



נוהל לניסויים רפואיים בבני-אדם

תשע"ד 2014



שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם	
מספר נוהל: 14	תאריך: ינואר 2014

תוכן העניינים

3GLOSSARY- רשימת קיצורים
4מבוא
5הגדרות

פרקי הנוהל

101. תנאים לעריכת ניסוי רפואי / מחקר בבני אדם
132. הליך הסכמה מדעת
183. תוכן הבקשה לניסוי רפואי
193.1 טפסים
203.2 פרוטוקול הניסוי
263.3 חוברת לחוקר
303.4 איכות מוצר המחקר
313.5 ניסוי משולב
323.6 תת-מחקר גנטי של ניסוי רפואי בתכשיר
334. הניסויים הרפואיים המיוחדים שבסמכות מנהל המוסד לאשרם ללא צורך באישור נוסף של משרד הבריאות
334.1 ניסויים בתכשירים רפואיים (לרבות מוצרים ביולוגיים)
334.2 ניסויים באביזרים ומכשירים רפואיים (אמ"ר) / ציוד רפואי
344.3 ניסויים אחרים
365. הליך אישור בקשה חדשה לניסוי רפואי
385.1 הטיפול בבקשות חדשות לניסויים רפואיים מיוחדים- במוסד הרפואי
385.2 הטיפול בבקשות חדשות לניסויים רפואיים לא מיוחדים- במוסד הרפואי
405.3 תפקידי היזם בהליך אישור בקשה חדשה לניסוי רפואי
415.4 הטיפול בבקשות חדשות לניסויים רפואיים לא מיוחדים- במשרד הבריאות
445.5 הטיפול בבקשות לניסויים רב-מרכזיים
456. רישום הניסוי באתר ה-NIH
457. הסכם חוזי לביצוע ניסוי רפואי
468. פרסום למטרת גיוס משתתפים
469. סימון מוצרי המחקר לניסויים רפואיים (LABELING)
469.1 סימון אריזות של תכשירים ומוצרים של תרפיות מתקדמות
499.2 סימון ציוד רפואי / אמ"ר המיועד לשימוש בניסוי רפואי
5010. יבוא מוצר מחקר לניסוי רפואי
5011. אספקת מוצר המחקר לניסוי הרפואי



שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם	
מספר נוהל: 14	תאריך: ינואר 2014

5112. שינויים במסמכי הבקשה.
5112.1 הטיפול בבקשות לשינויים – במוסד הרפואי.
5112.2 הטיפול בבקשות לשינויים – במשרד הבריאות.
5213. ניהול המידע הבטיחותי.
5213.1 דיווחי בטיחות על אירועים חריגים רציניים (SAE's).
5613.2 דיווחי בטיחות נוספים.
5713.3 תקלה טכנית באמ"ר הניסוי.
5814. דיווחים על מהלך הניסוי הרפואי וסימומו.
5814.1 דיווח ביניים / הארכת תוקף הניסוי.
5914.2 דיווח על סיום / הפסקת הניסוי הרפואי.
6015. הפסקת ניסוי רפואי.
6116. דיווח שנתי של מנהל המוסד הרפואי.
6117. פרוטוקול ישיבה של ועדת הלסינקי.
6117.1 תוכן פרוטוקול הישיבה של ועדת הלסינקי.
6217.2 העברת הפרוטוקול למשרד הבריאות.
6217.3 הטיפול בפרוטוקול הישיבה של ועדת הלסינקי – במשרד הבריאות.
6217.4 בקרה של משרד הבריאות.
6318. המשך מתן מוצר המחקר לאחר סיום הניסוי הרפואי.
6419. פיקוח על הניסויים הרפואיים.
6419.1 פיקוח ועדת הלסינקי.
6419.2 פיקוח המוסד הרפואי.
6419.3 פיקוח משרד הבריאות.
6520. שמירת מסמכים.
6621. דמי שירות.
6622. מסמכים ישימים.
6923. תפוצה.
70נספח 1- נוהל ועדת הלסינקי מוסדית.
72נספח 2- סעיף ביטוח בהתקשרויות עם גופים מסחריים לביצוע ניסויים קליניים.
73נספח 3- פטור מהדרישה לקבלת הסכמה מדעת במצב חירום רפואי.
75נספח 4- הליך מקוצר של קבלת הסכמה מדעת.
76נספח 5- פטור מהדרישה לקבלת הסכמה מדעת במצבים נוספים.
78נספח 6- מחקרים גנטיים- נושאים ייחודיים.
84נספח 7- מניפולציות מזעריות במוצרים של תרפיות מתקדמות.
85נספח 8- פרוטוקול ישיבה של ועדת הלסינקי מוסדית.



שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם	
מספר נוהל: 14	תאריך: ינואר 2014

GLOSSARY - רשימת קיצורים

AE	ADVERSE EVENT
ATMP	ADVANCED THERAPY MEDICINAL PRODUCT
DSUR	DEVELOPMENT SAFETY UPDATE REPORT
GCP	GOOD CLINICAL PRACTICE
GMP	GOOD MANUFACTURING PRACTICE
ICH-GCP	HARMONIZED TRIPARTITE GUIDELINE FOR GOOD CLINICAL PRACTICE
IMPD	INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCT DOSSIER
ISO	INTERNATIONAL STANDARD ORGANIZATION
SAE	SERIOUS ADVERSE EVENT
SOP	STANDARD OPERATING PROCEDURE
SUSAR	SUSPECTED UNEXPECTED SERIOUS ADVERSE REACTION
USADE	UNANTICIPATED SERIOUS ADVERSE DEVICE EFFECT



שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם	
מספר נוהל: 14	תאריך: ינואר 2014

מבוא

- **נוהל** זה בא להסדיר את אופן ההגשה, האישור והבקרה של הניסויים והמחקרים הרפואיים בבני-אדם.
- הנוהל מגדיר את הדרישות הרגולטוריות לאופן הגשת הבקשות לניסויים רפואיים, את מסלולי הטיפול בבקשות ואת צורת הפיקוח על ביצוע הניסויים.
- כל ניסוי, לרבות התכנון, האישור, הביצוע, התיעוד ואופן הדיווח של הניסוי הרפואי חייב להיעשות תוך הקפדה יתרה על:
 - עקרונות הצהרת הלסינקי; תקנות בריאות העם (ניסויים רפואיים בבני-אדם), תשמ"א-1980, על תוספותיהן ותיקוניהן עד תשנ"ט-1999) (להלן: תקנות); חוק מידע גנטי, תשס"א-2000) (להלן: חוק מידע גנטי); הוראות נוהל זה של משרד הבריאות; הוראות הנוהל ההרמוני הבינלאומי, להליכים קליניים נאותים) מוצרי מחקר(-)

Harmonized Tripartite Guideline for Good Clinical Practice (ICH-GCP E6);

הוראות התקן למחקרים רפואיים בבני-אדם באביזרים ומכשור רפואי (אמ"ר-)

International Standard Organization (ISO); ISO 14155-1; ISO 14155-2: Clinical Investigation of Medical Devices for Human Subjects;

וכן חוזרים ונהלים של המשרד המתפרסמים מעת לעת.

- עמידה בדרישות הנהלים הנ"ל, מטרתה להגן על המשתתפים בניסוי ולהבטיח שזכויותיהם, בטיחותם ורווחתם של המשתתפים במחקר תשמרנה וכן שהמידע שייאסף במחקר יהיה אמין.
- **הערה כללית:** הנוהל מתייחס לגרסה העדכנית של כל המסמכים עליהם הוא מתבסס, לרבות המסמכים הישימים. שמות המסמכים כוללים את שנת הוצאתם לאור.
- במקרה של אי התאמה בין הנהלים האמורים לעיל, הנוהל הקובע הוא נוהל משרד הבריאות. בנושאים בהם אין הנחיות מחייבות בנוהל משרד הבריאות, ההנחיות תהיינה על פי הנהלים הבינלאומיים (המוגדרים להלן בסעיף 5 בפרק "הגדרות").
- המנהל הכללי (המוגדר להלן בסעיף 3 בפרק "הגדרות") רשאי לאשר שינוי / חריגה מהנוהל בהתאם לשיקול דעתו, לפי נסיבות העניין, לאחר ששוכנע כי יש הצדקה לכך.

נוהל זה על כל נספחיו וטפסיו נמצא באתר האינטרנט של המחלקה לניסויים קליניים באגף הרוקחות, משרד הבריאות, בכתובת: www.health.gov.il/clinicaltrials

נוהל זה מחליף את הנוהל הקודם "נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם, תשס"ו - 2006", על כל עדכוניו.

תחולת הנוהל מתאריך: 15/11/2014
למעט סעיפים 9.1.1 ח ו-3.4.2, לגביהם התחולה מתאריך: 01/01/2016.

הערה כללית: נוהל זה, הכתוב בלשון זכר מטעמי נוחות בלבד, מיועד לשני המינים.



שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם	
מספר נוהל: 14	תאריך: ינואר 2014

הגדרות

1. "אוכלוסייה מיוחדת" - נשים בהריון, קטינים¹, חולים אשר עקב מצבם הגופני או הנפשי נפגע כושר השיפוט שלהם ואנשים הנמצאים במשמורת חוקית.
2. "אירועים חריגים בניסוי רפואי":
 - א. **אירוע חריג - ADVERSE EVENT (AE)**: תופעה רפואית בלתי רצויה שאירעה למשתתף בניסוי קליני, המטופל במוצר מחקר, ואשר אין בהכרח קשר בין התופעה לטיפול במוצר.
 - ב. **אירוע חריג רציני - SERIOUS ADVERSE EVENT (SAE)**: אירוע שהנו
 - מוות
 - מסכן חיים
 - גורם לאשפוז או להארכת משך האשפוז הקיים (למשל בשל צורך בהתערבות רפואית, או בשל סיכון לנכות או בשל סיכון לחיים)
 - גורם לנכות או למוגבלות קשה ו/או ממושכת
 - גורם למות עובר, או מצוקה עוברית, או מום מולד כתוצאה מטיפול במוצר המחקר בתקופת ההריון
 - ג. **אירוע חריג - SUSAR - SUSPECTED UNEXPECTED SERIOUS ADVERSE REACTION**: אירוע חריג רציני, בלתי צפוי², שלא ניתן לשלול קשר בינו לבין מוצר המחקר.
 - ד. **אירוע חריג - USADE - UNANTICIPATED SERIOUS ADVERSE DEVICE EFFECT**: אירוע חריג רציני, בלתי צפוי², שלא ניתן לשלול קשר בינו לבין האמ"ר.
3. "המנהל הכללי" - המנהל הכללי של משרד הבריאות או מי שהוא הסמיך לעניין התקנות האלה, כולן או מקצתן.
4. "הליכים קליניים נאותים" (GCP) - נהלי עבודה ומתודולוגיה המיועדים להבטיח את שלומם וזכויותיהם של המשתתפים בניסוי ואת איכות הנתונים הנאספים בניסוי.
5. "הנהלים הבינלאומיים" - תקני איכות בינלאומיים, אתיים ומדעיים, לתכנון, ביצוע, תיעוד ודיווח של מחקרים שמעורבים בהם בני-אדם.

למוצרי מחקר - תכשיר: הנוהל ההרמוני הבינלאומי להליכים קליניים נאותים (להלן: ICH-GCP);
ICH-GCP - Harmonized Tripartite Guideline for Good Clinical Practice
לציוד רפואי/אמ"ר: התקן הבינלאומי המעודכן למחקרים רפואיים בבני אדם באמ"ר: ISO 14155-1, ISO 14155-2 (להלן: O§ 14155 - Clinical Investigation of Medical Devices for Human Subjects);
למוצרי מחקר בתרפיות מתקדמות: *Detailed Guidelines on Good Clinical Practice Specific to Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP)*

¹ קטין הנו עד גיל 18 שנים, לפי חוק הכשרות המשפטית והאפוטרופסות, תשכ"ב-1962

² הכוונה לאירוע לא צפוי, על פי מה שידוע על מוצר המחקר ומפורט במסמכים על המוצר, עד מועד הדיווח. לוח הזמנים לדיווח היזם על SUSAR's מפורט בסעיף 13.1.4.1 בנוהל זה.

שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם	
מספר נוהל: 14	תאריך: ינואר 2014

- 6.** "ועדת הלסינקי של בית חולים או של מוסד רפואי" - ועדה בלתי תלויה שהרכבה, דרכי מינויה ומניינה החוקי מוגדרים בתקנות. תפקידה להבטיח את זכויותיהם, בטיחותם ורווחתם של המשתתפים המגויסים לניסוי הרפואי, בין היתר, על-ידי בחינה ואישור פרוטוקול הניסוי הרפואי וטופס ההסכמה מדעת. כמו כן, תפקידה של הוועדה לנהל מעקב שוטף אחר מהלך הניסוי, לרבות השינויים החלים בפרוטוקול ובטופס ההסכמה מדעת, ולפקח על הניסוי הרפואי. ועדת הלסינקי יכולה לפעול במקום תת-ועדת הלסינקי לאישור מחקרים בנתונים ושאלונים.
- 7.** "ועדה מרכזית לניסויים רפואיים בבני-אדם" - ועדה מייעצת לניסויים רפואיים שמינה מנכ"ל משרד הבריאות, לאחד מהנושאים הבאים (או לכל נושא אחר עליו יוחלט בעתיד):
- א.** תכשירים רפואיים;
 - ב.** אביזרים ומכשור רפואי (אמ"ר) / ציוד רפואי;
 - ג.** תרפיות מתקדמות, למעט טיפול גני.
- 8.** "ועדה עליונה לניסויים רפואיים בבני-אדם" - ועדה בלתי תלויה שהרכבה, דרכי מינויה ומניינה החוקי מוגדרים בתקנות.
- א.** תפקידה הוא לתת חוות דעת על ניסויים הנוגעים למערך הגנטי של האדם, להפריית אישה שלא כדרך הטבע, ולעניינים אחרים שהמנהל הכללי מבקש לדון בהם, לרבות בקשות למחקרים של משרד הבריאות, טיפול גני וניסוי המוסדר על-פי חוק מידע גנטי.
- בנוסף, הוועדה מייעצת לשר הבריאות בנושאים הכלולים בחוק איסור התערבות גנטית (שיבוט אדם ושינוי גנטי בתאי רבייה), תשנ"ט-1999. לפי סעיף 5 בחוק זה, השר רשאי, בתנאים מסוימים, להתיר בתקנות ביצוע פעולות של שימוש בתאי רבייה שעברו שינוי גנטי מכוון קבוע, במטרה לגרום ליצירת אדם, האסורים לפי סעיף 3(2) בחוק. זאת בהמלצת הוועדה העליונה.
- ב.** ועדה עליונה לטיפול גני שתפקידה לתת חוות דעת על ניסויים שבהם נעשה שימוש במוצר רפואי לטיפול גני (בהתאם להגדרתו בסעיף 18).
- 9.** "זיקה" - קשר של העסקה בשכר, או קשר מסחרי או עסקי, או קשר משפחתי או אישי, וכל קשר אחר, לרבות קשר של כפיפות בעבודה, שיש בו כדי לעורר חשש לקיום ניגוד עניינים או תלות, למעט החזר הוצאות או תשלום עבור השתתפות בוועדות לפי נוהל זה.
- 10.** "חוקר ראשי" (*Investigator or Principal Investigator*) - רופא מורשה או רופא שיניים מורשה המשמש חוקר אחראי להגשת הבקשה לאישור ועדת הלסינקי של המוסד הרפואי ולעריכת הניסוי הרפואי באתר הניסוי, כמוגדר בפרוטוקול הניסוי. במחקרים בנתונים ושאלונים, גם אדם בעל תואר שני לפחות יכול לשמש כחוקר ראשי.
- 11.** "חוקר משנה" (*Sub-Investigator*) - כל אדם בצוות הניסוי הרפואי שמונה על-ידי החוקר הראשי ונמצא בהשגחתו באתר הניסוי לביצוע תהליכים קריטיים הקשורים בניסוי ו/או לקבלת החלטות חשובות הקשורות בניסוי.
- 12.** "יזם" (*Sponsor*) - אדם לרבות תאגיד, או מוסד האחראים לייזומו, ניהולו ומימונו של הניסוי הרפואי.
- 13.** "יזם-חוקר" (*Sponsor-Investigator*) - אדם, למעט תאגיד או מוסד, שהוא גם יזם הניסוי הרפואי וגם החוקר הראשי, בין במימון עצמי ובין במימון צד ג' וללא תלות במקור המימון. החובות החלים עליו הם גם של החוקר הראשי וגם של היזם.

שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם	
מספר נוהל: 14	תאריך: ינואר 2014

14. "מדינה מוכרת" -

א. לתכשיר – לפי תקנות הרוקחים :

אוסטרליה; איסלנד; ארצות הברית; יפן; מדינה החברה באיחוד האירופי; נורווגיה; ניו-זילנד; קנדה; שווייץ;

ב. לאמ"ר – לפי חוק ציוד רפואי, תשע"ב-2012:

אוסטריה; אוסטרליה; איטליה; איסלנד; אירלנד; ארה"ב; בלגיה; בריטניה; גרמניה; דנמרק; הולנד; יוון; נורווגיה; ניו-זילנד; ספרד; פורטוגל; פינלנד; צרפת; קנדה; שוודיה; שווייץ.

15. "מוצר מחקר" (Investigational Product) (" - תכשיר) או אינבו-Placebo), (ציוד רפואי / אמ"ר, מוצר רפואי המכיל תאים סומטיים ממקור הומני, מוצר רפואי המכיל רקמות מהונדסות, מוצר רפואי לטיפול גני, תכשיר קוסמטי, מזון, תוסף מזון, תכשיר הומיאופתי, צמח מרפא וכו', הנבדק או המשמש כמוצר ייחוס בניסוי רפואי בבני אדם, כולל מוצר המאושר לשיווק, כאשר נעשה בו שימוש באופן שונה מן השימוש הרשום, או כאשר השימוש הוא להתוויה בלתי רשומה, או כאשר השימוש נועד בכדי לרכוש מידע נוסף על שימוש רשום, או כאשר השימוש בו נועד אך ורק לצורך המחקר.

16. "מוצר רפואי המכיל תאים סומטיים ממקור הומני" – מוצר רפואי ביולוגי, המכיל או מורכב מתאים או רקמות שעברו מניפולציה משמעותית באופן שמאפיינים ביולוגיים, תפקוד פיזיולוגי או תכונות מבניות, הרלבנטיים לשימוש הקליני בהם, עברו שינוי, או תאים או רקמות שפעילותם הפיזיולוגית במטופל מיועדת להיות שונה מפעילותם הפיזיולוגית העיקרית באדם התורם. מוצר זה משמש או ניתן לבני אדם, או מוצג כבעל תכונות מתאימות לשם טיפול, מניעה או אבחון של מחלה, באמצעות פעילות פרמקולוגית, אימונולוגית או מטבולית של התאים או הרקמות שבו.

17. "מוצר רפואי המכיל רקמות מהונדסות" – מוצר רפואי המכיל או המורכב מתאים מהונדסים או מרקמות מהונדסות. מוצר זה משמש או ניתן לבני אדם, או מוצג כבעל תכונות מתאימות לשם שחזור, תיקון או החלפה של רקמה אנושית.

18. "מוצר רפואי לטיפול גני" – מוצר רפואי ביולוגי המכיל חומר פעיל, המכיל או המורכב מחומצת גרעין רקומביננטית, ומשמש או ניתן לבני אדם לשם בקרה, תיקון, החלפה, הוספה או הסרה של רצף גנטי. ההשפעה הטיפולית, המניעתית או האבחנתית של מוצר זה מיוחסת באופן ישיר לרצף חומצת הגרעין הרקומביננטית שהוא מכיל, או לתוצר הביטוי הגני של רצף זה. בהגדרה זו נכללים וירוסים אונקולטיים, ולא נכללים חיסונים כנגד מחלות זיהומיות.

19. "מחקר רב מרכזי בארץ" - ניסוי רפואי המתוכנן להתבצע ביותר ממרכז רפואי אחד בארץ.

20. "מחקר בנתונים קיימים ושאלונים" - מחקר שאינו ניסוי רפואי בבני-אדם, שהוא אחד מאלה:

א. מחקר פרוספקטיבי שבו נאסף מידע מבני אדם תוך אינטראקציה עמם באמצעות שאלונים;

ב. מחקר רטרוספקטיבי, בנתונים קיימים בו נאסף מידע מרשומות רפואיות, סיעודיות, פסיכולוגיות, סוציאליות ופרה-רפואיות אחרות של מטופלים, ללא עירוב המטופלים;

21. "מנהל המוסד הרפואי" - המנהל הרפואי, או ממלא מקומו, של בית החולים או של המוסד הרפואי שבו נערך הניסוי הרפואי, לעניין התקנות, כולן או מקצתן.

22. "ניטור" - פעולת הבקרה של תהליכי ניסוי רפואי בבני-אדם, במהלך הניסוי, הבאה להבטיח שביצועו, תיעודו ואופן דיווחו יהיו על-פי פרוטוקול הניסוי, ההליכים הקליניים הנאותים, האישור שניתן לביצוע הניסוי והוראות הדין הנוגעות לעניין.

שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם	
מספר נוהל: 14	תאריך: ינואר 2014

- 23. "ניסוי רפואי / מחקר רפואי / ניסוי קליני" - ניסוי רפואי בבני-אדם, כמוגדר בתקנות:**
- א.** עשיית שימוש בתרופה, בקרינה או בחומר כימי, ביולוגי, רדיולוגי או פרמקולוגי, בניגוד לאישור שניתן לאותו שימוש לפי חיקוק, או כאשר השימוש האמור אינו מקובל בישראל לצרכים שמבוקש לייעודו להם, או שטרם נוסה בישראל, ויש בו או שמיעדים אותו להשפיע על בריאותו, גופו או נפשו של אדם או של עובר, או חלק מהם, לרבות המערך הגנטי.
- ב.** עשיית כל הליך, פעולה או בדיקה בבן אדם, שאינם מקובלים³.
- מטרותיו של מחקר רפואי בבני אדם, כמוגדר באמנת הלסינקי, הן: לשפר טיפול, אבחון ומניעה של מחלות, וכן לתרום להבנת האטיולוגיה והפתוגנזה של מחלות.
- 24. "ניסוי גנטי / מחקר גנטי" - מחקר שבו נלקחת דגימה ביולוגית ומופק DNA לצורך קבלת מידע גנטי, והמוסדר על פי חוק מידע גנטי. למעט: בדיקות גנטיות קליניות (איתור זיהוי מוטציות בגן ידוע, הקשור למחלה ידועה), וכן מחקרים שמטרתם לבדוק תוצרי DNA (RNA).**
- 25. "ניסוי רפואי לא התערבותי" - מחקר בו נאספים נתונים במהלך טיפול הניתן למשתתף בניסוי, על הטיפול ותוצאותיו, ובלבד שהטיפול מקובל למצבו של המשתתף בניסוי, וניתן לו לפי החלטת מטפל בלא שתוכנית הניסוי משנה את הטיפול המקובל או את המעקב אחר מצבו של המטופל, או משפיעה עליהם.**
- 26. "ניסוי רפואי ללא מוצר מחקר" - אחד מאלה: ניסוי רפואי הכרוך בפרוצדורה חדשה; בלקיחת דם ו/או דגימות ביולוגיות; במאגרי דגימות ביולוגיות; בשאלונים; ניסוי רפואי לא התערבותי ועוד.**
- 27. "ניסוי רפואי מיוחד" - ניסוי רפואי זה אינו נדרש לאישור של משרד הבריאות בנוסף לאישור ועדת הלסינקי המוסדית, כמוגדר בתוספת הרביעית לתקנות, ונכלל ברשימה המופיעה בפרק 4 לנוהל זה. הליך האישור של ניסוי "מיוחד" כולל: אישור ועדת הלסינקי מוסדית (טופס 6) ולאחריו אישור מנהל המוסד (טופס 7).**
- 28. "ניסוי רפואי שאינו מיוחד" - ניסוי רפואי הנדרש לאישור משרד הבריאות, לאחר שאושר על-ידי ועדת הלסינקי המוסדית. הליך האישור של ניסוי "לא מיוחד" כולל: אישור ועדת הלסינקי מוסדית (טופס 6), אישור משרד הבריאות (טופס 8) ולאחריו אישור מנהל המוסד (טופס 7).**
- 29. "ציוד רפואי / אמ"ר" - כל אחד מהמפורטים להלן, ולמעט תכשיר כהגדרתו בפקודת הרוקחים [נוסח חדש], תשמ"א-1981:**
- א.** מכשיר המשמש לטיפול רפואי וכן מכשיר או תוכנת מחשב הנדרשים להפעלת מכשיר כאמור; לעניין זה, "מכשיר" - לרבות אביזר, חומר כימי, מוצר ביולוגי, או מוצר ביוטכנולוגי או קיט דיאגנוסטי; עדשות מגע;
- ב.** מכשיר חשמלי הפולט קרינה מייננת או בלתי מייננת, המשמש לטיפול קוסמטי;
- ג.** הבהרה: ציוד רפואי אינו מיועד בעיקרו לפעול על גוף האדם כאמצעי תרופתי. דוגמאות של אמ"ר: סיליקון (חומר כימי) (כטיפול דוחה כינים; חומצה היאלורונית) (מוצר ביולוגי) (כטיפול בבעיות מפרקים.

