות הוא בדרך כלל גבוה. החברות תסכמנה למכירת הבעלות עליהן, רק עם הקונים החיצוניים יספקו הון משמעותי, או כאשר החברה חלשה. מתן האופציה לרכישות של חברות מתחילות לעיתים נדירות על ידי המיסדים, או על ידי המדענים העובדים בחברות אלה. אף על פי שחברות גדולות יכולות פעמים

רבות להפעיל לחצים על חברות מתחילות, למרות ההתנגדויות הקיימות ולהצליח, ההשתלטות בדרך כלל מלווה בעזיבת מדעני המפתח של החברה. מאחר ותחום שיתוף הפעולה התחרותי ביותר של החברות המתחילות הוא כוח האדם הטכני, המתסור של המדענים המיומנים ביותר, כתוצאה מהרכישה, מעלה ספק בכדאיות ההשקעה.

שיתופי פעולה בישראל

בסקר החברות שביצענו בישראל, דיווחו חלק ניכר מהן על שיתופי פעולה שהם מקיימים עם חברות מחו"ל, בדרך כלל למטרות של שיווק אך גם למטרות של מו"פ וייצור. חברה מסוימת דיווחה על מתן זכיון לחברות בחו"ל לייצור מוצרים של החברה בשמה, חברה אחרת דיווחה על כוונה להעניק זכיון מלא לחברות בחו"ל להפצת מוצריה. שתי חברות דיווחו על שיתוף פעולה עם חברות בארה"ב לשם ביצוע פרויקטים מחקריים. שתי חברות נרכשו על ידי חברות אמריקאיות באמצעות החלפת מניות שליטה, והפכו לחברות בת שלהן. בתמורה זכו חברות אלה לחון סיכון זמין המאפשר להם להמשיך לתפקד ולפעול בתחום פיתוח מוצרים וייצורם בצורה עצמאית למדי, כשחברות האם עוסקות בשיווק המוצרים. דיווחים אלה מצביעים על קשת רחבה למדי של סוגי שיתופי פעולה הקיימים בין החברות הישראליות לחברות בחו"ל. לעומת זאת דווח רק על מעט שיתוף פעולה תוך ארצי אם בכלל, הקיים בין החברות הישראליות.

בראיונות שערכנו היו שהעלו את הנושא וטענו כי יש מקום לאחד את החברות הישראליות הקטנות למאמצי שיווק מאוחדים. העמדה שהוצגה גרסה שסיכוייה של חברה קטנה לשרוד לאורך זמן בשוק הדיאגנוסטיקה קטנים בגלל התחרותיות הגדולה במיוחד עם חברות ענק מארה"ב. היתרון לאיחוד מאמצי שיווק נובע בעיקר מן העובדה שמרבית החברות הישראליות אינן תחרותיות זו לזו. בדרך כלל כל אחת התמקדה בפיתוח מוצרי אבחון בתחום הייחודי לה ומכאן ההגיון שבשיתוף הפעולה לשיווק משותף. על ידי איחוד המאמצים לשיווק ניתן יהיה ליצור יתרון לגודל שיפצה את החברות, יקטין את העלויות הנפרדות ויגביר את יכולת החדירה לשווקים בחו"ל. אחרים הביעו התנגדות נחרצת לרעיונות כלשהם של איחוד, בטענה שיש מקום לשמור על היחודיות והבילעדיות של אחת מהחברות.

הנסיגה הבינלאומי אשר הוצג דלעיל, מצביע על החשיבות של איחוד מאמצים בתחום הנבדק המאופיין בסיכון גבוה מחד, ותחרות אינטנסיבית מאידך. איחוד כוחות עשוי להוביל להקטנת החסרונות של החברות הישראליות הקטנות, במאמצי השיווק שלהן, ללא צורך בתלות בחברות חיצוניות על ידי מתן זכינות. לתעשייה הישראלית בתחום זה יש מה ללמוד מהאסטרטגיה בה נוקטות החברות היפניות, לאור ההצלחה המרשימה שלהן במיוחד

ברכישה והשתלטות על שווקים חיצוניים. מטרתו העיקרית של המחקר לא התמקדה בבחינת והערכת דרכי שיתוף הפעולה ואסטרטגיית השיווק של החברות. יחד עם זאת, בבדיקה ראשונית של הנושא בסקר שביצענו, נראה לנו כי יש מקום לבדיקה מעמיקה של נושא חשוב זה, תוך מתן שיקול דעת ליתרונות שניתן להשיג בשיתוף פעולה בין החברות הקטנות, בכל הקשור במאמצי השיווק שלהן הנתקלים בקשיים של מחסור בחון זמין.

מדיניות הפיתוח והטכנולוגיה של החברות לדיאגנוסטיקה בישראל

בסקר המפעלים שביצענו ביקשנו ללמוד על המדיניות הטכנולוגית של החברות מתוך זיהוי המכשולים המונעים הרחבת הייצור; המכירות והיצוא; קשיים טכנולוגיים; זיהוי יתרונותיה של התעשייה המקומית בפיתוח תחום זה; מדיניות ממסדית וכו'.

באשר למיכשולים טכנולוגיים בדרך להמשך פיתוח והתרחבות, מרבית המפעלים דיווחו כי לא קיימים מכשולים שלא ניתן להתגבר עליהם. לעומת זאת, את עיקר הקשיים של התעשייה הישראלית בתחום הדיאגנוסטיקה הם תולים בנושא השיווק. השוק למוצרי דיאגנוסטיקה קטן בהשוואה לזה של תרופות והתחרות גדולה. לפיכך, בעית החדירה לשווקים ובמיוחד התמודדות עם שיטות אבחון זולות יותר היא בעייה אמיתית. פיגור בשיווק גורר עימו התיישנות המוצרים וכל המו"פ שהושקע יורד לטמיון. אחת הסיבות העיקריות לקשיים בשיווק היא הריחוק מהשווקים. גודלו של השוק המקומי כאמור קטן ומרבית החברות נאלצות להתבסס על שוקי חו"ל. ריחוקה של ישראל משווקים אלה מהווה מכשול בהרחבת הפיתוח, היצור והשיווק של חלק ניכר מהחברות שסקרנו. מרביתן עובדות עם מפיצים ולא נמצאות בקשר ישיר עם הצרכן. הדיווחים המגיעים אל החברה מהשטח "מסוננים" על ידי המפיצים ואין היזון חוזר ישיר מהצרכן. עובדה זו מקשה על החדירה לשווקים. בהקשר זה נשמעו טענות כנגד הממסד שאינו מסייע כלל בנושא השיווק לעומת הסיוע הרחב שהתעשייה הכיוטכנולוגית זוכה בתחום המו"פ.

הריחוק יוצר בעייה גם מההיבט של ספקים כלומר, הצורך בהמתנה ממושכת לקבלתם של רכיבים טכנולוגיים. הניתוק מקשה על החשיפה לטכנולוגיות חדשות על בסיס אמיתי. המדענים בחו"ל העוסקים במו"פ תעשייתית בנושא זה, חשופים הרבה יותר לגילויים וחדושים בענף מעמיתיהם בישראל. בעייה טכנולוגית אחרת קשורה לטכנולוגייה של הייצור ונובעת מן העובדה שעדיין לא התפתחה בישראל מסורת תעשייתית בתחום הדיאגנוסטיקה שהוא תחום צעיר.

מכשול נוסף עיקרי להמשך התפתחותן של החברות הוא העדר הון סיכון להשקעות בהרחבת יצור, פיתוח ושיווק. המחסור בהון מקשה בעיקר על החברות המצויות בתחילת דרכן. מחסור בחברות הון סיכון בולט במיוחד בישראל, בה יש השקעה מועטה מידי מצד המשקיעים בענף זה. מעט משקיעים מוכנים להיכנס להשקעות בתחום הדיאגנוסטיקה ואלה שמוכנים, היקף השקעותיהם נמוך.

נושא נוסף המכביד על ההתפתחות הוא מדיניות המיסוי של הממסד. הושמעו טענות נגד המדיניות הקיימת שאינה מעודדת יזמים מקומיים להשקיע בחברות בארץ, כאשר המדיניות הקיימת איננה מעודדת גישה להון. הקלות במיסים ותמריצי הון הנהוגים במדינות מסוימות כמו: אנגליה, שוויץ ואירלנד, עולים ברמתם על אלו שמשקיעים יכולים להשיג בישראל. החוקים הקיימים מפלים לרעה את היזמים הישראליים בהשוואה ליזמים זרים בכל הקשור לגובה שיעורי המס שהם חייבים בהם. בארצות שונות כמו: אנליה ושוויץ, נהוג פטור ממיסים עירוניים באזורי תעשייה, המקל על ההוצאות של מפעלי התעשייה.

כל החברות שנכללו בסקר הצביעו על כך שלישראל יש יתרון בפיתוח מוצרים דיאגנוסטיים ממספר סיבות שנפרט להלן.

בישראל מצוייה קהיליה מדעית גדולה בתחום מדעי החיים התורמת לפיתוח תחום הדיאגנוסטיקה. רמת הידע הישראלי בתחום האימונולוגיה הוא מבין הטובים בעולם. יש בכך יתרון גדול בפיתוח שיטות איבחון המבוססות על אימונולוגיה. לישראל יתרון ברור הנובע מרמת הידע המקומית והחשיבה היוצרת, המאפינת את המדענים בארץ.

סיבה אחרת נובעת מהרמה הגבוהה של שיתוף הפעולה הקיים בזמן אמת בין החברות לרוב מוסדות המחקר בישראל, החל משלב טרום הפיתוח ועד לשלב הניסויים הקליניים. החברות דיווחו כי ניתן בקלות לקבל יעוץ לקידום המו"פ בנושאים אלה וקיים שיתוף הפעולה רב ופורה.

יתרון נוסף קשור ליכולת של קבלת ההחלטות מהירה המאפינת את החברות בישראל. תעשיית הדיאגנוסטיקה בארץ היא תעשייה צעירה, בעלת מוטיבציה גבוהה, ונמצאת עדין בשלבי למידה לטוב ולרע. כתוצאה מכך עדין לא סובלת תעשייה זו מסטגנציה. אפיון נוסף הוא כושר האילתור והיצירתיות, אי הליכה במסלול בטוח וידוע מראש. העובדה שמרבית החברות הן חברות קטנות, מקנה להן יכולת של קבלת החלטות מהירה, במיוחד בכל הקשור למעבר ממוצר למוצר. התעשייה הדיאגנוסטית בישראל מצטיינת ביכולת תגובה מהירה.

באשר לצורך בקביעת מדיניות תעשייתית על ידי הממסד, כל המרואיינים הצביעו על כך שיש לשמור על העיקרון של כלכלה חופשית ללא התערבות מאסיבית מצד הממסד. יחד עם זאת, רבים סבורים כי יש מקום לקבוע מדיניות שתגדיר כיווני מחקר מועדפים אשר יקבלו תמיכה ומימון. לדעתם חסר כיום קו מנחה אשר צריך שיקבע על ידי תעשיינים ולא על ידי אדמיניסטרטורים. יש מקום להגדרת אסטרטגיית תכנון בגדול אשר תתווה קווים מנחים, בד בבד עם האפשרות לחופש בחירה ושוק פתוח, מאחר וכל יצרן מסתכל מזווית הראיה שלו בלבד. מדיניות מנחה חשובה בעיקר בשלבים הראשונים בהם קיים צורך בממסד שיתן העדפה לחבורת הקטנות המצויות בתחילת דרכן. יש לעודד את האוניברסיטאות בארץ לגישה יותר ישומית. התאחדות התעשיינים צריכה ללכת לכיוון של שיתוף פעולה עם האוניברסיטאות.

המרואיינים קבלו שתמיכתו של המדען הראשי כיום מסתיימת בשלב המו"פ. אין כל תמיכה בשיווק ועם יש כזאת, היא מעטה בלבד בהשוואה לתמיכה במו"פ⁴. הדבר מביא ליצירת צוואר בקבוק כאשר ישנה השקעה מאסיבית במו"פ ולאחר פיתוח המוצר כאשר צריך להגיע אל השוק ולשווק את המוצר, התקציבים מצטמצמים לכ-10% מהנדרש. חסר הון שיסייע בפריצה לשווקים. אחד התעשיינים העריך כי השקעה ממשלתית בשוק הדיאגנוסטיקה בערך של 25 מליון דולר, היתה הופכת אותו למנוף כלכלי רב עוצמה. התעשייה הביוטכנולוגית היתה עולה על מסלול המראה מפני שזהו תחום בו קיים ידע רב בארץ וצריך רק הון על מנת לממש אותו.

הערכות התעשייה הדיאגנוסטית בנושא איחוד אירופה

בתאריך ה-31 לדצמבר 1992 יסתיים על פי המתוכנן תהליך השלמת האיחוד הכלכלי של הקהיליה הארופאית ויצירת שוק משותף אחיד של 12 מדינות. תהליך זה אשר החל עם חתימת חוזה רומא בשנת 1957, צבר תנופה רבה במהלך שנות ה-80, וכרגע נעשים מאמצים קדחתניים להשלים את האיחוד במועד שנקבע, סוף 1992. בראש המובילות במאמץ זה ניצבות גרמניה וצרפת כשבריטניה מצוייה בעמדת מיעוט.

משמעות האיחוד תבוא לא רק לכיטוי במישור הכלכלי, שהוא לב המאמץ, אלא גם במישור הפוליטי. ללא ספק צעדים אלה שנקטים והמסלול בו צועדות המדינות המתועשות באירופה לקראת איחוד כלכלי, הביאו לכך

⁴ לאחרונה הל שינוי בגישה לקראת עידוד ומתן תמיכה גם בשלב השיווק, שינויים שלא היו קיימים בתקופת חסר, ואף מוקדם עדין לקבוע את השמעתם על התעשייה.

שאירופה תפסה מחדש מקום בולט וחשוב על פני המפה העולמית, כגורם כלכלי ופוליטי שלא ניתן להתעלם ממנו.

לישראל קשרים כלכליים חשובים ביותר עם מדינות הקהילה הארופאית, והסכמים שחתמה עם הקהילה אמורים להוות מכשיר אשר ישמור על קשרי המסחר ולפתחם. יחד עם זאת, הם אינם מבטיחים העדפות, וישראל תאלץ לעמוד בתנאי תחרות קשים ההולכים ונוצרים באירופה.

במחקר אשר בחן סוגיה זו (חסון, 1989) הגיעה החוקרת למסקנה כי לשינויים אלה תהיה חשיבות ראשונה במעלה לגבי ישראל. מבחינה כלכלית, הקהילה הארופאית היא היבואן העיקרי כיום לישראל ומשמשת יעד לשליש מהיצוא הישראלי. קירבתה הגיאוגרפית אף מגבירה את חשיבותה. את מצבה של ישראל ביחס לשוק האירופאי המשותף ואיחוד אירופה המתקרב ובא מגדיר המחקר כדלקמן: "מצב זה אף יקשה על ישראל יצור קשרים כלכליים עם מדינות מפותחות שלא יהיה להן ענין בשיתוף פעולה עם מדינה שאמנם אינה נחשבת "מדינה מתפתחת" אך מחד גיסא אין היא כוח קניה אטרקטיבי ואף אין לה כל מוצר יחודי להציע, ומאידך גיסא, קשרים עימה עלולים לפגוע באינטרסים הכלכליים, המשמעותיים ביותר, של מדינות אירופה בעולם הערבי."⁵

במחקר דווח כי ההסכמים שנחתמו בין הקהילה האירופאית לישראל, חורגים ממסגרת היחסים עם מדינות מתפתחות, שכן ישראל לא נחשבת לכזו, ולפיכך קיימת הדרשה להדדיות. כמו כן, סכומי החלואות המוקצים לישראל קטנים יותר וניתנים בתנאים קשים יותר. מבחינה כלכלית מגיעה החוקרת למסקנה שאם יתממשו היתרונות ביצירת השוק המשותף, הרי שהתחרות תגדל, המחירים ירדו וישראל תעמוד בפני מצב בו תצטרך להתחרות במצב פתיחה קשה יותר משל חברות השוק המשותף (חסון, 1989).

לאור חשיבות הנושא, ביקשנו לברר את עמדותיהן של החברות העוסקות בתחום הדיאגנוסטיקה בישראל לסוגייה זו, ודרך הערכתן לקראת מועד איחוד אירופה. להלן נציג את הממצאים.

מרבית החברות שסקרנו דיווחו כי אכן הן נערכות לקראת מועד זה. חלקם של המרואיינים העריכו כי האיחוד בסופו של דבר לא יצא אל הפועל משום שהבדלנות תיגבר. לדעתם לא תיתכן פתיחת שוק כללית באירופה מבחינה מסורתית. תהיה הכרזה אך לא יוגדרו גבולות פוליטיים, אלא גבולות של יכולת שיווק בלבד. גם אלו המטילים ספק, לא יושבים מנגד אלא נוקטים צעדים שונים על מנת להיות מוכנים, אם וכאשר האיחוד יצא לפועל.

5 נעמי חסון, הקהילה הכלכלית האירופאית 1992, עמ' 4.

להערכתם של מנהלים אותם ריאיינו בסקר, האיחוד יביא לאישורם של תקנות המחמירות עם חברות שאינן משתייכות לקהיליה הארופאית. לאור זאת גוברת כדאיות רישום חברות מדף, באמצעותן ניתן יהיה להקים חברות בת אירופאיות שתפעלנה באירופה ללא מגבלה. שתי חברות ישראליות מסרו כי כבר הקימו חברות בת באירופה שתעסוקנה בשיווק, ושלוש חברות נוספות דיווחו על כוונתן להקים בקרוב חברות בת באירופה. באמצעות חברות הבת מתכוונות חברות האם בישראל להתגבר על מיכשולים שיצור האיחוד המיועד. שתי חברות אחרות דיווחו על צעדים שנקטו לקראת חתימת הסכמים לשיתוף פעולה עם חברות אירופאיות.

לדעתם של מנהלי החברות הישראליות, הבעייה העיקרית שתיגרם לחברות הישראליות כתוצאה מאיחוד אירופה, קשורה בנושא התקינה והרישוי שאינם מוסדרים עדין בארץ, ולא יאפשרו לשווק מוצרים אחרי מועד איחוד השוק. כיום התרי השוק מתקבלים, לדוגמה בגרמניה, על סמך המלצות של משרד הבריאות הישראלי. אולם, המשרד אינו גוף מוכר לענין זה וקבלת המלצותיו הוא נושא לשיקול דעת בלבד. לאחר איחוד אירופה לא תוכל כל מדינה להפעיל את שיקול דעתה היא. מכון התקנים חייב להערך לקראת זאת ולהגיע לרמה בה נתוני בדיקתו והמלצותיו יהיו מקובלים על השוק המשותף. ללא ספק תקנות השוק המשותף יהיו לכיוון של החמרה ולא של הקלה. יחד עם זאת, מאחת החברות נמסר כי המדיניות האירופאית בשלב זה איננה מתכוונת לחסום את השוק בפני מוצרים אלה אלא להיפך, להביא לצירוף ישראל לשוק המשותף בתחום מוצרי הבריאות בלבד. לפיכך תחום הדיאגנוסטיקה יהנה מיתרון על פני תחומים שאינם רפואיים, בקשר הישיר והפתוח עם חברות השוק המשותף.

תיאור הטכניקות הדיאגנוסטיות

בפרק זה נציג את העקרונות עליהם מבוססות הטכניקות השונות לאבחון מחלות. הערכת הרמה הטכנולוגית בתחום בדיקתנו נעשתה לגבי מוצרים דיאגנוסטיים המבוססים על שתי טכניקות ידועות:

א. שימוש בנוגדנים חד-שבטיים למטרות אבחון

ב. ישום בחיני דנא (DNA Probe) למטרות של אבחון

הטכניקה הראשונה היא הותיקה יותר ומבוססת על אבחון החיסון (Immune Diagnostic). הטכניקה השנייה החדשנית יותר והמצוייה בשלבי פיתוח, היא הטכניקה המבוססת על יכולת התעתיק של הצופן הגנטי המצוי בכל גרעין של תא חי. להלן נציג את המשמעויות של טכניקות אלה.

השימוש בנוגדנים חד-שבטיים למטרות אבחון

טכניקת השימוש בנוגדנים

הנוגדנים הם חלק מהמערכת החיסונית העצמית. השימוש בנוגדנים למטרות של אבחון, מתבסס על תכונותיה של מערכת החיסון הפנימית של הגוף. מערכת זו אחראית על הגנת הגוף מפני פולשים זרים לתוכו והשמדתם.

הנוגדנים נוצרים על ידי תאי דם לבנים המכונים תאי "B" (לימפוציטים B) של מערכת החיסון. תאי B מסוגלים לזהות במהירות כל טפיל או חידק זר החודר לגוף על סמך תכנית המולקולות שעל שטח פניו של התא הזר, ולעורר את המערכת החיסונית כנגד הפולש. כל חומר זר המעורר זיהוי שכזה מכונה אנטיגן. לתאי ה-B, קולטנים (רצפטורים) הנישאים על שטח פניהם באמצעותם הם מבחינים בתאים פולשים-אנטיגנים. כל תא B בודד, מסוגל לזהות אנטיגן מסוים בלבד באמצעות הקולטן שלו המותאם לאנטיגן המסוים בלבד. כאשר תא B נתקל באנטיגן התואם לו הוא מתחיל בתהליך של התחלקות וריבוי מהיר ביותר תוך יצירת שבט של תאי B זחים. כחלק מהמאבק כנגד פלישת האנטיגן מייצרים תאי B חללו נוגדנים בכמות גדולה מאוד שהם בעלי תכונה של התקשרות לאנטיגנים הפולשים. כל תא B מסוג מסויים מייצר נוגדנים מסוג מסוים אחד בלבד,

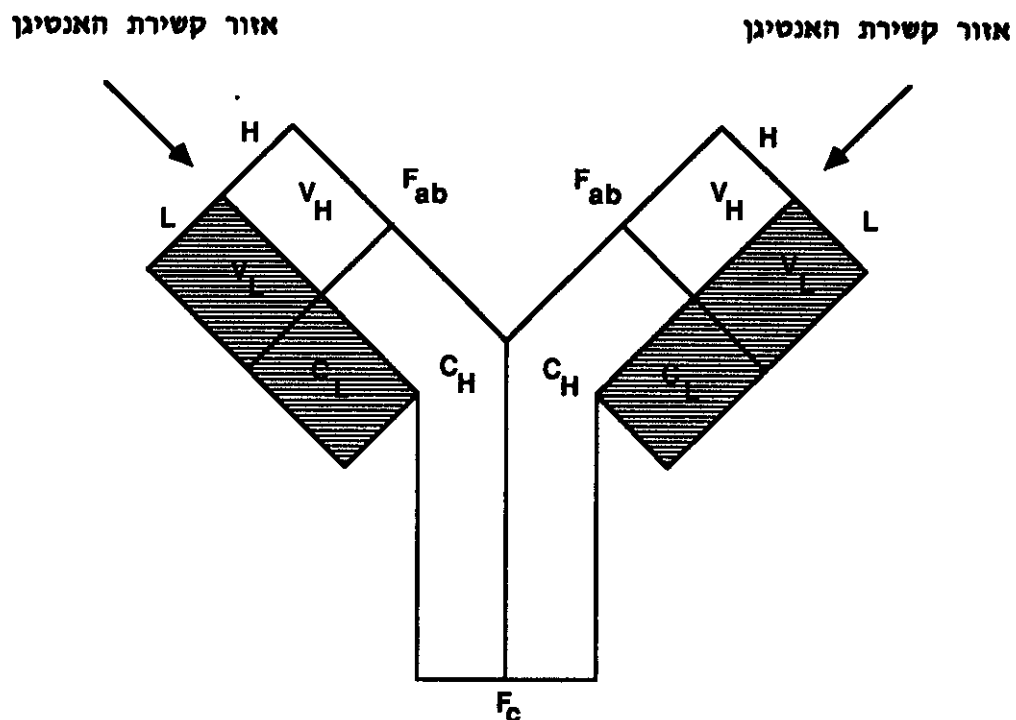
התואמים למידותיו של אנטיגן מסויים אותו מזהה התא. הנוגדנים המכונים גם אימונוגלובלינים (Immunoglobulin), הם מולקולות חלבון בדמות האות הלועזית Y הסובבות בזרם הדם ובמערכת הלימפה. כאשר הנוגדן נתקל באנטיגן התואם, הוא מתקשר אליו באמצעות זרועותיו. התקשרותם של הנוגדנים מונעת מן הנייפים להיצמד אל תאי הגוף ולחדור אליהם, מאיטה את פעולתם ומצמידה אותם לגושים, ובכך מסמנת אותם כמטרה להשמדה על ידי תת קבוצה של תאי דם לבנים מסוג T המשמשים כתאים קוטלים. השימוש בנוגדנים לאבחון החיסון מתאפשר אם כן כתוצאה מהעובדה שהידבקות הגוף בחידקים או נגיפים של מחלה מסויימת, מביא את המערכת החיסונית ליצירת רמה גבוהה של נוגדנים ספציפים התואמים לאנטיגנים גורמי המחלה. זיהוי נוגדנים אלו ישמש אם כן אינדיקציה לקיומה של המחלה. באופן דומה מזחים הנוגדנים גם גידולים ממאירים המסומנים על ידי המערכת החיסונית של הגוף כאנטיגן זר.

ניתן לסווג את הנוגדנים של האדם לסוגים שונים של אימונוגלובלינים. מרבית נוגדני נסיוב הדם (80%) משתיכים לאימונוגלובלינים מקבוצת ה-IgG. המבנה של גלובלינים אלה מתואר באיור 1 שמראה כי הם בנויים משתי שרשראות פוליפפטידים זהות וקלות (L) ומשתי שרשראות פוליפפטידים זהות וכבדות (H). שני האזורים הוהים מכילים כל אחד נקודת התקשרות ספציפית של אנטיגן, אזורים אלה מסומנים Fab. האזור השלישי של הנוגדן הוא אזור הפעולה (Effector Region) המסומן Fc. שתי שרשראות ה-L, או ה-H מורכבות אף הן כל אחת מאזור אחד קבוע (C_H, C_L) ומאזור משתנה (V_H, V_L). שני האזורים המשתנים (V_H, V_L) מהווים ביחד את נקודת הקשירה של האנטיגן. הנוגדנים מצטיינים בתכונות של ברירות גבוהה (Selectivity) וספציפיות (Specificity).

עד התקופה האחרונה הפקת נוגדנים נעשתה מנסיובים של חיות מעבדה שלהן הוזרקו אנטיגנים מתאימים. נסיובים אלה הכילו נוגדנים מסוגים שונים שלמרות שהם יכולים להיות מופנים כנגד אנטיגן מסוים, הם נבדלים בתכונותיהם וקרויים על כן נוגדנים פוליקלונליים או רב-שבטיים. פריצת דרך טכנולוגית משמעותית ביותר בתחום הדיאגנוסטיקה נעשתה על ידי החוקרים מילשטיין וקולר, שפיתחו שיטה באמצעותה ניתן לייצר נוגדנים חד-שבטיים (Monoclonal). נוגדנים אלה ספציפים באופן מובהק ומכירים רק מבנה כימי אחד, ועל כן הם משמשים באבחון מחלות וסימון של תאים סרטניים. השיטה מבוססת על איחוי תאי B המייצרים נוגדנים עם תאי MYELOMA שהם תאים סרטניים (Kohler and Milstein, 1975). יצור הנוגדנים נעשה על ידי הזרקה האנטיגן המסויים לחיית המעבדה המפתחת באמצעות המערכת החיסונית שלה יצור של נוגדנים הנאבקים באנטיגן המוזרק. בהמשך ממצים את תאי ה-B יוצרי הנוגדנים ומאחים אותם עם תאים סרטניים להם תכונת ה"אל מוות", כלומר הם מתחלקים ללא הרף. התא המאוחד החדש המכונה היברידומה, נושא בתוכו את תכונותיהם של שני התאים המקוריים: תכונת יצור הנוגדנים הקיימים בתאי הלימפה, ואת תכונת האל מוות של

התאים הסרטניים. את התאים החדשים שנוצרו ניתן לגדל במעבדה והם מתרבים בקצב מהיר ביותר תוך כדי יצור ללא הרף של הנוגדנים. באופן זה מושגות כמויות גדולות מאוד של נוגדנים חד שבטיים הספציפיים באופן מובהק לאנטיגן המסויים. על תגלית זו הוענק לחוקרים Kohler ו- Milstein פרס נובל ב-1984.

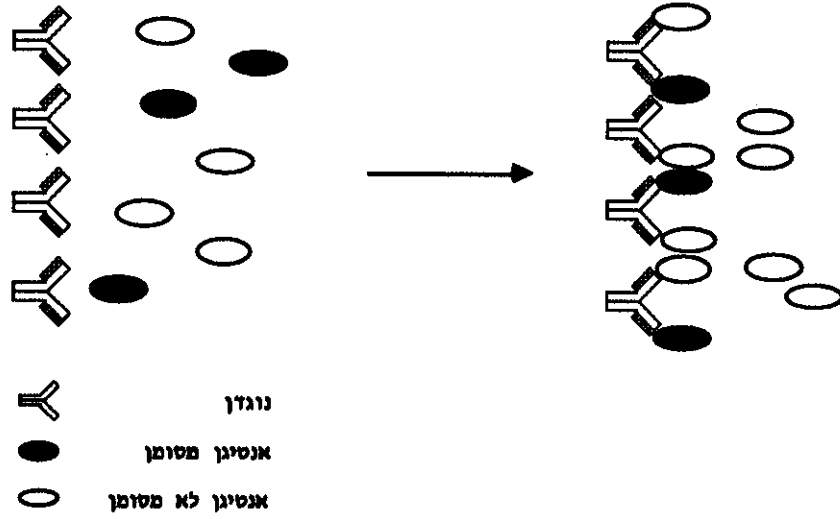
איור מס' 1: מבנה נוגדן מקבוצת ה-IgG



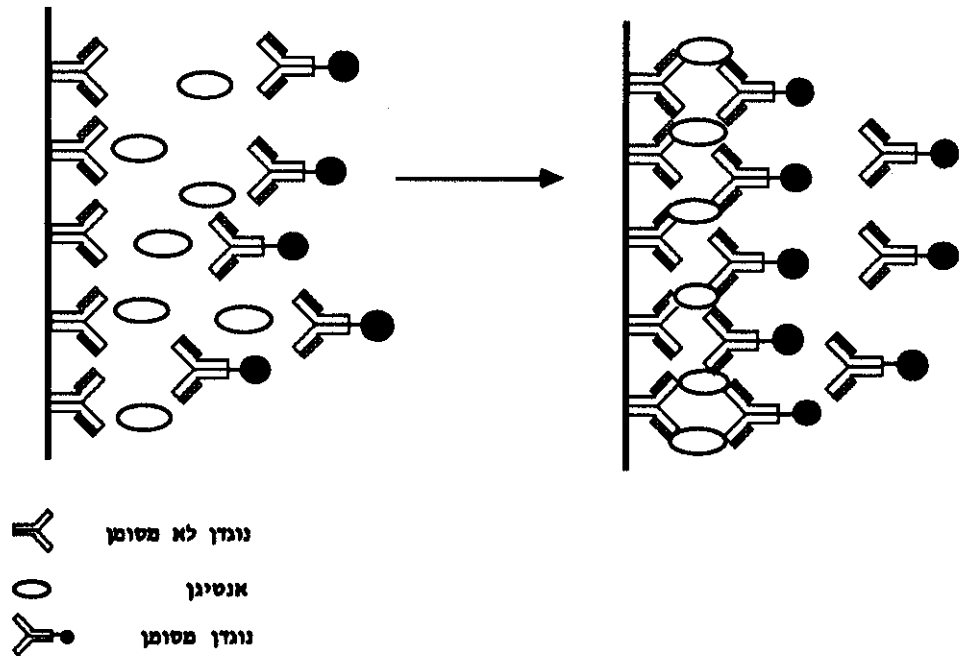
תכונות הקשירה היחודיות של הנוגדנים, מהווים את הבסיס לקביעת רמת החיסון. זיהוי רמת הנוגדנים נעשת באמצעות סימון הנוגדנים או האנטיגנים התואמים שלהם ובדיקת הכמות הנקשרת. לצורך זה פותחו מספר רב של מבדקים לקביעת קביעת חיסון שניתן לסווגם על פי קריטריונים שונים. אחת הדרכים לסיווג היא חלוקתם למבדקים מתחרים ולבלתי מתחרים כמוצג באיור 2.

איור מסי 2: מבדק מתחרה ובלתי מתחרה

מבדק מתחרה



מבדק בלתי מתחרה



במבדק המתחרה, מתחרה האנטיגן הבלתי מסומן שיש למדוד אותו, עם אנטיגן מסומן על מספר מוגבל של נקודות קשירת נוגדנים. הכמות נמדדת באנטיגן המקושר והמסומן. ככל שריכוז האנטיגן הלא מסומן גדול יותר, כך אות המדידה קטן יותר. במבדק הבלתי מתחרה נקשר האנטיגן שיש למדוד אותו לעודף של נוגדן בלתי מסומן העשוי להיות קשור למטריצה. בצעד שני מוסיפים נוגדן מסומן. המדידה מתבצעת לגבי המכלול של נוגדן בלתי מסומן, אנטיגן ונוגדן מסומן. אות המדידה הוא יחסי לכמות האנטיגנים שיש לנתח. למבדק הבלתי מתחרה יתרון על פני המבדק המתחרה בגלל רגישותו הגבוהה יותר (Ekins, 1989), במיוחד כאשר נעשה שימוש בטכניקה הידועה כ"טכניקת הסנדויץ'". בשיטה זו בה עובדים עם עודף של נוגדנים, נדרשת כמות גדולה יחסית של נוגדנים זהים, לפיכך יש לפיתוח הטכניקה ליצירת נוגדנים חד שבטיים חשיבות רבה.

קריטריון נוסף המשמש בסיווג המבדקים הוא אמצעי סימון הנוגדנים או האנטיגנים. ניתן להבדיל בין מבדקים בהם משתמשים בסימון רדיו-אקטיבי, למבדקים בהם הסימון מתקבל מראקציות צבע של אנזימים, למבדקים בהם הסימון מבוסס על אמצעי של נגיחת אור (Fluorescence) ומבדקים המבוססים על אמצעים של הקרנת אור (Luminescence).

בשנים האחרונות, הצליחו החוקרים להביא לשינוי נוגדנים באמצעות טכניקות של הנדסה גנטית (Riechmann 1988, Newmark 1988, Klausner 1987, ואחרים), על ידי יצירת נוגדנים B פונקציונאליים שהם נוגדנים המכילים שני אזורי קשירה משתנים שונים על פני אותה המולקולה. בצורה זו אפשר ליצור נוגדנים המזהים בנקודת קשירה אחת תאים סרטניים ונקודת קשירה שנייה תאים לבנים מסוג T שתפקידם להשמיד גופים זרים ולכוונום כנגד התאים הסרטניים שזוהו. לטכניקה זו יכולה להיות משמעות רבה בפיתוח טכניקות למילחמה בגידולים ממאירים.

לנוגדנים המורכבים, תפקיד ביצור מה שמכונה נוגדנים "מאונשים". כלומר, היכולת להקנות תכונות הזחות לתכונות אנוש לשיעור גבוה של מולקולות הנוגדנים. על ידי כך ניתן יהיה למנוע את ראקצית תגובת החיסון הטבעית של הגוף כלפי נוגדנים שהופקו מחיות מעבדה. כמו כן ניתן לנצל בו זמנית את הריבוי של נקודות הקשירה האפשריות הידועות של נוגדני העכבר. בשיטה זו הצליחו המדענים לשנות את צורתו של נוגדן אנושי על ידי העתקת ששת האזורים בעלי השתנות העל (Hyper-Variable) של השרשראות הקלות והכבדות של נוגדן העכבר (Riechmann, 1988, ואחרים). הנוגדן החדש שהתקבל נבנה אמנם ממקור אנושי אך כלל גם את התכונות היחודיות של נוגדן העכבר. בעתיד צופים המדענים כי לנוגדנים המורכבים תהיה חשיבות רבה ביותר בשימוש הרפואי, לדוגמה באבחון גידולים ממאירים.

תחומי היישום של אבחון החיסון (Immune Diagnosis)

התחומים העיקריים של יישום אבחונים המבוססים על טכניקת הנוגדנים, קשורים לאבחון של מחלות זיהומיות, איבחונים הקשורים לבלוטת התריס, לחורמוני מין, כמסמנים של גידולים ממאירים, לסמים אלרגיים ולתורת הנסיובים של הדם.

בקבוצת המחלות הזיהומיות חשיבות רבה מתמקדת באיבחונים של ה-HIV (נגיף האידס) ו-HEPATITES B (דלקת כבד). בנוסף עליהם בתחום המחלות הזיהומיות ישנה חשיבות גם לקבוצות נוספות כמו: ה-TROCH שהם ראשי תיבות של TOXOPLASMOSE, RUBELLA, CYTOMEGALOVIRUS ולוירוס של HERPES SIMPLEX. קבוצת ה-STD כוללת אבחון של מחלות המועברות במגע מיני וקבוצת ה-ARC ל-AIDS RELATED COMPLEX. על פי הערכת המומחים אשר רואינו בסקר שבוצע על ידי הצוות הגרמני של המחקר, הימצאותן של קבוצות אבחון אלו בין המוצרים הדיאגנוסטיים, מעידה על קיומה של יכולת תחרותית של התעשייה הנבנת.

מיסחורו של תחום האיבחון שהוא רק אחד התחומים בביוטכנולוגיה המודרנית, כבר הגיע לממדים ניכרים. יצור ערכות לאבחון על בסיס קביעת החיסון כולל המיכשור הנדרש לכך, הפך בעולם כולו לענף התעשייתי הגדול ביותר המבוסס על הביאוטכנולוגיה המודרנית (Ekins, 1989). ערכו הפיננסי של ענף אבחון החיסון בשוק העולמי הגיע בשנת 1989 ל-5 מליארד דולר (Ekins, 1989). בהערכה גסה חלקה של ארה"ב מגיע לכ-40% מהשוק, ובדומה לכך אף חלקה של אירופה. יפן מהווה כ-10% מהשוק העולמי במוצרים אלה אם כי שיעורים אלה נתונים לתנודות גדולות יחסית. נתונים מדויקים יותר ניתן לקבל בתחום החלקי של פיקוח על בנקי הדם. בארה"ב מבוצעות כיום חמש בדיקות בתחום איבחון החיסון HTLV-1, HEPATITIS B, SYPHILIS, HIV-1 ו-HEPATITIS NON-A NON-B. אומדן כספי של עלות ביצוע בדיקות אלו מתוך בסכום שנתי של 300 מיליון דולר בשנה (Corcoran, 1989).

השימוש בבחוני זנא (DNA Probes) למטרות אבחון

טכניקת השימוש בבחוני DNA

כבר ב-1953 עיצבו Watson & Crick את הדגם החלווני הכפול של מולקולות ה-DNA. חומר ה-DNA (חומצה דאוקסיריבונוקלאית) נערך במקטעים מוגדרים (גנים), במערך הקובע את המרקם של כל תא בנפרד ואת תכונות התורשה שלו. ה-DNA בנוי משני גדילים שזורים בודדים הפונים בכיוונים מנוגדים. כל אחד מהגדילים הינו מולקולות שרשרת הבנויה מאבני בנייה נוקליאוטידים המחוברים קשר קוולנטי. גדילים אלו יוצרים מבנה של סולם מפותל שצלעותיו מורכבים מזרחות וסוכרים (Deoxyribose) לסרוגין, היוצרות את השלד המולקולרי. לטבעת הסוכרים של כל נוקלאוטיד קשורים זוגות משתלבים של ארבעה כימיקלים הקרויים בסיסים: Adenin, Guanine, Thymin ו-Cytosin. הבסיסים של שני הגדילים הבודדים מופנים אל מרכז החלזון ומעצבים גשרי מימן. עקב המבנה הכימי, ארבעת הבסיסים יכולים להערך רק בשני זיווגים: אדינין (A) תמיד נקשר לתימיין (T), וציטוזין (C) תמיד נקשר לגואנין (G). בצורה זו נוצר אלף בית בן ארבע אותיות המאפשר ל-DNA להכתיב את המבנים של תמהיל החלבונים וליישם את התורשה הגנטית. כלומר, מבנהו של הגדיל האחד קובע את המבנה של הגדיל השני, כך ששני הגדילים משלימים האחד את השני.

תכונת ההשלמה ההדדית מהווה את היסוד לקריאה ותעתיק (Transcription) של מידע זה ל-mRNA. ה-mRNA שחינו תעתיק של ה-DNA מהווה את הצעד הראשון במימוש המידע הגנטי, שבהמשך יוצר תרגום של הרצף הנוקלואטידי (סדרת הבסיסים המרכיבה את מולקולת ה-mRNA) לרצף פרוטאיני, כלומר לבנייתו של חלבון. תכונת ההשלמה מהווה גם את הבסיס לשכפול של המידע הגנטי (Replication). תהליך השיכפול הוא הצעד הראשון בשרשרת המבטיח שהתא המתחלק יעביר עותקים מדוייקים של המידע התורשתי לתאים החדשים הנוצרים מחלוקתו. השיכפול מתחיל בהפרדת מולקולת ה-DNA לשני גדילים. כל גדיל שהופרד מהווה תבנית משלימה לגדיל מלא חדש. כלומר, מול הגדיל המקורי בו מסודרים הבסיסים בסדר מסויים לדוגמה AGCC, יערכו בסיסים משלימים בסדר TCGG בלבד, והם יהוו את חלקו של הגדיל המשלים החדש. בסוף התהליך יוצר מול הגדיל המקורי עותק מושלם של משלימו המקורי, ועל ידי כך כל מולקולה ראשונית של ה-DNA תהפוך לשתי מולקולות זהות של DNA. בכך באים לידי ביטוי שני תפקידיו החשובים של ה-DNA: יצירת חלבונים והכפלת עצמו.

תכונת ההשלמה אשר תוארה לעיל, היא זו המהווה את היסוד לשימוש בגדילי DNA למטרות של איבחון. גדילי DNA בודדים מסוגלים להבחין בגדילי DNA, או RNA משלימים ולהתקשר עימם. הכלאה זו שנוצרת, היא

הראקציה העקרונית של אנליטיקת בחון ה-DNA. דרך השימוש מוצגת להלן:

א. מסמנים מקטע של DNA בעל רצף ידוע המהווה יצור של בחון.

ב. משתמשים בבחון זה על מנת לאתר את מקטע החומצה הגרעינית המשלימה (DNA, או RNA) בדגימה שאותה בודקים. כאשר חומר הדגימה מכיל DNA שלם המורכב מגדילים כפולים השזורים במבנה חלזוני, מפרקים אותו תחילה לגדילים בודדים (שלילת התכונות הטבעיות). כאשר הבחון המסומן מזהה מקטע של החומצה הגרעינית המשלימה אותו (מהגדילים המופרדים של נסיוב הדגימה הנבדקת), הוא נקשר אליו ומתקיימת הכלאה.

ג. מפרידים את ההכלאות שנוצרו בין בחונים מסומנים למקטעים משלימים של DNA, או RNA מהמקטעים שלא עברו הכלאה, ומגדירים את כמותם באמצעות הסימון בו השתמשו לסמן את גדילי הבחון (כגון: איזוטופים רדיואקטיביים, אנזימים, חומרי צבע נגיהי אור וכו').

טכניקות להפרדה של גדילי ה-DNA המצויות בשימוש רחב במעבדות מולקולר-ביאולוגיות מזה זמן רב הן טכניקת ה-Dot-Blot וטכניקת Southern (Southern, 1975). בתהליך ההפרדה מקשרים את חומר הדגימה לפני ההכלאה לממברנה (מטריצה). לאחר מכן תוך שימוש בטכניקת Southern מפרידים בעזרת אלקטרופורזה את מקטעי ה-DNA שיש לנתח אותם על פי גודלם. סימון הגדילים נעשה על ידי איזוטופים רדיואקטיביים (בדרך כלל ^{32}P). המומחים שרואינו במסגרת המחקר סבורים שמאחר ושיטת ה-Southern, או ה-Dot-Blot תובעות השקעה רבה של עבודה וזמן, יש מקום לפתח טכניקות מתקדמות יותר אשר יהפכו את השימוש באבחון בחוני ה-AND לאבחון שיגרתי. השימוש בשיטות סימון רדיואקטיבי גם הוא אינו מתאים לאבחון שיגרתי, על כן רצוי שהטכניקות החדשות ישתמשו באמצעי סימון לא רדיואקטיביים.

אחד המכשולים העיקריים בפיתוח של מערכות אבחון על בסיס של בחוני DNA קשור לצורך שביכולה המקטעים Amplification. לעיתים תכופות מקטעי ה-DNA, או ה-RNA הנבדקים קיימים בכמויות קטנות בלבד, כך שנדרשת טכניקה לשיכפול המקטעים על מנת להגיע לכמויות גדולות יותר אשר יגדילו את רגישות התהליך. שתיים מן הטכניקות לביצוע השיכפול שלדעת המומחים חשיבותן רבה, מתוארות להלן.

הטכניקה הראשונה אשר כבר מצוייה בשימוש מסחרי, פותחה על ידי חברת הגנים CETUS מקליפורניה המבוססת על תגובת השרשרת של ה-Polymerase Chain Reaction (PCR) (Saiki et al 1985). בטכניקה

זו הכוונה היא לשכפול המכוון למטרה מסויימת (Target Amplification) כלומר משכפלים את רצף המטרה שיש לנתחו. בטכניקת ה-PCR מתבצעים השלבים הבאים (Saiki et al 1985, Erlich et al 1988):

א. שלילת תכונות טבעיות - פירוק ה-DNA בדגימה הנבדקת לגדילים בודדים בטמפרטורות גבוהות (95 מעלות צ'').

ב. הוספת שני מקטעי תחל (Primer) ספציפיים (מקטעי DNA קצרים ברצף ידוע שעברו סינתזה כימית) אל שני הגדילים הבודדים המשלימים זה את זה. בצורה זו מתקיימת הכלאה כך שמקטע ה-DNA שיש לנתח אותו, נמצא בין שני התחלים.

ג. הוספת אנזים (DNA Polymerase) להתחלת הראקציה, המתחבר לתחלים הנוקליאוטידים וממשיך את הרצף של הגדילים הבודדים. בדרך זו מתבצעת סינתיזה של כל גדיל בודד עם גדיל בודד חדש ומשלים. בהרחבת הראקציה הזאת משתמשים כיום באנזים יציב (DNA Polymerase) המופק מחידק טרמופילי (Bakterium Thermus Aquaticus - TAQ Polymerase). טמפרטורת העבודה האופטימלית של האנזים היא 70 מעלות צ', אך גם בשלב שלילת תכונותיו הטבעיות בטמפי של 95 מעלות צ' הוא אינו נפגם.