³ שאינם נהוגים בפרקטיקה הרפואית או המקצועית.



שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם	
מספר נוהל: 14	תאריך: ינואר 2014

30. "ציד רפואי רשום" - ציד רפואי הטעון רישום בפנקס לפי הוראות סעיף 2 - נרשם בפנקס (בהתאם לחוק ציד רפואי, התשע"ב-2012);

31. "ציד רפואי מוכר" - ציד רפואי שנתקיים בו אחד מאלה:

- א.** ציד רפואי רשום, כהגדרתו בחוק ציד רפואי, תשע"ב-2012 ומיועד לשיוק;
- ב.** ציד רפואי שאינו טעון רישום בפנקס, לפי תוספת שנייה, סעיף 2(ב) בחוק ציד רפואי, תשע"ב-2012;
- ג.** ציד רשום ומשווק בארה"ב (מאושר על-ידי ה-FDA, באיחוד האירופי (CE MARK), או ברשות הקנדית.

32. "רופא מורשה", "רופא שיניים מורשה" - רופא שהוא בעל תואר אקדמי מוכר בישראל – רופא או רופא שיניים שהוא בעל תואר אקדמי מוכר בישראל – MD או DMD, שהם בעלי רישיון ברפואה או ברפואת שיניים בישראל, בהתאם להוראות פקודת הרופאים [נוסח חדש] תשל"ו-1976, ופקודת רופאי השיניים [נוסח חדש] תשל"ט-1979.

33. "תכשיר" - כהגדרתו בפקודת הרוקחים [נוסח חדש], תשמ"א-1981.

34. "תרפיות מתקדמות" – מוצרים רפואיים המורכבים מגנים ו/או מתאים. בהגדרה זו נכללים, בין היתר, מוצרים רפואיים מהקבוצות הבאות – מוצרים המכילים תאים סומטיים חיים ממקור אנושי, מוצר רפואי לטיפול גני, מוצר רפואי המכיל רקמות מהוונדסות ומוצר רפואי משולב, המכיל בנוסף לכל אחד מאלה גם אביזר/ים רפואיים.

35. "תת-ועדת הלסינקי לאישור מחקרים בנתונים ושאלונים" - ועדה בלתי תלויה שממונה על-ידי יו"ר ועדת הלסינקי המוסדית ויהיו בה 3 חברים לפחות, מתוכם לפחות שניים מבין חברי ועדת הלסינקי המוסדית. הרכב הוועדה יכלול: נציג ההנהלה – רופא; נציג ציבור; איש מקצוע בכיר בעל תואר PhD מאחד המקצועות הבאים: סיעוד, רוקחות, עבודה סוציאלית, פסיכולוגיה, פיזיותרפיה, ריפוי בעיסוק, הפרעות בתקשורת, מדעי הטבע. תפקיד הוועדה לבחון ולהחליט על אישור או דחייה של מחקרים בנתונים ושאלונים (בהתאם לחוזר המנהל הכללי 15/06 מתאריך 06.06.2006).



שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם	
מספר נוהל: 14	תאריך: ינואר 2014

הנוהל

1. תנאים לעריכת ניסוי רפואי / מחקר בבני אדם

- 1.1** ניסוי רפואי בבני אדם לא ייערך אלא לפי הוראות התקנות ונוהל זה.
- א.** לא ייערך ניסוי רפואי בבני-אדם, אלא אם כן אושר על ידי ועדת הלסינקי של מוסד רפואי וכן על ידי מנהל המוסד הרפואי, בהתאם לכללים שנקבעו בתקנות ובנוהל זה.
- ב.** סמכות מנהל המוסד הרפואי לאשר ניסויים רפואיים מואצלת לו על-ידי המנהל הכללי של משרד הבריאות. סמכות זו מותנית בעמידה מלאה בדרישות המפורטות בתקנות ובנוהל זה, והיא ניתנת להסרה במקרה של אי-עמידה בדרישות אלו.
- ג.** האישור הסופי לכל ניסוי רפואי לעניין זה יינתן כמוגדר בתקנות⁴: ניסוי רפואי מיוחד – מנהל המוסד הרפואי ינפיק את האישור האמור לאחר שוועדת הלסינקי המוסדית אישרה את הניסוי הרפואי וקבעה שהוא ניסוי רפואי מיוחד; ניסוי רפואי שאינו מיוחד – מנהל המוסד הרפואי ינפיק את האישור האמור לאחר שוועדת הלסינקי המוסדית אישרה את הניסוי הרפואי, קבעה שהוא ניסוי רפואי שאינו מיוחד, הנדרש לאישור משרד הבריאות, ובתנאי שהתקבל אישור משרד הבריאות לניסוי.
- ד.** החוקר הראשי לא יתחיל בניסוי אלא לאחר קבלת אישור מנהל המוסד הרפואי.
- ה.** בקשה לאישור ניסוי רפואי בבני-אדם יכול להגיש אך ורק רופא מורשה או רופא שיניים מורשה (על פי נושא המחקר), לוועדת הלסינקי של מוסד רפואי.
- ו.** לא ייערך מחקר בנתונים קיימים ושאלונים בבני-אדם, אלא אם כן אושר על ידי תת-ועדת הלסינקי של מוסד רפואי או על-ידי ועדת הלסינקי של מוסד רפואי וכן על ידי מנהל המוסד הרפואי באופן המקובל לגבי ניסוי רפואי מיוחד.
- 1.2** ועדת הלסינקי של מוסד רפואי תפעל על פי נוהל עבודה כתוב (S.O.P). דוגמה לנוהל עבודה נמצאת בנספח 1 לנוהל זה.
- 1.3** ועדת הלסינקי לא תאשר עריכת ניסוי רפואי בבני-אדם, אלא אם כן שוכנעה להנחת דעתה, כי מתקיימים **כל התנאים שלהלן** ותנאים נוספים לפי שיקול דעתה:
- א.** היתרונות הצפויים למשתתף בניסוי ולחברה מצדיקים את הסיכון ואי הנוחות הכרוכים בניסוי למשתתף בו.
- ב.** המידע הרפואי והמדעי הקיים עד כה מצדיק את עריכת הניסוי הרפואי המבוקש.

⁴ במקרים הבאים, האישור הסופי לניסוי רפואי יינתן על-ידי המנהל הכללי של משרד הבריאות או מי שהסמיכו לעניין זה:
א. מנהל המוסד הרפואי הנו החוקר הראשי או חוקר משנה.
ב. הניסוי הרפואי נערך על-ידי משרד הבריאות.

שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם	
מספר נוהל: 14	תאריך: ינואר 2014

- ג.** במקרה של ניסוי רפואי באוכלוסייה מיוחדת, הניסוי נחוץ לקידום הבריאות של אוכלוסייה זו ואינו יכול להיערך באוכלוסייה אחרת במקומה.
- ד.** חוקר ראשי וחוקר משנה (להלן: חוקר) הנוטלים חלק בניסוי רפואי בבני אדם יהיו בעלי הכשרה מתאימה לביצוע ניסויים קליניים (בעלי הכשרה ב-GCP) ובעלי מיומנות וניסיון בתחומם, לעריכת הניסוי הרפואי.
- ה.** הניסוי הרפואי מתוכנן בצורה מדעית, המאפשרת מענה לשאלה הנבדקת, ומתואר בצורה ברורה, מפורטת ומדויקת בפרוטוקול הניסוי ותואם את עקרונות הצהרת הלסינקי.
- ו.** הסיכונים החזויים למשתתף בניסוי קטנים ככל שניתן, בשל שימוש בשיטות מחקר נכונות ושימוש, במידת האפשר, בהליכים שכבר בוצעו בבני אדם או נוסו בבעלי חיים.
- ז.** בפרוטוקול הניסוי יוגדרו קריטריונים ברורים לבחירת המשתתפים בניסוי.
- ח.** טופס הסכמה מדעת לניסוי הרפואי כולל את תמצית כל המידע הנדרש, כמפורט בנוהל זה.
- ט.** תכנית הניסוי כוללת הוראות בדבר דרכי השמירה על פרטיות המשתתפים וסודיות המידע שנאסף.
- י.** קיים בתכנית הניסוי מנגנון מסודר לנטור של הניסוי.
- יא.** על יזם הניסוי הרפואי לספק כיסוי ביטוחי הולם ולבטח את האחריות החוקית שלו על פי דיני מדינת ישראל מפני תביעות שיוגשו על ידי משתתפים בניסוי הרפואי ו/או תביעות צד ג'- הכל בקשר עם הניסוי הקליני, בין בתקופת הניסוי ובין לאחריו. הביטוח יורחב לכלול את האחריות החוקית של המוסד הרפואי ו/או הצוות הרפואי ו/או החוקר הנובעים מהמעורבות שלהם בעריכת הניסוי, בכפוף לחריגה במקרה של רשלנות או חריגה מכוונת מפרוטוקול הניסוי. פרטים נוספים בנספח 2 לנוהל.
- יב.** על יזם הניסוי לדאוג לאספקת מוצר המחקר למשתתפים למשך כל תקופת הניסוי ללא תשלום.
- יג.** המשתתף לא ישלם עבור השתתפותו בניסוי.
- יד.** היזם, החוקר הראשי והמוסד הרפואי מסוגלים ומתחייבים להקצות את המשאבים הנדרשים לביצוע נאות של הניסוי הרפואי, לרבות כוח אדם מיומן וציוד נדרש (מתועד על עמידה בסטנדרטים).
- טו.** אין באופי ההתקשרות המסחרית עם החוקר הראשי ועם המוסד הרפואי בו נערך הניסוי הרפואי כדי לפגוע בביצוע הולם של הניסוי.
- טז.** אם משתתפים בניסוי הרפואי, כולם או חלקם, עלולים להיות חשופים ללחץ או השפעה בלתי הוגנים להשתתף בניסוי הרפואי – ננקטו אמצעים מתאימים כדי למנוע לחץ או למזער השפעה כאמור.
- יז.** זכויות, בטיחות ורווחת המשתתפים בניסוי הרפואי יישמרו לכל אורך הניסוי.
- יח.** כל החלטה וטיפול רפואי, הניתן למשתתף במסגרת הניסוי הרפואי, יעשה באחריות רופא מורשה או רופא שיניים מורשה, לפי העניין.

שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם	
מספר נוהל: 14	תאריך: ינואר 2014

1.4 תת-ועדת הלסינקי לאישור מחקרים בנתונים ושאלונים תאשר ביצוע מחקר שאינו ניסוי רפואי בבני-אדם אם שוכנעה כי מתקיימים בו כל התנאים שלהלן:

- א. מטרת המחקר היא לימוד, שיפור וקידום הידע המדעי ותהליכים בתחום המקצועי בו הוא נערך.
- ב. המידע המדעי הקיים בתחום המחקר מצדיק עריכת המחקר המבוקש.
- ג. המחקר מתוכנן בצורה מדעית, המאפשרת מענה לשאלה הנבדקת, מתואר בצורה ברורה, מפורטת ומדויקת בפרוטוקול המחקר ותואם את עקרונות הצהרת הלסינקי.
- ד. היתרונות הצפויים למשתתף במחקר או לחברה מצדיקים את אי הנוחות העלולה להיגרם למשתתף בו.
- ה. האינטראקציה עם המשתתף נעשית תוך מטרד מזערי ככל שניתן למשתתף, ואיסוף המידע אודותיו נעשה באופן הפוגע במידה הקטנה ביותר האפשרית בפרטיותו.
- ו. החוקר הראשי הינו בעל תואר שני לפחות (אם אינו MD או DMD), ובעל הידע המקצועי והניסיון המכשירים אותו לבצע מחקר כמפורט בבקשה.
- ז. המשתתפים במחקר יבחרו ללא אפליה ובהתאמה לקריטריונים ברורים שיוגדרו בפרוטוקול המחקר.
- ח. טופס הסכמה מדעת למחקר כולל את תמצית כל המידע הנדרש, כמפורט בנוהל זה.
- ט. תכנית המחקר כוללת הוראות בדבר דרכי השמירה על פרטיות המשתתפים וסודיות המידע שנאסף.
- י. במידה שמשתתפים במחקר, כולם או חלקם, עלולים להיות חשופים ללחץ או השפעה בלתי הוגנים להשתתף במחקר – ננקטו אמצעים מתאימים כדי למנוע לחץ או למזער השפעה כאמור.
- יא. אין בהליכי המחקר ובביצועו משום פגיעה במשתתף או בזכויותיו לפי כל דין.

1.5 ניסוי רפואי בבני אדם ייערך תוך הקפדה יתרה על הוראות התקנות, נוהל זה של משרד הבריאות, לרבות החוקים הרלבנטיים המוזכרים בו, הנהלים הבינלאומיים ודרישות פרוטוקול הניסוי, כפי שאושר על ידי ועדת הלסינקי ובהתאם לתנאי האישור.

1.6 כל מידע הנוגע לניסוי רפואי בבני אדם, שיש בו כדי להביא לחשיפת זהותו או פרטים על מצבו הרפואי או הגנטי של משתתף בניסוי, יישמר בסודיות ויחולו עליו הוראות סעיף 19 לחוק זכויות החולה, תשנ"ו - 1996, בשינויים המחויבים. כאשר הדבר נוגע למידע גנטי, לא ייכללו תוצאות בדיקה גנטית למטרות מחקר בתיק הרפואי, על פי סעיף 30 לחוק מידע גנטי.

שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם	
מספר נוהל: 14	תאריך: ינואר 2014

2. הליך הסכמה מדעת

2.1 לא ייערך ניסוי רפואי המעורבים בו בני אדם אלא אם כן קיבל החוקר⁵ את הסכמתו מדעת של אדם המשתתף בניסוי הרפואי, לאחר שהחוקר נתן למשתתף בניסוי הסבר מילולי מתאים והמשתתף קרא את טופס ההסכמה מדעת לניסוי הרפואי. הסכמה להשתתפות בניסוי הרפואי תינתן בכתב, על גבי טופס הסכמה מדעת, שאושר על ידי ועדת הלסינקי לאותו ניסוי. טופס הסכמה מדעת יחתם ויתוארך על ידי המשתתף ויחתם ויתוארך על ידי החוקר. העתק של הטופס החתום ימסר לידי המשתתף.

2.2 אם המשתתף הנו קטין, פסול דין, חסוי, או שאינו מסוגל לתת הסכמה מדעת לטיפול רפואי ויש לו אפוטרופוס שמונה כחוק, או אם המשתתף מינה לעצמו מיופה כוח לפי סעיף 16 לחוק זכויות החולה (תשנ"ו-1996,⁶ להלן: נציג החוקי), יקבל החוקר את הסכמת נציג החוקי בנוסף או במקום הסכמת המשתתף. במקרה זה, בכל מקום בו נאמר "משתתף" - גם נציג החוקי במשמע. בן משפחה שלא מונה כנציג חוקי אינו רשאי לתת הסכמה במקום המשתתף. במידה ולחוקר יש ספק לגבי כשירותו של המשתתף לתת הסכמה מדעת וידוע לחוקר שלא מונה למשתתף נציג חוקי, על החוקר לקבל הערכה של פסיכיאטר / גריאטר / רופא מומחה בתחום הרלבנטי שהוא בלתי תלוי במחקר. האוכלוסיות הנמנות בסעיף זה לא יכללו בניסוי רפואי אלא אם כן הכללתן חיונית לקידום בריאותן והניסוי אינו יכול להיערך באוכלוסייה חלופית, הכשירה מבחינה משפטית.

2.3 לשם קבלת הסכמה מדעת ימסור החוקר למשתתף מידע על הניסוי הרפואי, בלשון בהירה ובשפה המובנת למשתתף; החוקר יעשה כל שניתן על מנת לאפשר למשתתף מידה מרבית של הבנת המידע, לשם קבלת החלטה ברצון ואי תלות, ולאחר שיקול דעת, ללא הפעלת לחץ או השפעה בלתי הוגנים.

במידת האפשר יש לתת למשתתף זמן להתייעץ עם גורמים נוספים, להפנות שאלות ולקבל תשובות.

2.3.1 במקרה שהמשתתף הנו קטין, יקבל גם הוא הסבר על-ידי החוקר על הניסוי הרפואי בהתאם ליכולת הבנתו. לפי העניין, הקטין יכול לחתום על טופס הצהרה (ASSENT) בו יכתב שהוא קיבל הסבר על הניסוי. על החוקר להתחשב בדעתו של הקטין לגבי אי-השתתפותו בניסוי הרפואי. קטין שמלאו לו 18 שנים במהלך השתתפותו בניסוי הרפואי, יחתום על טופס הסכמה מדעת. הוא רשאי לבטל, לסייג או לשנות את ההסכמה שנתן בעבר או שניתנה לגביו בעת היותו קטין.

בניסויים גנטיים - על פי סעיף 27 (א) לחוק מידע גנטי, קטין שמלאו לו 16 שנים חייב לחתום על טופס הסכמה מדעת לניסוי גנטי.

⁵ החוקר הוא החוקר הראשי או חוקר משנה.

⁶ במקרים מסוימים, ייפוי-כוח לטיפולים רפואיים, במתכונת חוק זכויות החולה עלול שלא להספיק ונדרש ייפוי-כוח לעניין השתתפות בניסויים רפואיים.

שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם	
מספר נוהל: 14	תאריך: ינואר 2014

2.3.2 במקרה מיוחד, בו המשתתף ו/או נציגו החוקי אינו מסוגל לקרוא⁷ את טופס ההסכמה, עד בלתי תלוי⁸ יהיה נוכח בעת ההסבר על-ידי החוקר למשתתף, יקריא ויסביר לו את נוסח טופס ההסכמה מדעת וכל חומר נלווה אחר. המשתתף בניסוי ו/או נציגו החוקי יאשר בעל-פה כי הבין את הנאמר וכי חתימתו (במידה שהוא מסוגל פיזית לחתום) מהווה הסכמה להשתתף בניסוי. רק אז יחתום העד הבלתי תלוי על טופס ההסכמה, וחתימה זו מאשרת כי תהליך ההסבר וקריאת החומר נעשו ברצונו החופשי של המשתתף וללא הפעלת לחץ או השפעה בלתי הוגנים.

2.4 מידע על הניסוי הרפואי כולל:

2.4.1 הסבר על האופי המחקרי של ההליך, על מטרת המחקר, הודעה על התקופה הצפויה למשך ההשתתפות בניסוי והמספר המקורב של המשתתפים בניסוי הרפואי.

2.4.2 תיאור ההליכים השונים במשך תקופת הניסוי (טיפול ומעקב), והבחנה ברורה בין ההליכים המחקריים ובין ההליכים הטיפולים המקובלים. ציון הסיכויים של המשתתף לקבל כל אחד מהטיפולים (המוצעים בניסוי) כולל פלצבו, במידה שקיים).

2.4.3 תיאור היתרונות הצפויים למשתתף ו/או לאחרים, כתוצאה מהניסוי.

2.4.4 תיאור הסיכונים ו/או אי-הנוחות הידועים או שניתן לחזותם למשתתף במחקר, ובהתאם לצורך – לעובר, או ליונק. הצהרה כי בניסוי הרפואי כלול סיכון למשתתף שאינו ניתן להערכה מראש.

2.4.5 במידה שיש בניסוי הרפואי סיכון למשתתף - הסבר על הטיפול הרפואי שיקבל במקרה של פגיעה בבריאותו והאחריות למתן הטיפול.

2.4.6 נסיבות בהן עלולה השתתפותו בניסוי הרפואי להיפסק בהחלטת החוקר או היזם.

2.4.7 במחקר הכרוך במתן טיפול רפואי למשתתף:

א. הצהרה כי ההשתתפות בניסוי הרפואי לא תהא כרוכה בעלות נוספת למשתתף מעבר לעלות הכרוכה בטיפול רגיל שעליו לקבל.

ב. הסבר על טיפולים חלופיים, ועל יתרונותיהם וחסרונותיהם, באם ישנם כאלה, למשתתף.

2.5 בנוסף, ימסור החוקר למשתתף מידע כמפורט להלן:

2.5.1 הסבר שההשתתפות בניסוי הרפואי היא מרצון בלבד, הצהרה על זכותו של המשתתף לסרב להשתתף בניסוי או להפסיק את השתתפותו בכל שלב בניסוי, והצהרה כי לא ייפגעו זכויותיו הרפואיות של המשתתף עקב סירוב להשתתף בניסוי או עקב הפסקת השתתפותו בניסוי הרפואי.

2.5.2 לפי העניין, מידע על תוצאות רפואיות אפשריות של החלטת המשתתף על הפסקת השתתפותו בניסוי הרפואי לפני סיומו.

⁷ מחמת היותו לוקה בראייתו, או אנלפבית, או שאינו קורא את השפה בה נכתב טופס ההסכמה. הרחבה בנושא השפה של טופס ההסכמה נמצאת בדף ההסבר למילוי הטפסים, סעיף 6.

⁸ עד בלתי תלוי – אדם שאינו שייך לצוות המחקר.

שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם	
מספר נוהל: 14	תאריך: ינואר 2014

2.5.3 הסבר למי ניתן לפנות, בכל שעות היממה, בכל שאלה על הניסוי הרפואי, על זכויות המשתתף, וכן במקרה של נזק בריאותי שנגרם כתוצאה מהשתתפות בניסוי.

2.5.4 הסבר לחולה שנתוני תיקו על מסמכיו הרפואיים נבדקים על ידי גורמים מוסמכים בלבד (לדוגמה: ועדת הלסינקי, הגוף המבקר בבית החולים, משרד הבריאות, נציגי החברה האחראית לניסוי ולניטורו), תוך שמירה מוחלטת על סודיות, והימנעות מחשיפת זהותו של החולה לאנשים בלתי מוסמכים או בפרסומים בעל-פה או בפרסומים מדעיים / רפואיים;

2.5.5 במקרים בהם הניסוי הרפואי כרוך בביצוע בדיקות רפואיות או באספקת אביזרים, תכשירים או משתלים, החוקר יקבל את הסכמת המשתתף להעברת המידע אודות השתתפותו בניסוי לרופא המטפל שלו בקופת החולים שבה הוא מבוטח.

2.5.6 במקרים בהם הניסוי הרפואי נרשם באתר clinicaltrials.gov, יצוין בטופס כי הניסוי יפורסם באתר אינטרנט הפתוח לקהל, ללא חשיפת פרטי המשתתף.

2.5.7 במקרים הרלבנטיים יימסר מידע על החזר הוצאות למשתתף על, לדוגמא: נסיעה, חניה, ארוחה קלה.

2.6 החוקר יודיע למשתתף על כל מידע חדש שיתגלה במהלך הניסוי הרפואי ושעשוי להשפיע על החלטתו להמשיך להשתתף בניסוי. המשתתפים בניסוי יחתמו על טופס הסכמה מעודכן⁹ בהקדם האפשרי. במידה שממשיכים לגייס משתתפים חדשים, הללו יחתמו על הגרסה המעודכנת של טופס ההסכמה.

2.7 בטופס ההסכמה בניסויים הגנטיים ו/או בדף ההסבר לנבדק, יש להתייחס בפרט לנושאים הייחודיים להם:

2.7.1 אופן הטיפול בדגימות, אחסון, שמירתן ו/או השמדתן בתום הניסוי. אופן הטיפול ב-DNA ובתוצאות הבדיקות.