בתום שלב ההרחבה חוזרים על המחזור כולו. כתוצאה מתהליך ההרחבה מתקבל שכפול מעריכי של הרצף המבוקש. תוך שעות ספורות מתאפשרת סינתיזה של יותר ממליון עותקים. חסרונה העיקרי של טכניקה זו קשורה ליעילותה הגבוהה, שכן בתוך זמן קצר משוכפלות גם שאריות מזעריות של מקטע DNA שעדיין מסוגלות להכלאה עם מקטעי תחל. לפיכך, יש לנהוג משנה זהירות ולהימנע מכל זיהום של כלי הראקציה, או של התמיסות.

הטכניקה השנייה הידועה היא ראקציית ה-Q-Beta-Replikase הנמצאת בשלבי פיתוח על ידי חברת-GENE TRAK בארה"ב. טכניקה זו בה נעשה שכפול "בחון" (Lizzardi et al 1988, Knight 1989) מוערכת על ידי המומחים כבעלת סיכויים גבוהים של הצלחה. שלבי הפעלתה הם כדלקמן:

א. מרכיבים מולקולת RNA המאחדת בתוכה שתי פונקציות. היא מכילה נקודת היכר לאנזים Q-Beta-Replikase וכמו כן מכילה רצף בחון אותו מכליאים בנקודת החיכור של ה-Q-Beta-Replikase. רצף הבחון מאפשר הבחנה במולקולות DNA משלימות בעלי גדיל יחיד שיש לנתחן.

ב. מולקולת ה-RNA הברי-פונקציונלי עוברת הכלאה עם ה-DNA שיש לנתחה.

ג. המכלולים המוכלאים מופרדים מחומר שלא עבר הכלאה.

ד. מוסיפים להכלאות את האנזים Q-Beta-Replikase. השכפול המבוצע על ידי האנזים הוא יעיל ביותר ומגיע לכ-1 מיליארד עותקים של בחון ה-RNA הברי-פונקציונלי תוך 30 דקות.

העקרונות של טכניקה חדישה זו פורסמו באוקטובר 1988 (Lizzardi et al 1988). בתחילת 1989 רכשה החברה האמריקנית Gene-Trak את התהליך בזכיון בלעדי. כיום עוסקת חברה זו בפיתוח היישום המסחרי של טכניקה חדישה זו.

תחומי היישום של אבחון בחוני DNA

התחומים העיקריים של יישום אבחונים המבוססים על בחוני DNA הם בעיקר בתחום המחלות הזיהומיות. בין הזיהומים הבקטריאליים תופסת קבוצת ה-STD (מחלות המועברות במגע מיני) מקום מרכזי. אבחונים אחרים של זיהומים נעשים בחקשר לזיהומים בקטריאליים של החניכיים, MYKOPLASMA ו-PLASMODIUM FALCIPARUM. כמו כן בפיתוח מבדקים לזיהומים טפיליים כגון LEGIONELLEN (מחולל הקדחת). בשתי קבוצות אלה ניתן להשתמש לשם האיבחון בשיכפול הטבעי של ה-RNA, הסוכר המחומש (RIBOSOME). לא ניתן לנהוג כך בזיהומים ויראליים שהוזכרו לעיל, בהם קיימת חשיבות רבה לטכניקות השיכפול במבחנה. הווירוסים החשובים לגביהם מתבצע פיתוח הם: HIV-1, HIV-2, HTLV-1, וירוס ה-HEPATITIS B, וירוס ה-HERPES SIMPLEX, וה-ROTAVIRUS וה-PAPILLOMAVIRUS.

שימוש בבחוני ה-DNA נעשה גם לשם איבחון גידולים ממאירים. מצד אחד נבדקים גידולים ממאירים חגנרמים על ידי גורמים ויראליים (כגון וירוס ה-PAPILLOMA, מצד שני מתאפשר איבחון של שינויי DNA להם מייחסים חשיבות כגורם מסרטן (לדוגמא שינויים במערכי הגנים של תאי B, או תאי T באיבחון של סרטן חדם). יש לציין שבגידולים ממאירים שאינם ויראליים, לא צופים המומחים הצלחות מדידות באבחון.

תחום רחב נוסף ליישום פוטנציאלי של אבחון, הוא תחום המחלות הגנטיות. יש לציין שרוב החברות מתייחסות בזהירות יחסית לנושא, תוך כדי ציפייה להתפתחות בדיוניים הציבוריים המתנהלים. יחד עם זאת, העובדה היא שכיום מוכרים למעלה מ-3,000 מחלות הנגרמות על ידי ליקויים גנטיים (Wald, 1989) בעוד שעד לפני 30 שנה ידעו על קיומן של 300 עד 400 מחלות גנטיות.

בתחום הערכת המשמעות הכלכלית של תחום אבחון בחוני DNA הדעות הלוקות בין המומחים מפני שהמסחור בתחום זה נמצא בצעדי הראשונים בלבד. ההערכה נעה בטווח שבין 100 ל-1,000 מילון דולר בשנה. מומחים רבים הביעו דעה, שמצד אחד יפותחו שטחי יישום חדשים (מחלות זיהומיות נוספות) ומצד שני יתפוס איבחון ה-DNA במקרים רבים את מקומו של איבחון החיסון. תחליף זה עשוי להתרחש עם היכנסן לשוק של ערכות לאבחון שיגרתי הראשונות. לסיכום ניתן להניח שהן הפיתוח של תחומים חדשים והן יכולת החלפת שיטות אבחון קביעת החיסון בטכניקה של אבחון על ידי בחוני DNA יביאו לכך שאיבחון ה-DNA יזכה בעתיד לחשיבות רבה. המומחים מעריכים כי במידה רבה תלויה החלפת שיטות קביעת החיסון בעלות הכספית בפועל של השיטה החדשנית שעדין לא ברורה לפי שעה (Reis, Hohmeyer, Grupp, 1989).

הערכה השוואתית של הרמה הטכנולוגית בטכניקת אבחון החיסון

הגדרת תחומי הבדיקה והתכונות הטכנולוגיות להשוואה

המוצרים הדיאגנוסטיים

השימוש בערכות לאיבחון החיסון הפך להיות מרכיב קבוע של האבחון הרפואי, שהשימוש בו בנוגדנים חד שבטיים הולך וגובר. לפיכך, ניתן למצוא כיום מוצרים רבים בשוק אשר מיפריטיהם הטכנים ניתנים להשוואה. יחד עם זאת, המידע הנמסר על ידי היצרנים בדרך כלל אינו מספק ולא יכול לשמש בסיס להשוואה בגלל הבדלים רבים בתוכנו. גם המידע המפורט והספציפי אשר נשאל בסקרי השדה שבוצעו לא תמיד היה זמין. על כן לא ניתן היה לבצע השוואה טכנומטרית למכלול הערכות המיוצרות על ידי החברות שנסקרו. מגבלה נוספת קשורה לעובדה שלשם ביצוע ההשוואה, חייב להיות פיתוח של ערכות דומות ביותר ממדינה אחת מבין המדינות הנבדקות, כדי שמיפריטיהם הטכנים ישמשו בסיס להשוואת הרמה הטכנולוגית של אותן מדינות.

בסקר שנעשה על ידי חוקרי מכון פרנהופר שבגרמניה ב-1989 ואשר כלל ממצאים משלוש מדינות: גרמניה, ארה"ב ויפן, נסקרו כ-150 ערכות אבחון שונות. משום המגבלות שצויינו לעיל, ניתן היה להשתמש רק בחלק קטן מהם לצורכי השוואה שכללה רק 8 סוגי מבדקים. הרחבת המחקר גם על ישראל נעשתה כאמור ב-1990 (ראה פירוט בסעיף הדין בשיטת העבודה בפרק 1 דלעיל). בישראל התקבלו נתונים אודות כ-50 ערכות המבוססות על אבחון החיסון. רק לגבי 8 ערכות היה ניתן למצוא נתונים מקבילים בסקר שבוצע במכון פרנהופר ברמה המאפשרת השוואה בין ארבעת המדינות שנסקרו. בנוסף לכך אותרו 4 ערכות נוספות בהן ניתן היה לערוך השוואה בין גרמניה לישראל בלבד, ואשר משום העדר נתונים מקבילים ממדינות נוספות, לא נערכה לגביהם השוואה על ידי חוקרי מכון פרנהופר.

את 12 הערכות אשר שימשו להשוואה ניתן לסווג לשתי קבוצות עיקריות:

א. קבוצת הערכות לאבחון נוגדנים הקשורים לפעילות הורמונלית של בלוטת התריס והורמוני מין.

ב. קבוצת ערכות לאבחון החיסון של מחלות זיהומיות.

המדדים לקביעת הרמה הטכנולוגית

התכונות הטכנולוגיות החשובות אשר היוו בסיס לבניית פרופיל משווה של המוצרים היו כדלקמן:

1. מידת הרגישות - Sensitivity
2. מידת הספציפיות - Specificity
3. מידת האבחנה הפנים מבדקית - Intra-Assay C.V
4. מידת הבחנה הבין מבדקית - Inter-Assay C.V
5. טווח המדידה - Measurement Range
6. משך זמן המבדק - Test Duration
7. מספר שלבי הביצוע - Handling.

רק במקרים מועטים ניתן היה לקבל מהייצרנים נתונים אודות פרמטרים חשובים אחרים כמו מידת הדיוק (Accuracy), או ברירות (Selectivity). תכונות נוספות של המוצר שיכולה להיות להן חשיבות רבה על יכולת שיווקו והצלחתו בשוק, קשורות כמובן לעלותו של המוצר וכמו כן למשך חיי המדף שלו. נתונים אלו מוצגו בסקר החברות שנערך בישראל לגבי מרבית הערכות המיוצרות על ידי החברות המקומיות. בשלב זה לא נמצאו נתונים מקבילים להם בסקר שנערך בארצות אחרות. לפיכך, בהשוואה בין המדינות המוצגת בדו"ח זה, לא ניתן היה לשקלל מרכיבים אלה בהערכת הפרופיל הטכנולוגי של המוצר והשפעתו על יכולת השיווק. יחד עם זאת מצאנו לנכון לציין פרמטרים אלה לגבי המוצרים של החברות הישראליות.

נתון נוסף בהשוואת הרמה הטכנולוגית קשור ליכולת השינוי של נוגדנים חד-שבטיים בשיטות של הנדסה גנטית (Carlsson et al, 1989, Newmark 1988, Klausner 1987) (ראה סקירה בפרק 3). מומחים רבים רואים בפיתוח זה של נוגדנים רקומביננטיים (RECOMBINANT) התפתחות חשובה בתחום הנוגדנים החד-שבטיים. ישום אפשרי קשור לייצור של נוגדנים "מואנשים" (HUMANIZED) כביכול. ביישום זה מועברת הספציפיות

של נוגדן עכברי אל נוגדן שהוא במידה רבה אנושי. מבנה היסוד האנושי של הנוגדן מפחית את ראקציה החיסון כאשר משתמשים בנוגדנים אלה בגוף החי. לרוב ניתן להשתמש בנוגדנים מואנשים למטרות ריפוי, אך דנים גם בשימוש אפשרי בגוף החי לשם איבחון גידולים ממאירים (IMAGING) מוצרים על בסיס נוגדנים רקומביננטים טרם נמצאו בשוק בעת ביצוע המחקר. על מנת לאפשר עריכת השוואה בין הפעילויות המתבצעות במדינות הנבדקות בתחום חשוב זה, נשאלו היצרנים שאלות המתיחסות למצב הפיתוח של נוגדנים רקומביננטים. בנושא זה הם התבקשו לציין את שלב הפיתוח בו הם מצויים על פני סולם בן 6 שלבים שהוגדר עבורם. שלבי הפיתוח היוו בסיס לערכי האינדיקטור הטכנומטרי. השלבים הם כדלקמן:

1. מחקר יסודות
2. פיתוח המערכת
3. הגשת בקשה לביצוע בדיקות קליניות
4. עריכת מבדקים קליניים
5. קבלת היתר שיווק
6. יציאה לשוק.

בנוסף לפיתוח של נוגדנים רקומביננטים, ציינו המומחים שורה של מגמות טכנולוגיות נוספות שמן הראוי לסוקרן כגון: השימוש ההולך וגובר באנטיגנים רקומביננטים, שימושים חדשים בשטח האיבחון (איבחון של גידולים ממאירים (RETROVIRUSES), פיקוח על מצב הבריאות הכללי, התראה על סיכונים, תקינות, החלפה מוגברת של נוגדנים רב-שבטיים בנוגדנים חד-שבטיים, פיתוח של טכניקות סימון שאינן רדיו-אקטיביות, ואוטומציה. החברות היצרניות נשאלו על הפעילות שלהם בתחומים אלה. במידע שנתקבל לא היה די כדי להמיר כמותית את התוצאות לערכים טכנומטריים, אם כי ניתן בהחלט לקבוע קדימות מגמתית של הארצות השונות בתחומים הייחודיים.

הערכה השוואתית של הרמה הטכנולוגית של ערכות לאבחון מחלות הקשורות בפעילות חורמונלית

בתחום זה נסקרו המוצרים הקשורים לאבחנות של בלוטת התריס והורמון המין. הקבוצה כללה 6 ערכות אבחון לגביהן נעשתה ההשוואה בשיטת הטכנומטריקה:

T3 - TRIJODTHYRONIN
T4 - THYROXIN
FT3 - חופשי - TRIJODTHYRONIN
FT4 - חופשי - THYROXIN
TSH - STIMULATING THYREOIDEA
PROLACTIN

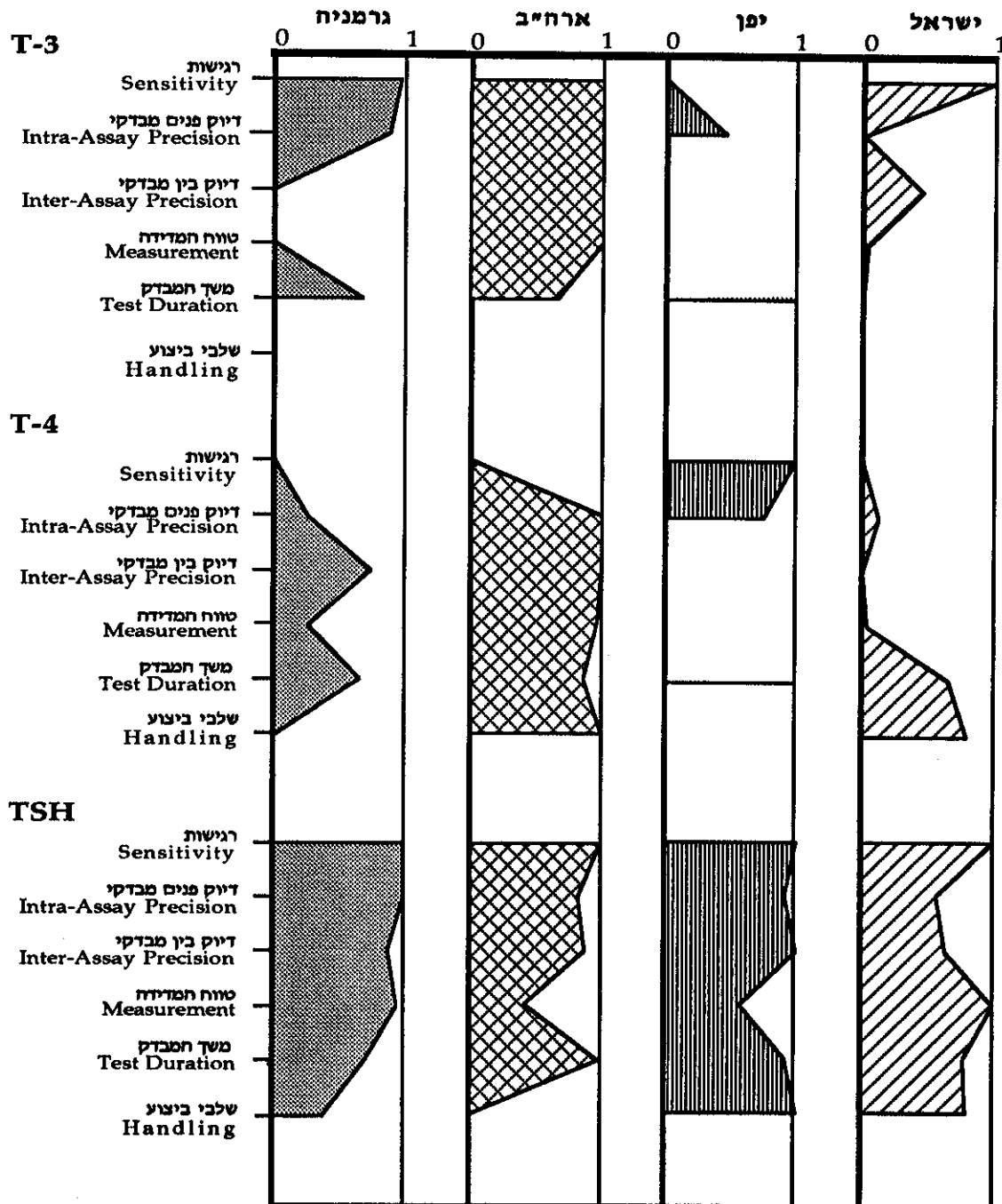
האינדיקטורים הטכנומטרים לאפיון הרמה הטכנולוגית של מבדקים אלה, נבנו על בסיס המידע שהתקבל אודות התכונות הבאות: מידת הרגישות שנמדדה ביחידות של כמות החומר הדרושה לקביעת סף ההוכחה לאבחון חיובי Dediction Limit; מידת הדיוק הפנים מבדקי והבין מבדקי הנמדדים כאחוז מקדם השונות; טווח המדידה הנמדד אף הוא ביחידות של כמות החומר; משך זמן המבדק הנמדד בדקות ומספר השלבים הנדרשים לביצוע המבדק.

מיפוי פרופיל המוצר המתקבל מחישוב האינדיקטורים הטכנומטריים לתכונות הספציפיות בכל אחת מהערכות הנבדקות, מוצג באיורים 1 ו-2. איורים 3 ו-4 מציגים את האינדיקטור הכולל המחושב לכל אחת משש הערכות הנבדקות. החישוב נעשה על ידי חישוב הממוצע הטכנומטרי של כלל התכונות הנבדקות שמישקלן לצורך זה זהה. בשלושת המבדקים הראשוניים (T3, T4 ו-TSH) היו בידנו נתונים מארבע המדינות אם כי בשני מבדקים המידע מיפן היה חלקי בלבד. בשלושת המבדקים האחרים (FT3, FT ו-PROLACTIN), לא נמצאו בידנו נתונים מיפן וההשוואה היא בין שלושת המדינות האחרות בלבד.

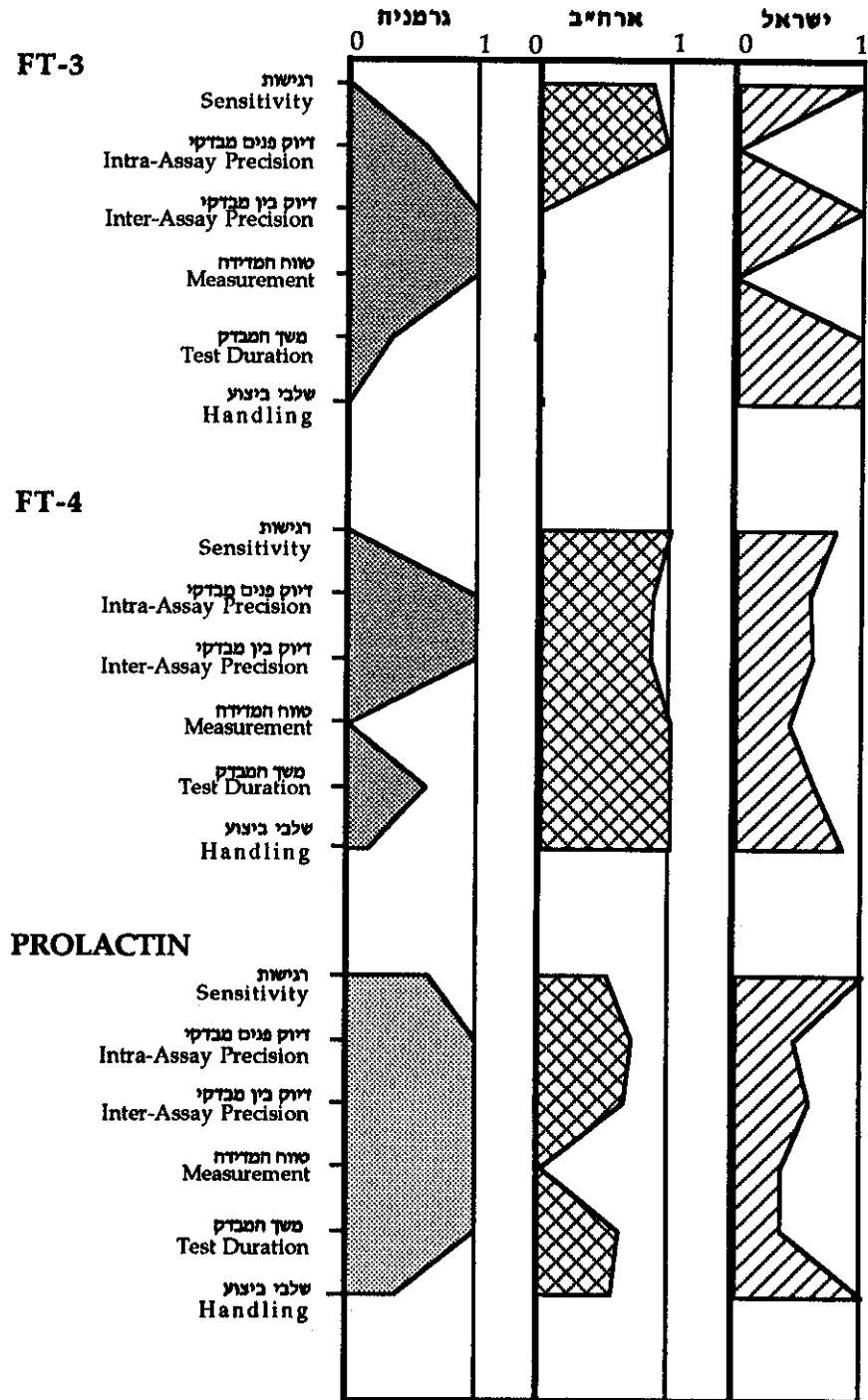
מיפוי פרופיל המוצרים המוצגים באיורים דלעיל מצביע על המצאים הבאים:

במבדק T-3 מקדימה הרמה הטכנולוגית שהושגה בארה"ב את יתר המדינות. למעט משך המבדק, בכל שאר התכונות הרמה הטכנולוגית בארה"ב עולה על זו שהושגה במדינות האחרות. התוצאות המתקבלות מארה"ב ובמידה רבה מגרמניה, ביחס לרגישות המבדק דיוק (פנימי - Intza), מצביעות על שימוש בנוגדנים באיכות טובה. לעומת זאת התוצאות מגרמניה וישראל (מיפן לא נמסר על מידע) בכל הקשור לטווח המדידה ומשך המבדק אינן טובות והממצא מלמד על כך שפיתוח מערכות המבדקים אינו אופטימלי. מיפן כאמור לא קיימים נתונים מלאים, אך ניתן לציין כי לגבי משך זמן המבדק הושג בה ערך שיא. האינדיקטור הכולל לגבי ישראל הוא בממד של מידת הרגישות שבו הושג ערך שיא הוזה לזה של ארה"ב. האינדיקטור הכולל (איור 3) מצביע על כן על יתרון טכנולוגי בולט של ארה"ב ביחס ליתר מתחרותיה במבדק זה.

איור מסי 1: פרופיל טכנומטרי חשוואתי של מבדקים נבחרים לאבחון מחלות הקשורות בחורמון בלוטת התריס: T3, T4 ו-TSH



איור מס' 2. פרופיל טכנומטרי השוואתי של מבדקים נבחרים לאבחון מחלות חקשורות
 בחורמון בלוטת התריס, FT4, FT3 ו-חורמון המין PROLACTIN



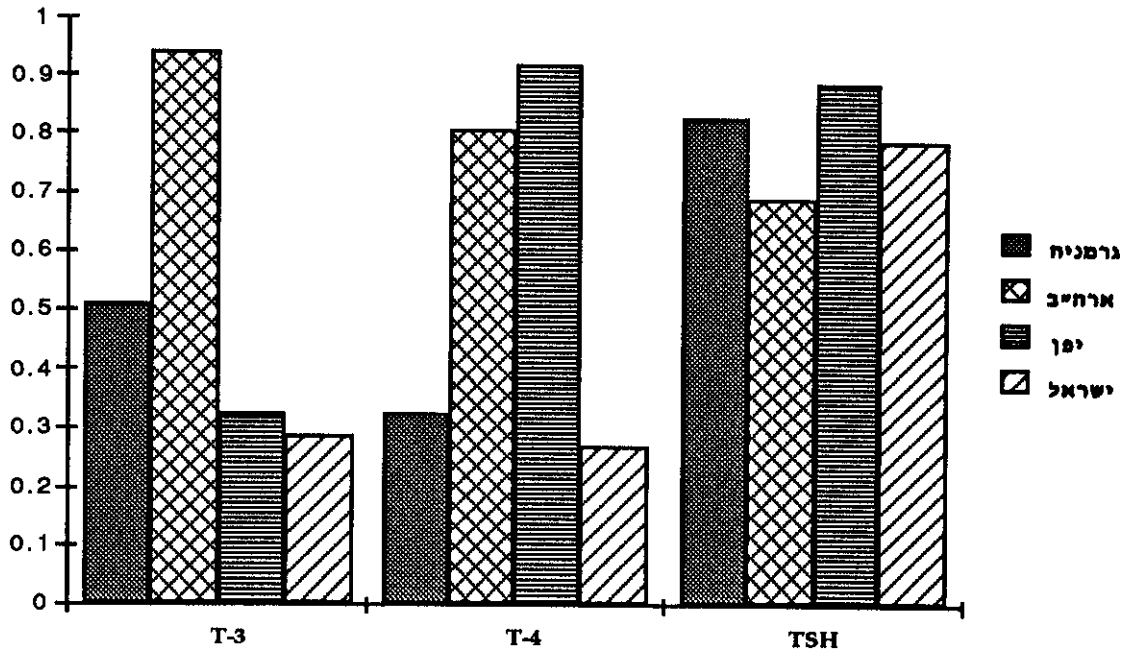
במבדק T-4 תמונת המצב די דומה. ארה"ב מקדימה את גרמניה וישראל במידה רבה אך לא את יפן. אולם יש לציין כי מיפן קיימים נתונים רק על חלק מהתכונות הממופות. התוצאות מיפן לגבי רמת הרגישות של המבדק משיגות ערך שיא בהשוואה ליתר המדינות. יחד עם זאת יש לציין כי לגבי תכונה זו, רגישות הכלי הטכנומטרי קטנה כתוצאה מכך שהערך המינימלי ביותר שהתקבל במדגם הכולל, $K_{min \ min}$ זהה לערך המכסימום K_{max} של שלושת המדינות. לפיכך אפשרי הציון הטכנומטרי 0, או 1 בלבד. התוצאות הגבוהות יחסית של המבדקים מישראל וארה"ב לגבי משך המבדק, ושלבי הביצוע בהשוואה לגרמניה, מצביעות על פיתוח יעיל יותר של מערכות המבדק במדינות אלה.

במבדק TSH בשונה מהמבדקים הקודמים, הפערים הטכנולוגיים בין המדינות מתונים יותר, כאשר ביפן הושגה הרמה הטכנולוגית הגבוהה ביותר, וישראל וגרמניה נופלות ממנה במידה מועטה בלבד. בארבע המדינות הושגו ערכי שיא ביחס לרמת הרגישות של המבדק. בארה"ב, גרמניה ויפן הנתונים הגבוהים ביחס לרגישות ודיוק המבדק (בישראל הנתונים ביחס לדיוק המבדק נמוכים באופן ניכר) מצביעים על השימוש בנוגדנים טובים במיוחד. התוצאות הטובות יחסית של ישראל בטווח המדידה, משך המבדק ושלבי הביצוע, מצביעים על שימת דגש לפיתוח יעיל של מערכות המבדק בה. יחד עם זאת, חשוב לפעול למען שיפור מדד רמת הדיוק העלול לפגוע ביכולת השיווק של המבדקים מישראל. ארה"ב מפגרת במידה רבה בשלבי הביצוע, ומכאן שערך השיא ביפן בתכונה זו מביא ליתרון המיזערי הטכנולוגי שלה על ארה"ב.

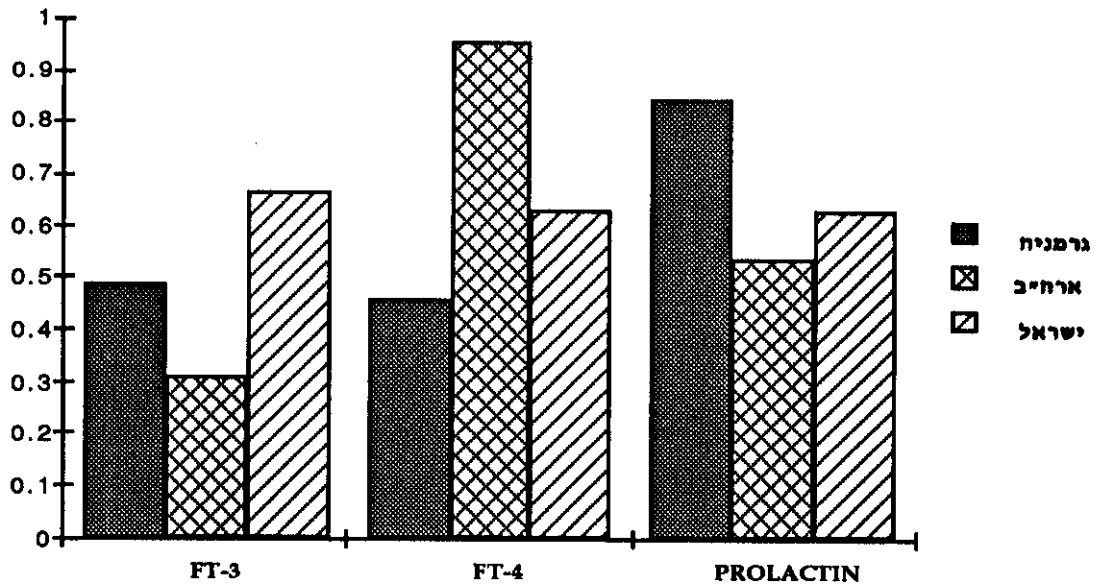
במבדק FT-3 מובילה ישראל ברמה הטכנולוגית הכללית לפני גרמניה וארה"ב. הערכים המושגים בישראל מצטיינים במיוחד ביחס לתכונות בודדות כמו רגישות, דיוק בין מבדקי משך המבדק ושלבי הביצוע. שני האחרונים מעידים שוב על יעילות מערכות המבדק בישראל המהווה אינדיקציה לדרגת האוטומציה. הצד הטכנולוגי החזק של גרמניה מתבטא בדיוק הבין מבדקי ובטווח המדידה. הפיגור של ארה"ב נובע מרמה טכנולוגית נמוכה במיוחד בתכונות של טווח המדידה, משך המבדק ושלבי הביצוע, כפי שאלו באים לידי ביטוי בפרמטרים הטכנומטריים. ככל הנראה דרגת האוטומציה של המבדקים הללו בארה"ב נמוכה באופן יחסי. לעומת זאת יש שם שימוש בנוגדנים באיכות טובה כמתבטא בתוצאות גבוהות של רגישות המבדק ודיוק פנים מבדקי.

במבדק FT-4 לארה"ב יתרון טכנולוגי ברור על פני מתחרותיה. ישראל נצבת במקום שני וגרמניה אחרי שתיהן. הפיגור של גרמניה נובע מרמה טכנולוגית נמוכה יחסית המתבטאת במדדים של רגישות המבדק, טווח המדידה ושלבי הביצוע. בארה"ב הושגו ערכי שיא בכל התכונות הנמדדות, למעט דיוק המבדק, אם כי גם בתכונה זו אין התוצאות נמוכות במיוחד. בישראל מאופין פרופיל תכונות המוצר ברמה בינונית בהשוואה למדינות המתחרות

איור מסי 3: פרופיל טכנומטרי מיצרפי משווה של מבדקים לאבחון מחלות חקשורות
 בבלוטת חתריס T3, T4 ו-TSH



איור מסי 4: פרופיל טכנומטרי מיצרפי משווה של מבדקים לאבחון מחלות חקשורות
 בבלוטת חתריסו, FT-3, FT-4, וחורמון חמין PROLACTIN



בכל התכונות, עובדה אשר הציבה אותה במקום השני.

במבדק ה-PROLACTIN מובילה גרמניה ברמה הטכנולוגית עם ערכי שיא בכל התכונות למעט רמת הרגישות ושלבי הביצוע. ישראל המצוייה במקום שני מובילה בשני הפרמטרים הללו, רגישות ושלבי הביצוע, אך בכל השאר הושגה בה רמה טכנולוגית בינונית בלבד. ארה"ב ניצבת במקום השלישי בלבד ולא הושגו בה ערכי שיא באף אחת מן התכונות הבונות את פרופיל המוצר.

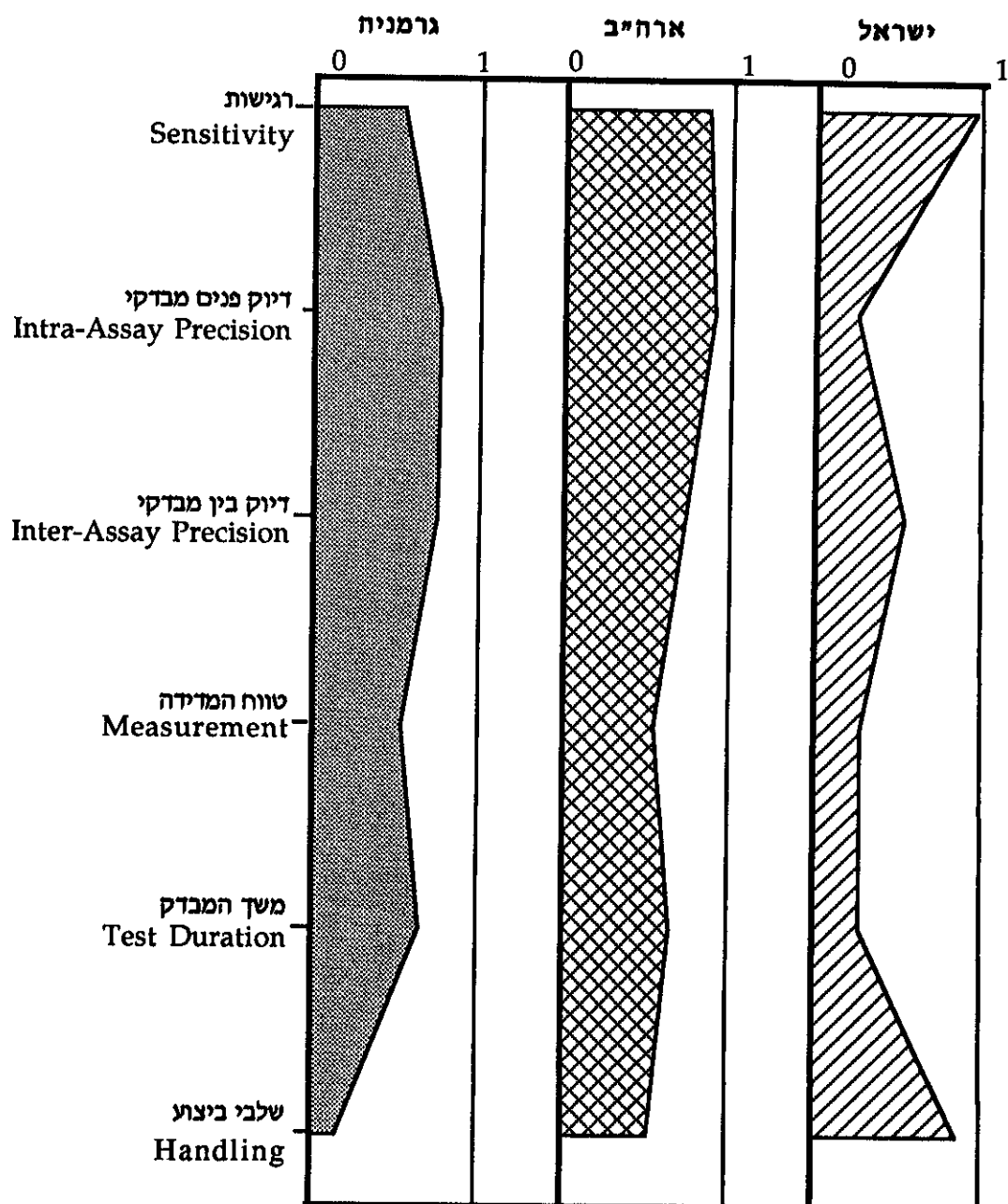
על מנת לעמוד על המאפיין הכולל הטכנולוגי של תעשיית ערכות אבחון מהסוג אשר הוצג לעיל, הורכב פרופיל מיצרפי של תכונות בו נקבעו ערכים ממוצעים לתכונות על בסיס 6 ערכות האבחון שתוארו לפני כן בנפרד. כמו כן חושב אינדיקטור כולל שהוא ערך ממוצע של ממוצעי התכונות הבודדות. הפרופיל המיצרפי מוצג באיור 5.

הסקת מסקנות כוללניות יותר מניתוח נתוני הפרופילים אשר הוצגו, מן הראוי שתעשה במשנה זהירות שכן: א. בסיס הנתונים קטן יחסית, ב. החשואות נערכות בין מבדקים השונים זה מזה ומעמידים דרישות טכניות ספציפיות וייחודיות. יחד עם זאת, בניית הפרופיל המיצרפי מאפשר לבחון מגמות כלליות המסתמנות מניתוח הממצאים. מאחר ומיפן הושגו נתונים על שלוש ערכות אבחון בלבד וגם בהם באופן חלקי ביותר, לא כללנו אותה בחישוב האינדיקטורים המיצרפיים. לא נראה לנו שניתן להסיק מסקנות כוללות על המגמות הטכנולוגיות בתחום זה, על בסיס נתונים כה חלקיים.

הנתונים הממוצגים באיור 5 מראים כי ארה"ב מובילה בראש שהציון הטכנומטרי של האינדיקטור הכולל הוא 0.72, ואילו גרמניה וישראל אחריה עם ציון כולל של 0.58 ו-0.55 בהתאמה. הערכים היחודיים של ארה"ב מאוזנים במידה רבה. חולשתה של גרמניה בתחום זה בהשוואה למתחרותיה, מסתמנת בתחום הרגישות והמניפולציה הטעונים שיפור. ההשגים הטכנולוגיים בארה"ב בתחום הרגישות והדיוק מעידים על שימוש בנוגדנים מאיכות טובה. גם הרמה הטובה יחסית אשר הושגה בתחום טווח המדידה ומשך המבדק, מעידים על דרגת אוטומציה גבוהה ויכולת תחרותית של המבדקים האמריקאים בשווקים.

הפרופיל המיצרפי של המבדקים הישראליים אינו מאוזן. הושגו ערכי שיא בשני פרמטרים יחידים: רמת הרגישות מחד ומספר שלבי הבדיקה מאידך. לעומת זאת, בשאר הפרמטרים התוצאות נמוכות יחסית בהשוואה למתחרות ויש מקום לשיפורים במיוחד ברמות הדיוק אך גם של טווח המדידה ומשך המבדקים. נראה כי ראוי לשים דגש על שיפור הדיוק של המבדקים, תחום בו הושגו הישגים נמוכים בהשוואה למתחרות. תחום זה יש לו חשיבות רבה בעיני המעבדות בבואן לשקול בין אפשרויות לרכישת מבדקים ממקורות שונים.

איור מסי 5: פרופיל טכנומטרי מיצרפי השוואתי של 6 מבדקים נבחרים לאבחון מחלות
 הקשורות בהורמון בלוטת התריס והורמון חמין



כאמור לגבי יפן לא יכולנו להסיק מסקנות כוללניות. יחד עם זאת, בסקר שנערך על ידי חוקרי מכון פרנהופר שבגרמניה, נתקבלו תוצאות מיפן לגבי ערכות נוספות בתחום הנבדק (AEP, FERRITIN) אשר הושוו לתוצאות מארה"ב וגרמניה. מאחר ובישראל לא מיוצרות הערכות הנ"ל, הן לא נכללו בדו"ח. במקום זה נוכל רק לדווח על הממצאים הכוללניים אשר עולים ממימצאיו של הצוות הגרמני אודות בסיס הנתונים הרחב יותר שהיה בידם לגבי המבדקים היפניים (Thomas R. et al, 1989).

על פי הממצאים יפן הובילה ביתרון קל על ארה"ב. לדעתם של החוקרים התוצאה הטובה של יפן היתה בלתי צפויה, מאחר ובשוק קיימים יחסית מעט מבדקים יפניים מפיתוח עצמאי, ומשום כך הנסיון היפני בתחום מבדקי החיסון מוגבל. התוצאות הטובות מצביעות על כך, שתהליך הלימוד התעשייתי היה מהיר. בתשאל של חברות יפניות הודיעו מספר מרואיינים, שהם עומדים להגביר את מאמצי השיווק שלהם. מסקנתם היא כי צפויה להיות תחרות רצינית ליצרנים המערביים בשוק האירופאי מצד יפן בהתחשב בטיב המוצרים היפניים. הצד החזק של המבדקים היפניים מתמקד במשך זמן המבדק ובמספר שלבי הביצוע המעידים על דרגת האוטומציה של המבדקים, שכנראה גבוהה ביותר ביפן (Thomas R. et al, 1989).

הרמה הטכנולוגית הגבוהה של ארה"ב אינה מפתיעה, משום הנסיון הרב שיש לאמריקאים בתחום מבדקי החיסון. מרבית היצרנים והגופים המובילים בשוק בתחום זה מקורם בארה"ב. התוצאה הכוללת היתה יכולה להיות אף טובה יותר, לולא הערכים הייחודיים הגרועים של מבדק FT-3.

מספר היצרנים בישראל קטן מאוד בהשוואה לתעשייה בארה"ב ובגרמניה ואם נוסיף לכך את משך הזמן הקצר בו קיימת התעשייה הישראלית בתחום הדיאגנוסטיקה, ומהירות הגעתם של המפעלים ליצור מוצרים ושיווקם (ראה דיווח מפורט בפרק 2), הרי שיש בכך משום הישג טכנולוגי ראוי לציון אשר הפתיע במידה רבה. שיפור טכנולוגי משמעותי בתחום רמת הדיוק ומשך המבדקים, עשוי לשפר בצורה משמעותית את יכולת התחרות של המבדקים הישראליים בשוק האירופאי.

הערכה חשוואתית של הרמה הטכנולוגית של ערכות לאבחון מחלות זיהומיות

בתחום זה היו בידנו נתונים אודות שש ערכות לאבחון מחלות זיהומיות כדלקמן: HIV-1 (נגיף מחלת האיידס), CMV IgG & IgM (נגיפי ה-Cytomegalovirus), ROTAVIRUS (נגיף התוקף את המעים), CHLAMYDIA IgG & IgM (מחלת מין נפוצה בעולם המערבי).

האינדיקטורים הטכנומטרים לאפיון הרמה הטכנולוגית של מבדקים אלה כללו את התכונות הבאות: מידת הרגישות; מידת הספציפיות; מידת הדיוק הפנים מבדקי והבין מבדקי הנמדדים באחוז מקדם השונות. נתונים אודות מפרטים אחרים הקשורים למשך המבדק, מספר שלבי הביצוע ומשך חי המדף של המוצר, הושגו בסקר החברות הישראליות ואולם מהארצות האחרות נמסר מידע חלקי בלבד שלא איפשר מיפוי השוואתי של תכונות אלה. על כן נוכל לדווח על ההשגים בפרמטרים אלה רק לגבי הטכנולוגיה בתעשייה הדיאגנוסטית בישראל, מבלי לבנות פרופיל השוואתי כפי שנעשה לגבי הפרמטרים הראשונים.

רמת הרגישות (Sensitivity) ורמת הספציפיות (Specificity) של מבדקי האבחון הנייל, נמדדות באחוזים. המשמעות של השגת רגישות מלאה של 100% היא כי לא תיתכן טעות במדידה של דגימה חיובית כאילו היא שלילית. כלומר, כל הדגימות הנבדקות שאכן נדבקו בנגיף, מאובחנות על ידי המבדק. למדד זה אם כן חשיבות רבה ביותר בכל הקשור לאבחון מחלות זיהומיות קטלניות. ללא ספק ליכולת להגיע לרגישות של 100% חשיבות עליונה עבור בנקי הדם. המשמעות של ספציפיות מלאה - 100%, היא שלא תיתכן מדידה בטעות של דגימה שלילית כאילו היא חיובית. כלומר דגימות נבדקות אשר לא נדבקו בנגיף, לא יאובחנו כחיוביות.