2.7.2 סודיות המידע הגנטי: מידע אישי ותוצאות אשר מתקבלות ממשתתפי הניסוי הנו מידע שקיימת לגביו זכות לפרטיות, ויוגן בהתאם להוראות כל דין. החוקרים יגבילו את הגישה למקומות בהם נשמר המידע הרפואי ותוצאות הבדיקות הגנטיות שנערכו למשתתף. התיק הרפואי של המשתתף לא יכיל כל תוצאות של הניסוי הגנטי.

2.7.3 הסיכונים הכרוכים בניסוי גנטי: ההשלכות של לימוד מידע גנטי של המשתתף על עצמו, על משפחתו ועל הקהילה שלו. שימוש במידע הגנטי לרעת המשתתף ו/או לרעת קרוביו.

2.8 מידע על הניסוי, בקשה למתן הסכמה מדעת וטופס הסכמה להשתתפות בניסוי לא יכללו כל הוראה או דרישה שיש בהם משום ויתור של המשתתף על זכויותיו לפי כל דין, או הבאות לפטור את החוקר, היזם, המוסד הרפואי או מי מטעמו, מחובה או מאחריות המוטלת עליהם על פי כל דין או על פי הסכם.

⁹ לחילופין, ניתן להחתים את המשתתפים בניסוי על נספח לטופס ההסכמה המפרט את המידע החדש.

שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם	
מספר נוהל: 14	תאריך: ינואר 2014

2.9. ניסוי רפואי המיועד להיערך רק על משתתפים המצויים במצב חירום רפואי כהגדרתו בחוק זכויות החולה, תשנ"ו - 1996:

בנסיבות בהן לא ניתן לקבל הסכמה מדעת של המשתתף, או אפוטרופוסו, או מיופה כוחו) (להלן: נציג החוקי), ויש יסוד סביר לצפות כי הניסוי המבוקש יביא לשיפור במצבו הרפואי של המשתתף, בסבירות גבוהה יותר מאשר טיפול מקובל אחר ועולה על הנזק שבפגיעה בזכויותיו או ברווחתו. במקרים אלה, ועדת הלסינקי רשאית לאשר ביצוע ניסוי רפואי ללא הדרישה לקבלת הסכמה מדעת מראש מהמשתתף או נציגו החוקי, אם מתקיימים כל התנאים המפורטים בנספח 3 לנוהל זה.

הרופא האחראי לניסוי הרפואי יצהיר בכתב כי:

2.9.1 החולה מצוי בסכנת חיים, הטיפולים הקיימים אינם נותנים סבירות שווה או גבוהה יותר להצלת חייו של החולה, וחשוב לקבוע את בטיחות ויעילות הטיפול באוכלוסיית חולים זו.

2.9.2 הניסוי הרפואי לא יוכל להתבצע בפועל ללא ויתור על הדרישה לקבלת הסכמה מדעת מראש מכל משתתף.

2.9.3 החוקר ידאג שבהזדמנות הראשונה, המשתתף יקבל מידע מפורט על הטיפול שניתן, באופן שהיה נמסר לצורך קבלת הסכמתו מדעת, ויחתום על טופס ההסכמה להמשך השתתפות בניסוי הרפואי.

2.10. במקרים הבאים, כמפורט להלן, רשאית ועדת הלסינקי לאשר הליך מקוצר של קבלת הסכמה מדעת:
כאשר חולה נמצא במצב של סכנת חיים ולחץ לטיפול רפואי (לדוגמא: אוטם חד בשריר הלב, תסחיף ריאתי מסיבי שדורש טיפול תרומבוליטי מיידי, התקף אסתמה וכד'), וחתימה על טופס הסכמה מדעת אינה אפשרית בנסיבות העניין (בניגוד למצב חירום רפואי כמוגדר בחוק זכויות החולה), ניתן להעביר בהסבר בעל-פה לחולה / מטופל את המידע הרפואי הדרוש לו, באורח סביר, כדי לאפשר לו להחליט אם להסכים לטיפול המוצע לעניין זה. בכל מקרה, על החוקר לתעד את קבלת ההסכמה בעל-פה של המשתתף.

התנאים לאישור הליך זה מפורטים בנספח 4 לנוהל.

לאחר שהחולה / המטופל יתאושש, הוא יקבל מידע מפורט על הטיפול שניתן, באופן שהיה נמסר לצורך קבלת הסכמתו מדעת, ויחתום על טופס ההסכמה להמשך השתתפות בניסוי הרפואי.

2.11 שיתוף משתתפים שאינם כשירים ליתן הסכמה מדעת בניסויים ומחקרים רפואיים.

קיימים מקרים אחרים (מאלו הנכללים בסעיפים 2.9 ו-2.10), בהם המשתתפים אינם כשירים ליתן הסכמה מדעת. בפרט, כאשר מדובר באיסוף מידע למטרת מחקר, שאין בו תועלת ישירה לטיפול בחולה עצמו, אך יש בו תועלת לציבור החולים במצבים דומים בעתיד.

במקרים אלה, ועדת הלסינקי רשאית לאשר ביצוע ניסוי רפואי ללא הדרישה לקבלת הסכמה מדעת מראש מהמשתתף או נציגו החוקי, אם מתקיימים כל התנאים המפורטים בנספח 5 לנוהל זה.

המחקר יידרש לאישור נוסף של הוועדה העליונה לניסויים רפואיים בבני-אדם.

שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם	
מספר נוהל: 14	תאריך: ינואר 2014

2.12 ועדת / תת-ועדת הלסינקי רשאית לאשר ויתור על הדרישה לקבלת הסכמה מדעת **בכתב** (למעט במחקרים גנטיים, בהם נדרשת הסכמה בכתב על-פי חוק מידע גנטי).

על הוועדה לשקול: האם קיים סיכון למשתתף במחקר מחשיפת מידע מזהה אודותיו; האם סיכון זה מוגבר במידה רבה על-ידי הדרישה למתן הסכמה מדעת בכתב; האם הנתונים הנאספים במסגרת המחקר ישמרו כמזוהים / מקודדים / אנונימיים; האם איסוף המידע מתבצע באמצעות שאלון טלפוני; האם קדמה לשאלון הטלפוני פנייה בכתב למועמד, לקבלת הסכמתו לביצוע שיחת הטלפון.

2.13 ועדת / תת ועדת הלסינקי רשאית לאשר ויתור על דרישת קבלת הסכמה מדעת **במחקרים רטרוספקטיביים**, כמפורט להלן:

2.13.1 מחקר המתבסס על נתונים לא מזוהים (שהפרטים המזהים הופרדו מהם באופן שלא ניתן בכל דרך שהיא לחזור אליהם), הנלקחים מתיקים רפואיים, או רשומות רפואיות / סיעודיות / סוציאליות של חולים, ובלבד שהחוקר הראשי הוא מבית חולים אוניברסיטאי המסונף לפקולטה לרפואה שהוכרה לפי חוק המועצה להשכלה גבוהה, תשי"ח-1958. מתן הפטור מותנה בכך שהפרדת הנתונים המזוהים מהתיק תעשה רק על-ידי איש צוות מתוך המוסד הרפואי בו מתבצע המחקר, בעל הרשאה לפתוח תיקים רפואיים.

2.13.2 על פי חוק מידע גנטי, בניסויים שנעשה בהם שימוש רק בדגימות DNA בלתי מזוהות, או שנעשה שימוש בדגימות DNA קיימות, שהפרטים המזהים הופרדו מהם באופן שלא ניתן בכל דרך שהיא לחזור אליהם, לא חלה הדרישה למלא טופס הסכמה מדעת. בהקשר זה, לא ניתן לאשר פטור מקבלת הסכמה מדעת כאשר הפרדת הפרטים המזהים מן הדגימות נעשה רק כדי לקבל פטור מהסכמה זו.

2.13.3 בניסויים שנעשה בהם שימוש בדגימות ביולוגיות אנושיות קיימות, בלתי מזוהות, כלומר: הפרטים המזהים הופרדו מהם באופן שלא ניתן בכל דרך שהיא לחזור אליהם.

2.13.4 בניסויים שנעשה בהם שימוש בדגימות שנאספו עד דצמבר 2001.

2.13.5 בניסויים שנעשה בהם שימוש בדגימות שנלקחות ממאגר קיים ומאושר, כאשר נותני הדגימות חתמו בעבר על הסכמה לשימוש בדגימות הללו לכל ניסוי עתידי, מאושר כדן.



שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם	
מספר נוהל: 14	תאריך: ינואר 2014

3. תוכן הבקשה לניסוי רפואי

בקשה לניסוי קליני תכיל טפסים, פרוטוקול ניסוי וכן מסמכים נלווים נוספים בהתאם לסוג הניסוי ומאפייניו, כגון חוברת לחוקר, מידע על תהליך הייצור ואיכות המוצר וספרות תומכת.

בבקשות המגיעות לטיפול במשרד הבריאות, הטפסים (לרבות טופס מספר 6), פרוטוקול הניסוי, חוברת לחוקר, תיק איכות המוצר והספרות התומכת ייכרכו כל אחד בנפרד, למעט בקשות שאינן עולות על 40 עמודים. בקשות הנדרשות לאישור הוועדה העליונה ייכרכו בתיקה חצי שקופה.

סוגי הניסויים הם: ניסוי בתכשיר רפואי; ניסוי באמ"ר; ניסוי בתרפיות מתקדמות; ניסוי גנטי; ניסוי ללא מוצר מחקר; ניסוי משולב; מחקר בנתונים קיימים ושאלונים¹⁰. לכל סוג של ניסוי קיימת חבילת הגשה נפרדת, כמפורט בטבלה להלן.

טבלה מס' 1: מסמכי ההגשה הנדרשים עבור בקשה לאישור ועדת / תת-ועדת הליסינקי המוסדית

מסמכים	סוג ניסוי	תכשיר	אמ"ר	תרפיות מתקדמות	גנטי*	ללא מוצר מחקר	משולב סעיף 3.5	מחקר בנתונים קיימים ושאלונים
חבילת הגשה מסוג	א	ב	ג	ד	ה	ו		
טופס בקשה (1)	א1	ב1	ג1	ד1	ה1	ו1	מספר טפסים	
טופס הסכמה - משתתף (2) - אפוטרופוס (3)	א2 א3	ב2 ב3	ג2 ג3	ד2 ד3	ה2 ה3	ו2 ו3	2 3	
התחייבות יזם הניסוי (4)	א4	ב4	ג4	ד4	ה4	ו4	4	
הצהרת היזם לגבי זהות המסמכים	5	5	5	5	5	5	5	
רשימת מסמכים	9	9	9	9	9	9	9	9
מודעת גיוס משתתפים	10	10	10	10	10	10	10	10
מכתב לרופא משפחה מטפל	11	11	11	11	11	11	11	
פרוטוקול ניסוי	סעיף 3.2.1	סעיף 3.2.2	סעיף 3.2.3	סעיף 3.2.4	סעיף 3.2.5	סעיף 3.2.6	סעיף 3.5.4	
חוברת לחוקר	סעיף 3.3.1	סעיף 3.3.2	סעיף 3.3.3				לכל מוצר	
תיק איכות המוצר			סעיף 3.4.1					
ספרות רלוונטית	√	√	√	√	√	√	√	√

¹⁰ ראה פרק הגדרות בנוהל זה.

* מסמכים לתת-מחקר גנטי של ניסוי רפואי בתכשיר (ניסוי פרמקו-גנטי) - ראה בסעיף 3.6.

שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם	
מספר נוהל: 14	תאריך: ינואר 2014

הערה: יש לעיין בדברי ההסבר של חבילת ההגשה לפני מילוי הטפסים.

3.1 טפסים

3.1.1 טופס בקשה (טופס 1):

הטופס מכיל את פרטי מגיש הבקשה, פרטי מוצר המחקר, תקציר פרוטוקול הניסוי (בעברית), הצהרת החוקר הראשי ודף חתימות.

3.1.2 טופס הסכמה מדעת לבגירים (טופס 2); טופס הסכמה מדעת להורים / לאפוטרופוס (טופס 3):

טופס הסכמה מדעת מורכב מחלק קבוע שבא לעגן את זכויות המשתתף וחלק משתנה שמכיל את תמצית המידע על הניסוי הרפואי כפי שנמסר למשתתף, בהתאם לסעיפים 2.4 ו-2.5 לעיל; חתימות של החוקר המסביר, המשתתף / אפוטרופוס. החתימות צריכות להיות מתוארכות. תוכנו של הטופס יכתב בשפה תקינה, ברורה ובהירה המובנת לכל אדם ובשפתו של המשתתף, במידת האפשר.

במחקרים גנטיים, לטופס הסכמה מדעת יצורפו דפי הסבר למשתתף על המחקר, כחלק בלתי נפרד מהליך קבלת ההסכמה. דפי ההסבר יינתנו למשתתפים בטרם יחתמו על טופס ההסכמה מדעת על מנת לאפשר להם להתייעץ עם גורמים נוספים, להפנות שאלות ולקבל תשובות.

3.1.3 טופס התחייבות היזם (טופס 4):

הטופס מכיל את חובות יזם הניסוי. היזם יחתום על התחייבות זו והחוקר הראשי יאשרה בחתימתו. התחייבות זו תצורף גם להסכם של היזם עם החוקר הראשי / המוסד הרפואי. במקרה של יזם-חוקר, הוא יחתום על התחייבות זו ומנהל בית החולים, או מי שהסמיכו, יאשרה בחתימתו.

3.1.4 טופס הצהרת היזם או נציגו בארץ (טופס 5)¹¹: הצהרה לגבי זהות המסמכים המוגשים לוועדת הלסינקי.

3.1.5 רשימת המסמכים - CHECK LIST (טופס 9)¹¹:

החוקר הראשי ימלא ויאשר בחתימתו את רשימת המסמכים אותם הוא מגיש לוועדת הלסינקי של המוסד הרפואי.

3.1.6 מודעת גיוס משתתפים (טופס 10):

החוקר יצרף למסמכי הבקשה נוסח של מודעת גיוס משתתפים למחקר הרפואי. אם החוקר מבקש לחרוג מנוסח זה, עליו לבקש אישור לכך מוועדת הלסינקי המוסדית. במקרים בהם גיוס המשתתפים אינו נעשה ע"י מודעות גיוס, ועדת הלסינקי רשאית לפטור מהגשת מסמך זה.

¹¹ אין חובה לשלוח טופס זה למשרד הבריאות. ועדת הלסינקי תקבע בנוהל העבודה אם לדרוש טופס זה.



שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם	
מספר נוהל: 14	תאריך: ינואר 2014

3.1.7 מכתב לרופא המשפחה בקופת חולים) טופס 11):

במקרים בהם הניסוי הרפואי כרוך בביצוע בדיקות רפואיות או באספקת תכשירים, אביזרים או משתלים, החוקר ימלא טופס זה וידאג להעברתו לרופא המשפחה.

3.1.8 מסמכים נוספים) לפי דרישת הוועדה המוסדית):

- החוקר יוסיף מסמך עדכני של קורות חיים לחבילת המסמכים, למעט במקרים בהם ועדת הלסינקי פוטרת אותו מכך.
- החוקר יוסיף תיעוד על הכשרה ב-GCP.
- במקרה של מחקר הנעשה במסגרת לימודים אקדמיים, יצורף לבקשה אישור המוסד האקדמי על כך שהמחקר מתבצע במסגרת לימודים. האישור יכלול את שם מנחה המחקר.

3.1.9 טופס בקשה לשינויים) טופס 12)

החוקר יגיש טופס זה בהתאם לדרישות הוועדה ו/או משרד הבריאות. טופס זה משמש לריכוז שינויים במסמכי הבקשה הן לפני מתן האישור והן לאחריו.

3.2 פרוטוקול הניסוי

פרוטוקול הניסוי הוא מסמך המתאר את תכנית המחקר ויכלול את הנושאים המפורטים בהנחיות הנהלים הבינלאומיים.

3.2.1 פרוטוקול של ניסוי רפואי בתכשיר

- א. דף כותרת המכיל את הפרטים הבאים:
כותרת הפרוטוקול, סימון, תאריך וגרסה;
שם וכתובת יזם המחקר ונציגו בארץ;
שם ותפקיד החותם על הפרוטוקול;
- ב. תקציר הפרוטוקול (SYNOPSIS).
- ג. רקע ורציונל הניסוי הרפואי, כולל סקירת ספרות מדעית וביבליוגרפיה.
- ד. שם ותיאור התכשיר, ההתוויות הקליניות וסיכום הידע הפרה-קליני והקליני הקיים לגביו.
- ה. מטרות הניסוי הרפואי.
- ו. מדדים לפיהם תוערכנה התוצאות (ENDPOINTS).
- ז. סך כל המשתתפים, ומספר המרכזים המתוכננים להשתתף, מספר הפאזה ומתכונת הניסוי הרפואי - פתוח, סמוי וכד'.



שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם	
מספר נוהל: 14	תאריך: ינואר 2014

- ח. אופן גיוס המשתתפים לניסוי הרפואי.
- ט. קריטריונים להכללה, לאי-הכללה ולהפסקת השתתפות בניסוי הרפואי.
- י. תכנית הטיפול בתכשיר (כולל: מינון, דרך מתן, משך הטיפול ומספר הטיפולים).
- יא. תכנית המעקב הקליני.
- יב. לוח זמנים ו/או תרשים זרימה של הניסוי.
- יג. בדיקות מעבדתיות וכל בדיקה רלוונטית אחרת האמורות להתבצע במהלך הניסוי ובתקופת המעקב.
- יד. אם רלבנטי: איסוף, אחסון, בדיקת הדגימות הביולוגיות ואופן הטיפול בהן בתום המחקר.
- טו. תנאים להפסקת הניסוי הרפואי.
- טז. שיטות להערכת בטיחות התכשיר ואופן הדיווח על תופעות לוואי רציניות (הדיווח יהיה בהתאם לכללי נוהל זה).
- ז. שיטת ניתוח ועיבוד תוצאות.
- יח. סוגיות אתיות של הניסוי.
- יט. דוגמאות של *CASE REPORT FORMS* (לפי הצורך).
- כ. בדיקות קליניות, שאלונים (לפי הצורך).

3.2.2 פרוטוקול של ניסוי רפואי באמ"ר

- א. דף כותרת המכיל את הפרטים הבאים:
כותרת הפרוטוקול, סימון, תאריך וגרסה;
שם וכתובת יזם המחקר ונציגו;
שם ותפקיד החותם על הפרוטוקול;
- ב. תקציר הפרוטוקול (*SYNOPSIS*).
- ג. רקע ורציונל הניסוי הרפואי, כולל סקירת ספרות מדעית וביבליוגרפיה.
- ד. שם היצרן, שם הדגם, העזרים הנלווים, מספר מזהה של גרסת התוכנה ואופן השימוש בניסוי.
- ה. שם ותיאור קצר של האמ"ר, ההתוויות הקליניות וסיכום הידע הפרה-קליני והקליני הקיים לגביו.
באמ"ר מוכר – פירוט ההתוויות המאושרות ואופן השימוש.
- ו. תיאור החומרים הבאים במגע עם הגוף.



שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם	
מספר נוהל: 14	תאריך: ינואר 2014

- ז. מטרות הניסוי הרפואי.
- ח. מדדים לפיהם תוערכנה התוצאות (ENDPOINTS).
- ט. סך כל המשתתפים, ומספר המרכזים המתוכננים להשתתף ומתכונת הניסוי הרפואי - פתוח, סמוי וכד'.
- י. אופן גיוס המשתתפים לניסוי הרפואי.
- יא. קריטריונים להכללה, לאי-הכללה ולהוצאה מהניסוי הרפואי.
- יב. תכנית הטיפול באמ"ר (כולל: אופן השימוש, משך הטיפול ומספר הטיפולים).
- יג. תכנית המעקב הקליני.
- יד. לוח זמנים ו/או תרשים זרימה של הניסוי.
- טו. בדיקות מעבדתיות וכל בדיקה רלוונטית אחרת האמורות להתבצע במהלך הניסוי ובתקופת המעקב.
- טז. אם רלבנטי: איסוף, אחסון, בדיקת הדגימות הביולוגיות ואופן הטיפול בהן בתום המחקר.
- יז. תנאים להפסקת הניסוי הרפואי.
- יח. שיטות להערכת בטיחות ואופן הדיווח על תופעות לוואי רציניות (הדיווח יהיה בהתאם לכללי הנוהל).
- יט. שיטת ניתוח ועיבוד תוצאות.
- כ. RISK ANALYSIS.
- כא. סוגיות אתיות של הניסוי.
- כב. דוגמאות של CASE REPORT FORMS (לפי הצורך)
- כג. בדיקות קליניות, שאלונים (לפי הצורך).



שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם	
מספר נוהל: 14	תאריך: ינואר 2014

3.2.3 פרוטוקול של ניסוי רפואי בתרפיות מתקדמות

הפרוטוקול יהיה דומה לזה של ניסוי רפואי בתכשיר (סעיף 3.2.1 לעיל). ב-2 תת-הסעיפים הבאים של הפרוטוקול יש להרחיב כמפורט להלן:

- א. שם ותאור המוצר; בין היתר, יש להתייחס (אם רלבנטי) ל-
 - מקור התאים והליך הסכמה מדעת של התורם.
 - מספר התאים שניתן להזריק לחולה וחיותם בזמן ההזרקה.
 - במוצר רפואי לטיפול גני: מידע על *viral shedding* ואמצעי זהירות הנדרשים לגבי המוצר.
- ב. תכנית המעקב הקליני, תוך התאמה למאפייני המוצר.

3.2.4 פרוטוקול של ניסוי גנטי

- א. דף כותרת המכיל את הפרטים הבאים:
כותרת הפרוטוקול, סימון, תאריך וגרסה;
שם וכתובת יזם המחקר ונציגו;
שם ותפקיד החותם על הפרוטוקול;
- ב. מטרות הניסוי.
- ג. הרקע המדעי, הרציונל לביצוע הניסוי וסקירת ספרות מדעית (בקצרה).
- ד. הנמקה בצורך בניסוי, שכולל איסוף ו/או אחסון ו/או בדיקת DNA.
- ה. לוח זמנים למחקר.
- ו. מידע על משתתפי הניסוי.
- ז. איסוף, אחסון ובדיקת דגימות DNA.
- ח. המידע הגנטי.
- ט. זכויות המשתתפים.

הערה: כלל המידע הנדרש בפרוטוקול הניסוי הגנטי מפורט בנספח 6 (חלק ב) בנוהל זה.



שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם	
מספר נוהל: 14	תאריך: ינואר 2014

3.2.5 פרוטוקול של ניסוי רפואי ללא מוצר מחקר

- א. דף כותרת המכיל את הפרטים הבאים:
 כותרת הפרוטוקול, סימון, תאריך וגרסה;
 שם וכתובת יזם המחקר ונציגו;
 שם ותפקיד החותם על הפרוטוקול;
- ב. רקע ורציונל המחקר הרפואי, כולל סקירת ספרות מדעית וביבליוגרפיה.
- ג. מטרת המחקר הרפואי.
- ד. מדדים לפיהם תוערכנה התוצאות (ENDPOINTS).
- ה. מספר המשתתפים, ומספר המרכזים המתוכננים להשתתף במחקר.
- ו. אופן גיוס המשתתפים.
- ז. קריטריונים להכללה ולא-הכללה במחקר.
- ח. לוח זמנים של המחקר.
- ט. שיטות והליך המחקר.
- י. אם רלבנטי: איסוף, אחסון, בדיקת הדגימות הביולוגיות ואופן הטיפול בהן בתום המחקר.
- יא. הוראות בדבר דרכי השמירה על פרטיות המשתתפים וסודיות המידע שנאסף.
- יב. אם רלבנטי: בדיקות מעבדתיות וכל בדיקה רלבנטית אחרת האמורות להתבצע במהלך המחקר ובתקופת המעקב, ומקום הביצוע של הבדיקות.
- יג. שיטת ניתוח ועיבוד תוצאות.
- יד. סוגיות אתיות של הניסוי.



שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם	
מספר נוהל: 14	תאריך: ינואר 2014

3.2.6 פרוטוקול של מחקר רפואי בנתונים קיימים או בשאלונים

- א. דף כותרת המכיל את הפרטים הבאים:
 כותרת הפרוטוקול, סימון, תאריך וגרסה;
 שם וכתובת יזם המחקר ונציגו;
 שם ותפקיד החותם על הפרוטוקול;
- ב. רקע ורציונל המחקר הרפואי, כולל סקירת ספרות מדעית וביבליוגרפיה.
- ג. מטרת המחקר הרפואי.
- ד. מדדים לפיהם תוערכנה התוצאות (ENDPOINTS).
- ה. מספר המשתתפים, ומספר המרכזים המתוכננים להשתתף במחקר.
- ו. אופן גיוס המשתתפים.
- ז. קריטריונים להכללה ולא-הכללה במחקר.
- ח. לוח זמנים של המחקר.
- ט. שיטות והליך המחקר.
- י. הוראות בדבר דרכי השמירה על פרטיות המשתתפים וסודיות המידע (נתונים – DATA) שנאסף.
- יא. שיטת ניתוח ועיבוד תוצאות.
- יב. סוגיות אתיות של המחקר.



שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם	
מספר נוהל: 14	תאריך: ינואר 2014

3.3 חוברת לחוקר

3.3.1 חוברת לחוקר של ניסוי רפואי בתכשיר

חוברת לחוקר **עדכנית**, כוללת מידע על מוצר המחקר, כמפורט בנוהל הבינלאומי (ICH-GCP), ובפרט:

- א. דף כותרת הכולל: פרטי יזם המחקר, שם ו/או קוד מוצר המחקר, תאריך ומספר מהדורה/גרסה.
- ב. תוכן העניינים.
- ג. מבוא הכולל רציונל מדעי.
- ד. נתונים פיסיקליים, כימיים ופרמצבטיים של התכשיר המוגמר, נשוא הניסוי.
- ה. נתונים פרה-קליניים: פרמקולוגיה, פרמקוקינטיקה, פרמקודינמיקה, פרמקולוגיה לבטיחות, טוקסיקולוגיה.
- ו. נתונים קליניים עדכניים.
- ז. סיכום הנתונים, סיכום הסיכונים הצפויים למשתתף והוראות שימוש במוצר המחקר.
- ח. הפניות (*References*) לפרסומים ולדוחות וצירופם במקומות הרלבנטיים.

3.3.2 חוברת לחוקר של ניסוי רפואי באמ"ר

חוברת לחוקר **עדכנית** הכוללת מידע על האמ"ר, כמפורט בנוהל הבינלאומי (ISO 14155) ובפרט:

- א. דף כותרת הכולל: פרטי יזם המחקר, שם ו/או קוד האמ"ר, מספר / שם הדגם, גרסת התוכנה, פרטי היצרן, תאריך ומספר מהדורה.
- ב. תוכן העניינים.
- ג. מבוא הכולל רקע ורציונל לשימוש המיועד של האמ"ר בניסוי ולפיתוח הטכנולוגיה (תקציר).
- ד. מידע טכני על האמ"ר, לרבות:
 - תיאור כללי של האמ"ר, העזרים הנלווים ומרכיביהם הפעילים, בציון הדגמים; מספר הגרסה של התוכנה (אם יש). התיאור יכלול סכימות ו/או תמונות של האמ"ר.
 - מידע לגבי החומרים מהם עשוי האמ"ר והתאמתם לייעודם. (כל אמ"ר נדרש לעמידה בדרישות לביוקומפטיביליות לפי תקן ISO 10993).
 - אם האמ"ר מחדיר או מוציא אנרגיה לגוף או ממנו - סוג האנרגיה, תיאורה וכמותה במדדים פיסיקליים, קצב זרימתה.



שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם	
מספר נוהל: 14	תאריך: ינואר 2014

אם מוחדרים לגוף חומרים או מוצאים ממנו - תיאורם, תיאור הכמויות, תיאור קצב זרימתם. במקרה של איזוטופים - כמות הקרינה שמקבל המשתתף בניסוי הרפואי, והתייחסות לתקנים מקובלים.

אם האמ"ר הינו מכשיר מדידה - יפורטו הפרמטרים הנמדדים ומידת הדיוק.

בכל מקרה של אמ"ר שהוא תוכנה, או שמובנית בתוכו תוכנה, יצוינו פרטים מזהים של הגרסה: תיאור קצר של האלגוריתם, לרבות תרשים זרימה ברמת פונקציות ורוטינות ראשיות. יצורף אישור חתום של ולידציה. יוסבר כיצד מתמודדים (בתוכנה ו/או בחומרה) עם מצבים שבהם תקלה בתוכנה יכולה לסכן את המשתתף בניסוי.

תיאור הפעולה הקלינית וההתוויות. בהתאם לצורך, הוראות היצרן בקצרה לשימוש / הפעלה / התקנה / אחזקה.

ה. במקרים בהם האמ"ר הוא שינוי / מודיפיקציה של "ציוד רפואי מוכר" או אמ"ר שאושר בעבר לניסוי קליני:

שם האמ"ר המקורי (כולל הדגם), שם האמ"ר החדש (כולל הדגם) ושם היצרן.

הסטטוס הרגולטורי של האמ"ר המקורי והחדש בצרוף אישורים.

תיאור מפורט של השינוי באמ"ר.

ההשלכות האפשריות של השינוי על הביצועים של האמ"ר, בטיחותו, יעילותו, אופן השימוש בו ופעולתו הקלינית.

לפי הצורך, תצורפנה אסמכתאות מהספרות, הוכחות חישוביות ודיווח על ניסויים פרה-קליניים.

ו. תהליכי הייצור, לרבות:

עמידה בתקני ISO לאמ"ר מסוגו.

ולידציה של התהליכים.

ז. מידע לגבי הסטריליזציה, אם רלבנטי (שימוש חד-פעמי או שימוש חוזר, מקום ואופן הסטריליזציה), ועמידה בדרישות חוזר המנהל הכללי "הוראות לעיקור אביזרים ומכשור רפואי".

ח. ניסויים פרה-קליניים:

סיכום המחקרים הפרה-קליניים והתוצאות: ניסוי מעבדה וכן ניסויים בבעלי חיים הרלבנטיים להוכחת בטיחות של האמ"ר ויעילותו למטרה לה נועד.

ט. ניסויים קליניים:

סיכום הניסיון הרפואי הקיים עם האמ"ר, לרבות ניסויים קודמים בבני-אדם, היסטוריה שיווקית ודיווח על אירועים חמורים חריגים בבני-אדם / תקלות באמ"ר.



שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם	
מספר נוהל: 14	תאריך: ינואר 2014

1. אישורים גולטורים: האישורים הרלבנטיים לפי רשימת התקנים (שם התקן, סמל / מספר, מחברו), הדרישות הרגולטוריות לפיהן תוכן / נבנה / טופל / נבדק האמ"ר.

י.א. RISK ANALYSIS.

י.ב. הפניות (References) לפרסומים ולדוחות וצירופם בסוף כל פרק.

3.3.3 חוברת לחוקר בניסוי רפואי בתרפיות מתקדמות

החוברת תכלול סיכום של המידע העדכני על המוצר והוכחות התומכות ברציונל של הניסוי הקליני, בבטיחות וביעילות של המוצר:

- א. דף כותרת הכולל: פרטי יזם המחקר, שם ו/או קוד מוצר המחקר, תאריך ומספר מהדורה / גרסה.
- ב. תוכן העניינים.
- ג. מבוא הכולל רציונל מדעי.
- ד. פרטי היצרן (במקרים בהם היצרן הנו החוקר - יצינו פרטי החוקר): שם, כתובת, מספר טלפון, מספר פקס, שם איש הקשר לנושא ניסויים רפואיים.
- ה. אפיון המוצר, הכולל:

- תיאור ביולוגי של המוצר הסופי והספציפיקציות שלו, ייעודו הקליני (התוויה);
- מקור ותיאור התאים / הרקמה, כגון: אוטולוגי (ממקור עצמי), אלוגנאי (ממקור הומאני שאינו עצמי);
- הנחיות אחסון;
- דרך מתן ומינון;

1. תהליך הייצור: תקציר של המידע על איכות המוצר והשלבים העיקריים של תהליך הייצור ואתר הייצור.
2. נתונים פרה-קליניים: מנגנון פעולה, Bio-distribution וטוקסיקולוגיה.
- ח. נתונים קליניים עדכניים.
- ט. סיכום הנתונים, סיכום הסיכונים הצפויים למשתתף והוראות שימוש במוצר המחקר.

הערות כלליות לסעיף 3.3:

יש להגיש מידע על כל מוצר המשמש בניסוי (כולל מוצר השוואתי) באופן הבא:
למוצר לא רשום – חוברת לחוקר עדכנית;

לתכשיך רשום (בישראל או במדינה מוכרת) - עלון לרופא או (SmPC) Summary of medicinal Product Characteristic.

לציוד רפואי מוכר (בישראל או במדינה מוכרת), ומתייחס להתוויה הרשומה – יש להציג את מסמכי הרישום מהרשויות המתאימות.

שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם	
מספר נוהל: 14	תאריך: ינואר 2014

3.3.4 פטור מהגשת חוברת לחוקר

א. ניתן לפטור מהדרישה לחוברת לחוקר במקרים הבאים:

- הניסוי בתכשיר רשום המאושר לשיווק בישראל ומתייחס להתוויה הרשומה. במקרה זה יש להגיש עלון לרופא של התכשיר.
- ניסוי של זמינות ביולוגית השוואתית: לתכשיר ההשוואה (הרשום) יש לצרף עלון לרופא; לתכשיר הנבדק יש לצרף נתונים פיסיקליים, כימיים ופרמצבטיים של התכשיר.
- הניסוי נערך בצידוד רפואי מוכר ו/או רשום בפנקס האמ"ר, ומתייחס להתוויה הרשומה; יש להציג אישורים הרלבנטים לאמ"ר מסוגו
- ניסוי בצידוד רפואי מוכר ו/או רשום בפנקס האמ"ר ומתייחס **להתוויה חדשה**; יש לצרף תקציר של המידע הרלבנטי, בחוברת לחוקר, התומך בהתוויה הנבדקת.

▪ הניסוי נערך בצידוד רפואי שאושר בעבר לניסוי קליני בישראל לאותה התוויה; החלטה על המידע הנדרש לתקבל לפי העניין.

ב. במחקרים בתכשירים רשומים בארץ, היזומים על-ידי החוקר, יש לצרף לבקשה פרסומים רלבנטיים-מאמרים מהספרות המקצועית התומכים ברציונל של הניסוי הרפואי.

ג. במחקרים בתכשירים שאינם רפואיים - מזון, תוסף מזון, תכשיר הומיאופתי, או צמח מרפא, יש להגיש את המסמכים הבאים (בהתאם לתקנות תוספי תזונה של שרות המזון הארצי), במקום החוברת לחוקר:

- תעודת אנליזה (הרכב המוצר) חתומה ממעבדה מוכרת – בישראל או בחו"ל.
- מונוגרף עבור כל אחד מהמרכיבים.
- מידע על פעילות כל מרכיב וכיצד תורם להתוויה המיועדת.
- אישורי GMP (מזון) ליצרן.
- ספציפיקציות של כל אחד מהמרכיבים והתחייבות לכך שהם נמצאים בטווח המוגדר בספציפיקציות.

ד. במחקרים בתכשירים קוסמטיים, יש להגיש את המידע והמסמכים הבאים, במקום החוברת לחוקר:

- רשימת המרכיבים של הפורמולה למוצר הקוסמטי.
- הוראות שימוש במוצר הקוסמטי.
- ייעוד המוצר הקוסמטי (קרם פנים / ג'ל רחצה, האם נשטף וכו').
- Risk Assessment of Toxicology
- שם יצרן / משווק.



שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם	
מספר נוהל: 14	תאריך: ינואר 2014

3.4 איכות מוצר המחקר

3.4.1 תיק איכות בתרפיות מתקדמות

תיק איכות יוגש בבקשות לניסוי בתכשיר במתכונת (IMPDI) *Investigational Medicinal Product Dossier* או במתכונת תואמת.

המידע הנדרש בפרקים השונים ב- IMPDI הנו עפ"י הדרישות בהנחיות הרלוונטיות בהתאם לסוג המוצר (ראה מסמכים ישימים).

3.4.2 תנאי ייצור נאותים

תכשירים

על פי תקנות הרוקחים, תנאי ייצור נאותים לתכשירים תשס"ט-2008, סעיף 18א וכן על פי נוהל ייצור וייבוא תכשירים ניסיוניים במדינת ישראל, העדכני, תקנות תנאי ייצור נאותים (*Good Manufacturing Practice* – GMP) יחולו על תכשירים ותרפיות מתקדמות ניסיוניות, בהתאמה להתקדמות שלבי הפיתוח והניסוי הקליני. לפיכך, בפאזה 1 ו-2 יש להמציא הצהרה על עמידה בתנאי ייצור נאותים.

בפאזה 3 יש להמציא אישור GMP ממדינה מוכרת (עפ"י תקנות הרוקחים -תנאי ייצור נאותים לתכשירים) או, לחלופין, אישור GMP ישראלי בתכשיר המיוצר בישראל.

בניסויים לא מסחריים, של יזם-חוקר:

- כאשר נדרשים תהליכים של אריזה, תיווי או ייצור מיוחד כולל סמיות, הללו יבוצעו באתר בעל אישור יצרן / יבואן.
- יש לצרף למסמכי הבקשה לוועדת הלסינקי את פירוט תהליכי הייצור (האריזה, הסמיות או התיווי) של מוצר המחקר ולציין את האתר בעל אישור יצרן / יבואן שבו יתבצעו תהליכים אלו.

אמ"ר

בהתאם לתקן ISO9001 ו-ISO13485, יש לצרף אישור ISO לבקשות לניסויים בשלבי מחקר מתקדמים (המקבילים לפאזה 3 בתכשיר)

שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם	
מספר נוהל: 14	תאריך: ינואר 2014

3.5 ניסוי משולב

ניסוי משולב הנו ניסוי שבו נבדקים שניים או יותר סוגים של מוצרי מחקר, בהתאם לאפשרויות הבאות:

- מוצרי מחקר נפרדים מסוגים שונים, לדוגמא: תכשיר ואמ"ר;
- מוצר מחקר אחד המורכב מכמה סוגי מוצרים, לדוגמא: סטנט המכיל תרופה.

החוקר הראשי יבחר את חבילות המסמכים עליהן יגיש את בקשתו לוועדת הלסינקי בהסתמך על חדשנות מוצרי המחקר (איור 1).

איור 1: סיווג חבילת ההגשה לפי חדשנות מוצר המחקר

מוצר מסוג I

מוכר/רשום	חדש/התוויה חדשה	מוצר מסוג II
חבילת הגשה + למוצר II טופס בקשה למוצר I	2 חבילות הגשה: למוצר II + I	
חבילת הגשה לפי בחירה ו-2 טופסי בקשה: למוצר II + I	חבילת הגשה + למוצר I טופס בקשה למוצר II	מוצר מסוג I

בקשה למחקר משולב תכיל את כל המסמכים הדרושים למחקר רגיל, בתוספת השינויים הבאים:

3.5.1 טופסי בקשה (טופסי 1)

יש לצרף טופס לכל סוג מוצר מחקר, לדוגמא: טופס 1א לתכשיר וטופס 1ב לאמ"ר וכו'. מסיבה זו, בקשה לניסוי משולב תכלול מספר טופסי 1. כאשר כל מוצרי המחקר חדשים (או השימוש להתוויה חדשה), יוגשו חבילות נפרדות ושלמות. כאשר מוצר מחקר אחד חדש והאחרים מוכרים (התוויה רשומה) תוגש חבילה שלמה של המוצר החדש בתוספת טופסי 1 למוצרים המוכרים.



שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם	
מספר נוהל: 14	תאריך: ינואר 2014

3.5.2 טופס הסכמה מדעת (טופס 2 ו/או 3):

יוגש טופס הסכמה **אחד**¹² שיכיל מידע על כל מוצרי / רכיבי המחקר. במקרה של חבילות נפרדות, טופס הסכמה יהיה זהה.

3.5.3 טופס התחייבות היזם (טופס 4):

טופס זה יורחב ויחול על כל מוצרי / רכיבי המחקר. היזם יחתום על התחייבות זו והחוקר הראשי יאשרה בחתימתו. התחייבות זו תצורף גם להסכם של היזם עם החוקר הראשי / המוסד הרפואי. במקרה של יזם-חוקר, הוא יחתום על התחייבות זו ומנהל בית החולים, או מי שהסמיכו, יאשרה בחתימתו.

3.5.4 פרוטוקול הניסוי

מדובר במחקר אחד העושה שימוש במספר סוגים של מוצרי מחקר, לכן יוגש **פרוטוקול ניסוי אחד**. כל המסמכים בהם נכתבים פרטי הפרוטוקול יתייחסו למסמך אחד בלבד.

3.5.5 יתר מסמכי הבקשה (חוברת לחוקר, תיק איכות מוצר וכו') יהיו בהתאם לסוגי המוצרים ומידת החדשנות שלהם) (פטור לפי סעיף 3.3.4).

3.6 תת-מחקר גנטי של ניסוי רפואי בתכשיר

בקשה לתת-מחקר גנטי של ניסוי רפואי בתכשיר (ניסוי פרמקו-גנטי) תכיל את המסמכים הבאים:

- טופס בקשה לניסוי גנטי (טופס 1ד).
- טופס הסכמה מדעת של הניסוי הגנטי (טופס 2ד ו/או 3ד, מותאם למחקר פרמקוגנטי או למחקר כלל-גנומי, לפי העניין).
- דפי הסבר למשתתף.
- מפרוטוקול הניסוי הרפואי בתכשיר – צילום של דף הכותרת ושל תקציר הפרוטוקול (SYNOPSIS).
- פרוטוקול של ניסוי גנטי, כמפורט בסעיף 3.2.4 לעיל. הפרוטוקול יקבל מספר ייחודי שיורכב ממספר הפרוטוקול של המחקר הראשי + האותיות GN ויישא מס' גרסה ותאריך.

הערה כללית:

משרד הבריאות / ועדת הלסינקי של המוסד הרפואי רשאים, כל אחד, לדרוש מסמכים או נתונים נוספים לאלה הנזכרים לעיל – במידת הצורך ולפי העניין.

¹² בהתאם לאוכלוסיית המחקר, יתכן ויוגשו שני טפסים, למשל טופס 2 וגם טופס 3.

שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם	
מספר נוהל: 14	תאריך: ינואר 2014

4. הניסויים הרפואיים המיוחדים שבסמכות מנהל המוסד הרפואי לאשרם ללא צורך באישור נוסף של משרד הבריאות

4.1 ניסויים בתכשירים רפואיים (לרבות מוצרים ביולוגיים)

4.1.1 ניסוי העושה שימוש בתכשיר הרשום בארץ, או בתכשיר המותר לשיווק ומשווק בפועל במדינה מוכרת, להתוויה רשומה ובמינון המקובל, ולרבות ניסוי כאמור, בהשתתפות אוכלוסייה מיוחדת ובלבד שההתוויה הרשומה או ההיתר לשיווק מתייחסים במפורש לאותו סוג אוכלוסייה.

4.1.2 ניסוי שמטרתו העיקרית בדיקת יעילותו של התכשיר ובלבד שנתקיימו בו כל אלה:

- ניסויים קודמים לבדיקת בטיחות ויעילות התכשיר, שנערכו במדינה מוכרת ו/או בישראל, הסתיימו ותוצאותיהם מדווחות בפרוטוקול הניסוי ובנספחיו.
- תוצאות הניסויים הקודמים תומכות בהמשך הניסויים בתכשיר.
- הניסוי מתייחס להתוויה, צורת מינון ודרך מתן שאליהם התייחסו הניסויים הקודמים.
- הניסוי אינו מתוכנן להיערך באוכלוסייה מיוחדת, למעט אם הניסויים הקודמים נערכו באוכלוסייה זו.

4.1.3 ניסוי רב-מרכזי, שסוג כניסוי שאינו מיוחד ושהמנהל הכללי אישר את פרוטוקול הניסוי ונוסח טופס ההסכמה מדעת¹³ במרכז אחד לפחות.

4.1.4 ניסוי שמטרתו בחינת זמינות ביולוגית השוואתית בתכשיר גנרי כנגד תכשיר רשום, או תכשיר המותר לשיווק במדינה מוכרת.

4.2 ניסויים באביזרים ומכשירים רפואיים (אמ"ר) / ציוד רפואי

4.2.1 ניסוי העושה שימוש בציוד רפואי מוכר¹⁴, לפי ההתוויה הרשומה והמקובלת ובלבד שהשימוש בציוד לצורך הניסוי אינו כרוך בסיכון לנזק גופני או נפשי למשתתף בניסוי, ושהטיפול והמעקב אחר המשתתף בניסוי לא יופרעו על ידי השימוש בציוד, ולרבות ניסוי כאמור בהשתתפות אוכלוסייה מיוחדת ובלבד שההתוויה הרשומה מתייחסת במפורש לאותו סוג אוכלוסייה.

4.2.2 ניסוי שמטרתו העיקרית בדיקת יעילותו של ציוד רפואי ובלבד שנתקיימו בו כל אלה:

- האמ"ר עומד בכל תקני-הבטיחות הרלבנטיים לאמ"ר מסוגו.
- ניסויים קודמים לבדיקת הבטיחות בבני-אדם, שנערכו במדינה מוכרת ו/או בישראל, הסתיימו ותוצאותיהם מדווחות בפרוטוקול הניסוי או בנספחיו.
- תוצאות הניסויים הקודמים תומכות בהמשך הניסויים באמ"ר.
- הניסוי הרפואי מתייחס לצורת השימוש שאליהם התייחסו הניסויים הקודמים.
- הניסוי אינו מתוכנן להיערך באוכלוסייה מיוחדת, למעט אם הניסויים הקודמים נערכו באוכלוסייה זו.

¹³ ועדת הסינטיק רשאית לדרוש תיקוני נוסח לטופס ההסכמה מדעת שכבר אושר על-ידי המנהל הכללי, ובלבד שהתיקונים אינם משקפים שינויים בפרוטוקול הניסוי. השינויים הללו בטופס ההסכמה אינם מחייבים את כל המרכזים המשתתפים בניסוי ואינם נדרשים לאישור נוסף של משרד הבריאות.

¹⁴ ניסוי העושה שימוש בציוד רפואי מוכר, אך בפנקס האמ"ר רשום כי ייעודו לניסוי קליני, לא ייחשב כניסוי מיוחד.

שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם	
מספר נוהל: 14	תאריך: ינואר 2014

4.2.3 ניסוי רב-מרכזי, שסוג כניסוי שאינו מיוחד ושהמנהל הכללי אישר את פרוטוקול הניסוי ונוסח טופס ההסכמה מדעת¹⁵ במרכז אחד לפחות.

4.2.4 איסוף נתונים) מאוכלוסייה כלשהי, שאינו חלק מהטיפול או המעקב הרפואי השגרתי, תוך שימוש בצידוד רפואי מוכר, ושאינו חודרני, לרבות שקילה, אלקטרוקרדיוגרפיה, אלקטרואנצפלוגרפיה, תרמוגרפיה, זיהוי רדיואקטיביות הקיימת באופן טבעי, אקוגרפיה דיאגנוסטית, אלקטרורטינוגרפיה, אולטרהסאונד, למעט בדיקת MRI לילדים, ולמעט איסוף נתונים שיש בו חשיפה לקרינה מייננת, לדוגמא: רנטגן וחומרי ניגוד רדיואקטיביים באוכלוסייה כלשהי.

4.3 ניסויים אחרים:

4.3.1 ניסוי במוצר שאינו תכשיר רפואי, כגון תכשיר קוסמטי, מזון, תוסף מזון, תכשיר הומיאופתי או צמח מרפא, המותר לשיווק בישראל.

4.3.2 ניסוי שכרוך בלקיחת דמים בכמות כוללת שאינה עולה על 450 סמ"ק, בתקופה של שמונה שבועות רצופים ובתדירות שאינה עולה על פעמיים בשבוע, מבגירים) לא כולל נשים בהריון, ולמעט לקיחת דמים המיועדים למחקר גנטי.

4.3.3 ניסוי שכרוך בלקיחת דם מילדים בכמות שאינה עולה על 0.8 סמ"ק/ק"ג משקל גוף, בלקיחה אחת וכן לקיחת דם מילדים בכמות כוללת שאינה עולה על 2.4 סמ"ק/ק"ג משקל גוף בתקופה של ארבעה שבועות רצופים, ולמעט לקיחת דמים המיועדים למחקר גנטי.