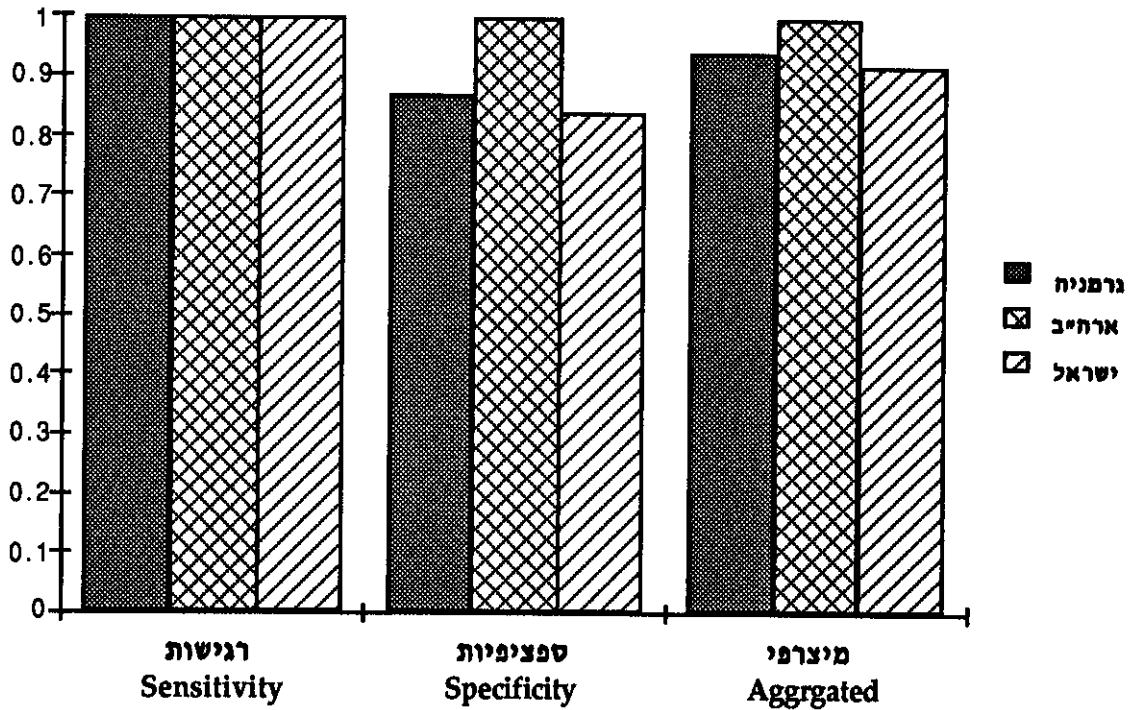
נתונים השוואתיים מארה"ב, גרמניה וישראל קיימים בידנו רק לגבי מבדק HIV-1 ומבדק ה-CMV IgG וגם זאת לגבי הפרמטרים של מידת הרגישות ומידת הספציפיות בלבד. בשאר המבדקים האחרים, נמסרו נתונים השוואתיים לישראל רק מגרמניה ועל כן עיקר ההשוואה באמצעות כלי הטכנומטריקה של ערכות לאבחון מחלות זיהומיות, תעשה בין שתי ארצות אלה.

מיפוי פרופיל המוצר המתקבל מחישוב האינדיקטורים הטכנומטריים לתכונות הספציפיות של ערכות לאבחון מחלת האיידס מוצג באיור מס' 6.

מנתוני האיפיון הטכנומטריים המעטים, מסתבר שבשלושת הארצות ארה"ב, גרמניה וישראל הושגו הישגי שיא ביחס לרגישות המבדק (100%). במדד הספציפיות נהנית ארה"ב מיתרון ואילו גרמניה וישראל מצויות אחריה. הציון הכולל לשלוש הארצות הוא גבוה מאוד. ערך אינדיקטור של 1.0 תואם רגישות ו/או ספציפיות של 100%, מצביע על כך שהמבדקים הזמינים הינם אופטימלים. ערך כזה לגבי שני המדדים הושג רק בארה"ב. בנושא הספציפיות הושג ערך שיא בארה"ב בלבד וזאת במבדק אחד ויחיד. באופן כללי מעידות התוצאות על כך שבשלושת הארצות, הרמה הטכנולוגית של המבדקים הקיימים בתכונות החשובות ביותר בנושא איבחון ה-HIV-1 גבוהה. מספר המבדקים הנדונים בארה"ב עולה בהרבה על אלה שבגרמניה ובישראל. יש מקום אף לציין כי בארה"ב מוצעים בתחום זה מבדקי בוק בהם ניתן לקבל תוצאה כעבור 5 עד 10 דקות, אולם הרגישות

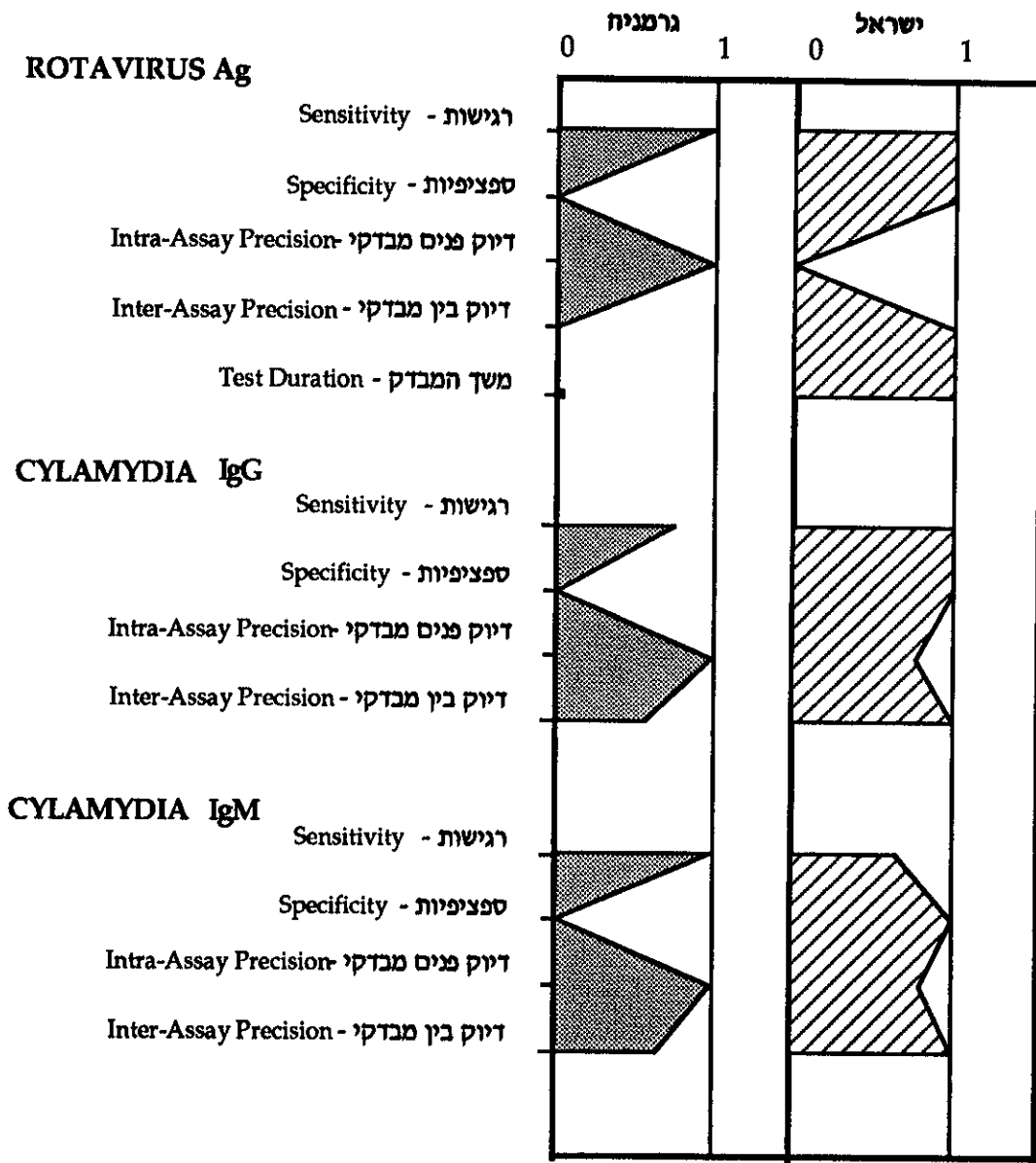
והספציפיות של מבדקי בזק אלה הן ברמה נמוכה יותר.

איור מס' 6. פרופיל טכנומטרי השוואתי של מבדק HIV-1

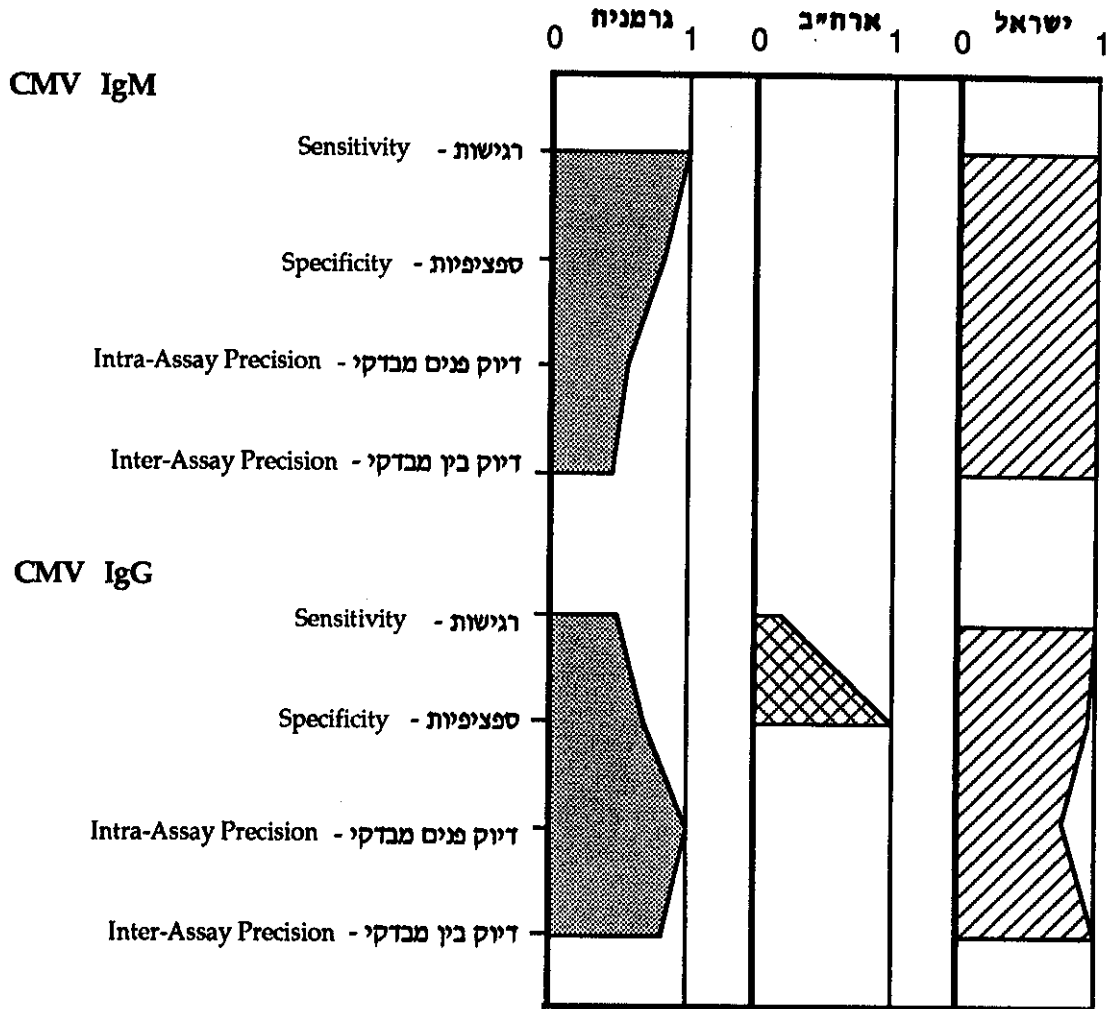


בחמשת המבדקים האחרים, בסיס הנתונים שבידנו כלל פרמטרים נוספים של הערכות הנבחנות בנוסף למידת הרגישות והספציפיות והם: מידת הדיוק הבין מבדקי והפנים מבדקי. מיפוי פרופיל המוצר על פי תכונותיו בכל אחד מהמבדקים מוצג באיורים 7 ו-8. איור 9 מצביע על האינדיקטור הכולל המחושב לכל אחת מחמשת הערכות הנבדקות. החישוב נעשה על בסיס של חישוב הממוצע הטכנומטרי של כלל התכונות הנבדקות שמישקלן לצורך זה זהה.

איור מס' 7. פרופיל טכנומטרי השוואתי של מבדקים נבחרים לאבחון מחלות זיהומיות
CHLAMYDIA-1 ROTAVIRUS



איור מס' 8: פרופיל טכנומטרי השוואתי של מבדקים נבחרים לאבחון מחלת ה-CMV



מיפוי התכונות מלמד על הממצאים הבאים:

במבדק ה-ROTAVIRUS לישראל יתרון טכנולוגי על פני גרמניה במרבית הפרמטרים הנבדקים. יחד עם זאת, יש לציין כי במקרה זה שלפנינו בולט חסרונו של כלי ההערכה הטכנומטרי כפי שיוסבר להלן. במקום בו נתוני

המינימום והמכסימום הכוללים, זהים לנתוני המכסימום אשר הושגו במדינות לגביהן נערכת החשוואה, נוצר מצב שציון 1 לרמה טכנולוגית בפרמטר מסויים של המבדק הנבחן המושג במדינה X, תמיד ילווה בציון 0 מקביל לאותו פרמטר המושג במדינה Y וההיפך. כלומר, הפרופיל הטכנומטרי של המבדק במדינה X יהווה תמונת ראי של הפרופיל הטכנומטרי של מדינה Y, כאשר לא בהכרח קיים פער טכנולוגי משמעותי ביניהן. מצב שכזה נוצר בהשוואת הפרופיל של המבדק שלפנינו, למעט הפרמטר של מידת הרגישות בו הושג ערכי שיא של 100% בשתי המדינות. במידת הספציפיות בהחלט לא קיים פער טכנולוגי גדול וישראל נהנת מיתרון זעיר בלבד על פני גרמניה. כך גם לגבי הפרמטר של מידת הדיוק הפנים מבדקי. לעומת זאת בפרמטרים של מידת הדיוק הבין מבדקי ומשך המבדק, לישראל ערכים גבוהים יותר באופן משמעותי. ממצא זה מעיד כי מבחינה טכנולוגית, המוצר הישראלי עולה בתכונותיו אלה על המקביל לו בגרמניה וסיכויו להתחרות בשוק טובים יותר.

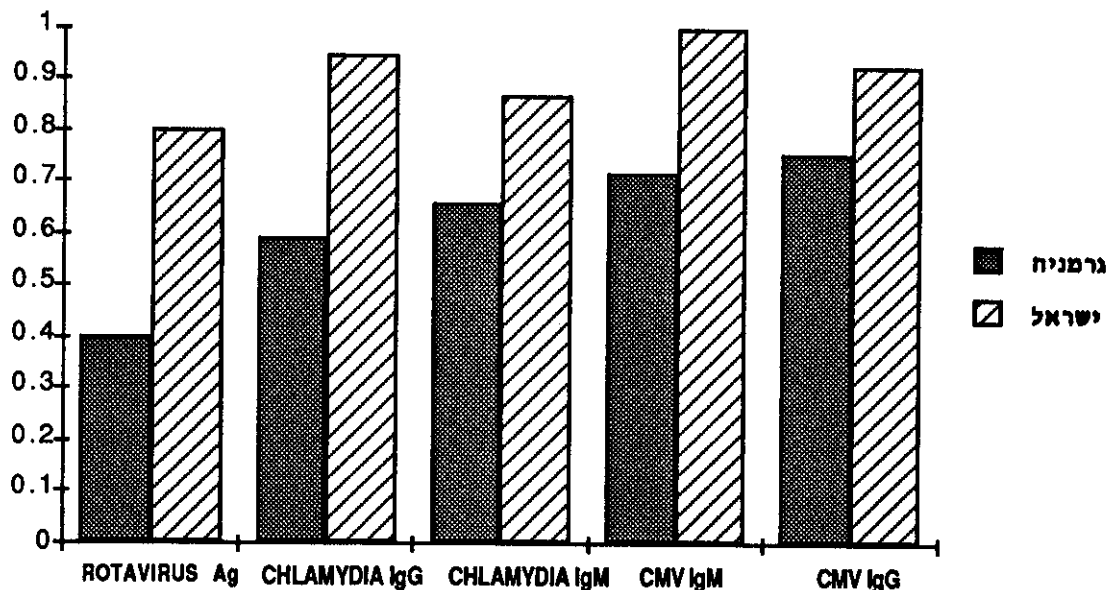
במבדקי ה-CHLAMYDIA למבדקים הישראליים גם כן יתרון טכנולוגי על פני המבדקים הגרמניים. הערכים הייחודיים של ישראל מאוזנים במידה רבה בהשוואה לאלה של גרמניה. בפרמטר החשוב של מידת הרגישות הושג בישראל ערך גבוה באבחון נוגדנים מקבוצת ה-IgG לעומת ערכים נמוכים יותר באבחון נוגדנים מקבוצת IgM. מצב הפוך אובחן לגבי ההישגים הטכנולוגיים של המבדקים הגרמניים. לגרמניה יש יתרון קל על פני ישראל בשני המבדקים בפרמטר של מידת הדיוק הפנים מבדקי. לעומת זאת לישראל יתרון טכנולוגי בולט על גרמניה במיוחד בפרמטר של מידת הספציפיות אך גם בפרמטר של מידת הדיוק הבין מבדקי. הערכים הנמוכים של המבדק הגרמני ברמת הספציפיות שלו, מצביעים לכאורה על שימוש בנוגדנים מאיכות פחותה בהשוואה לאלו בהם משתמשים במבדקים הישראליים. צוות המחקר הגרמני ביקש לציין שהנתונים של המבדק הגרמני בתחום זה נמסרו על סמך נתונים של מבדק בודד. לטענתם יתכן ולא סקרו בנושא זה את כלל השוק הגרמני על כן אין ודאות מלאה שהנתונים המוצגים משקפים את החזית הטכנולוגית של גרמניה בתחום. המסקנה שאנו מגיעים אליה, תקיפה לגבי מבדק גרמני מסוים שיתכן שהוא משקף רק רמה ממוצעת של הטכנולוגיה הגרמנית בתחום זה.

במבדקי ה-CMV בולטת הרמה הטכנולוגית היחסית של המבדקים הישראליים ביחס למבדקים הגרמניים. במבדק CMV IgM בכל הפרמטרים הנבדקים הושגו בישראל ערכי שיא לעומת זאת בגרמניה הושג ערך מקביל רק בפרמטר של מידת הרגישות. חולשתה של גרמניה נובעת בעיקר מרמה טכנולוגית נמוכה בפרמטר של מידת הדיוק הפנים והבין מבדקי.

במבדק CMV IgG היו בידנו גם תוצאות חלקיות מארה"ב אשר מוצגות בצללית הפרופיל (איור 8). גם במבדק זה בולט היתרון הטכנולוגי היחסי של המבדק הישראלי בהשוואה למבדק הגרמני והאמריקאי. המבדק

האמריקאי בולט בחשגת ערכי שיא בפרמטר של רמת הספציפיות, אולם רמת הרגישות של מבדק זה נמוכה מן התוצאה שהושגה במבדק הגרמני וזו נמוכה מהתוצאות המושגות במבדק הישראלי. במבדק הגרמני הושגו תוצאות שיא רק ביחס לפרמטר אחד - מידת הדיוק הפנים מבדקי. בכל שאר התכונות של המוצר, רמת ההשגים הטכנולוגיים של המבדק הישראלי עולה על אלו של המבדק הגרמני.

איור מס' 9: פרופיל טכנומטרי מיצרפי משווה של מבדקים לאבחון מחלות זיהומיות ROTAVIRUS, CMV ו-CHLAMYDIA



גם בתחום המבדקים של המחלות הזיהומיות, נסינו לעמוד על המאפיינים הכוללים של מבדקי האבחון הקיימים. במבדקים אלו יכולנו לשפר את נתוני הפרופיל המיצרפי. העובדה שהמדדים של המפרטים הטכנולוגיים במבדקים של המחלות הזיהומיות יש להם מכנה משותף (נמדדים באחוזים), איפשרה הרכבת פרופיל מיצרפי של הפרמטרים לכל מדינה, המבוסס על ממוצע הפרמטרים היחודיים בכל ששת המבדקים. על ידי כך ניתן היה לשפר את רגישות הפרופיל המיצרפי ולמנוע מצב בו בפרמטרים מסוימים הפרופיל הטכנומטרי המתקבל

בישראל, מהווה תמונת ראי הפוכה לפרופיל המתקבל בגרמניה, כפי שהוסבר לעיל. כמו כן חושב אינדיקטור כולל שהוא ערך ממוצע של ממוצעי התכונות הבודדות. הפרופיל המיצרפי מוצג באיור 10.

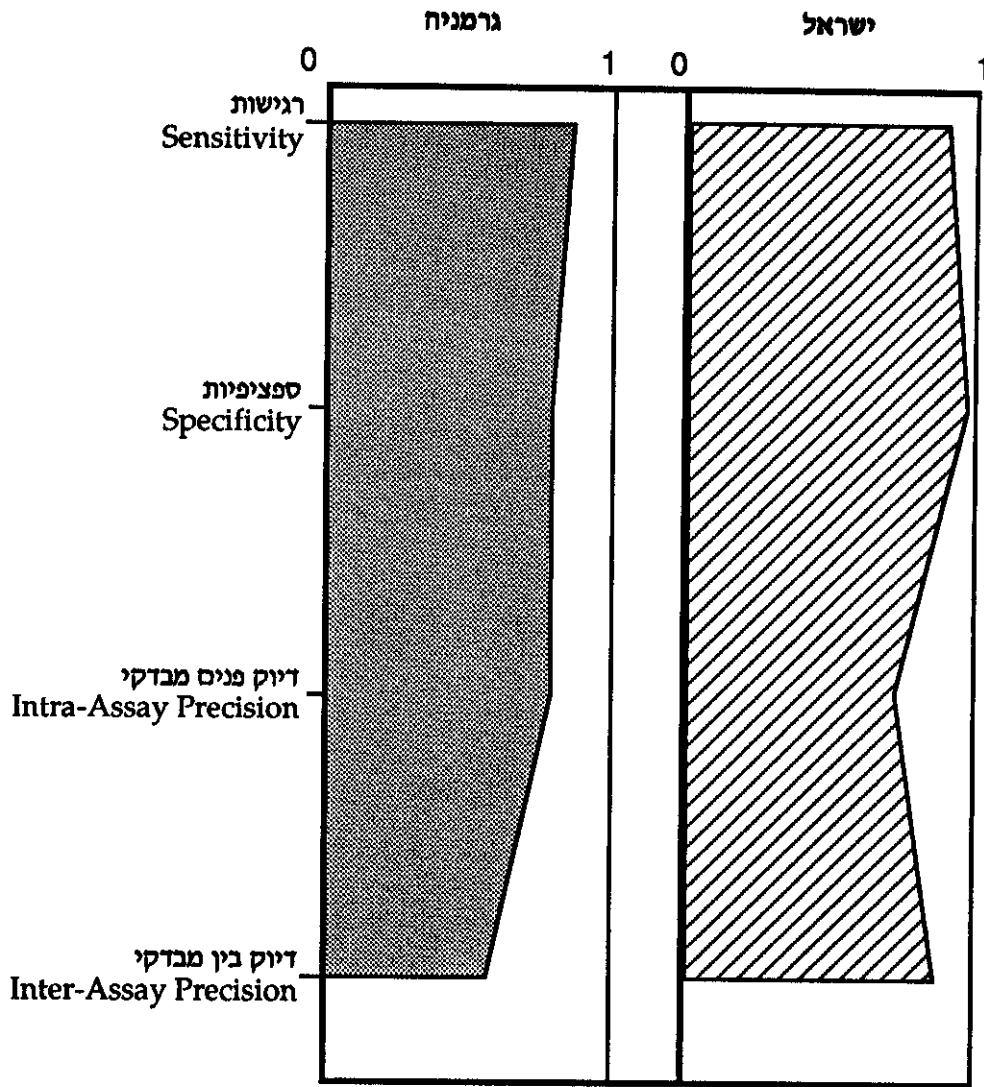
גם במקרה של של המבדקים לאבחון מחלות זיהומיות כמו במקרה של המבדקים מהקבוצה הקודמת, יש לראות בניתוח הפרופיל המיצרפי אינדיקציה כללית בלבד למגמות המסתמנות. גודלו של בסיס הנתונים והשוני הרב שבין המבדקים שיש להם דרישות טכניות ספציפיות וייחודיות, מחייבים זהירות בהסקת מסקנות כלליות. נוסף לכך בחלק מן המבדקים (כפי שצויין במקרה של CHLAMYDIA), קיימת אפשרות שבסיס הנתונים אינו מייצג את הרמה הגבוהה ביותר הקיימת במדינה. יחד עם זאת, נראה לנו כי מיפוי מיצרפי שכזה מסייע באבחון המגמה הכללית.