4.3.4 ניסוי שכרוך בלקיחת נוזלי גוף, הפרשות או רקמות מתות) למעט: שיער וציפורניים – שאיסופם אינו נחשב ניסוי רפואי, בדרך המקובלת, ולמעט אלה המיועדים למחקר גנטי.

4.3.5 הקלטות קול כמקובל במחקרים של קשיי דיבור.

4.3.6 תרגול גופני מתון הנערך על מתנדבים בריאים.

4.3.7 מחקר המתבצע על דגימות פתולוגיות או דגימות דיאגנוסטיות שנלקחו למטרות רפואיות או למטרות מחקר עתידי לא מסוים, למעט מחקר גנטי.

4.3.8 מחקר בו נאספים נתונים במהלך טיפול הניתן למשתתף בניסוי, על הטיפול ותוצאותיו, ובלבד שהטיפול מקובל למצבו של המשתתף בניסוי, וניתן לו לפי החלטת מטפל בלא שתוכנית הניסוי משנה את הטיפול המקובל או את המעקב אחר מצבו של המטופל, או משפיעה עליהם) מחקר לא התערבותי).

4.3.9 מחקר המתבצע על נתונים קיימים, מסמכים, הקלטות, רישומים וכדומה ואיסוף מידע באמצעות שאלונים.

¹⁵ ועדת הלסינקי רשאית לדרוש תיקוני נוסח לטופס ההסכמה מדעת שכבר אושר על-ידי המנהל הכללי, ובלבד שהתיקונים אינם משקפים שינויים בפרוטוקול הניסוי. השינויים הללו בטופס ההסכמה אינם מחייבים את כל המרכזים המשתתפים בניסוי ואינם נדרשים לאישור נוסף של משרד הבריאות.



שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם	
מספר נוהל: 14	תאריך: ינואר 2014

4.3.10 ניסוי העושה שימוש, להתוויה מקובלת, בתכשיר המכיל תאים ורקמות חיים ממקור אנושי, שאינם תאי רבייה ואינם מהונדסים, שעברו מניפולציה מזערית לכל היותר (ראה נספח 7).

4.3.11 ניסוי גנטי מסוג שהוועדה העליונה קבעה כי הוא ניסוי מיוחד, ופרסמה על כך הודעה באתר משרד הבריאות באינטרנט. היום נכללים בהגדרה זו:

א. מחקרים שמטרתם הפקת RNA ו/או שימוש בו ואשר לא ישמשו להפקת מידע גנטי.

ב. מחקרים שמטרתם לבדוק מחלות מונוגניות משפחתיות.

כל יתר הניסויים הרפואיים שאינם מתאימים להגדרות המפורטות בפרק זה, נדרשים לאישור משרד הבריאות.

בנוסף, ניסויים בנושאים הבאים נדרשים לאישור משרד הבריאות, בהתאם לחקיקה הקיימת ונהלי משרד הבריאות:

א. ניסויים הכרוכים בשימוש בהיפנוזה נדרשים לאישור הוועדה המייעצת לפי חוק ההיפנוזה, תשמ"ד-1984.

ב. ניסויים הכרוכים בשימוש בקנביס רפואי.



שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם	
מספר נוהל: 14	תאריך: ינואר 2014

5. הליך אישור בקשה חדשה לניסוי רפואי

כללי

הליך אישור בקשה חדשה מתבסס על תקנות בריאות העם, כמפורט:

החוקר הראשי יגיש את הבקשה לניסוי לוועדת הלסינקי של המוסד הרפואי.

הבקשה תיבדק לשלמותה על פי טופס 9.

ועדת הלסינקי תדון בכל בקשה, בין אם זו נדרשת לאישור משרד הבריאות ובין אם לא, ותקבע אם לאשר את הבקשה; לבקש תיקונים / השלמות או לדחותה.

י"ר הוועדה יחתום על טופס אישור ועדת הלסינקי (טופס 6) לאחר שהוועדה מאשרת את ביצוע הניסוי.

הוועדה יכולה לדרוש השלמות / התיקונים טרם אישורה הסופי של בקשה (אישור בהתניה). במקרה זה, על החוקר להעביר לוועדה את המסמכים המתוקנים בהתאם לכל הדרישות, בצירוף טופס 12. לאחר בדיקת ההשלמות / התיקונים, י"ר הוועדה רשאי לחתום על טופס אישור ועדת הלסינקי (טופס 6).

כמו כן, הוועדה תסווג את הבקשה כניסוי "מיוחד" או כניסוי "שאינו מיוחד", בהתאם לקריטריונים המפורטים בפרק 4. ניסויים "מיוחדים" יועברו לאישור מנהל המוסד הרפואי כמפורט בסעיף 5.1.

ניסויים "לא מיוחדים" יועברו לאישור משרד הבריאות, כמפורט בסעיף 5.2.

כל בקשה שקבלה אישור של ועדת הלסינקי – ניסויים מיוחדים וניסויים שהוחלט בישיבת הוועדה שאינם מיוחדים, תשלח במלואה בצירוף טופס 6 באופן מקוון למשרד הבריאות.

כל החלטות הוועדה (אישורים ודחיות) חייבות להיות מנומקות ומתועדות בכתב בפרוטוקול הישיבה. לאחר כל ישיבה של ועדת הלסינקי, מזכירות הוועדה תעביר למחלקה לניסויים קליניים במשרד הבריאות את פרוטוקול הדיון של הישיבה, כמפורט בפרק 17.

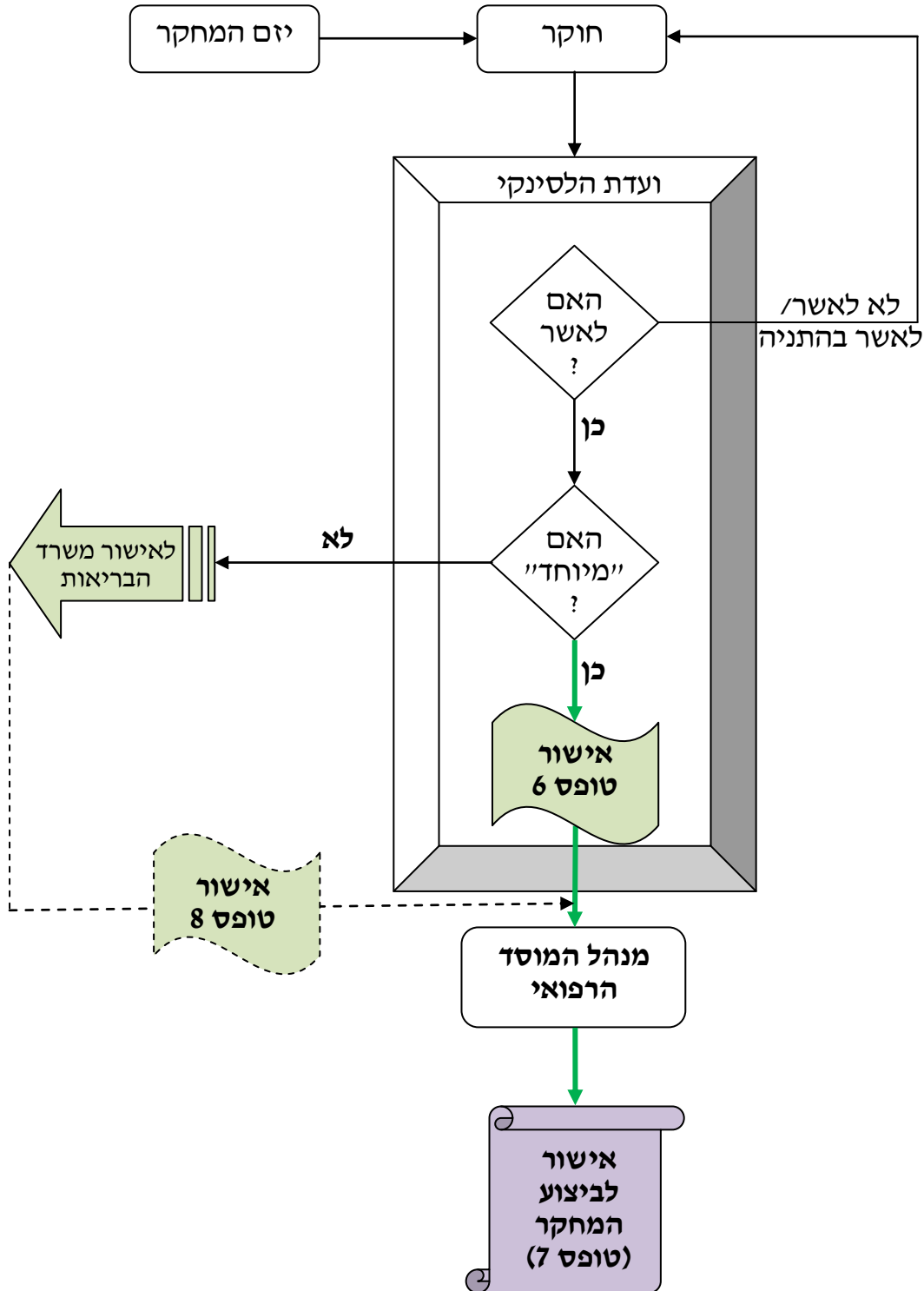
לסיכום, הליך כללי של טיפול בבקשות חדשות לניסויים רפואיים – במוסד הרפואי מתואר להלן באיור 2.

שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם

מספר נוהל: 14

תאריך: ינואר 2014

איור מס' 2: טיפול בבקשות חדשות לניסויים רפואיים - במוסד הרפואי



שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם	
מספר נוהל: 14	תאריך: ינואר 2014

5.1 הטיפול בבקשות חדשות לניסויים רפואיים מיוחדים – במוסד הרפואי

5.1.1 ועדת הלסינקי תעביר למנהל המוסד הרפואי (להלן: המנהל), את החלטותיה לגבי הבקשות לניסויים רפואיים, שאושרו על-ידיה ושבסמכות המנהל לאשרן ללא אישור נוסף של משרד-הבריאות. אישורי ועדת הלסינקי של המוסד הרפואי (טופס 6) יועברו למנהל עם עותק לחוקר הראשי.

5.1.2 טרם אישור הניסוי על-ידי המנהל, ועדת הלסינקי תוודא: שהניסוי נרשם באתר ה-NIH (כמפורט להלן בפרק 6); שההסכם החוזי לביצוע הניסוי בין היוזם למוסד הרפואי (כמפורט להלן בפרק 7) חתום על-ידי כל הנוגעים בדבר; ושהביטוח מוסדר.

5.1.3 המנהל ינפיק אישור לניסוי רפואי לחוקר הראשי, ובו פירוט התנאים וההגבלות (טופס 7). העתק מאישור המנהל יועבר למנהל בית המרקחת במוסד הרפואי (על פי הצורך). החוקר יעביר עותק מהאישור ליזם הניסוי.

החוקר רשאי להתחיל בביצוע הניסוי הרפואי רק לאחר קבלת אישור זה.

5.2 הטיפול בבקשות חדשות לניסויים רפואיים לא מיוחדים – במוסד הרפואי

5.2.1 הליך מקביל:

עבור בקשות לניסויים קליניים בתכשירים ובאמ"ר – יו"ר הוועדה יקבע בתוך 48 ש' מקבלת הבקשה **השלמה**, אם יש צורך באישור נוסף של משרד הבריאות, על-פי הקריטריונים וההגדרות המפורטים בפרק 4. היזם יוכל לצרף את המלצתו / נימוקו לסיווג הבקשה כניסוי מיוחד / לא מיוחד. בקשות אלו יועברו מיד, באופן מקוון, למשרד הבריאות. הדיון בבקשה בוועדת הלסינקי ובמשרד הבריאות יתנהל במקביל.

הודעה על סיווג הבקשה כ"לא מיוחד" תשלח לנציג היזם (פרטי התקשרות בטופס 1)

אם הוועדה מאשרת את הבקשה, יו"ר הוועדה יחתום על טופס אישור ועדת הלסינקי (טופס 6). טופס זה ישלח באופן מקוון וישלים את מסמכי הבקשה במשרד הבריאות.

אם הוועדה דרשה השלמות / תיקונים לבקשה, הודעה על כך תשלח גם למשרד הבריאות להשלמת מסמכי הבקשה. על החוקר להעביר לוועדה את המסמכים המתוקנים בהתאם לכל הדרישות, בצירוף טופס שינויים (טופס 12). לאחר אישור ההשלמות / התיקונים, יו"ר הוועדה יחתום על טופס אישור ועדת הלסינקי (טופס 6). טופס זה והמסמכים המתוקנים ישלחו באופן מקוון וישלימו את מסמכי הבקשה במשרד הבריאות.

שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם	
מספר נוהל: 14	תאריך: ינואר 2014

5.2.2 הממשק בין המערכת הממוחשבת של ועדת הליסינקי לבין זו של משרד הבריאות.

עותק אלקטרוני של הבקשה יועבר מוועדות הליסינקי למשרד הבריאות.

במוסדות רפואיים המשתמשים במערכת "מטרות", הגשת הבקשה לוועדה מייצרת עותק אלקטרוני. במוסדות האחרים, החוקר יגיש עותק אלקטרוני מלא לוועדה. עותק זה יכלול את טופס 1 כקובץ PDF (תתמום וקובץ WORD) שאינו חתום) לצורך הקלדה ידנית במשרד הבריאות.

לכל בקשה חדשה הנקלטת במשרד הבריאות יועבר בממשק היזון-חוזר אשר יעדכן את מספר הבקשה במשרד הבריאות ותאריך הקליטה.

רשימת המסמכים המפורטת של הבקשה (קייט מלא) מפורט בטבלה מס' 1.

העותק האלקטרוני יכיל קבצים בגודל עד 80 mega; בפורמטים מקובלים: doc, xls, pdf, zip. קבצים מוצפנים לא יתקבלו.

העברת קבצי המידע והמסמכים מהמרכזים הרפואיים למשרד הבריאות תתבצע בצורה מאובטחת.

5.2.3 אופן העברת הבקשות למשרד הבריאות:

בקשות הנדרשות לאישור משרד הבריאות, בין אם סווגו לדיון במקביל ובין אם סווגו כבקשות לא מיוחדות בדיון הוועדה (ניסויים בתרפיות מתקדמות, ניסויים גנטיים, ניסויים בהפריית אישה שלא כדרך הטבע וניסויים ללא מוצר מחקר) ישלחו גם בעותקים מודפסים, לפי המפורט בפרק להלן:

- א. בקשות לניסויים רפואיים באמ"ר וכן בקשות לניסויים בתרפיות מתקדמות, יועברו למחלקה לניסויים קליניים באגף-הרוקחות, לידי הרכזים ארציים לניסויים רפואיים באמ"ר ובתרפיות מתקדמות, בחמישה עותקים.
- ב. בקשות לניסויים הנדרשים לאישור הוועדה העליונה (לרבות ניסויים גנטיים, ניסויים בהפריית אישה שלא כדרך הטבע) יועברו למדען הראשי, לידי מרכז הוועדה העליונה לניסויים רפואיים בבני-אדם, בשלושה עשר עותקים, מהם לפחות שלושה מודפסים. ניתן להגיש את יתר העותקים על גבי דיסקים.
- ג. כל יתר הבקשות לניסויים רפואיים - יועברו למחלקה לניסויים קליניים באגף-הרוקחות, לידי הרכזים הארציים לניסויים רפואיים, בעותק אחד.

שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם	
מספר נוהל: 14	תאריך: ינואר 2014

5.3 תפקידי היזם בהליך אישור בקשה חדשה לניסוי רפואי

5.3.1 הגשת עותק אלקטרוני לחוקר

היזם יעביר לחוקר עותק אלקטרוני של הבקשה המלאה. טופס 1 יהיה בקובץ WORD. לאחר אישור הבקשה על-ידי הוועדה, העותק האלקטרוני, יועבר למשרד הבריאות בצורה מאובטחת, כמצוין לעיל בסעיף 5.2.2.

5.3.2 המלצה לסיווג הבקשה

בשלב הראשון בו מוגשים המסמכים ליו"ר ועדת הלסינקי לצורך סיווג הבקשה כניסוי מיוחד / לא מיוחד, היזם יוכל לצרף למסמכים את המלצתו / נימוקו הכתוב לסיווג הבקשה.
 היזם יקבל הודעה על סיווג הבקשה ואופן המשך הטיפול בה באמצעות איש הקשר שפרטיו רשומים בטופס 1.

5.3.3 עדכון ועדות הלסינקי בניסוי רב-מרכזי

אם הבקשה סווגה כניסוי לא מיוחד במרכז הרפואי הראשון, באחריות היזם לעדכן את הוועדות (באמצעות החוקרים הראשיים) של כל שאר המרכזים הצפויים להשתתף בניסוי (בין אם כבר נקבע על ידם שמדובר בניסוי מיוחד ובין אם לא) כי הבקשה הועברה לטיפולו של משרד הבריאות ויש להמתין להחלטת המשרד.

5.3.4 תיקונים למסמכי הבקשה בהליך מקביל

תיקונים שנדרשו על-ידי ועדת הלסינקי ו/או משרד הבריאות יבוצעו על-ידי היזם **בפעם אחת**, תוך סימון בצבע שונה של השינויים שנדרשו מכל אחד מהגופים.
 היזם יקבל בקשות לתיקונים במסמכים מוועדת הלסינקי ו/או ממשרד הבריאות ויבצע את התיקונים פעם אחת, תוך סימון בצבע / הדגשה שונה של השינויים שנדרשו מכל אחד מהגופים.
 היזם יקבל קוד ייחודי, לצורך קבלת מידע על סטאטוס הטיפול בבקשה - באמצעות המערכת הממוחשבת של משרד הבריאות.

5.3.5 הודעה על אישור משרד הבריאות בניסוי רב-מרכזי

לאחר שהבקשה אושרה על-ידי משרד הבריאות, נשלח האישור (טופס 8) ליו"ר ועדת הלסינקי של המרכז הרפואי הראשון וליזם. היזם יודיע לשאר המרכזים הרפואיים המתוכננים להשתתף בניסוי על אישור (לרבות תנאים והגבלות) של משרד הבריאות. אישור זה יצורף לבקשה שהוגשה / תוגש לוועדת הלסינקי המוסדית במרכזים הללו.

שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם	
מספר נוהל: 14	תאריך: ינואר 2014

5.4 הטיפול בבקשות חדשות לניסויים רפואיים לא מיוחדים – במשרד הבריאות

מסלולי הטיפול המפורטים מתייחסים לכל הבקשות הנדרשות לאישור משרד הבריאות.

5.4.1 מסלולי הטיפול

משרד הבריאות יבחן את הבקשה, ויחליט על מסלול הטיפול בה בהתאם לאחת מארבע האפשרויות הבאות:

א. הבקשה נדרשת לדיון בוועדה:

ההודעה תישלח ליו"ר ועדת הלסינקי (שיודיע לחוקר) וכן ליזם. בהודעה יפורטו המסמכים או הנתונים הנדרשים לצורך המשך הטיפול בבקשה.

הוועדות המרכזיות לניסויים רפואיים בתכשירים ובאמ"ר מתכנסות כל 4 - 6 שבועות; הוועדה המרכזית לניסויים רפואיים במוצרים המכילים תאים ורקמות חיים ממקור הומאני מתכנסת 4 פעמים בשנה;

הוועדה העליונה לניסויים גנטיים במשרד הבריאות מתכנסת כל 4 שבועות;

הוועדה העליונה לטיפול גני מתכנסת 4 פעמים בשנה.

הוועדות דנות בבקשות שכל החומר הנדרש לגביהן התקבל במשרד הבריאות עד 2 - 3 שבועות (בהתאם לתדירות התכנסות הוועדה) לפני מועד הדיון.

באתר האינטרנט של המחלקה לניסויים קליניים מתפרסמת התוכנית השנתית של מועדי הישיבות .

לאחר הדיון בוועדה וקבלת המלצותיה והחלטותיה, משרד הבריאות ישלח את ההחלטה¹⁶ ליו"ר ועדת הלסינקי (שיודיע לחוקר) וכן ליזם. החלטה תינתן תוך 60 ימים¹⁷, מיום קבלת הבקשה.

ב. הבקשה נדרשת לדיון בוועדה ולחוות דעת מומחים:

לאחר הדיון בוועדה וקבלת המלצותיה והחלטותיה, משרד הבריאות ישלח את ההחלטה ליו"ר ועדת הלסינקי (שיודיע לחוקר) וכן ליזם. החלטה עשויה להתארך מעבר ל- 60 ימים, מיום קבלת הבקשה.

ג. הבקשה נדרשת לחוות דעת מומחים בלבד:

ההודעה תישלח ליו"ר ועדת הלסינקי (שיודיע לחוקר) וכן ליזם. בהודעה יפורטו המסמכים או הנתונים הנדרשים לצורך המשך הטיפול בבקשה. המומחים מתבקשים להעביר את חוות הדעת בתוך 3 - 4 שבועות מיום קבלתם את הבקשה. ההחלטה תינתן תוך 45 ימים, מיום קבלת הבקשה.

ד. הבקשה אינה נדרשת לדיון בוועדה או לחוות דעת מומחים:

ההחלטה תישלח ליו"ר ועדת הלסינקי (שיודיע לחוקר) וכן ליזם. ההחלטה תינתן תוך 30 ימים, מיום קבלת הבקשה.

ניתן להגיש תיקונים והשלמות יותר מפעם אחת לצורך אישור הניסוי הרפואי.

¹⁶ החלטה היא אישור (approval) על גבי טופס 8, אישור בהתניה, או אי-אישור (reject) (הבקשה).
¹⁷ בכל מקרה שתדרשנה השלמות במהלך הטיפול בבקשה, זמן ההמתנה להשלמות אינו נכלל בחישוב זמן הטיפול.



שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם	
מספר נוהל: 14	תאריך: ינואר 2014

5.4.2 הנפקת אישור לניסוי שאינו מיוחד

אישור משרד הבריאות (טופס 8) יינתן רק לאחר שהתקבל אישור ועדת הלסינקי (טופס 6) לבקשה.

בהגשה מקבילה:

אם ונדרשו השלמות / תיקונים לבקשה-

א. רק על-ידי ועדת הלסינקי:

היזם יעביר לוועדה את המסמכים המתוקנים בהתאם לכל הדרישות. הוועדה תעביר למשרד הבריאות את הבקשה המתוקנת יחד עם אישורה (טופס 6) ואישור משרד הבריאות יינתן ע"ג טופס 8.

ב. רק על-ידי משרד הבריאות:

היזם יעביר במקביל את המסמכים המתוקנים לוועדת הלסינקי ולמשרד הבריאות. אישור משרד הבריאות יינתן ע"ג טופס 8 (טופס 6 נמצא כבר במשרד הבריאות).

ג. הן על-ידי ועדת הלסינקי והן על-ידי משרד הבריאות:

היזם יעביר במקביל את המסמכים המתוקנים לוועדת הלסינקי ולמשרד הבריאות. השינויים הנדרשים על-ידי ועדת הלסינקי יסומנו במסמכים באופן שונה מהשינויים הנדרשים על-ידי משרד הבריאות. ועדת הלסינקי תאשר את הניסוי ותעביר למשרד הבריאות את אישורה (טופס 6) יחד עם המסמכים המתוקנים להשלמת הליך האישור במשרד הבריאות והוצאת טופס 8.

אם לא נדרשו השלמות / תיקונים לבקשה מוועדת הלסינקי וממשרד הבריאות, אישור משרד הבריאות (טופס 8) יינתן, כאמור, לאחר שיתקבל אישור ועדת הלסינקי (טופס 6).

האישור (טופס 8) יישלח ליו"ר ועדת הלסינקי, עם העתק למנהל המוסד הרפואי וליזם.

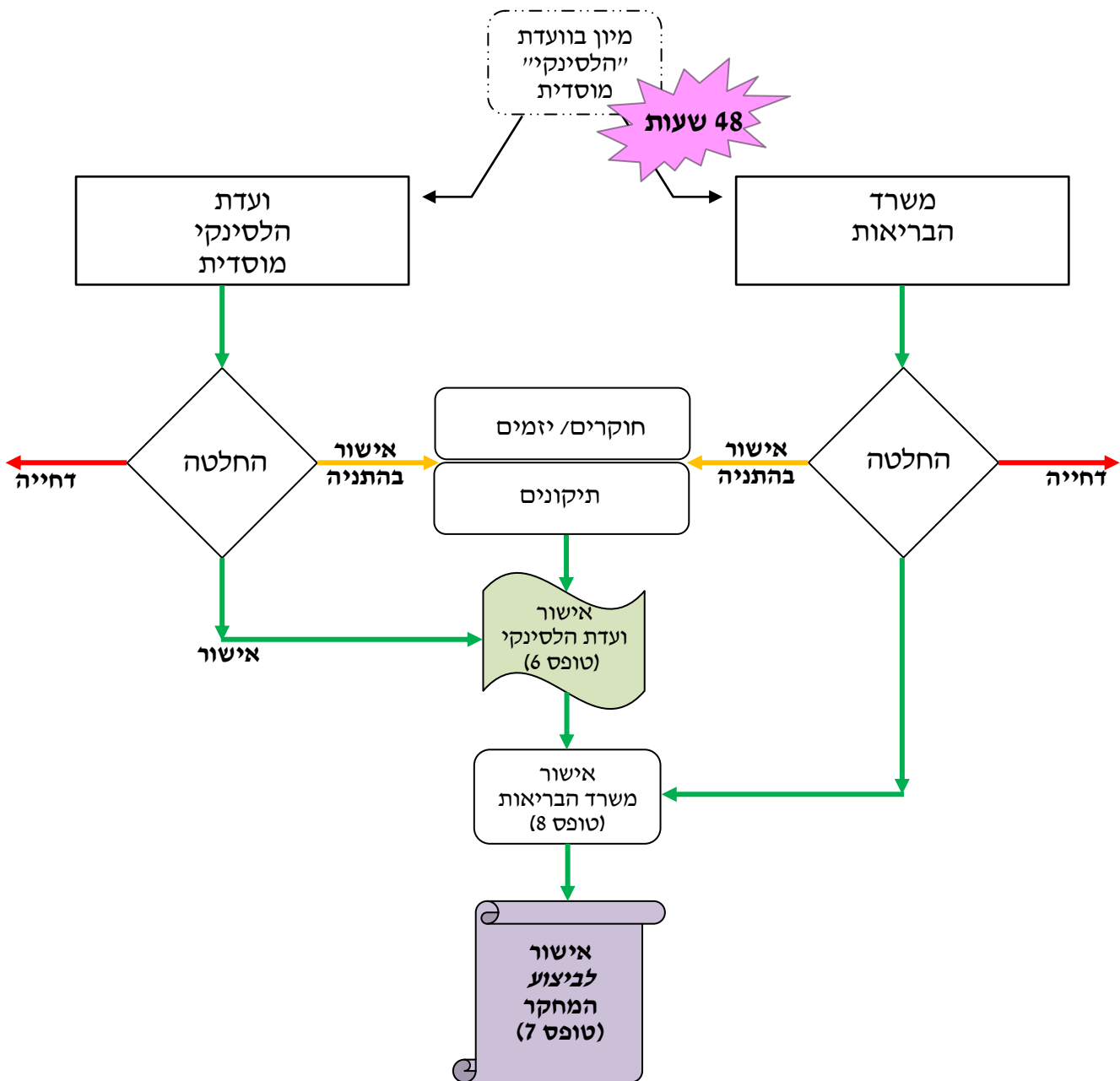
אישור של מנהל המוסד הרפואי (טופס 7) לניסוי לא מיוחד יונפק בהתאם להליך המפורט לעיל בסעיף 5.1.

החוקר רשאי להתחיל בביצוע הניסוי הרפואי רק לאחר קבלת אישור המנהל.

לסיכום, הליך הטיפול בבקשות חדשות לניסויים רפואיים "לא מיוחדים" בתהליך של הגשה מקבילה מתואר להלן באיור 3.

שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם	
מספר נוהל: 14	תאריך: ינואר 2014

איור 3: טיפול בבקשות שאינן מיוחדות בתהליך של הגשה מקבילה





שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם	
מספר נוהל: 14	תאריך: ינואר 2014

5.4.3 הטיפול בבקשות חדשות למחקרים שנערכים על-ידי משרד הבריאות

חוקר שהנו עובד משרד הבריאות (למעט עובד בבית חולים ממשלתי), המתכנן לערוך מחקר יגיש את הבקשה בעותק אלקטרוני למזכירות הוועדה העליונה לניסויים רפואיים בבני-אדם, המשמשת כוועדת הלסינקי מוסדית עבור משרד הבריאות, לכל דבר ועניין, לרבות דיווחים והארכות תוקף אישור.

אישור ועדת הלסינקי העליונה (ע"ג טופס 6) יועבר למנהל הכללי של משרד הבריאות או מי שהסמיכו לעניין זה. הלה ינפיק אישור למחקר ובו פירוט התנאים וההגבלות (ע"ג טופס 7). העתק מאישור המנהל הכללי יועבר למחלקה לניסויים קליניים.

החוקר המבקש לבצע מחקר של משרד הבריאות במקביל גם במוסדות רפואיים בהם פועלת ועדת הלסינקי, יגיש בקשה מתאימה לאישור הוועדה המוסדית. במידה ויש לחוקר אישור משרד הבריאות לביצוע המחקר (טופס 7), הוא יגיש את האישור לוועדת הלסינקי, שתקבע את הליך הטיפול בבקשה ותיידע את מנהל המוסד הרפואי על הכוונה לבצע את המחקר במוסדו.

5.5 הטיפול בבקשות לניסויים רב-מרכזיים

5.5.1 ניסוי רב-מרכזי נדון בוועדות הלסינקי במוסדות הרפואיים הצפויים להשתתף במחקר. סיווג הבקשה כניסוי מיוחד / לא מיוחד, נעשה בהתאם לקריטריונים המפורטים בפרק 4 ואינו קשור לכך שהניסוי רב-מרכזי.

5.5.2 המרכז הרפואי הראשון שסווג את הבקשה כניסוי שאינו מיוחד, יעביר למשרד הבריאות את הבקשה המלאה, בהתאם לסעיף 5.2 לעיל.

כל ועדה במרכז אחר שקבעה כי הבקשה נדרשת לאישור משרד הבריאות לא תשלח את הבקשה, אלא תדון בה כרגיל ותמתין להחלטת משרד הבריאות.

5.5.3 אם ועדת הלסינקי בכל אחד מהמרכזים האחרים כבר דנה בבקשה והחליטה לאשרר כניסוי שאינו מיוחד, קבלת אישור משרד הבריאות מהיזם (כמצוין לעיל בסעיף 5.3.6) תאפשר את שינוי סיווג הניסוי ל"מיוחד" לפי סעיפים 4.1.3 או 4.2.3 והוצאת אישור על גבי טופס 6.

5.5.4 אם ועדה במרכז מסוים כבר אישרה את הבקשה כניסוי מיוחד וניתן אישור המנהל (טופס 7) לפני שניתן אישור משרד הבריאות, יש להשהות¹⁸ את הליכי הניסוי עד לקבלת הודעה מהיזם על אישור משרד הבריאות.

¹⁸ השהייה משמעותה הפסקת גיוס משתתפים חדשים, אולם משתתפים שהתחילו לקבל טיפול- הטיפול יימשך בהתאם לפרוטוקול הניסוי.



שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם	
מספר נוהל: 14	תאריך: ינואר 2014

6. רישום הניסוי באתר ה-NIH

ניסויים רפואיים מבוקרים ופרוספקטיביים, הכוללים התערבות רפואית אחת או יותר ובחינת ההשפעה על תוצאים של בריאות, חייבים ברישום באתר ה-NIH: www.clinicaltrials.gov. זאת, בהתאם להנחיות המפורטות בחוזר המנהל הכללי מספר 3/08 מ-18.2.2008. ניסויים תצפיתיים לא התערבותיים פטורים מחובת הרישום באתר. לאחר שהחוקר הראשי קיבל הודעה מועדת הלסינקי על אישור הניסוי הרפואי, החוקר יפעל לרישום הניסוי באתר ה-NIH ויעביר את מספר הרישום לוועדת הלסינקי.

7. הסכם חוזי לביצוע ניסוי רפואי

7.1 הסכם חוזי בין היזם ובין החוקר הראשי המבצע את הניסוי הרפואי חייב לקבל את אישורם של הוועדה להתקשרויות מוסדות משרד הבריאות ושירותי בריאות כללית עם גופים מסחריים / עסקיים (להלן: הוועדה להתקשרויות) ושל מנהל המוסד בו מתבצע הניסוי הרפואי, או מי שהסמיכו המנהל לכך, כגון מנהל קרן המחקרים של מוסד זה. אישור מנהל המוסד, כאמור לעיל, נדרש גם לכל התקשרות בין היזם או נציגו, ובין החוקר הראשי או כל חוקר אחר הנוטל חלק בניסוי, שיש לו זיקה (כמוגדר לעיל) לניסוי הרפואי. חוקר ראשי וכל חוקר אחר הנוטל חלק בניסוי רפואי המתבצע במסגרתו של מוסד רפואי, חייב באישור מראש של מנהל המוסד הרפואי, או מי שהסמיכו המנהל לכך, לקבלת כל תגמול שיש לו זיקה ישירה או עקיפה לניסוי הרפואי. אי קבלת האישור כאמור לעיל מהווה חריגה מנוהל זה. כל הוראות התקשי"ר לגבי התקשרויות עם חברות מסחריות חלות על הסכם זה.

7.2 על מנהל המוסד הרפואי לבדוק כי אין כל ניגוד עניינים בין ביצוע הניסוי במוסד הרפואי על-ידי החברה המסחרית ובין החוקר, עובד המוסד הרפואי.

7.3 בניסויים שבהם היזם הוא יזם-חוקר, עליו להציג למנהל המוסד הרפואי, או מי שהסמיכו המנהל לכך הערכה לגבי עלות הניסוי, מידע לגבי מקורות המימון ועליו לקבל את הסכמת המוסד הרפואי לבטח את צוות המחקר העוסק בניסוי הרפואי / המוסד הרפואי מפני תביעות אשר עלולות להיות מוגשות על-ידי המשתתפים במחקר.

7.4 הכללים וההנחיות להתקשרות המסחרית מפורטים בחוזר המנכ"ל: "כללים להתקשרויות מוסדות משרד הבריאות ושירותי בריאות כללית עם גופים מסחריים / עסקיים", העדכני.



שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם	
מספר נוהל: 14	תאריך: ינואר 2014

8. פרסום למטרת גיוס משתתפים

8.1 לצורך הגיוס בלבד ניתן לפרסם מידע על ניסוי רפואי, שאושר כדין ונמצא בשלב גיוס משתתפים, באמצעי התקשורת השונים.

נוסח מודעה סטנדרטית לגיוס משתתפים בריאים וחולים מופיע בטופס 10. ניתן להרחיב את המידע המופיע במודעה בהתאם לרישום הניסוי באתר ה-NIH: clinicaltrials.gov. לא יינתן אישור לפרסום מידע נרחב יותר.

אין לכלול במודעה מידע שיש בו משום פרסומת למוצר המחקר ו/או ליזם הניסוי הרפואי. הפרסום יהיה אתי והגון ולא ייטע בשום אופן תקוות שווא.

הטופס יוגש ביחד עם מסמכי הבקשה לאישור ועדת הלסינקי המוסדית. במקרים מיוחדים, לפי דרישה של ועדת הלסינקי, יש לקבל אישור משרד הבריאות לטופס.

8.2 פרסום, לצורך הגיוס בלבד, על ניסויים קליניים באתרי אינטרנט, אינו נדרש לאישור של ועדת הלסינקי או לאישור משרד הבריאות, אולם תוכן הפרסום מוגבל למידע שמופיע באתר ה-NIH.

9. סימון מוצרי המחקר לניסויים רפואיים) LABELING)

9.1 סימון אריזות של תכשירים ומוצרים של תרפיות מתקדמות

ההנחיות בנוהל זה מתבססות על ההוראות לסימון מוצרי מחקר, הנמצאות במסמך ה- *EUROPEAN COMMISSION*:

Good Manufacturing Practices -ANNEX 13: Manufacture of investigational medicinal products.

וכן על תקנות הרוקחים) תכשירים) העדכניות.

הגדרות:

אריזה פנימית: מיכל, או כל צורת אריזה אחרת, הנמצא במגע ישיר עם התכשיר.

אריזה חיצונית: אריזה שבתוכה נמצאת האריזה הפנימית.



שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם	
מספר נוהל: 14	תאריך: ינואר 2014

9.1.1 האריזות של מוצרי המחקר המיועדים לשימוש בניסוי הרפואי יישאו את הסימונים הבאים על גבי התווית המודבקת על האריזה:

א. שם ופרטי ההתקשרות של יזם הניסוי, נציגו או החוקר (איש הקשר העיקרי למידע על מוצר המחקר, על הניסוי ועל פתיחת קוד סמיות במקרה חירום)¹⁹).

ב. צורת המינון, דרך המתן, כמות יחידות המינון, שם או קוד מזהה של התכשיר, ובמקרה של ניסוי פתוח – חוזק התכשיר.

ג. מספר אצווה ו/או מספר קוד לזיהוי תכולת האריזה.

ד. קוד המאפשר זיהוי של פרוטוקול הניסוי, אתר הביצוע, החוקר והיזם.

ה. מספר לזיהוי המשתתף / הטיפול ובמידת הצורך מספר הביקור.

ו. שם החוקר הראשי אלא אם מצוין בסעיף א.

ז. הוראות שימוש בתכשיר (או הפניה לעלון או דף מידע המיועד למשתתף / לנותן התכשיר)²⁰).

ח. תווית אזהרה: "לשימוש בטיפול מחקרי בלבד" או: "לשימוש בניסוי רפואי בלבד", ב-4 שפות: עברית, אנגלית, ערבית ורוסית; הכיתוב יופיע בצורה בולטת ומובחנת ביחס לרקע החזותי.

ט. תנאי האחסון של התכשיר.

י. *Expiry date* או *Retest date* בפורמט של חודש ושנה ובאופן שימנע אי-בהירות בנוגע לתאריך.

יא. תווית אזהרה: "להרחיק מהישג ידם של ילדים", כאשר המשתתף משתמש בתכשיר בביתו.

9.1.2 על גבי האריזה (החיצונית והפנימית) יופיעו, באנגלית, באותיות דפוס ברורות וקריאות, כל הסימונים המפורטים בסעיף 9.1.1 א- יא הנ"ל, וכן תודבק על פאה אחת של האריזה החיצונית מדבקה המכילה מידע זה בשפה העברית²¹.

9.1.3 במקרה שבו התכשיר ניתן למשתתף באריזה פנימית שנשארת יחד עם האריזה החיצונית וזו מכילה את כל הסימונים המפורטים בסעיף 9.1.1 א- יא הנ"ל, האריזה הפנימית תישא על גבי התווית את 5 הסימונים המופיעים בסעיף 9.1.1 א-ה, בשינויים קלים, בשפה האנגלית או העברית:

א. שם היזם, נציגו או החוקר;

ב. צורת המינון, דרך המתן (ניתן להשמיט בפורמולציות מוצקות במתן פומי), כמות יחידות המינון, שם או קוד מזהה של התכשיר, ובמקרה של ניסוי פתוח – חוזק התכשיר.

ג. מספר אצווה ו/או מספר קוד לזיהוי תכולת האריזה.

ד. קוד המאפשר זיהוי של פרוטוקול הניסוי, אתר הביצוע, החוקר והיזם.

ה. מספר לזיהוי המשתתף / הטיפול ובמידת הצורך מספר הביקור.

¹⁹ ניתן להשמיט את פרטי איש הקשר מהתווית אם המטופל מקבל לידיו עלון או כרטיס המכיל את פרטי איש הקשר, והוא מונחה להחזיקו בכל עת.

²⁰ קיימים מקרים בהם יש צורך לתרגם, לשפה אחרת מעברית, את העלון או דף המידע. יזם הניסוי ידאג מראש לתרגום ויצהיר בכתב כי התרגום נאמן למקור. החוקר יצרף את התרגום וההצהרה למסמכי הבקשה.

²¹ יש לבצע הגהה של התווית הסופית לפני הדבקה על האריזה, על מנת לוודא תקינות ובהירות התווית הנכתבת בעברית.

שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם	
מספר נוהל: 14	תאריך: ינואר 2014

9.1.4 במקרה שבו האריזה הפנימית מופיעה בצורת בליסטר או יחידות קטנות כגון אמפולות, התווית תכיל את חמשת הסימונים המופיעים בסעיף 9.1.1 א-ה, בשינויים קלים, בשפה האנגלית או העברית:

א. שם היזם, נציגו או החוקר.

ב. דרך המתן (ניתן להשמיט בפורמולציות מוצקות במתן פומי), שם או קוד מזהה של התכשיר, ובמקרה של ניסוי פתוח – חוזק התכשיר.

ג. מספר אצווה ו/או מספר קוד לזיהוי תכולת האריזה.

ד. קוד המאפשר זיהוי של פרוטוקול הניסוי, אתר הביצוע, החוקר והיזם.

ה. מספר לזיהוי המשתתף / הטיפול ובמידת הצורך מספר הביקור.

9.1.5 במקרה של ניסוי קליני סמוי בו קיים שימוש בפלצבו או בתכשיר השוואתי אחר (comparator), התווית תכיל בכל האריזות: שם או קוד מזהה של התכשיר / פלצבו / comparator.

9.1.6 במקרה של ניסוי קליני בו קיים שימוש במוצרי מחקר שהם תכשירים רפואיים הרשומים והמשווקים בישראל: הללו צריכים לשאת על האריזה את תווית האזהרה: "לשימוש בניסוי רפואי בלבד", כנזכר בסעיף 9.1.1 ח לעיל, וכן זיהוי כלשהו של פרוטוקול הניסוי ומספר לזיהוי המשתתף - על גבי האריזה. כל זאת, בנוסף לסימון המקובל בהתאם לתקנות הרוקחים (תכשירים), תשמ"ו-1986.

9.1.7 לגבי תכשירים רפואיים הניתנים כטיפול המשך במסגרת פרוטוקול מעקב לאחר סיום הניסוי (בהתאם לסעיף 18 בנהל):

א. אם התכשירים רשומים ומשווקים בישראל, הסימון על גבי האריזה יהיה כמפורט בסעיף 9.1.6 לעיל.

ב. אם התכשירים לא רשומים ומשווקים בישראל, הסימון על גבי האריזה יהיה כמפורט בסעיפים 9.1.1–9.1.4 לעיל.

9.1.8 כל אריזה חיצונית של מוצר מחקר שהוא תרופה ציטוטוקסית חייבת להיות מסומנת גם בתווית סימון ציטוטוקסי, בהתאם לנספח 1 לחוזר מינהל רפואה (6/2004) מתאריך: 14.3.2004.

9.1.9 ניתן להוסיף לאריזה סימנים או איורים לצורך הבהרה של מידע המוזכר בסעיף 9.1.1. כמין, ניתן לציין על גבי האריזה מידע נוסף, אזהרות ו/או הוראות שימוש וטיפול במוצר. לדוגמה, תווית סימון לחומר רדיואקטיבי.



שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם	
מספר נוהל: 14	תאריך: ינואר 2014

9.2 סימון ציוד רפואי / אמ"ר המיועד לשימוש בניסוי רפואי

ההנחיות בנוהל זה מתבססות על ההוראות לסימון ציוד רפואי / אמ"ר, הנמצאות במסמכים הבאים:

ISO 15223; ISO 14155: 2011; EN 1041, Information Supplied by the Manufacturer of Medical Devices.

9.2.1 בסימון (Labeling) של אמ"ר / ציוד רפואי המיועד **למשתמש המקצועי** מטפל שהנו בעל מקצוע מורשה וכן למפעיל של האמ"ר(, המידע ייכתב בעברית או באנגלית ויכלול את הפרטים הבאים:

א. פרטים מזהים של האמ"ר והדגם.

ב. פרטי היצרן.

ג. אזהרה בולטת לעין: "לשימוש בניסוי רפואי בלבד".

ד. יצורפו הוראות שימוש, הוראות אחסון ואזהרות למשתמש.

ה. הוראות התקנה (לפי הצורך).

ו. יצורף המידע המפורט בסעיף 9.1.1. בהתאם לסוג האמ"ר יתכן שיהיו סעיפים שלא ימולאו.

9.2.2 בסימון של אמ"ר / ציוד רפואי המיועד **לשימוש המשתתף בניסוי**, המידע²² יכלול את כל הנאמר בסעיף 9.2.1 לעיל. כל המידע למשתתף, לרבות העלון, הוראות השימוש, הוראות האחסון והאזהרות למשתתף יכתבו בעברית²³.

²² המידע יכתב על גבי האמ"ר עצמו, ואם לא ניתן – על גבי האריזה של כל יחידה או על גבי עלון שימצא בתוך האריזה.
²³ קיימים מקרים בהם יש צורך לתרגם, לשפה אחרת מעברית, את העלון או דף המידע. יוזם הניסוי ידאג מראש לתרגום ויצהיר בכתב כי התרגום נאמן למקור. החוקר יצרף את התרגום וההצהרה למסמכי הבקשה.



שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם	
מספר נוהל: 14	תאריך: ינואר 2014

10. יבוא מוצר מחקר לניסוי רפואי

10.1 בכל פנייה למשרד הבריאות לצורך קבלת אישור ליבוא משלוח מוצר מחקר לניסוי רפואי, יש לצרף למסמכי היבוא (חשבון ספק / הזמנה / PROFORMA INVOICE), את אישור מנהל המוסד הרפואי לניסוי (טופס 7). הפנייה למשרד הבריאות היא באופן מקוון ותעשה לכתובת הדוא"ל: rok.import@moh.health.gov.il

הערה: במוצרי מחקר המכילים **סמים מסוכנים** יש לפעול בהתאם לפקודת הסמים המסוכנים העדכנית. יש לצרף היתר יבוא בינלאומי וכן רישיון יבוא למכס (במקום חשבון ספק / הזמנה / PROFORMA INVOICE).

10.2 במחלקת היבוא באגף הרוקחות יונפק אישור יבוא תקופתי לשנה. אם פג תוקף האישור, והניסוי הרפואי טרם הסתיים, היבואן יפעל לחדש את תוקף האישור היבוא.

10.3 אגף האמ"ר ינפיק אישור יבוא תקופתי עבור כל מכשור המשמש במחקר.

10.4 המכון לביקורת ותקינה של חומרי רפואה באגף הרוקחות ינפיק אישור יבוא עבור מוצרים של תרפיות מתקדמות ומוצרי דם.

10.5 כל הדרישות ליבוא תכשירים ניסיוניים מפורטות בסעיף 5.2 ב"נוהל ייצור ויבוא תכשירים ניסיוניים במדינת ישראל" (נוהל מספר EX-012/01).

11. אספקת מוצר המחקר לניסוי הרפואי

11.1 ככלל, אספקת מוצר המחקר (*Investigational Product - IP*) למוסד הרפואי בו נערך הניסוי הרפואי היא באחריות יזם הניסוי הרפואי. ניפוק מוצר המחקר למטופלים נמצא באחריות החוקר הראשי / המוסד הרפואי.

11.2 בפרט, במקרה של תכשיר, שיסופק על-ידי היזם לבית המרקחת של המוסד הרפואי, האחסון והניפוק של התכשיר הם באחריות בית המרקחת.

11.3 במקרים מסוימים, לפי ההחלטה של ועדת הליסינקי, ובהתייעצות עם מנהל שירותי הרוקחות של המוסד הרפואי, האחסון והניפוק של התכשיר יבוצעו על-ידי החוקר הראשי. על החוקר הראשי מוטלת האחריות לדאוג לתנאי אחסון נאותים, כנדרש על פי הוראות היצרן / פרוטוקול הניסוי.

11.4 איסוף מוצרי המחקר במהלך המחקר והשמדתם בתום המחקר הנם באחריות היזם.



שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם	
מספר נוהל: 14	תאריך: ינואר 2014

12. שינויים במסמכי הבקשה

כל שינוי בתוכן מסמכי הבקשה לניסוי רפואי יוגש על ידי החוקר לוועדת הלסינקי המוסדית על גבי טופס 12 (טופס בקשה לשינויים בניסוי), בצירוף המסמכים המתוקנים.

פרוטוקול הניסוי, חוברת לחוקר, תיק איכות המוצר, טופס ההסכמה מדעת וטופס 11) מכתב לרופא המשפחה) יישאו מס' גרסה ותאריך עדכניים.