הנתונים המוצגים באיור 10 מראים כי הרמה הטכנולוגית המיצרפית של המבדקים המיוצרים בישראל גבוהה מהמקבילה לה בגרמניה. הציון הטכנומטרי של האינדיקטור הכולל שהושג בישראל הוא 0.87 ואילו בגרמניה 0.75. חולשתה של גרמניה מסתמנת בעיקר בממד הספציפיות ובמידת הדיוק הבין מבדקי, בהם יש לישראל יתרון טכנולוגי בולט. בשני הממדים האחרים: מידת הרגישות ומידת הדיוק הפנים מבדקי, ההישגים הטכנולוגיים בשתי המדינות דומים למדי. ההישג הטכנולוגי הישראלי ברמת הרגישות ורמת הספציפיות של ערכות האבחון, מעידים על שימוש בנוגדנים ו/או אנטיגנים מאיכות טובה במיוחד במבדקים אלה. היתרון הבולט בממד מידת הדיוק הבין מבדקי, מצביע על איכותם הטכנולוגית הגבוהה של המבדקים הישראליים. איכות זו באה לידי ביטוי ביכולתם הגבוהה להשיג רמת אבחון זהה בדגימות השונות הנבדקות במבדקים אלה.

ההישג הישראלי בולט עוד יותר לאור העובדה שמרבית הערכות בתחום אבחון המחלות הזיהומיות אשר פותחו בישראל, החלו להופיע בשוק רק מאז 1988. נתון זה מעיד על כושר למידה מהיר של התעשייה הדיאגנוסטית בישראל. בסבב הראיונות עם מנהלי החברות הישראליות ניתן היה ללמוד כי כולם צופים גידול משמעותי ביותר בהיקפי התפוקות של המוצרים בתחום, כולל פיתוח של מוצרים חדשים שיגבירו את סיכויי התחרותיות של חברות אלה בשוק העולמי.

בסקר החברות הישראליות נאספו נתונים אודות פרמטרים חשובים אחרים שלהם השפעה ישירה על סיכויי השיווק של המוצר כגון עלות המוצר וחיי המדף שלו. אולם, הסקר המקביל בגרמניה וארה"ב שבוצע על ידי חוקרי מכון פרנחופר, לא סיפק נתונים מקבילים. לפיכך לא ניתן היה להשתמש בפרמטריים אלה לשם אפיון הפרופיל של הערכות גם בתכונות אלו. במקום זה נוכל רק לדווח על הממצאים הישראליים. בדרך כלל חיי המדף של ערכות לאבחון הקשורות בבדיקות של הורמונים (של כלל החברות העוסקות בתחום זה בארץ) מוגדר

**איור מס' 10, פרופיל טכנומטרי מיצרפי השוואתי של שישה מבדקים נבחרים
לאיבחון מחלות זיהומיות**



לתקופה של שלושה חודשים בלבד. לעומת זאת חיי המדף של ערכות האבחון של המחלות הזיהומיות גבוה יותר ונע בין 6-9 חודשים לקבוצה מסויימת של ערכות ועד ל-18-24 חודש בקבוצה אחרת של ערכות. חלקן של

הערכות צריכות להישמר בטמפרטורות נמוכות של 2 - 8 מעלות צלסיוס וחלקן ניתנות לשמירה בטמפרטורת החדר. גם לגבי מחירן של הערכות נמצאו הבדלים גדולים. חלק מהערכות הינן ערכות זולות שמחירן אינו עולה על 5 הדולר. לעומתן ישנן ערכות רבות שעלותן נעה מ-100 דולר ליחידה ועד 270 דולר במחירי 1990. מאחר וכאמור אין בידנו נתונים מקבילים מארצות אחרות, לא יכולנו לבצע השוואה בין המדינות בפרמטר חשוב זה, שיש לו בודאי השפעה על יכולת התחרות של המוצרים בשווקים הבינלאומיים.

לגבי ערכות האבחון של המחלות הזיהומיות, היו בידנו נתונים אודות משך הבדיקה של המבדקים הישראליים, ללא ממצאים מקבילים מן הארצות המתחרות (פרט למבדק ה-ROTAVIRUS). בהשוואה לנתונים של ערכות מסוגים אחרים לגביהם ישנם נתונים, נראה כי משך הבדיקה של המבדקים הישראליים בחלקם קצר ונמשך פחות משעה. במרבית המבדקים הישראליים ישנה אפשרות לאוטומציה מלאה או חלקית. ישנם מבדקים אשר אינם מופעלים באוטומציה, אולם בהם פותחה טכניקת הפעלה חדשנית ופשוטה המאפשרת נוחות רבה בשימוש ללא כל צורך באוטומציה של המערכת.

מגמות בפיתוח מבדקים לאיבחון החיסון

בראינות שערכו חוקרי מכון פרנהופר שבגרמניה עם מומחים בארצות השונות, הודגשו כיוונים ותחומים בהם תחול כפי הנראה פריצת דרך טכנולוגית בפיתוח מבדקי אבחון החיסון. בסיס הנתונים שהתקבל מהחברות אודות פיתוחים אלה היה קטן על מנת שיאפשר מיצוי כמותי של הפיתוחים החדשים הללו. יחד עם זאת, איפיון הפעילות במדינות הנבדקות בתחומים הנדונים, איפשר הסקת מסקנות ביחס לרמה הטכנולוגית הצפויה להיות מושגת בהן בעתיד, בתחום זה, כפי שיפורט להלן.

פיתוח השימוש בנוגדנים רקומביננטיים

בפרק הקודם עמדנו על החשיבות ההולכת וגוברת של פיתוח השימוש בטכניקות של הנדסה גנטית לשינוי נוגדנים במטרה לייצר נוגדנים מורכבים. בישראל עדין לא הוחל בפיתוח נוגדנים רקומביננטיים על ידי היצרנים. לעומת זאת בשלושת הארצות האחרות (גרמניה, ארה"ב ויפן) כבר נמסר על פיתוח הנמצא בשלבים שונים. הנתונים על שלבי הפיתוח בהם מצויים היצרנים בארצות אלו, איפשר השוואה טכנומטרית בתחום זה.

הממצאים הצביעו על חיתרון המובחק שיש לארה"ב על גרמניה ויפן ששתיהן משיגות רמת פיתוח זהה. ישראל כאמור מצויה עדין מאחור, אם כי נמסר משתי חברות על כוונה להיכנס בעתיד לפיתוח תחום זה. ביישום של נוגדנים רקומביננטיים בארה"ב יש לנוגדנים ה"מאונשים" תפקיד מרכזי בתחומי הריפוי וההדגמה בגוף החי (In Vivo Imagin). בארה"ב צפו היצרנים שמוצר ראשון המתבסס על נוגדנים מאונשים יוצע בשוק עוד ב-1989. פיתוחים מתקדמים דומים לא נראים לפי שעה לעין בגרמניה, ביפן ובישראל.

שימוש מוגבר באנטיגנים רקומביננטיים

תחום זה נקבע אף הוא על ידי המומחים כתחום אשר עתיד להתפתח ולתפוס מקום חשוב בתעשיות הדיאגנוסטיקה. מגרמניה נמסר כי המבדקים המבוססים על אנטיגנים רקומביננטיים מצויים כבר בשלב הבדיקה הקלינית, וביפן בשלב של פיתוח מערכות. מבדקים שפותחו בארה"ב כבר נמצאים בשוק האירופי, אך בארה"ב עצמה טרם אושרו לשיווק. בתחום חלקי זה מקדימה ארה"ב את יתר המדינות, אם כי גם גרמניה התקדמה וההתפתחות הטכנולוגית בה בתחום זה, מצוייה בשלב מתקדם יותר מיפן. בישראל טרם הוחל בפיתוח מקביל אך נמסר מחברה אחת כי הם מתכוונים להתחיל בפיתוח אנטיגנים רקומביננטיים בעתיד הקרוב.

בהקשר לתחום זה, מן הראוי להזכיר את הקשיים בהם מצויים היצרנים האמריקאים בהשוואה לאירופאים או ליפנים. האישור לשיווק מוצרים בתחום אבחון החיסון ניתן מהר יותר בגרמניה ובארצות אירופאיות אחרות, מאשר בארה"ב. היבט זה הודגש על ידי היצרנים האמריקאים אשר הצביעו על הקריטריונים המחמירים של ה-FDA (רשות הבריאות האמריקאית הפדרלית המפקחת על תרופות וסמים).

בישראל מרבית החברות נשענות בעיקר על שווקי חוץ משום היות השוק המקומי קטן. לפיכך, הן תלויות בתנאים המקומיים המצויים בעדי השיווק שלהם. מרבית היצרנים הישראלים מתבססים בעיקר על השוק האירופאי, מה שמקל עליהם בחדירה לשוק זה הפחות מחמיר בדרישות מהשוק האמריקאי. יחד עם זאת, הציפיה היא כי עם איחוד אירופה ב-1992, יוקשחו הנוהלים למתן היתרי שיווק הקשורים לנושא התקינה והרישוי שעדין אינם מוסדרים בישראל. ראוי על כן שהרשויות הממונות על תחום זה יפעלו במרץ להסדרת הנושא, על מנת למנוע פגיעה חמורה ביכולת השיווק של היצרנים הישראלים.

פיתוח מבדקי Retroviruses עבור בנקי הדם.

חשיבותם של מבדקי איכחון Retroviruses היא רבה עבור בנקי הדם. בסקר שערכו חוקרי מכון פרנהופר הצביעו המרואינים כי הדיונים מתמקדים כיום במבדקים נוספים של HIV-2 ו-HTLV-1. HTLV-1 גורם לסוג מסויים של לאוקמיה הנפוצה בעיקר ביפן, באיים הקריביים ובאזורים מסויימים של אפריקה (Palca 1987, Corcoran 1989). בארה"ב מעריכים המומחים כי לפחות 2,800 מתוך 3 עד 4 מיליון מקבלי ערויי הדם, היו נדבקים מדי שנה ב-HTLV-1 לוליא היתה מתבצעת הסריקה המיוחדת לאיתור נגיפים אלו בדגימות הדם המאוחסנות בבנק הדם. הבעיה החריפה של מחלה זו הנה תקופת החביון הארוכה שלה המגיעה לפעמים עד כדי 30 שנה.

בגרמניה אין כל חשיבות ל-HTLV-1 לכן העובדה שלא נמצא פיתוח של נושא זה בחברות הגרמניות לא הפתיעה את החוקרים. לעומת זאת, ה-FDA בארה"ב אישר כבר ב-1989 שימוש בשלושה מבדקי HTLV-1. כנראה שלא קיים הבדל בין יפן לארה"ב, אך מבחינת האישור הועדפו ביפן מבדקים שפותחו על ידי חברות מקומיות על אלה שפותחו בארה"ב. בניגוד ל-HTLV-1 מייחסים גם באירופה וגם בישראל חשיבות רבה לפיתוח מבדקים לאבחון HIV-2 (סוג של נגיף האיידס). בארה"ב, בגרמניה וגם בישראל פותחו מבדקים משולבים לאבחון HIV-1 ו-HIV-2. המוצרים היחידים מסוג זה המצויים בשוק באים מארצות אלה. להערכת החוקרים הגרמנים, הרמה הטכנולוגית של המבדק הגרמני זהה לאלו אשר פותחו בארה"ב. מהנתונים שנמסרו לנו על ידם, ניתן היה להשוות את המיפרטים היחודיים של המבדק הגרמני למבדק שפותח בתחום זה בישראל (אף כי נמנע היה מאיתנו למפות את פרופיל התכונות מן הסיבות שתוארו דלעיל). מההשוואה עולה כי הרמה הטכנולוגית שהושגה בישראל משתווה לרמה שהושגה בגרמניה וכניראה גם בארה"ב. לעומת זאת יפן מפגרת באופן בולט בתחום זה.

תחום מבדקי הרטרו-וירוסים מתקשר גם לבעית עלות המבדקים באמצעותם נערכות הסריקות של דגימות הדם בבנקי הדם. בכל בנק דם בארה"ב מבצעים כיום סריקה של מנות הדם על ידי חמישה מבדקים לאיתור: נגיפי העגבת, HEPATITIS B, HEPATITIS C, HIV-1 ו-HTLV-1. עלות מבדק בודד אחד הוא כ-5 דולר ליחידת דם. בשנה אחת נבדקות בארה"ב כ-12 מיליון יחידות. יוצא איפא שעלות סוג של מבדק אחד בשנה מגיעה לכדי 60 מיליון דולר. על מנת לחסוך בעלויות, מסתמנת לאחרונה מגמה לפתח מבדקים משולבים ובארה"ב שוקדים כעת על הפיתוח של מבדק משולב של HIV-1 ו-HTLV-1.

סקירת הנתונים מצביעה על כך שבאופן כללי נראה שלמיקום הגיאוגרפי חשיבות רבה בכל הקשור באיבחון הרטרו-וירוסים. כך בארה"ב וביפן מושם דגש הפיתוח על HTLV-1, לעומת זאת בגרמניה וגם בישראל הנשענת בעיקר על השוק האירופאי, מפתחים בעיקר את מבדקי ה-HIV-2. פיתוח מבדקים משולבים של HIV-1+2 הן בישראל והן בגרמניה, מצביע על קיומו של פוטנציאל טכנולוגי במדינות אלה לפיתוח מבדקים של רטרו-וירוסים חדשים. גדלו של שוק בנקי הדם בארה"ב והפוטנציאל הכספי הטמון בו (60 מליון דולר למבדק בשנה), חייב לשמש זרז לחברות בעלות הידע בישראל לנסות ולחדור לשוק זה באמצעות פיתוחים חדשים, נושא שטרם החלו לפעול בו. לעומתן בקרב חברות אמריקניות קיימת שאיפה להחדיר את מבדקי ה-HIV-2 שלהן לשוק האירופאי, לאור החשיבות המישנית שיש לסוג זה של מבדקים בשוק בארה"ב.

פיקוח כללי על בריאות הציבור

המומחים צופים אף שימוש במבדקים של איבחון החיסון גם למטרות של פיקוח על בריאות הציבור ("Risk Monitoring" - התראה בפני סיכונים). המבדקים הראשוניים בתחום הזה (במיוחד ביחס ל-FIBRINOLYSIS וההתקרשות) מקורם ביפן. מארה"ב נמסר כי מספר מבדקים נמצאים כיום בשלבים סופיים של הבדיקות הקליניות. בגרמניה אין כמעט פעילות בתחום הזה. בישראל דווח על ידי אחת החברות על שימוש שנעשה בתחום זה בחלק מבתי החולים בארץ באחד המוצרים של החברה לאבחון נוגדנים של ENA - Extractable Nuclear Antigens

הממצאים מורים אם כן, כי ביחס לתחום של פיקוח כללי על בריאות הציבור בהקשר של התראה בפני סיכונים, עומדת יפן במקום הראשון, לאחר מכן באה ארה"ב אם כי בה הפעילות מקיפה תחום הרחב בהרבה מביפן. ישראל ניצבת אחריהן ובה הוחל בפיתוח הנושא שכיום מתועל בתחום צר למדי, ולבסוף גרמניה.

פיתוח השימוש בנוגדנים חד-שבטיים

בפרק 3 הוסברה פריצת הדרך שחלה עם פיתוח הטכניקה של יצור הנוגדנים החד-שבטיים והחלפתם את הנוגדנים חרב-שבטיים במבדקים לאבחון החיסון. היתרונות הבולטים של נוגדנים חד-שבטיים הם הברירות (Selectivity) הגבוהה ביותר ואפשרות יצור נוגדנים באיכות אחידה. בנוסף ליתרונות הטכנולוגיים הללו מתאפשר גם חסכון בעלות, מאחר ובתהליך הייצור של נוגדנים חד-שבטיים אין צורך להשתמש בבעלי חיים.

לעומת זאת חסרונותיהם של נוגדנים חד-שבטיים קשורים ליציבותם הקטנה יותר, היעדר שיקוע (Precipitation) ובחשוואה לנוגדנים רב-שבטיים, הראקציה ההדדית גבוהה יותר. חסרונות אלה מעידים שהנוגדנים החד-שבטיים אינם עדיפים באופן כולל ומוחלט על פני הנוגדנים הרב-שבטיים. כך תיתכן העדפה של נוגדנים רב-שבטיים, כאשר הראקציה ההדדית מהווה בעיה.

בארבע המדינות שולטים בטכניקת הייצור של נוגדנים חד-שבטיים. מן הראוי גם לציין שלשימוש בנוגדנים רב-שבטיים במקומם של נוגדנים חד-שבטיים יש מקום, והדבר אינו מצביע בהכרח על פיגור טכנולוגי.

פיתוח אמצעי סימון שאינם רדיו-אקטיביים

המומחים ציינו כי אחד היעדים בפיתוח תחום האבחון הוא פיתוח של אמצעי סימון לא רדיו-אקטיביים, אשר יקלו על השימוש ויישום הערכות במעבדות השירות. בסקר החברות שבוצע על ידי חוקרי מכון פרנהופר נמסר כי כבר כיום מרבית המבדקים בארה"ב ובעיקר ביפן אינם רדיו-אקטיביים. על פי הערכתם לא כך המצב בגרמניה, שם המבדקים הרדיו-אקטיביים מהווים עדין את הרוב. בגרמניה ניתן להבחין בנטיה הולכת וגוברת למעבר לשימוש במבדקים שאינם רדיו-אקטיביים. מהסקר שביצענו בישראל עולה כי ישראל ניצבת בתחום זה בשורה אחת עם ארה"ב ויפן. מרבית המבדקים אשר פותחו בישראל אינם רדיו-אקטיביים ובדרך כלל השימוש הוא באמצעי סימון אנזימטיים. מרבית היצרנים הישראלים סבורים כי הטכניקה העדיפה בעתיד לסימון של נוגדנים היא נגיחת אור (Fluorophore Dye). פיתוח אמצעי סימון בטכניקה זו מצוי כבר בעבודה וחברה אחת אף סיימה את הפיתוח ורשמה עליו פטנט, אולם טרם הוחל בשימוש מסחרי.

בגרמניה הכיוון המסתמן הוא לפיתוח מבדקי אנזימים ומבדקים של קרינת אור (Luminiscent Dye). גם בארה"ב מפתחים מבדקי אנזימים וקרינת אור בנוסף לדגש שהושם על מבדקי נגיחת האור. ביפן התחילו גם לפתח שיטות מדידה ישירות כתחליף למדידת העכירות (Turbidity) ומדידת הערפל (Nephelometry). שיטות חדשות אלה רגישות יותר.

נראה אם כן כי ליפן לארה"ב וגם לישראל יתרון קל בפיתוח של מבדקים שאינם רדיו-אקטיביים. לעומת זאת מעדיפים משתמשים רבים בגרמניה עד היום הזה מבדקים רדיו-אקטיביים ולכן לא מעודדים את היצרנים לפתח מבדקים שאינם רדיו-אקטיביים.

הערכה השוואתית של הרמה הטכנולוגית בשיטת אבחון על ידי DNA PROBES

הגדרת תחומי הבדיקה והתכונות הטכנולוגיות להשוואה

כפי שצויין בפרק 3, מזה מספר שנים נעשה שימוש בבחוני DNA במעבדות מולקולר-ביאולוגיות. מרבית שיטות האבחון המקובלות במעבדות רפואיות וקליניות, אינן מתאימות לשימוש כאבחון שיגרותי מסיבות של מיומנות, זמן והשקעת עבודה. בהערכת הרמה הטכנולוגית של הארצות שנכללו בבדיקה, הוחלט על ידי החוקרים מגרמניה כי יש לשים דגש על איתור פיתוחים חדישים ושיטתיים שמטרתם לפתח מערכות אבחון שגרתיות המטיבות עם המשתמש. לאור המגבלה הזאת היה ברור מתחילת המחקר שרק מוצרים מועטים - אם בכלל - ימצאו בשוק. משום כך יהיה קשה לערוך השוואה כמותית בין המדינות על בסיס של מפרטים טכניים. יחד עם זאת, ניתן היה לאפין את ההתפתחות של השיטות החדשניות ו/או של המוצרים הבודדים שנמצאו בשלבי פיתוח השונים.

המדד של "בשלות השיווק" (Market Maturity) של מערכת אבחון המבוססת על בחוני DNA שימש להשוואה בין המדינות. מדד זה מורכב משני פרמטרים:

- השלב בו מצוי הפיתוח בהתאם להגדרת ששת השלבים הבאים:

1. מחקר יסודות
2. פיתוח המערכת
3. הגשת בקשה לבדיקה קלינית
4. עריכת מבדקים קליניים
5. קבלת היתר
6. יציאה לשוק.

- הריחוק ממועד השיווק הצפוי: השנה בה צפויה היציאה לשוק.

בראיונות עם החברות במדינות הכלולות במחקר, נשאלו החברות שאלות הקשורות לשני משתנים אלה. הנתונים שנמסרו עובדו על ידי אינדיקטורים טכנומטריים וסוכמו כאינדיקטור כולל של בשלות השיווק.

תישאל המומחים אשר נעשה על ידי החוקרים הגרמניים ב-1989 והישענות על ספרות מקצועית רלוונטית, מצביעים על מגמות טכנולוגיות חשובות בפיתוח של מערכות אבחון ה-DNA. החברות בארצות הנבדקות נשאלו שאלות בדבר קיומן של פעילויות בתחומים חדשניים. על בסיס מידע זה ניתן היה לקבוע רצף מגמתי על פי ארצות, כשהמגמות השונות יפורטו להלן.

אבחון חומצת הגרעין מותנה כמובן בזמינותם של בחונים מתאימים לתחומי היישום כגון: מחלות זיהומיות, אבחון גידולים ממאירים ומחלות גנטיות. החברות הנסקרות נשאלו לגבי תחומי היישום בהם הם מפתחים בחונים, ו/או כבר בידם בחונים קיימים.

במעבדות מחקר כיום משתמשים לרוב בבחונים עם סימון רדיו-אקטיבי, המאפשרים תהליכי מדידה בתנאי רגישות גבוהה ביותר. לעומת זאת לסימון הרדיו-אקטיבי חסרונות כבדי משקל, ההופכים טכניקת סימון זו לבלתי מתאימה ביישום אבחון שגרתי של בחוני DNA, כמפורט להלן:

א. איזוטופי הרדיו בהם משתמשים ברוב המקרים, אינם יציבים דיים. זמני מחצית הערך הם: 14.3 ימים לזרחן 32-, 60 יום ליד 125-, 87.4 יום לגפרית 35-.