12.1 הטיפול בבקשות לשינויים - במוסד הרפואי:

12.1.1 ועדת הלסינקי תקבע בנוהל העבודה שלה אלו שינויים נדרשים לאישור משרד הבריאות²⁴, אלו לאישורה ואלו לאישור היו"ר בלבד, שלפי החלטתו יובאו לידיעת הוועדה בישיבתה הבאה.

כמו כן, הוועדה תקבע בנוהל העבודה אלו שינויים אינם נדרשים לאישור כלל, אלא יובאו לידיעת היו"ר / מזכירות הוועדה בלבד²⁵.

12.1.2 אישור יו"ר הוועדה לשינויים יימסר לחוקר על-גבי טופס 12. החוקר יעביר עותק מהאישור ליזם.

12.2 הטיפול בבקשות לשינויים - במשרד הבריאות

מזכירות ועדת הלסינקי תעביר למשרד הבריאות כל בקשה לשינוי שנדרש לאישור משרד הבריאות על גבי טופס 12, חתום על-ידי יו"ר ועדת הלסינקי, בצירוף המסמכים הרלבנטיים.

משך הטיפול בבקשה לשינוי ייקבע לפי העניין ולא יעלה על המפורט בלוח הזמנים לטיפול בבקשות חדשות (סעיף 5.3.1 לעיל).

²⁴ א. שינויים שנדרשו על-ידי משרד הבריאות כתנאי לאישור הניסוי על ידו.
ב. שינויים שקשורים לתנאים / הגבלות שפורטו באישור משרד הבריאות לניסוי; לדוגמא: הגדלת מספר המרכזים / המשתתפים בניסוי רפואי מעבר לזה שמצוין באישור משרד הבריאות.
ג. שינוי מהותי בתהליך הייצור או באיכות של מוצר המחקר; לדוגמא: שינוי אב-טיפוס של האמ"ר, שינוי במרכיבים של מוצר המחקר.

²⁵ שינויים אדמיניסטרטיביים ולוגיסטיים הקשורים לניסוי הרפואי, כגון: שינוי שם נציג היזם, שינוי כתובת או מס' טלפון של היזם וכד'.

שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם	
מספר נוהל: 14	תאריך: ינואר 2014

13. ניהול המידע הבטיחותי

המידע על הבטיחות של מוצר המחקר נאסף כדיווחים במהלך הניסוי הרפואי במטרה להבטיח את שלומם ובטיחותם של המשתתפים בניסוי. ניהול המידע הבטיחותי נעשה על-ידי כל הגורמים המעורבים בייזום, באישור ובעריכה של הניסוי הרפואי.

מהלך ניסוי רפואי לצורך דיווחים מהחוקר ליזם ומהיזם לחוקר הנו פרק הזמן מקבלת אישור המנהל (טופס 7) ועד לאחר שהמשתתף האחרון שגויס לניסוי במרכזו יסיים את הטיפול במוצר המחקר במסגרת הניסוי, אלא אם כן פרוטוקול הניסוי או נהלי היזם קבעו אחרת.

לוחות הזמנים לדיווח מתייחסים לימים קלנדריים ולא לימי עבודה.

13.1 דיווחי בטיחות על אירועים חריגים רציניים (SAE's)

13.1.1 אחריות החוקר הראשי בניסויים הנערכים בחסות יזם:

הדרישות המפורטות להלן באות להוסיף על חובת הדיווח ליזם המחקר, כמתחייב בפרוטוקול הניסוי הרפואי, ועל פי ההנחיות הבינלאומיות.

1.1.1.1 דוח על מקרה מוות ליו"ר ועדת הלסינקי

החוקר הראשי ידווח, תוך 48 שעות מרגע הבאת האירוע לידיעתו, ליו"ר ועדת הלסינקי המוסדית על מקרה מוות של משתתף שנכלל בניסוי הרפואי שבאחריותו. החוקר ידווח על גבי טופס 13. לאחר שמסתיים הליך הבדיקה של מקרה המוות בבית החולים ומתקבלת החלטה של ועדת הלסינקי לגבי הניסוי, החוקר יעביר הודעה מתאימה ליזם.

1.1.1.1 דיווח על SAE's ליזם

החוקר חייב לדווח ליזם על כל SAE שאירע במחקר שבאחריותו. הדיווח יהיה מייד, מרגע הבאת האירוע לידיעתו, או על-פי לוח הזמנים שקבע היזם בפרוטוקול הניסוי. על החוקר לדווח ליזם על כל מידע חדש הרלבנטי לאירוע, באמצעות דיווחי המשך (follow-up).

היזם מקבל את דיווחי ה-SAE מהחוקר, מבצע הערכה ראשונית ומעביר חזרה לכל החוקרים המשתתפים במחקר דיווחי בטיחות הכוללים מידע על כל SAE's בלתי צפויים, שלא ניתן לשלול קשר בינם ובין מוצר המחקר (USADE's/SUSAR's). זאת, בתוך פרק זמן קצוב של 7 ימים במקרה של מוות או אירוע מסכן חיים. במקרים אחרים – הדיווח יועבר בתוך 15 ימים.

1.1.1.1 דיווחי USADE's/SUSAR's שהתקבלו מהיזם) כאמור בסעיף 13.1.4.2.

החוקר המקבל את הדיווחים מהיזם, קורא אותם ומחווה דעתו לפי הצורך ובהתאם להנחיה של ועדת הלסינקי המוסדית. לאחר מכן, החוקר יעביר את הדיווחים של USADE's/SUSAR's שאירעו במרכזו לוועדת הלסינקי. החוקר ישמור אצלו את העתקי הדיווחים הללו.

שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם	
מספר נוהל: 14	תאריך: ינואר 2014

לגבי USADE's/SUSAR's שאירעו במרכזים אחרים בארץ או בחו"ל: החוקר יעביר לוועדת הלסינקי דו"ח תקופתי, עם קבלתו מהיזם. דו"ח זה יכיל רשימה מרוכזת של האירועים וכן סיכום הנקודות העיקריות שעלו בנושא הבטיחות של מוצר המחקר בפרק הזמן המתואר בדו"ח. לחלופין, לפי דרישה של ועדת הלסינקי, החוקר יעביר לוועדה דיווחים שוטפים של USADE's/SUSAR's ממרכזים אחרים.

13.1.2 אחריות החוקר הראשי בניסויים הנערכים ביוזמתו (יזם-חוקר)

13.1.2.1 דוח על מקרה מוות ליו"ר ועדת הלסינקי

החוקר הראשי ידווח תוך 48 שעות מרגע הבאת האירוע לידיעתו, ליו"ר ועדת הלסינקי המוסדית על מקרה מוות של משתתף שנכלל בניסוי הרפואי שבאחריותו. החוקר ידווח על גבי טופס 13.

1.1.1.1 SAE's אחרים

החוקר ידווח ליו"ר ועדת הלסינקי על כל אירוע חריג רציני (SAE) חדש, שלא ניתן לשלול קשר בינו ובין השימוש במוצר המחקר בלוח הזמנים הבא: SAE מסכן חיים – תוך 7 ימים מרגע הבאת האירוע לידיעתו; SAE אחר – תוך 15 ימים, מרגע הבאת האירוע לידיעתו. החוקר ידווח על גבי טופס 13. על החוקר לדווח לוועדת הלסינקי על כל מידע חדש הרלבנטי לאירוע באמצעות דיווחי המשך (follow-up).

הערה כללית לסעיף 13.1.2: במקרים רלבנטיים, באחריות יזם-חוקר להיות בקשר עם יצרן / בעל הרישום של מוצר המחקר, לדווח על תופעות לוואי ולקבל את המידע הבטיחותי המעודכן ביותר על מוצר המחקר. זאת, על מנת לבצע הערכת בטיחות מבוססת-מידע.

13.1.3 אחריות המוסד הרפואי / ועדת הלסינקי המוסדית

1.1.1.1 מקרה מוות

א. יו"ר ועדת הלסינקי, שקיבל את ההודעה על מקרה המוות, יבחן אותה מיד.

אם יגיע למסקנה שמקרה המוות אינו קשור כלל לשימוש במוצר המחקר, ידווח על האירוע ועל מסקנתו זו לוועדת הלסינקי בישיבת הוועדה הבאה. דיווח יועבר למשרד הבריאות במסגרת פרוטוקול ישיבת הוועדה, בפרק "דיווחי בטיחות", ללא שליחת טופס 13.

ב. אם יו"ר הוועדה יאמץ את מסקנת החוקר הראשי כי קיימת סבירות גבוהה לקשר בין מקרה המוות לשימוש במוצר המחקר, הוא יודיע מיד על המקרה למשרד הבריאות וכן ליתר המרכזים המשתתפים בניסוי (באמצעות היזם), על גבי טופס 13. זאת, בנוסף להליך המפורט בסעיף ג.

ג. אם יו"ר הוועדה יגיע למסקנה שלא ניתן לשלול קשר בין מקרה המוות לשימוש במוצר המחקר, הוא יודיע מיד למנהל המוסד הרפואי שעליו למנות צוות בדיקה. הצוות ידון במקרה תוך 14 ימים מהבאת האירוע לידיעת מנהל המוסד הרפואי ויחליט אם יש או אין קשר בין האירוע ובין השימוש במוצר המחקר.

אם יוחלט שלא ניתן לשלול קשר, צוות הבדיקה גם ימליץ על אחת מ-3 האפשרויות הבאות: ניתן להמשיך הניסוי; יש לעצור את הגיוס של משתתפים חדשים לניסוי; יש להפסיק את הניסוי.

צוות הבדיקה ידווח על החלטתו ליו"ר ועדת הלסינקי על גבי טופס 14.



שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם	
מספר נוהל: 14	תאריך: ינואר 2014

הדיווח של צוות הבדיקה יובא לדיון בוועדת הליסינקי המוסדית בישיבתה הקרובה, וזו תחליט אם לקבל את המלצות הצוות או לא.

הדיון וההחלטה של ועדת הליסינקי יתועדו בפרוטוקול הישיבה, כמקובל, ויועברו גם לחוקר. ועדת הליסינקי תשלם את החלטת הוועדה בטופס 14 ותעבירו למנהל המוסד הרפואי ולמשרד הבריאות.

הטופס יישלח למשרד הבריאות לכתובת: clinicaltrials.pharm@moh.health.gov.il או לכתובת (לניסויים באמ"ר או תרפיות מתקדמות): clinical.trials.devices@moh.health.gov.il יש לציין בנושא ההודעה: "מקרה מוות".

הערה כללית לסעיף זה: לצורך קבלת החלטה לגבי המשך המחקר, ועדת הליסינקי ו/או צוות הבדיקה יוכלו להיעזר בחברה המפתחת את מוצר המחקר / בעלת הרישום של מוצר המחקר על מנת לקבל את המידע הבטיחותי העדכני ביותר הקיים לגבי המוצר.

1.1.1 דיווחי USADE's/SUSAR's שהתקבלו מהיזם

ועדת הליסינקי תקבע בנוהל העבודה שלה את אופן הטיפול בדיווחים הללו.

הוועדה פטורה מלהעביר אותם למשרד הבריאות.

1.1.2 דיווחי SAE's בניסויים הנערכים ביוזמת חוקר (כמפורט לעיל בסעיף 13.1.2.2)

ועדת הליסינקי תדווח למשרד הבריאות ולחוקר על גבי טופס 13 על האירועים שלגביהם קבעה הוועדה שלא ניתן לשלול קשר בינם לבין מוצר המחקר.

הטופס יישלח לכתובת: clinicaltrials.pharm@moh.health.gov.il או לכתובת (לניסויים באמ"ר ותרפיות מתקדמות): clinical.trials.devices@moh.health.gov.il

13.1.4 אחריות היזם

כללי: על-פי הנחיות ה-ICH-GCP, היזם אחראי על ההערכה המתמדת של בטיחות מוצרי המחקר. היזם אחראי על ההודעה לכל הגורמים המעורבים בעריכה ובאישור הניסוי (החוקרים, ועדות הליסינקי ומשרד הבריאות), על ממצאים העשויים להשפיע על בטיחות המשתתפים בניסוי, או שיש להם השלכה על אופן ביצוע הניסוי, או שעשויים להשפיע על החלטת הגופים שאישרו את הניסוי. היזם יבצע הערכה לגבי חומרת הממצאים, מידת חריגותם, ומשמעותם ביחס לבטיחות המשתתפים בניסוי.

1.1.1 דיווחי SAE's מהחוקר

היזם, המקבל את דיווחי ה-SAEs מהחוקר, מבצע הערכה ראשונית ומעביר חזרה לכל החוקרים המשתתפים במחקר דיווחי בטיחות הכוללים מידע על כל SAE's בלתי צפויים, שלא ניתן לשלול קשר בינם ובין מוצר המחקר (USADE's/SUSAR's). זאת, בתוך פרק זמן קצוב של 7 ימים במקרה של מוות או אירוע מסכן חיים. במקרים אחרים הדיווח יועבר בתוך 15 ימים.



שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם	
מספר נוהל: 14	תאריך: ינואר 2014

1.1.1.1 דיווחי USADE's/SUSAR's לחוקר (ובאמצעותו לוועדת הסיניקי, כאמור לעיל בסעיף 13.1.1.3) היזם ידווח לחוקר על כל SAE שאירע בניסוי ושהוגדר על-ידו כ- USADE's/SUSAR's, בלוח הזמנים המפורט להלן:

מקרי מוות או תופעות מסכנות חיים ידווחו תוך 7 ימים מיום הבאת האירוע לידיעת היזם. כל היתר ידווח תוך 15 ימים מהבאת האירוע לידיעת היזם.

בנוסף, היזם יעביר לחוקר רשימה מרוכזת של כל ה- USADE's/SUSAR's שאירעו בכל המרכזים המשתתפים בניסוי זה, באופן תקופתי (Periodic Line Listing). תדירות הדיווח תיקבע על-ידי היזם, על-פי הפרמטרים הספציפיים של הניסוי, לרבות: אוכלוסיית הניסוי, מוצר המחקר, אופן הטיפול וכד', ולפחות בתדירות של פעם בחצי שנה. הדו"ח התקופתי ילווה בסיכום הנקודות העיקריות שעלו בנושא הבטיחות של מוצר המחקר בפרק הזמן המתואר בדו"ח.

1.1.1.2 דיווח שנתי למשרד הבריאות

דיווחים על USADE's/SUSAR's שאירעו בניסוי מסוכמים בדו"ח שנתי (Development Safety - DSUR Update Report), המתאר את כל המידע הבטיחותי החדש של המוצר שהצטבר במהלך השנה. הדיווח מלווה בסיכום הנקודות העיקריות שעלו בנושא הבטיחות של מוצר המחקר בפרק הזמן המתואר בדו"ח ומסקנות העולות מהסיכום.

כאשר מוצר המחקר הוא תכשיר או תרפיה מתקדמת, היזם יעביר למשרד הבריאות את הסיכום והמסקנות של הדו"ח השנתי (Executive Summary + Conclusions) במייל לכתובת: dsur@moh.health.gov.il בתוך 60 יום ממועד סגירת בסיס הנתונים לדו"ח. יש לציין בנושא ההודעה את שם מוצר המחקר ותקופת הדו"ח.

כאשר מוצר המחקר הוא אמ"ר, היזם יעביר למשרד הבריאות את הסיכום והמסקנות של הדו"ח השנתי במייל לכתובת: clinical.trials.devices@moh.health.gov.il בתוך 60 יום ממועד סגירת בסיס הנתונים לדו"ח. יש לציין בנושא ההודעה את שם האמ"ר ותקופת הדו"ח.

לפי דרישה, היזם ישלח למשרד הבריאות את הדו"ח השנתי המלא על גבי CD בצרוף מכתב מלווה.

הערה כללית: פרק הזמן להעברת הדיווחים השנתיים למשרד הבריאות הנו מקבלת אישור המנהל (טופס 7) לחוקר הראשון במרכז הראשון בארץ ועד לסגירת המרכז האחרון בארץ.

שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם	
מספר נוהל: 14	תאריך: ינואר 2014

13.2 דיווחי בטיחות נוספים

13.2.1 אחריות היזם; החוקר הראשי

1.1.1.1 היזם יעביר גם לחוקר ובאמצעותו לוועדת הלסינקי וגם למשרד הבריאות את המידע הבטיחותי הבא, בתוך 15 ימים מיום הבאת המידע לידיעתו / מיום האישור הסופי של החוברת לחוקר:

- ממצאים חדשים הקשורים לביצוע הניסוי או לפיתוח של מוצר המחקר, שעשויים להשפיע על בטיחותם של המשתתפים בניסוי, לדוגמא: ממצא בטיחות משמעותי בניסויים בבעלי-חיים שהסתיים זה עתה (למשל: קרצינוגניות); חוסר יעילות של מוצר מחקר המשמש בטיפול במחלה מסכנת חיים.
- מסקנות ועדת הבטיחות לניסוי הרפואי (Independent Data Safety Monitoring Board) (לגבי שינויים בפרוטוקול, המשך או הפסקת ניסוי).
- עדכוני בטיחות לחוברת לחוקר (Safety Addenda).
- מהדורה חדשה של החוברת לחוקר על מוצר המחקר²⁶.

1.1.1.1 על היזם להעביר גם לחוקר ובאמצעותו לוועדת הלסינקי וגם למשרד הבריאות בתוך 7 ימים מיום הבאת המידע לידיעתו את המידע הבא:

- החלטות עקרוניות של רשויות רגולטוריות ממדינות מוכרות, המתייחסות להמשך ביצוע הניסוי.
- כל הודעה על הפסקה (זמנית או מוחלטת) של הניסוי הרפואי מסיבה כלשהי.

הערה כללית לסעיף 13.2.1: הודעות של היזם למשרד הבריאות יועברו במייל לכתובות: clinical.trials.devices@moh.health.gov.il; clinicaltrials.pharm@moh.health.gov.il; בהתאם לסוג הניסוי הרפואי.

בהודעה יש לציין את הפרטים המזהים של הניסוי (מס' בקשה מוסדית, מס' בקשה במשרד הבריאות וסימון פרוטוקול הניסוי).

אם מדובר במוצר מחקר שהוא תרופה רשומה, ההודעות יועברו במייל גם למחלקה לניהול סיכונים, לכתובת: adr@moh.health.gov.il.

13.2.2 אחריות ועדת הלסינקי מוסדית

- ועדת הלסינקי תקבע בנוהל העבודה שלה את אופן הטיפול בדיווחים הללו.
- הוועדה פטורה מלהעביר את כל הדיווחים המפורטים בסעיף 13.2.1 למשרד הבריאות, פרט למהדורה חדשה של החוברת לחוקר על מוצר המחקר. מסמך זה מועבר בממשק האלקטרוני מוועדת הלסינקי למשרד הבריאות.

²⁶ מהדורה חדשה של החוברת לחוקר תוגש ביחד עם רשימה / טופס 12 בה יפורטו השינויים העיקריים בחוברת. היזם לא נדרש להעביר את המהדורה החדשה למשרד הבריאות.



שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם	
מספר נוהל: 14	תאריך: ינואר 2014

13.3 תקלה טכנית באמ"ר הניסוי

סעיף זה בא להוסיף על כל הנאמר קודם בפרק זה.

13.3.1 אחריות החוקר

החוקר ידווח, תוך 48 שעות מרגע הבאת האירוע לידיעתו, ליזם הניסוי על כל תקלה באביזר / מכשיר רפואי אשר יש לה השלכה לגבי בטיחותו של האמ"ר. החוקר ידווח על גבי טופס 13 או טופס הדיווח של היזם ויצרף לטופס את חוות דעתו לגבי המשך הניסוי. היזם ידווח לחוקר על מסקנותיו לגבי השלכת האירוע על המשך הניסוי תוך 15 ימים. החוקר ידווח ליו"ר ועדת הלסינקי על התקלה ומסקנות החוקר והיזם.

13.3.2 אחריות המוסד הרפואי / ועדת הלסינקי המוסדית

יו"ר ועדת הלסינקי יחליט אם להביא את הדיווח לדין במליאת הוועדה. במידה והוחלט על-ידי יו"ר ועדת הלסינקי / מליאת הוועדה כי התקלה עשויה להשפיע על מהלך הניסוי, על הוועדה לדווח למשרד הבריאות על התקלה, בתוך 15 ימים מיום הבאת הדיווח לידיעת יו"ר הוועדה. הדיווח יישלח לכתובת: clinical.trials.devices@moh.health.gov.il.



שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם	
מספר נוהל: 14	תאריך: ינואר 2014

14. דיווחים על מהלך הניסוי הרפואי וסימו

מטרת הדיווחים לאפשר בקרה שוטפת של ועדת הליסינקי על מהלך הניסוי הרפואי עד תומו.

14.1 דיווח ביניים / הארכת תוקף הניסוי

14.1.1 אחריות החוקר

שלושה חודשים לפני תום התקופה המאושרת לניסוי הרפואי, החוקר הראשי יפעל להארכת תוקף האישור, ויגיש לוועדת הליסינקי המוסדית **דיווח ביניים** של הניסוי הרפואי. הדיווח יכלול את הסעיפים הבאים:

- א. תאריך הדיווח.
- ב. מספר הבקשה ברשומה הממוחשבת במוסד הרפואי ובמשרד הבריאות.
- ג. שם הניסוי הרפואי.
- ד. מספר ותאריך עדכניים של הפרוטוקול.
- ה. גרסה ותאריך עדכניים של טופס ההסכמה מדעת.
- ו. שם החוקר הראשי ומחלקה.
- ז. שמות של חוקרי המשנה במוסד הרפואי (אם חל בהם שינוי במהלך השנה).
- ח. תאריך אישור אחרון של מנהל המוסד הרפואי לניסוי (טופס 7 / 7א) ותוקף האישור.
- ט. מספר המשתתפים שגויסו עד כה במוסד הרפואי בהשוואה למספר המשתתפים המתוכנן במרכז.
- י. מספר המשתתפים שעברו רנדומיזציה ונכנסו לניסוי.
- יא. מספר המשתתפים שהוצאו מהניסוי הרפואי על-פי החלטת החוקר, והסיבות לכך.
- יב. מספר המשתתפים שהפסיקו השתתפותם בניסוי הרפואי על-פי החלטתם והסיבות לכך (אם ידועות).
- יג. ציון האירועים החריגים (USAR's ו-USAR's) שנצפו במרכז ותאריך הדיווח עליהם לוועדה.
- יד. תוצאות ביניים של הניסוי (במידת האפשר).
- טו. מועד משוער של סיום גיוס המשתתפים ו/או סיום הניסוי.
- טז. נימוק לבקשה להארכת תוקף הניסוי הרפואי.

במידה וטרם נכללו משתתפים בניסוי במהלך תקופת הדיווח, יש לציין ולהסביר זאת ללא מילוי סעיפים ט-יד.

14.1.2 אחריות המוסד הרפואי / ועדת הליסינקי המוסדית

ועדת הליסינקי תדון בבקשה להארכת תוקף הניסוי הרפואי. לאחר שהוועדה מאשרת את הארכת תוקף הניסוי, האישור יועבר למנהל המוסד הרפואי על גבי טופס 6א. בטופס יצוינו הגרסאות והתאריכים המעודכנים של מסמכי הבקשה. בהתאם לאישור זה, המנהל ינפיק אישור להארכת תוקף הניסוי הרפואי לחוקר הראשי ובו פירוט התנאים וההגבלות וכן תאריך תוקף האישור (טופס 7א). העתק מאישור המנהל יועבר למנהל בית המרקחת במוסד הרפואי (על פי הצורך). החוקר יעביר ליזם עותק מהאישור.

אם שנדרש אישור משרד הבריאות להארכת תוקף הניסוי²⁷, ועדת הליסינקי תעביר למשרד הבריאות את אישורה להארכת התוקף (טופס 6א) יחד עם דו"ח הביניים של החוקר. אישור משרד הבריאות להארכת

²⁷ אישור משרד הבריאות להארכת תוקף הניסוי נדרש במקרים הבאים:
א. ניסוי של משרד הבריאות (סעיף 5.4.3)
ב. לפי החלטת ועדת הליסינקי המוסדית.



שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם	
מספר נוהל: 14	תאריך: ינואר 2014

תוקף הניסוי (טופס 8א) יישלח ליו"ר ועדת הלסינקי המוסדית, עם העתק למנהל המוסד הרפואי. הלה יוציא אישור להארכת תוקף הניסוי (טופס 7א), כנ"ל.