ב. לניתוח הנתונים יש צורך להשתמש בשיטות מסורבלות של אוטו-רדיוגרפיה, או של ניצנוץ (Scintillation).

ג. העבודה עם חומרים רדיו-אקטיביים מחייבת נקיטת אמצעי זהירות ייחודיים. יש צורך בטיפול יסודי בסילוק פסולת רדיו-אקטיבית.

כל המומחים שרואינו במסגרת המחקר, סבורים כי הצעד החשוב ביותר לקראת הנהגת מערכת אבחון שיגרתי של בחוני DNA הוא הכנסתן לשימוש של טכניקות סימון שאינן רדיו-אקטיביות. בסקר נשאלו החברות באיזו מידה התקדמו הפיתוח והשימוש בטכניקות אלה.

יש לציין כי חסרונם של סימון שאינן רדיו-אקטיבי היא רגישותו שהיא נמוכה יותר מזו של הסימון הרדיו-אקטיבי (Landgren et al 1988). ברדיו-איזוטופים מתאפשרת ההוכחה של 0.05×10^{-18} Molecule (30,100)

מולקולות). לעומת זאת יהיה ערך הסף התואם בשיטות אנזימטיות 0.2×10^{-18} Molecule (120,400) מולקולות).

צעד חשוב נוסף בפיתוח אבחון בחוני ה-DNA ראו המומחים בפיתוח של טכניקות תגבור האפשרי בשלבים שונים של תהליך הניתוח הכולל. בפיתוח זה הצביעו על הצעדים הנעשים כעת בפיתוח של:

- תגבור מקטע החומצה הגרעינית בר-ההוכחה - Target (Saiki et al, 1985)

- תגבור בחונים - Probe (Lizardi et al, 1988)

- תגבור אותות - Signal (Fahrlander, Klausner 1988).

בראיונות נשאלו החברות אם הם עומדים לפתח טכניקות תגבור, ואם כן מה הן טכניקות התגבור המצויות בפיתוח, מה הוא שלב הפיתוח אליו הגיעו ומידת הרגישות שהושגה (סף בר הוכחה הנובע מעצמת התגבור).

הערכה השוואתית של פיתוח אמצעי אבחון המבוססים על בחוני DNA מתקדמים

אפיון התכונות העתידי ומצב הפיתוח הנוכחי

בנסיון לאתר פיתוחים חדשניים בתחום מערכות אבחון המבוססות על DNA Probes נבחנו המאמצים הנעשים במדינות השונות בפיתוח מוצרים חדשניים בתחום. לדעת המומחים פרופיל הדרישות של המשתמשים הפוטנציאליים במוצר של אבחון שיגרתי בטכנולוגיה המבוססת על DNA יהיה כדלקמן:

- שימוש בסימון שאיננו רדיו-אקטיבי

- רגישות גבוהה

- ביצוע מהיר של מבדקים

- אוטומציה מירבית

- נוחות בשימוש.

תרגום הדרישות הללו לפרמטרים טכנולוגיים, מראה כי לדעת המומחים יעדיף השוק מערכות בעלות פרופיל של תכונות כדלקמן:

- ההכלאה תתבצע בתמיסה, דבר התורם לשיפור ניכר של קינטיקות הראקציה ולקיצור משמעותי של משך המבדק כולו.

- לסימון ישמשו חומרי צבע פלואורסצנטיים.

- המערכת תכלול שלב תגבור.

- כל פעולות המבדק תתבצענה אוטומטית ככל שניתן.

בכל ארבעת המדינות שנסקרו במחקר, עדין לא היו הגיעו לשלב השיווק של מערכות המבוססות על פרופיל התכונות הנ"ל. כאמור כמדד הטכנומטרי למיפוי השוואתי של הרמה הטכנולוגית במדינות אלה, שימש המדד של בשלות השיווק אשר תואר דלעיל. מסקר החברות שנערך בארבע המדינות עולה כי לארה"ב יתרון ברור הן בשלב הפיתוח והן במועד הצפוי של החדירה לשוק. בארה"ב צפו החברות ב-1989 להגיע לשלב השיווק בתוך שנתיים ימים. יתרון זה היה צפוי גם לאור ניתוח המגמות השונות בתחום, שכפי שיפורט בהמשך מראה על יתרונה הברור של ארה"ב.

החברות היפניות מצויות בפער טכנולוגי ניכר אחרי ארה"ב. כוחן בטכניקות סימון מיוחדות וברמת הידע שצברו בנושא המיכשור. ידע זה הוא כנראה תולדה של ריבוי הקשרים הצולבים שבין תחומים טכנולוגיים שונים. ביפן מקובל שבחברות המובילות בענף האלקטרוניקה או האופטיקה, נמצאים תחת אותה קורת גג גם אנשים ביוטכנולוגיים. צירוף שכזה מביא לחילופי ידע וטכנולוגיה מהירים ביותר בין המחלקות השונות.

בגרמניה בולט הפיגור הרב בשלב הפיתוח של מערכת איבחון DNA לא רק יחסית לארה"ב, כי גם ביחס ליפן. ממצא זה בא לידי ביטוי בעובדה שלגרמניה לא נמצא יתרון מוביל על ארה"ב ויפן באף לא אחד מהתחומים והמגמות שהוזכרו בהקשר הפיתוח של מערכות עתידיות בתחום.

בדומה לגרמניה גם ישראל מצויה בפיגור טכנולוגי בתחום זה אחרי ארה"ב ויפן. מרבית החברות בישראל כלל

לא עוסקות עדין בפיתוח מערכות אבחון בטכנולוגיה זו. המעט אשר פותח מבוסס על פיתוח טכניקות מקבילות לטכניקות של הדור הקיים כבר בשווקים גם בארה"ב וגם ביפן. יחד עם זאת, יש לציין במיוחד את השיפורים המשמעותיים ביותר הנכללים במוצרים ישראליים אלה בתחום הסימון שאינו רדיו-אקטיבי, בקלות ובנוחות השימוש. אלה בהחלט מקנים למוצרים אלו המצויים כבר בשוק יכולת טובה להתחרות בטכניקות הידועות של Dot, Slot, Southern-Blot (הרחבה על שיטות אלה ראה בפרק 3).

מאחר ומוצרים של הדור השני שבפיתוח עדין לא הגיעו לשלב השיווק, לא נמצאו בידנו נתונים באמצעותם ניתן למפות פרופיל של תכונות, בדומה לניתוח שבוצע לגבי שיטות המבוססות על אבחון החיסון (פרק 4). להלן נציג הערכה השוואתית של מצב הפיתוח בארבעת המדינות ביחס למגמות החשובות שנצפו ככאלה על ידי המומחים.

בחונים - PROBES

היישום בעל הפוטנציאל הקליני החשוב בתחום של אבחון ה-DNA הוא באבחון של מחלות זיהומיות, סימון גידולים ממאירים ומחלות גנטיות. פיתוחם של בחוני DNA בתחומים אלה נמצא אצל החברות שרואינו בשלבים התחלתיים בלבד. לחלק גדול מהם טרם הוענקו היתרים להשתמש בהם לצרכי אבחון.

בארה"ב כבר אושר השימוש בבחונים מסויימים לאיבחון של מחלות זיהומיות ושל גידולים ממאירים, כשהדגש הוא על מחלות זיהומיות. כבר ב-1987 אושר בחון לאבחון של מחלה בקטריאלית של בשר החניכיים. מאז נוספו בחונים נוספים לאבחון זיהומים בקטריאליים. כמו כן פותחו בחונים לזיהומים חד-תאיים (קדחת) ולווירוסים (HIV, HEPATITIS, HSV).

גם ביפן הושם הדגש על פיתוח בחונים לאבחון מחלות זיהומיות ועל בחונים לאבחון גידולים ממאירים. בכל הקשור לאבחון נגיפים של HIV, HEPATITIS B, HTLV-1 פותחו בוחנים בסינתזה כימית. בתחום האבחון של גידולים ממאירים נמצא פיתוח הבוחנים עדיין בשלבי מחקר.

בגרמניה קיימת פעילות רבה ומעניינת במעבדות אוניברסיטאיות ומכוני מחקר, בעיקר בתחום של המחלות הגנטיות. מנגד לא ניתן לדבר על פיתוח ממשי בקרב החברות הדיאגנוסטיות הגרמניות. אלה מצויות בשלבים ראשוניים בלבד של פיתוח.

בישראל כאמור פותחו בחונים, שהדגש הוא על תחום של המחלות הזיהומיות. הבחונים ששלב פיתוחם הסתיים ב-1990, קשורים לאבחון וירוס ה-HPV. כמו כן נמסר כי כיום מצויים בשלבי מחקר ופיתוח בחונים נוספים למחלות זיהומיות אחרות וכן בפיתוח בחונים לאבחון גידולים ממאירים.

בתחום פיתוח הבחונים, אין ספק שארה"ב מובילה. כבר כיום ניתן למצוא בשוק בחונים לאבחון של מחלות זיהומיות ושל גידולים ממאירים שפותחו על ידי חברות אמריקאיות. יפן נמצאת במקום השני ובה מתנהל פיתוח עצמי בעיקר בתחום המחלות הזיהומיות. כמו כן קיים שיתוף פעולה בין החברות היפניות וחברות בארה"ב. בשתי מדינות אלה ישנו פיתוח בשלושת התחומים שצינו לעיל. לעומן ישראל וגרמניה מצויות מאחור. נראה כי בישראל פיתוח הבחונים מקדים את הפיתוח בגרמניה. בחברות הגרמניות נמצא פיתוח הבחונים רק בשלבים מוקדמים. בישראל כבר הושלם פיתוח בתחום המחלות הזיהומיות ובשלבי פיתוח בחונים נוספים בתחום זה וגם בתחום של אבחון גידולים ממאירים.

אמצעי סימון

בסקר החברות שנערך בארבע המדינות נמצא כי במרבית החברות מעריכים שראקציות צבע של אנזימים, קרינה כימית ונגיחת אור, מהווים את טכניקות הסימון החשובות בין אמצעי הסימון שאינם רדיו-אקטיביים. הצמדת אמצעי הסימון יכולה להתבצע ישירות לחומצת הגרעין ובאופן עקיף, למשל דרך מערכת ה-Biotin-Avidin. כיום שיטת הסימון על ידי ראקציות צבע של אנזימים היא המפותחת ביותר. בטכניקה זו מנוצל היתרון שהאנליזה של ראקצית האינדיקטור פשוטה ביותר. במקרים רבים ניתן לעקוב אחרי שינוי הצבע ללא מכשיר מדידה. לאור השאיפה להביא לידי שיפור של האוטומציה בעתיד, מעדיפים כיום ברוב החברות פיתוח של מערכות סימון המבוססות על נגיחת אור או הקרנת אור. בהקשר זה הביעו רוב המרואיינים העדפה למערכות של נגיחת אור. יתרון של מערכות אלה הוא בשימוש בחומרי צבע שונים בעלי ספקטרום פליטת פלואורסצנס שונים המאפשר למדוד מדידות שונות בעת ובעונה אחת. יתרון נוסף היא האפשרות למדידה מקוונת (On Line) בליזר.

בכל ארבע המדינות שבמחקר, עובדים על הפיתוח של מערכות סימון שאינן רדיו-אקטיביות. גם בנושא זה ארה"ב ויפן מובילות משום המגוון הרחב של שיטות סימון חשובות המצוי בפיתוח בארצות אלה.

בגרמניה נמצא הפיתוח בעיקר בשלב מחקר היסודות, ומתמקד בעיקר בשיטות לסימון על ידי אנזימים וכן

בטכניקות של הקרנת אור. הסימונים מוצמדים באופן עקיף לבחונים. מענין לציין שהמכשירים למדידת הקרנת האור המיוצרים בגרמניה, נמצאים בשימוש בעולם כולו, אם כי בהשוואה לארה"ב וליפן נראה שטכניקת הסימון של נגיחת האור מפותחת בה במידה פחותה.

בארה"ב כבר הוענקו היתרי F.D.A לבחונים שאינם רדיו-אקטיביים. הטכניקות של הדור הראשון אשר פותחו היו מבוססות על סימון אנזימים. במערכות החדשות שמפתחים מועדף הסימון על ידי נגיחת אור והקרנת אור. הסימון מתבצע ישירות בבסיסים. פיתוח הטכנולוגיה של נגיחת האור נהנה מהנסיון שנצבר בפיתוח של אוטומטים לוויסות רצף DNA עם גלאי נגיחת אור.

עליונותן של החברות ביפן הוא בפיתוח טכנולוגות של סימון על ידי נגיחת אור. בדומה למצב בארה"ב משפיע גם כאן הפיתוח של אוטומטים לוויסות הסימון על בסיס נגיחת אור השפעה חיובית. ענין מיוחד מעוררת שיטה חלופית שפותחה ביפן השונה מסימון ה-DNA המקובל דרך בסיסי הנוקליאוטידים. בטכניקה החדשה הזאת לא קיים למעשה כל עיכוב מרתבי בחללאה, דבר המשפר את הספציפיות.

ישראל בדומה לגרמניה מצויה מאחור בפיתוח של טכניקות לסימון DNA בהשוואה לארה"ב ויפן. הושלם בה פיתוח של טכניקה שלא על בסיס רדיו-אקטיביות, המבוססת על סימון אנזימטי בלתי ישיר. יתרונה הברור של השיטה היא ברמת הספציפיות הגבוהה של הסימון ובפשטות הפרוצדורה להפעלתה, פרמטרים בעלי חשיבות רבה והשפעה על יכולת השיווק.

לסיכום, ניתן לומר שארה"ב ויפן מובילות בפיתוח של טכניקות סימון שאינן רדיו-אקטיביות. בארה"ב קיים ידע רב בכל התחומים החשובים. נראה שלפני יש יתרון קל בפיתוח טכניקות סימון נגיחת האור שחשיבותן הולכת וגדלה. גרמניה מצויה מאחור אם כי מפתחים בה את כל התחומים החלקיים. לבסוף ישראל, שאמנם הושלם בה פיתוח של טכניקת סימון לא רדיו-אקטיבית, אולם אין עדין פיתוח של טכניקות סימון על ידי נגיחת אור שהמומחים רואים בה פיתוח טכנולוגי בעל חשיבות רבה בעתיד.

תגבור (AMPLIFICATION)

פיתוח של טכניקות תגבור בגרמניה מצוי בשלבים התחלתיים בלבד. בישראל עדין לא הוחל בפיתוח עצמי של טכניקות תגבור. ביפן פיתוח של טכניקות התגבור מצוי בשלב של מחקר היסודות, עם שימת דגש על תגבור

היעד (Target Amplification). עיקר העיסוק ביפן הוא בשינוי של טכנולוגיות הקיימות כבר בארה"ב. למעשה כל הפיתוחים החדשים בתחום התגבור נעשו בארה"ב כולל טכניקות ה-PCR וה-Q-Beta-Replikase (ראה פירוט בפרק 3). בחלקן מנצלות הטכניקות החדשות שפותחו את התגבור הטבעי של ה-Ribosomal RNA לאבחון של זיהומים בקטריאליים, שיטה בה ניתן למדוד עד 300,000 מולקולות. זהו תגבור היעד המתקדם ביותר בשטח הטכנולוגיות במבחנה. מערכות מסוג זה שכבר מצויות בשוק, מצינות כי ניתן להגיע לסף בר הוכחה של 600,000 מולקולות ובתנאים קיצוניים ניתן למדוד שתי מולקולות-DNA נוספות (Lizardi et al 1988). במערכות תגבור עם אות (Signal Amplification) נקבע סף המאפשר הוכחה לכ-240,000 מולקולות.

מספר מרואינים בארה"ב הזכירו מערכת תגבור בחונים עתידית שכבר פותחה. הפעלת המערכת הזאת פשוטה והיא יעילה ביותר. הסף המאפשר הוכחה הוא בסדר גודל של 1,000 מולקולות. מחקר שהביא לפיתוח המערכת הוא פרי של שיתוף פעולה בין מכון מחקר אמריקני עם מכון במקסיקו. רשיון בלעדי לפיתוח הוענק לחברה אמריקנית הפועלת בתחום הגנטיקה (Gene-Trak). מיום הפרסום המדעי הראשון ועד לפיתוח המסחרי על ידי חברת Gnen-Trak עברו כשלושה חודשים בלבד (Lizardi et al, 1988). מדוגמה זו ניתן ללמוד על המהירות הרבה בה מיישמים בארה"ב מסקנות ממחקר היסודות לפיתוח של מוצר.

סיכום ומסקנות

מחקר הערכה אשר ממצאיו הוצגו בדו"ח זה מציג את השימוש בכלי הערכה חדשני - "הטכנומטריקה" אשר פותח על ידי קבוצת חוקרים בגרמניה, להערכת מוצרים תעשייתיים בישראל בהשוואה למדינות מן המובילות בעולם המערבי בתחומים טכנולוגיים רבים. צירוף ישראל לחבילת המדינות בהן נוסה כלי הערכה זה, איפשר לנו ללמוד את יתרונתיו וחסרונתיו של הכלי.

נראה לנו כי בשלב זה מסתמנים מספר כיוונים אפשריים לשיפור הכלי. יתרונו הבולט של הכלי הוא בפשטותו ובאפשרות היישום המהירה שלו. ממצאי המחקר מצביעים על האפשרות הנוחה שבשימוש בכלי, על מנת לעמוד על ההבדלים הקיימים ברמה הטכנולוגית בין מדינות, בהתפתחות תחום טכנולוגי בעל יסוד תעשייתי. ישומו של הכלי אינו חייב להצטמצם אך ורק לרמת המדינה, אלא נראה לנו כי ניתן לעשות בו שימוש רחב ביותר בכל הקשור להשוואת הפרופיל הטכנולוגי של מוצרים ברמת הפירמה הבודדת. בתור שכזה, יהפך הכלי לכלי עזר בניהול וקבלת החלטות. על מנת להגביר את אפקטיביות הכלי, יש מקום לבחון תוספת של פרמטרים, לאו דווקא טכנולוגיים, לפרופיל המוצר, על מנת שניתן יהיה לא רק לבחון את הרמה הטכנולוגית של מוצר מסוים בהשוואה למוצר המוביל, אלא שהכלי אף ישמש כלי לחיזוי הסיכויים שבשיווקו של המוצר וללימוד הקשר שבין הרמה הטכנולוגית של המוצר והסיכוי להצלחתו בשווקים.

בדיקות ושיפורים שכאלו עדין לא בוצעו והם בתהליך של בדיקה. המחקר שממצאיו הובאו בדו"ח זה הוא רק אחד בשרשרת של דוחות מחקר הנובעים ממחקר ארוך טווח שאנו מצויים בתחילתו. הנתונים שעמדו לרשותנו במסגרת השלב הנוכחי, לא איפשרו שיפורו של כלי ההערכה מבחינה ישומית. יחד עם זאת, הנסיון הראשון ליישם את הכלי שפותח בגרמניה על התעשייה הישראלית המתקדמת, הראה כי בהחלט ניתן להשתמש בכלי זה גם במדינות קטנות בעלות תעשייה מצומצמת. עד כה נוסה הכלי רק במדינות תעשייתיות הגדולות שבעולם: גרמניה, ארה"ב ויפן. המקרה של ישראל מוכיח את קיומה של האפשרות ליישום הכלי במדינות שאינן מעצמות תעשייתיות כלכליות.

הנתונים האגרטיביים אשר ניתן להפיק מהשימוש בכלי, עשויים לפשט את המימצאים ולהצביע על נקודות תורפה כלליות הקיימות בתחום התעשייתי הנבדק. מבחינה זו יכולים ממצאי המחקר הנוכחי והרחבתו בעתיד

לתחומים טכנולוגיים נוספים, להצביע על נקודות תורפה שמן הראוי לשפרן ובכך להגדיל את סיכויי הצלחת המוצרים הישראליים להתחרות בשווקים העולמיים.

התחום התעשייתי אשר היווה חקר ארוע לבדיקת השימוש בכלי הטכנומטריקה ככלי להערכת הרמה הטכנולוגית, הוא תחום הדיאגנוסטיקה הרפואית בבני אדם. היקפה של התעשייה הדיאגנוסטית הישראלית קטן למדי, במיוחד בהשוואה למעצמות הכלכליות אליהן בוצעה ההשוואה.

תחום הדיאגנוסטיקה הינו תחום חדש יחסית אשר התפתח במהירות בשנים האחרונות, וחוזים לו המשך פיתוח משמעותי ביותר לקראת סוף המאה הנוכחית ותחילת המאה הבאה. גם התעשייה הישראלית בתחום זה מתפתחת במהירות. מתברר כי במדינת ישראל קיימים משאבי כוח אדם ברמה מדעית גבוהה ביותר בתחום זה. אם רק נדע להשכיל ולנצל יתרונות אלה, יש להניח כי ישראל תוכל להתמודד בהצלחה בפיתוח הטכנולוגי בתחום זה עם המדינות המצויינות כיום בחזית הטכנולוגית בעולם כולו.

תעשיית הדיאגנוסטיקה הרפואית ללא ספק נחשבת לתעשייה עתירת ידע על פי קריטריונים שונים כגון: שיעור כוח האדם המיומן וזה העוסק במחקר ובפיתוח בתעשייה, אחוז ההוצאה על מחקר ופיתוח מכלל הוצאות המפעל וכיו'. כלומר, עסקנו בשלב זה בבחינת והערכת הרמה הטכנולוגית באחד התחומים התעשייתיים היותר מפותחים. בחירת תחום זה לא נבעה ישירות משיקולים אלה, אלא היתה כפופה לאילוצים של זמינות נתונים מהמדינות האחרות שנכללו במחקר. נתונים אלה הועמדו לרשותנו על ידי הצוות הגרמני של המחקר, ממכון פרנהופר שבגרמניה. יחד עם זאת, חשיבותו של התחום זה גם עם היקפה הנוכחי של התעשייה הישראלית עדין קטן, נובע הן מסיכויי התפתחותה של תעשייה מסויימת זו לאור החידושים הרבים המתפתחים בתחום, והן מהיותה נשענת בעיקר על יצוא לחו"ל.

סקירת המפעלים בתחום הדיאגנוסטיקה בישראל, הצביע על כך שמדובר בקבוצת מפעלים קטנה אשר החלה להתפתח בעיקר בשנות ה-80, תוך ניצול כוח אדם וידע הרחב הקיים בארץ בתחום האימונולוגיה. מספר המועסקים בתעשייה זו אינו גדול, אך בולט במיוחד שיעור העובדים המיומנים ובמיוחד העוסקים במחקר ובפיתוח שמהווים כשליש מהמועסקים. גם שיעור ההוצאה על מחקר ופיתוח מכלל הוצאות המפעלים גבוה במיוחד ועמד בממוצע על 34% בשנת 1990. במידה רבה יש לכך קשר לעובדה שמרבית המפעלים הם מפעלים צעירים המצויים בשלבים הראשונים להתפתחותם.

התעשייה הדיאגנוסטית הישראלית מתבססת בעיקר על יצוא. ללא ספק גדלו של השוק המקומי בישראל

מחייב את החברות הפועלות בתחום, לאתר ולפתח להן אפיקי שיווק בחו"ל. בשנת 1990 היקף היצוא שלהן עמד במוצק על 75% מתפוקתן. עיקר הסחר נעשה עם ארצות השוק המשותף ומיעוטו עם ארה"ב. הנתונים אשר הוצגו בדו"ח לגבי גודלו של שוק הצרכנים האמריקאי, במיוחד בכל הקשור בסריקות מנות הדם בבנקי הדם, מצביעים על אפשרויות פיתוח בתחומים שעדין לא קיבלו דגש בחברות הישראליות. יתכן שיש לשקול את הכדאיות הכלכלית בפיתוח תחומים אלה על מנת להעזר בהם כדי לחדור לשוק גדול זה.

ריחוקה של ישראל מהשווקים העיקריים של המוצרים שנבחנו, מהווה חיסרון גדול המקשה על החברות הקטנות להגיע לשלב של המראה כלכלית עם המעבר משלב הפיתוח לשלב של יצור ושיווק. לטענת החברות גם המסד מעודד ומספק תמיכות כמעט אך ורק בשלב המחקר והפיתוח. המעבר לשלב של שיווק דורש משאבים גדולים למדי ובו התמיכה הממשלתית עד היום היתה מינימאלית. חלק מהחברות פתרו זאת באמצעות הפיכתן לחברות בת של חברות אמריקאיות, או בצורות אחרות של שיתופי פעולה כמו מכירת זכויות וכו'. החברות הגדולות יותר אף הקימו בעצמן חברות בת באירופה וארה"ב שתעסוקנה בעיקר בשיווק מוצריהן. לאחרונה שונו הנוהלים בתחום זה והוחל במדיניות של עידוד השיווק, פעילות בכיוון חיובי על פי ממצאי המחקר ויש להניח שתניב פירות בעתיד.

אין ספק שיתרונה הגדול של ישראל בתחום זה קשור קשר אמיץ לידע המדעי הרחב והחשיבה היוצרת הקיימת בישראל בתחום זה. קיומה של תעשייה דינמית צעירה ופתוחה לחידושים לא הביא עדין להתמסדות המערכות, ואלו כפי הנראה פועלות ביעילות תוך כדי כך שהן מצליחות להגיב במהירות לתנאים ולדרישות המשתנות של השוק.

תחום הדיאגנוסטיקה כיום מצוי בפתחה של תקופה בה צופים המומחים התפתחות מרשימה בנושאי פיתוח הקשורים בטכניקות של הנדסה גנטית. השימוש בטכניקה של אבחון החיסון הוא רב ביותר ועיקר הפיתוחים בנויים על שיטה זו. בתחום זה היו בידנו נתונים חלקיים אשר איפשרו את השוואת הרמה הטכנולוגית של המדינות הכלולות במחקר, בשתי קבוצות של ערכות אבחון.

בקבוצת הערכות לאבחון מחלות הקשורות בפעילות הורמונלית, סקרנו 6 סוגי מבדקים שונים. באופן כללי ניתן היה להסיק ממיפוי הפרופילים של המפרטים הטכנולוגיים של מוצרים אלה, כי ארה"ב ויפן הן המובילות ברמה הטכנולוגית מבין ארבע המדינות. אחריהן גרמניה וישראל, שהפער הטכנולוגי ביניהן אינו משמעותי. כללית ניתן לומר כי הרמה שהושגה במבדקים הישראליים, בהחלט מציבה אותה בשורה אחת יחד עם המדינות האחרות. ההצטינות של המבדקים הישראליים התמקדו בעיקר ברמת הרגישות המבדקים והמניפולציה. ללא ספק

פרמטרים אלה הם חשובים אם כי בשאר הפרמטרים שנבדקו, רמת ההשגים היחסית נמוכה בהרבה. על פני הדברים נראה כי חולשתם העיקרית של המבדקים הישראלים בהשוואה למתחרים היא ברמת הדייק, שחשיבותה יכולה להיות רבה בשיקולי הצרכנים בבואם לשקול האם ואיזה מבין המבדקים יש להעדיף. היצרנים הישראלים צריכים לשקול את מחיר השיפור של פרמטרים מסוימים הללו בהשוואה להגברת יכולתם להתחרות בשוק, והאפשרות לכניסה ותחרות בשווקים בגרמניה וארה"ב.

בקבוצת הערכות לאבחון מחלות זיהומיות סקרנו 6 סוגי מבדקים. במרבית המבדקים שנתונין עמדו לרשותנו יכולנו לבצע את ההשוואה רק בין גרמניה וישראל. הסקת המסקנות הכוללות לגבי קבוצה זו צריכה להעשות בזהירות יתר, שכן בחלק מהמבדקים נמסר על ידי צוות המחקר הגרמני כי לא נערכה בזמן איסוף הנתונים סקירה ממצה של השוק בגרמניה, ועל כן תיתכן אפשרות כי הנתונים שהושגו מיצגים רק את הרמה הממוצעת ולא את החזית הטכנולוגית. יחד עם זאת, כללית ניתן להסיק מן הממצאים כי הרמה הטכנולוגית של המבדקים הישראליים עולה על המבדקים הגרמניים בקבוצה זו שנבחנו. נראה כי בישראל בתחומים אלו נעשה שימוש בנוגדים מאיכות מעולה. המבדקים הישראלים מצטיינים אף ברמת הדייק הבין מבדקית יחסית למבדקים הגרמניים.

ראינו אם כן שהשוואת מפרטי המוצרים הנה בעייתית. בחירת הנתונים הנה ייחודית ולעתים חסר מידע אודות נתונים חיוניים על המוצר. גם אם לא ניתן לגזור מסקנות מובהקות לגבי סוג מסויים של מבדקים, מן הנימוקים שהצבענו עליהם דלעיל, הרי שללא ספק ניתן היה להצביע על אפשרות היישום של כלי ההערכה הטכנומטרי ויתרונותיו, בנסיון להשוות את הרמה הטכנולוגית של מוצרים תעשייתיים במקרה זה מתחום הדיאגנוסטיקה הרפואית.

על אף המגבלות דלעיל, נראה לנו כי השוואת המפרטים הטכניים שבוצעה מאפשרת חסות מספר מסקנות. מספר המפעלים וכמות המבדקים המיוצרים בישראל, בפיתוח מקומי, אינם רבים בהשוואה למדינות האחרות, ואולם איכותם באופן כללי הינה טובה גם בהשוואה לארה"ב ויפן. מן הראוי לציין כי ללא ספק הרמה הטכנולוגית של המבדקים בארה"ב היא גבוהה ביותר.

ההישגים של היפנים וגם של הישראלים לא היו צפויים. ההערכה של צוות המחקר הגרמני חיתה כי אם יגבירו החברות היפניות את שאיפתן לחדור לשווקי אירופה, צפוי מוצר תחרותי יפני מבחינה טכנולוגית. במידה רבה נכונה הערכה זו גם לישראל. כבר כיום עיקר השיווק נעשה לשוק האירופאי ובהצלחה לא מבוטלת.

שיפורים נוספים בנקודות התורפה שאיתרנו ופיתוחים חדישים נוספים, יגבירו את יכולתה של ישראל להציב מוצרים שיוכלו להתחרות מבחינה טכנולוגית במוצרים של המדינות האחרות שגם הם מעוניינות בחזירה לשוק האירופאי.

טכניקה נוספת של אבחון אשר נסקרה בדו"ח היא טכניקה חדישה המבוססת על אבחון של בחוני DNA. טכניקה זו מצוייה עדין בשלבים מתקדמים של פיתוח במרבית הארצות. נראה כי בתחום זה ישראל עדין ניצבת מאחור בהשוואה לארה"ב ויפן, אך לא בהשוואה לגרמניה, בכל הקשור לפיתוחים החדישים בתחום. בישראל כבר הוחל בפיתוח בתחום זה ויש לראות בכך הישג במיוחד לאור משך הזמן הקצר בו פועלת התעשייה הדיאגנוסטית בישראל.

הקשיים אשר הכבידו על הפיכתה של טכניקת האבחון המשתמשת בבחוני DNA לטכניקה של אבחון שיגרת, היו קשורים בעיקר לפיתוח אמצעי סימון חלופים לאמצעי הרדיו-אקטיבי. תהליכי העבודה המסורבלים הנמשכים זמן רב, והעלות הגבוהה יחסית של התהליך, הקשו על הפיכת השימוש בטכניקה זו לשיגרת. בתקופה האחרונה ישנם פיתוחים חדישים העשויים לשפר את סיכויי היישום של טכנולוגיה זו בעתיד. בפיתוחים החדישים הושם הדגש בתחומי הפיתוח של בחונים, של תגבור, של פיתוח טכניקות סימון שאינן רדיו-אקטיביות ושל מיכשור. יש לציין שעל רקע המאמצים שנעשים כיום לאוטומציה וויסות הרצף של כמויות DNA גדולות, תופסות המערכות לנגיחת האור מקום מרכזי. פיתוח הטכנולוגיה בולט בעיקר בארה"ב שם נעשו כל הפיתוחים החדישים. הדבר ניכר בבירור בתחום החלקי של התגבור - מערכות הדור הראשון, המנצלות את התגבור הטבעי של RIBOSOMAL RNA פותחו בארה"ב. המערכת המתקדמת ביותר של תגבור היעד, המתבצעת במבחנה, פותחה לפני שנים רבות בארה"ב. כיום נבדקות מספר טכניקות תגבור חדשות. ניתן לצפות שהיתרון הטכנולוגי של ארה"ב בתחום זה אף ילך ויגבר.

ביפן נראה כי ישנו ריכוז של המאמצים בפיתוח של טכניקות סימון שאינן רדיו-אקטיביות ובאוטומציה. יש להניח שיפן מובילה יחד עם ארה"ב בתחום המכשור. בגרמניה טרם נעשו פיתוחים עצמאיים בשטח זה ונוקטים שם במדיניות של ציפיה. גישה זו עומדת בניגוד ברור לגישה הרווחת בארה"ב בה מנסים לקדם את הטכנולוגיה החדישה. גם בישראל נעשה תחילתו של פיתוח בתחום הסימון והוא נישען על פיתוח של טכניקת סימון אנזימטית המצוייה כבר כיום בשוק.

הערכת רמתה הטכנולוגית של התעשייה הישראלית בהשוואה לזו שבגרמניה ארה"ב ויפן הראתה כי ככלל אין לה לתעשייה הישראלית מעמד נחות. להיפך מזה, גם עם הפרמטרים השונים אינם מצביעים על היותה מובילה

מבחינה טכנולוגית, הרי שהיא בהחלט מצוייה בליגה אליה משתייכות המדינות המערביות האחרות, הנחשבות למעצמות כלכליות. במוצרים מסוימים ובפרמטרים שונים, אף ניתן היה לקבוע כי הרמה הטכנולוגית שהושגה בישראל גבוהה יותר משל המתחרות. אם נוסיף לכך את העובדה שתעשייה זו היא צעירה מאוד, מרבית המפעלים הוקמו בשנות ה-80 בלבד והמוצרים הראשונים בדרך כלל הופיעו בשוק אחרי 1985, הרי שלפננו הישג מרשים של התקדמות טכנולוגית, של לימוד עצמי ופיתוח עצמי שניתן להתגאות בו. מרבית החברות החלו לשווק מוצרים בתוך שנתיים מיום הקמתן משך זמן קצר עד מאוד. התקדמותה המהירה של התעשייה הישראלית בתחום זה והשגיה היו בהחלט בלתי צפויים ויש אך לברך על כך.

המצוינות הטכנולוגית אשר התגלתה בתעשייה הדיאגנוסטית הישראלית אינה מתורגמת מספיק למונחי שיווק כפי שראוי היה שיקרה. במידה לא מבוטלת הקשיים הרבים בהם נתקלות החברות הישראליות, נובעים מהיותן חברות צעירות וקטנות שאין ברשותן חון זמין להשקעה בשלב הקריטי של המכירה, הוא שלב השיווק. בנקודה זו עד תקופת המחקר לא זכו חברות אלו לתמיכה מצד הממסד. המדיניות הנקטת על ידי הממסד נראה כי היא מעדיפה את התעשיות הקיימות והמבוססות כדוגמת תעשיית האלקטרוניקה, על פני התעשיות החדשות הצומחות בדומה לדיאגנוסטיקה. כתוצאה מכך היתרון היחסי תחרותי שיש לביוטכנולוגיה ובתוכה הדיאגנוסטיקה בישראל, אינו מנוצל עד תום.

הממצאים מצביעים על כך שהמוצרים הדיאגנוסטיים בישראל במקרים מסויימים נמצאים בחזית הטכנולוגית העולמית כמתקבל על בסיס המדידה הטכנוטומטרית ובמקרים אחרים בקירבה לכך. הישג זה הושג למרות כמות המשאבים הנמוכה יותר אשר הושקעה בישראל בביוטכנולוגיה מאשר בארצות המתחרות כגון, ארה"ב, גרמניה ויפן. קיימת סיבה לדאגה כי שטח זה בו הושגה מצוינות טכנולוגית, לא יתורגם למונחי שווק ויצוא של מכירות מישראל. כל החברות הישראליות שנסקרו, דיווחו על מחסור בהון סיכון וקשיים בשיווק וחשיפת מוצריהם. התהליך של הפיכת חלק מהחברות לחברות בת של חברות גדולות בחו"ל, כפי שזוהה בסקר, צריך להדאיג את מקבלי ההחלטות בדרג הממשלתי שכן הוא מצביע על כך שחלק ניכר מהתועלות הנובעות מהמצוינות של שלב המו"פ יעותק בעתיד לחו"ל.

סיבה נוספת לחוסר התמיכה של המשרדים הממשלתיים קשורה בעובדה שהמפעלים בתחום הדיאגנוסטיקה הם מפעלים קטנים וחלקם ביצוא הסחורות מישראל קטן, דבר שאינו מעודד את הממסד לתמוך בתעשייה זו. הממסד מעדיף לעודד מפעלים גדולים כך שענף הדיאגנוסטיקה מייצג מקרה פרטי של בעייה כללית בישראל. המפעלים הקטנים עתירי הידע בישראל בצעדיהם הראשונים, ניצבים בפני מכשולים גדולים כאשר הם עומדים בשלב המעבר הקשה מההצלחה במו"פ לייצור מוצר מוצלח, לייצור שוטף ושיווק, כולל חדירת המוצרים

לשווקים בחו"ל. אולם יש לציין שגם ענף האלקטרוניקה החל להתפתח בצעדים קטנים והתמיכה המאסיבית אשר ניתנה לו הביאה להתפתחותו לאחד מענפי היצוא המובילים של המדינה. לאור ההישגים הטכנולוגיים של החברות הדיאגנוסטיות בפרט, וההתפתחות הצפויה בתחום זה בעתיד בכלל, יש מקום לשקול מדיניות של העדפת התעשייה הדיאגנוסטית בישראל. חשוב מאוד לזהות ענפים נוספים אשר לישראל יש בהם ידע רחב המקנה לה יתרון היחסי כלפי מתחרים פוטנציאליים. ללא הכרת הממסד ביתרונות שיש לתעשיות הצעירות ומתן תמיכה, קיימת סכנה שהמומחיות הישראלית בשטח זה תוכר על ידי חברות מחו"ל אשר ירכשו אותם במגמה להעביר לחו"ל את הצמיחה בכוח אדם, יצוא והרווחים.

זהו השלב בו למדיניות ממשלתית יש תפקיד חשוב ומרכזי כמתווך, כיום, ומפשר. השקעות הון סיכון ניתן ליצור עבור אותם מקרים בהם באמצעות שיטות כגון הטכנומטריקה אשר הוצגה בדו"ח זה ומדדים כמותיים נוספים, יזהו מטרות מועדפות בעלות סיכויי תחרות בחו"ל. השקעות במאמצים מעין אלו אינם חסרי חשיבות בהשוואה לתמיכה במחקר ופיתוח. השקעות ציבוריות מפרות התומכות בשלב ההתחלתי של מעגל יצירת התגליות והחידושים, הינן מתסכלות משום המחסור בהשקעות מקבילות בהמשך בשלבים הבאים של יצור ובמיוחד שיווק. קיימות בישראל תשובות רבות לחסרונותיה בהתמודדות על שווקים, אולם תשובות אלו עדין לא הובילו לפעולה החלטית, או להקצאה רחבה של משאבים על מנת לפתור חסרונות אלו.

רשימת המקורות

1. הועדה הלאומית לביוטכנולוגיה (1988), מדיניות לקידום המחקר והפיתוח הביוטכנולוגי בישראל, דו"ח המוגש לשר המדע והפיתוח ולשר התעשייה והמסחר, ירושלים.
2. הלשכה המרכזית לסטטיסטיקה (1990), שנתון סטטיסטי לישראל 1989, ירושלים.
3. חסון נעמי (1989), הקהילייה הכלכלית האירופאית 1992, מכון ירושלים לחקר ישראל, ירושלים.
4. ניר אריה (עורך) (1989), גוף האדם - המכונה שלא תיאמן, ספרית מעריב, תל-אביב.
5. שליב אברהם (1989), הרכיב המקצועי של כוח-האדם בתעשייה הישראלית 1968 - 1987, פרסומי הצוות למדיניות צמיחה בתעשייה 1989, דו"ח מחקר מס' 5, ירושלים.
6. שפר דניאל, אמנון פרנקל (1986), השפעת אמצעי תקשורת מתקדמים על תפעול ומיקום מפעלים עתירי דע בישראל, מוסד ש. נאמן, הטכניון, חיפה.
7. שפר דניאל, אמנון פרנקל (1989), יצירת מקורות תעסוקה בערי פיתוח, מוסד ש. נאמן, הטכניון, חיפה.
8. Alexander, A.J. and B.M. Mitchell (1985), "Measuring Technological Chane of Heteogenous Products, Tech. Forecast. Soc. Change, 27, pp.161-165.
9. Antebi Elizabeth and Fishlock David (1986), Biotechnology: Strategies for Life. Cambridge: The MIT Press.
10. Carlsson R., Glad C., Borrebaeck C.K.A. (1989), "Monoclonal Antibodies into the '90s: The All-Purpose Tool", Bio-Technology 7, pp. 567-573.
11. Corcoran E. (1989), "The Burden of Proof", Scientific American 4/89, pp. 54-55.
12. Ekins R. (1989), "A Shadow Over Immunoassay, Nature 340, pp.256-258.
13. Erlich H.A., Gelfand D.H., Saiki R.K. (1988), "Specific DNA Amplification", Nature 331, pp. 461-462.
14. Fahrlander P.D., Klausner A. (1988), "Amplifying DNA Probe Signals: 'Christmas Tree' Approach", Bio/Technology 6, pp.1165-1168.
15. Freeman (1982), The Economics of Industrial Innovation, Printer, London 2nd ed.

16. Griliches (1987), "R&D and Productivity: Measurement Issues and Econometric Results, Science 237, pp.31-35.
17. Grupp Hariolf and Hohmeyer Olav (1986), "A Technometric Model for the Assessment of Technological Standards" Technological Forecasting & Social Change, VOL.30, pp.123-137.
18. Grupp Hariolf and Hohmeyer Olav (1988), Technological Standards for Research-Intensive Product Group, in: A.F.J. van Rann (ed.), Handbook of Quantitative Studies of Science and Technology, Elsevier, Amsterdam.
19. Grupp Hariolf (1989), "Technology Indicators in Corporate Forecasting", Presented to: Colloquium on The Use of Technology Indicators in Strategic Planning, Brussels, 23/24 January 1989.
20. Harding Jhon (1986), "Foreign Flies on High-tech Frontiers". Fortune.
21. Harrigan Kathryn (1985), Strategies for Joint Ventures. Lexington, MA, Lexington Books.
22. Jubak Jim (July 1988), " I have a Yen for You", Venture.
23. Kenney Martin (1986), Biotechnology: The University-Industry Complex. New Haven, CT, Yale University Press.
24. Klausner A. (1987), "Stage Set for 'Immunological Star Wars'", Bio/Technology 5, pp. 867-868.
25. Knight P. (1989), "Amplification Probe Assays with Q-Beta Replicase", Bio/Technology 7, pp. 609-610.
26. Kohler G., Milstein C (1975), "Continuous Cultures of Fused Cells Secreting Antibody of Predefined Specificity", Nature 256, pp.495-497.
27. Koschatzky Knut (1990) New Concepts of Measuring Technological Change. Fraunhofer Institute for Systems and Innovation Research, Karlsruhe, West Germany.
28. Landegren U., Kaiser R., Caskey C.T., Hood L. (1988), "DNA Diagnostics - Molecular Techniques and Automation", Science 242, pp.229-237.

29. Lizardi P.M., Guerra C.E., Lomeli H., Tussie-Luna I., Kramer F.R. (1988), "Exponential Amplification of Recombinant-RNA Hybridization Probes", Bio/Technology 6, pp. 1197-1202.
30. Maital S., "How Good Is Your Product?", Across The Board, March 1990, p.8.
31. Newmark P. (1988), "Making Chimeric Even More Human", Bio/Technology 6, p. 468.
32. Nikkei Bio (1986), Bio file 1987. Tokyo: Nippon Keizai Shinbun Sya.
33. Palca J. (1987), "Blood Free from retrovirus Contamination: Next Step", Nature 330, p. 301.
34. Pisano Gary (1988), The Governance of Collaborative Innovation: Equity Linkages in the Biotechnology Industry. Research Report of the Center for Research in Management. Berkeley, CA, University of California, Berkeley.
35. Raz, B., G. Steinberg and A. Ruina "A Quantitative Model of Technology Transfer and Technological Catch-up", Tech. Forecast Soc. Change, 24, pp. 31-34.
36. Riechmann I., Clark M., Waldmann H., Winter G. (1988), "Reshaping Human Antibodies for Therapy", Nature 332, pp. 323-327.
37. Roberts Edward and Berry Charles (1985), "Entering New Business: Selecting Strategies for Successes", Sloan Management Review. Spring 1985.
38. Roberts Edward (1986), "strategic Alliances: New Competitive Muscle". In Proceedings of Conference on Strategic Alliances. New York: Business Week, October 6, 1986.
39. Roberts B.E., and Mizouchi R., (1988), Inter-Firm Technological Collaboration: The Case of Japanese Biotechnology. MIT, W.P #2034-88. Cambridge, Massachusetts, USA.
40. Saiki R.K., Scharf S., Faloona F., Mullis K.B., Horn G.T., Erlich H.E., Arnheim N. (1985), "Enzymatic Amplification of Beta-Globin Genomic Sequences and Restriction Site Analysis for Diagnosis of Sickle Cell Anemia", Science 230, pp. 1350-1354.
41. Saviotti, P.P., P.C. Stobbs, R.W. Coombs and M. Gibbons (1982), "An Approach to the Construction of Indexes of Technological Change of Technological Sophistication, Tech. Forecast. Soc. Change 21, pp.133- 147.

42. Saviotti, P.P., (1985), "An Approach to the Measurement of Technology Based on the Hedonic Price Method and Relateds", Tech. Forecast. Soc. Change 27, pp.309-334.
43. Southern E.M. (1975), "Detection of Specific Sequences Among DNA Fragments Separated by Gelectrophoresis", J. Mol. Biol 98, pp.503-517.
44. Technology Strategies. (January 1988), :Japan's Strategic Alliance Boom", pp. 7-8.
45. Thomas Reiss, Olav Hohmeyer, Hariolf Grupp (1989), Bemessung des Technisch-Wirtschaftlichen Leistungsstandes der Bundesrepublik Deutschland, der Vereinigten Staaten und Japans in Tielbereichen der Biotechnologie (Technometrie II), Fraunhofer-Institut fur Systemtechnih und Innovationsforschung (ISI), Karlsruhe, September 1989.
46. Wald S. (1989), "The Biotechnological Revolution", OECD Observer 156, pp. 16-20.