חוקר שלא ימלא את חובתו להגיש דו"ח הביניים במועד האמור לעיל, במקרים בהם הניסוי טרם הסתיים, יחויב להגיש בקשה לחידוש הניסוי כבקשה חדשה. אם הוכללו חולים נוספים ו/או נאסף מידע במסגרת הניסוי בתקופה שלא היה לו אישור בתוקף, החוקר לא יוכל להשתמש במידע זה כחלק מתוצאות הניסוי.

ועדת הלסינקי תעביר את דיווחי הביניים של הניסויים הרפואיים למשרד הבריאות יחד עם פרוטוקול הישיבה, כמפורט בפרק 17.

14.2 דיווח על סיום / הפסקת²⁸ הניסוי הרפואי

14.2.1 אחריות החוקר

14.2.1.1 בתום הניסוי הרפואי²⁹, החוקר יגיש לוועדת הלסינקי המוסדית דו"ח סיום של הניסוי. הדיווח יכלול את הסעיפים הבאים:

- א. תאריך הדיווח.
- ב. מספר הבקשה ברשומה הממוחשבת במוסד הרפואי / במשרד הבריאות.
- ג. שם הניסוי הרפואי.
- ד. מספר ותאריך מעודכנים של הפרוטוקול.
- ה. גרסה ותאריך מעודכנים של טופס ההסכמה מדעת.
- ו. שם החוקר הראשי ומחלקה.
- ז. שמות של חוקרי המשנה במוסד הרפואי (אם חל בהם שינוי במהלך השנה).
- ח. תאריך אישור אחרון של מנהל המוסד הרפואי לניסוי (טופס 7 / 7א) ותוקף האישור.
- ט. מספר המשתתפים שגויסו עד כה במוסד הרפואי בהשוואה למספר המשתתפים המתוכנן במרכז.
- י. מספר המשתתפים שעברו רנדומיזציה ונכנסו לניסוי.
- יא. מספר המשתתפים שהוצאו מהניסוי הרפואי על-פי החלטת החוקר, והסיבות לכך.
- יב. מספר המשתתפים שהפסיקו השתתפותם בניסוי הרפואי על-פי החלטתם והסיבות לכך (אם ידועות).
- יג. ציון האירועים החריגים (SUSAR's ו-USADE's) שנצפו ותאריך הדיווח עליהם לוועדה.
- יד. תוצאות הניסוי עד כה.
- טו. תאריך סיום הניסוי הרפואי (לאחר שהמשתתף האחרון שגויס לניסוי במרכז יסיים את השתתפותו בניסוי).
- טז. *תאריך הפסקת הניסוי.
- יז. *הסיבה להפסקת הניסוי.
- יח. *תכנית המעקב אחרי המטופלים.

²⁸ במקרה של הפסקת ניסוי על-ידי החוקר, יש למלא בדו"ח גם את הסעיפים המסומנים בכוכבית. במקרה של הפסקת ניסוי על-ידי יזם / ועדת הלסינקי / משרד הבריאות, יש לצרף לדו"ח את ההודעה על הפסקת הניסוי המפורטת בפרק 15.

²⁹ תום הניסוי מוגדר כסיום כל ההליכים המפורטים בפרוטוקול הניסוי במטופל האחרון במרכז.



שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם	
מספר נוהל: 14	תאריך: ינואר 2014

1.1.1.1 בניסויים הנערכים ביוזמת החוקר הראשי (יזם-חוקר), הדיווח יכיל גם את הסעיפים הבאים:
י.ט. דווח על איסוף/השמדת כל מוצרי המחקר במרכז (במקרים הרלבנטיים).
כ. פירוט משך ומקום שמירת המסמכים של הניסוי.

במידה ולא נכללו משתתפים בניסוי במהלך תקופת הניסוי, יש לציין ולהסביר זאת ללא מילוי סעיפים ט-יג.

14.2.2 אחריות ועדת הליסינקי

ועדת הליסינקי תעביר את הדיווחים למשרד הבריאות יחד עם פרוטוקול הישיבה, כמפורט בפרק 17 בנוהל זה. הוועדה תקבע בנוהל העבודה שלה את אופן הטיפול בדיווחי הסיום ובסגירת הבקשות של ניסויים רפואיים.

14.2.3 אחריות היזם

היזם יודיע לחוקר על סגירת הניסוי במרכז.
 על יזם המחקר להבטיח את איסוף / החזרת / השמדת מוצר המחקר (לגבי אמ"ר- רק במקרים רלבנטיים) ואת הפסקת השימוש בהם, עם סיום / הפסקת הניסוי הרפואי. אופן איסוף / החזרת / השמדת מוצר המחקר יהיה בהתאם לנוהל כתוב (SOP – Standard Operating Procedures) או שיטה כלשהי של היזם.

לאחר שיעשה עיבוד סופי של תוצאות הניסוי הרפואי, יזם המחקר יעביר למשרד הבריאות את סיכום תוצאות הניסוי או עותק של המאמר (אם פורסם) במייל, לכתובת:
clinicaltrials.pharm@moh.health.gov.il (בניסויים בתכשירים ובניסויים ללא מוצר מחקר),
 או לכתובת: clinical.trials.devices@moh.health.gov.il (בניסויים באמ"ר ובתרפיות מתקדמות).

15. הפסקת ניסוי רפואי

הפסקת ניסוי רפואי הנו סיום הניסוי לפני המועד המתוכנן לפי הפרוטוקול המחקר.

15.1 הגורם (יזם, ועדת הליסינקי, או משרד הבריאות) שהחליט להפסיק את הניסוי הרפואי יודיע על כך לכל יתר הגופים המעורבים באישור ובניהול הניסוי.

ועדת הליסינקי תודיע על הפסקת הניסוי להנהלת המוסד הרפואי וכן לבית המרקחת המוסדי (אם יידרש, בניסויים בתכשירים רפואיים).

15.2 הודעה על הפסקת ניסוי רפואי תכלול

- א. תאריך הדיווח.
- ב. שם מוצר המחקר.
- ג. שם היצרן.
- ד. שם החוקר והמוסד הרפואי.
- ה. נושא המחקר, סימון פרוטוקול.
- ו. תאריך תוקף הניסוי.
- ז. הסיבה להפסקת הניסוי הרפואי.
- ח. אופן הפסקת השימוש והחזרת מוצר המחקר.
- ט. תכנית המעקב אחרי המטופלים.



שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם	
מספר נוהל: 14	תאריך: ינואר 2014

16. דיווח שנתי של מנהל המוסד הרפואי

מנהל המוסד הרפואי ידווח למשרד הבריאות אחת לשנה על הניסויים הרפואיים שאושרו על-ידו בשנה האחרונה. הדיווח יהיה על גבי טופס דיווח ייחודי (טופס 15).

מועד הדיווח: תאריך סיום שנת הכספים, ולא יאוחר משלושה חודשים לאחר מועד זה.

לפי דרישה של משרד הבריאות, ועדת הלסינקי תעביר מידע ו/או מסמכים הנוגעים לניסויים מסוימים המופיעים בטופס 15.

הדיווחים ישמשו ככלי בקרה של משרד הבריאות, לגבי מידת ההתאמה בין מספר הניסויים שאושרו על-ידי מנהל בית החולים לבין מספר הניסויים שאושרו בוועדת הלסינקי ודווח עליהם למשרד הבריאות, במהלך השנה.

17. פרוטוקול ישיבה של ועדת הלסינקי

ועדת הלסינקי מלווה את הניסוי מהגשתו ועד לסיומו. כל הדיונים וההחלטות של הוועדה לגבי הניסוי (לדוג': אישור, הארכת תוקף, שינוי) יופיעו בפרוטוקול הישיבה.

17.1 תוכן פרוטוקול הישיבה של ועדת הלסינקי

17.1.1 בפרוטוקול יצוין תאריך הישיבה, שמות הנוכחים בדיון ותפקידם

17.1.2 הפרוטוקול יחולק לפרקים הבאים:

- א. בקשות חדשות
- ב. בקשות שאושרו במועד מאוחר יותר מהדיון הראשון
- ג. הארכות תוקף ניסוי
- ד. סיום / הפסקת ניסוי
- ה. שינויים
- ו. תופעות לוואי רציניות (SAE's)
- ז. שונות

17.1.3 כל בקשה המופיעה בפרוטוקול תכיל את פרטי הניסוי, הדיון וההחלטה של הוועדה, בהתאם למפורט בנספח 7 לנוהל זה.



שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם	
מספר נוהל: 14	תאריך: ינואר 2014

17.2 העברת הפרוטוקול למשרד הבריאות

17.2.1 לאחר כל ישיבה של ועדת הלסינקי, מזכירות הוועדה תעביר למשרד הבריאות את הפרוטוקול המלא, כמפורט בסעיף 17.1 (קובץ WORD) ללא הדיווחים של החוקרים על מהלך הניסוי (לכתובת: protocols.clinicaltrials@moh.health.gov.il).

17.2.2 ועדות הלסינקי שאינן פועלות בתוכנת "מטרות" יעבירו למשרד הבריאות בנוסף, את פרקים ג ו-ד) הארכות תוקף ניסוי וסיום / הפסקת ניסוי של הפרוטוקול בצירוף הדיווחים של החוקרים על מהלך הניסוי. הדיווחים המצורפים לפרוטוקול ימוספרו בהתאמה למספרי הסעיפים המופיעים בפרוטוקול, בפרקים אלה. ההעברה תיעשה בצורה מאובטחת דרכה מועברות הבקשות החדשות שאושרו בוועדה. הדיווחים נדרשים לצורך הקלדתם למערכת הממוחשבת של משרד הבריאות.

17.3 הטיפול בפרוטוקול הישיבה של ועדת הלסינקי - במשרד הבריאות

17.3.1 מספור הבקשות

הבקשות הנכללות בפרוטוקול, שאושרו על-ידי ועדת הלסינקי, יקבלו מספר בקשה ברשומה הממוחשבת של משרד הבריאות. מספר זה הוא ייחודי לכל בקשה המאושרת על-ידי ועדת הלסינקי המוסדית. מספרי הבקשות ברשומה הממוחשבת של משרד הבריאות מועברים למזכירות ועדת הלסינקי המוסדית ונרשמים על ידה. שני "מספרי הזהות" של הבקשה (מספר בקשה מוסדית ומספר של משרד הבריאות) יופיעו על כל המסמכים, דיווחים, אישורים ופניות למשרד הבריאות.

בכל פנייה עתידית למשרד הבריאות (לגבי שינויים בפרוטוקול הניסוי, הארכת תוקף האישור, דיווחים וכדומה) יש לציין מספרים אלו.

17.4 בקרה של משרד הבריאות

הפרוטוקול ישמש ככלי בקרה של משרד הבריאות, לגבי מידת ההתאמה של החלטות ועדת הלסינקי לכללי הנוהל.

שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם	
מספר נוהל: 14	תאריך: ינואר 2014

18. המשך מתן מוצר המחקר לאחר סיום הניסוי הרפואי

18.1 אם יובהר לאחר סיום הניסוי הרפואי ויומלץ על ידי החוקר הראשי שטובת החולה המשתתף בניסוי מחייבת המשך הטיפול בו במוצר המחקר ואין לו טיפול רפואי חליפי מתאים אחר; החולה ימשיך לקבל את מוצר המחקר ללא תשלום, בהתאם לפרוטוקול מעקב מסודר כתוב, גם לאחר סיום הניסוי הרפואי לתקופה של שלוש שנים. זאת, למעט באחד המקרים הבאים:

- א.** מוצר המחקר אושר לשיווק במדינת ישראל להתוויה המבוקשת וניתן לקבלו מקופת חולים בו החולה מבוטח³⁰.
- ב.** פיתוח המוצר הופסק או שהניסויים הרפואיים במוצר לא הסתיימו בהצלחה.
- ג.** מתן מוצר המחקר לתקופה ממושכת זו עלול לפגוע בבריאותו של החולה, כי אין מספיק מידע על בטיחות המוצר במתן לטווח ארוך.
- ד.** כאשר מוצר המחקר אינו תכשיר רפואי, כגון: מוצר קוסמטי / מזון / תוסף מזון / צמח מרפא.

18.2 ההחלטה לגבי המשך מתן מוצר המחקר נתונה בידי ועדת הלסינקי של המוסד הרפואי, אשר רשאית לבחון מחדש את קביעתה מעת לעת. לחוקר הראשי וליזם שמורה זכות ערעור על החלטה זו למנהל הכללי של משרד הבריאות או למי שהוסמך על ידו לעניין זה.

במקרים בהם **יזם הניסוי הוא החוקר הראשי** והניסוי אינו ממומן כלל על-ידי חברה מסחרית, ועדת הלסינקי רשאית לפטור את החוקר מההתחייבות להמשך מתן מוצר המחקר לאחר סיום הניסוי. זאת, לאחר שהחוקר יפנה לוועדת הלסינקי בכתב וינמק את בקשתו לפטור. הוועדה תדווח למשרד הבריאות על החלטתה, בפרוטוקול הישיבה.

18.3 המשך מתן מוצר המחקר לאחר סיום הניסוי הרפואי כפוף לתנאים הבאים:

18.3.1 טיפול המשך יינתן במסגרת של פרוטוקול מעקב מסודר שייכתב על-ידי החוקר הראשי ויאושר על ידי היזם וכן ועדת הלסינקי המוסדית.

18.3.2 טיפול המשך יינתן למשתתף לאחר אישור מנהל המוסד הרפואי, כמקובל בבקשות לניסויים רפואיים.

18.3.3 באחריות החוקר הראשי להמשיך לעקוב באופן שוטף אחר מצבו הבריאותי של המטופל ולדווח לוועדת הלסינקי על כל האירועים החריגים שאירעו במהלך טיפול המשך, כפי שמקובל בניסויים רפואיים.

18.3.4 החוקר הראשי ידווח לוועדת הלסינקי לפחות אחת לשנה על התקדמות הטיפול בחולה.

18.3.5 המוסד הרפואי במסגרתו יינתן טיפול המשך ידאג לכיסוי ביטוחי הולם לאחריות של המוסד הרפואי והחוקר הראשי כלפי המטופל בגין המשך מתן מוצר המחקר לאחר סיום הניסוי הרפואי.

³⁰ הכוונה: על פי סל הבריאות ובלבד שההשתתפות העצמית של המטופל לא תעלה על השתתפות העצמית שאושרה בתוכנית הגבייה לקופת החולים.



שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם	
מספר נוהל: 14	תאריך: ינואר 2014

19. פיקוח על הניסויים הרפואיים

19.1 פיקוח ועדת הלסינקי

על ועדת הלסינקי של בית החולים חלה החובה לפקח על הניסויים הרפואיים שאושרו על ידי ועל ידי מנהל בית החולים. הוועדה תקבל מהחוקרים האחראיים לניסוי דיווחים תקופתיים, בתדירות של לפחות אחת לשנה. בניסויים בהם, להערכת הוועדה, דרגת סיכון גבוהה למשתתפים, הוועדה תדרוש דיווחים תכופים יותר, לפי העניין.

בנוסף, הוועדה תקבל דיווחים שוטפים על אירועים חריגים שאירעו במהלך הניסוי ותדון בהם. בנוהל העבודה של ועדת הלסינקי ייקבע מנגנון המעקב אחר דיווחי החוקרים, לרבות תזכורות לקבלת הדיווחים.

19.2 פיקוח המוסד הרפואי

על הנהלת המוסד הרפואי, או מי מטעמה, למנות גוף מבקר לבדיקה וניטור הניסויים הרפואיים שאושרו במוסד. הרכב הגוף המבקר ותוקף המינוי מפורטים בחוזר המנהל הכללי 7/05 מתאריך: 06/03/2005. תפקיד הגוף המבקר הוא לבדוק את התאמת ביצוע הניסוי בפועל לניסוי המתוכנן שאושר. הגוף המבקר ידווח אחת לשישה חודשים על פעילותו וממצאיו להנהלת המוסד הרפואי ולוועדת הלסינקי. ועדת הלסינקי תדון בממצאי הבדיקות של הגוף המבקר, המוזכר בסעיף 19.2 להלן, ותדווח עליהם למשרד הבריאות, אחת לשישה חודשים.

19.3 פיקוח משרד הבריאות

משרד הבריאות יפקח על פעילות ועדות הלסינקי והגופים המבקרים, במוסדות הרפואיים.



שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם	
מספר נוהל: 14	תאריך: ינואר 2014

20. שמירת מסמכים

20.1 כל הגופים המעורבים בייזום, אישור, ביצוע ובקרת הניסוי הרפואי, חייבים בשמירה על **מסמכי הניסוי**. המסמכים השמורים יהיו נגישים לגופים הרלבנטיים ולצורך ביקורת, על-פי בקשה.

א. ועדת הלסינקי המוסדית / מנהל המוסד הרפואי ישמרו לפחות **7 שנים** מתום הניסוי במוסד הרפואי את תיק הבקשה המכיל את המסמכים הבאים:

- רשימת חברי הוועדה שדנו באישור הניסוי הרפואי.
- מסמכים שהוגשו לצורך דיון.
- החלטות הוועדה.
- תכתובת.
- החלטות המנהל.
- **מסמכים נוספים הקשורים לתיק שהוגשו לאחר אישור הניסוי ועד לסיומו.**

ב. יזם-חוקר

חוקר ראשי ישמור את כל מסמכי הבקשה הכוללים את המסמכים שהוגשו לוועדת הלסינקי לאישור וכל המסמכים שנאספו במהלך הניסוי הרפואי, לפחות **15 שנים** מתום הניסוי.

ג. יזם-חוקר / חוקר ראשי של מחקר בנתונים ושאלונים, בו נאסף מידע אנונימי מרשומות רפואיות, ישמור את כל מסמכי המחקר הכוללים את המסמכים שהוגשו לוועדת הלסינקי לאישור וכל המסמכים שנאספו במהלך הניסוי הרפואי, לפחות **7 שנים** מתום הניסוי.

ד. בית המרקחת ישמור את אישור הניסוי הרפואי; מסמכים נוספים הקשורים ליבוא וקבלת הטובין; מסמכים הנוגעים להנפקה של התרופות בניסוי מסוים, לפחות **7 שנים** מתום הניסוי.

20.2 ועדת הלסינקי תשמור למשך **7 שנים** את המסמכים הבאים:

- א.** נוהל עבודה של הוועדה.
- ב.** רשימת חברי הוועדה.
- ג.** פרוטוקולים של ישיבות הוועדה.

הערות:

א. בתום תקופת השמירה, המוסד הרפואי יוכל לתאם עם היזמים את המשך השמירה על ידם. לא יושמדו מסמכי הניסוי הרפואי שברשות המוסד הרפואי ללא תיאום מוקדם עם היזם.

ב. במידה ומרכז נסגר ולא גויסו בו משתתפים, המסמכים ישמרו על-ידי כל הגופים במרכז המעורבים בניסוי **לפחות שנה** מיום הסגירה של המרכז, בין אם נשלחו אליו תכשירי המחקר ובין אם לא.



שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם	
מספר נוהל: 14	תאריך: ינואר 2014

21. דמי שירות

על מנהל מוסד רפואי לגבות מן היזם, כהגדרתו בנוהל זה, דמי שירות בגין טיפול בבקשה לאישור ניסוי רפואי בבני-אדם, באותו המרכז. המוסד הרפואי יגבה סכום שלא יעלה על 4000 ₪; על כל שינוי או הוספה לאישור הניסוי הרפואי ייגבה סכום של 800 ₪, בהתאם.

עבור ניסוי משולב, המוגש כשתי בקשות נפרדות, יגבו דמי שירות כמו לבקשה אחת.

הערה:

עבור תת-מחקר גנטי של ניסוי בתכשיר רפואי אין לגבות דמי שירות נוספים.

22. מסמכים ישימים

22.1 תקנות בריאות העם (ניסויים רפואיים בבני-אדם) תשמ"א-1980, על תיקוניהן ותוספותיהן עד תשנ"ט-1999.

22.2 הנוהל ההרמוני הבינלאומי להליכים קליניים נאותים:

ICH-GCP (E6), 1996 Harmonized Tripartite Guideline for Good Clinical Practice

22.3 תקן עדכני למחקרים קליניים בבני-אדם באמ"ר:

ISO 14155-1, 14155-2: CLINICAL INVESTIGATION OF MEDICAL DEVICES FOR HUMAN SUBJECTS

22.4 הנחיות לגבי מוצרים של טיפול גני:

NOTE FOR GUIDANCE ON THE QUALITY, PRECLINICAL AND CLINICAL ASPECTS OF GENE TRANSFER MEDICINAL PRODUCTS, CPMP/BWP/3088/99

22.5 חוברת לחוקר על מוצרים רפואיים המכילים תאים ורקמות חיים ממקור הומני, עדכנית בהתאם ל-

POINTS TO CONSIDER ON THE MANUFACTURE AND QUALITY CONTROL OF HUMAN SOMATIC CELL THERAPY MEDICINAL PRODUCTS

שפורסם ע"י PCPC של MPME בתאריך 31.5.2001 (<http://www.emea.eu.int/>)

22.6 חוק הגנת הפרטיות, תשמ"א-1981.

22.7 חוק זכויות החולה, תשנ"ו-1996.

22.8 חוק מידע גנטי, תשס"א-1999.

22.9 חוק איסור התערבות גנטית (שיבוט אדם ושינוי גנטי בתאי רבייה), תשנ"ט-1999.



שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם	
מספר נוהל: 14	תאריך: ינואר 2014

- 22.10** חוק ציוד רפואי, תשע"ב-2012.
- 22.11** תקנות הרוקחים (תכשירים), תשמ"ו-1986.
- 22.12** חוזר המנהל הכללי "הוראות לעיקור אביזרים ומכשירים רפואיים", 1999.
- 22.13** תנאים להסכמת המנהל, ילקוט הפרסומים, תשנ"ט-1999, עמוד 1.
- 22.14** חוזר המנהל הכללי בנושא תאים ורקמות חיים, 2001.
- 22.15** חוזר המנהל הכללי בנושא הקמה ושימוש במאגרי דגימות גנטיות, 2005.
- 22.16** חוזר המנהל הכללי "פיקוח ובקרה במוסדות הרפואיים בישראל על הניסויים הקליניים", 2005.
- 22.17** חוזר המנהל הכללי "תת ועדת הלסינקי לאישור מחקר שאינו ניסוי רפואי בבני-אדם", 2006.
- 22.18** חוזר המנהל הכללי "רישום ניסויים רפואיים במאגר של ה-NIH", 2008.
- 22.19** חוזר המנהל הכללי "טיפול גני וטיפול בוירוסים אונקוליטיים", 2009.
- 22.20** חוזר המנהל הכללי "נוהל בעניין שינוי מסלול אישור בקשות מחקר לבדיקות לזיהוי גן למחלות מונגניות משפחתיות, 2010
- 22.21** חוזר המנהל הכללי "כללים להתקשרות מוסדות משרד הבריאות ושירותי בריאות כללית עם גופים מסחריים / עסקיים, 2010.
- 22.22** חוזר המנהל הכללי "הנחיות לטיפול חמלה וטיפול דחוף באמ"ר ובתרפיות מתקדמות", 2010
- 22.23** חוק ההיפנוזה, תשמ"ד-1984
- 22.24** פקודת הסמים המסוכנים העדכנית.
- 22.25** נוהל 105 של אגף הרוקחות: עבודת ועדת ההתוויות לשימוש בקנביס
- 22.26** נוהל 106 של אגף הרוקחות: רישיונות לשימוש בקנביס
- 22.27** נוהל ייצור וייבוא תכשירים ניסיוניים במדינת ישראל, 2013
- 22.28** הנחיות לגבי IMPD:

IMPD – "Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials" (CHMP/QWP/185401/2004 final).



שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם	
מספר נוהל: 14	תאריך: ינואר 2014

22.29 חוזרים ונהלים נוספים רלבנטיים בנושא תרפיות מתקדמות:

- Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use.
- Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 on setting standards of quality and safety for the donation, procurement, testing, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells.
- Commission Directive 2006/17/EC of 8 February 2006 implementing Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council as regards certain technical requirements for the donation, procurement and testing of human tissues and cells.
- Commission Directive 2006/86/EC of 24 October 2006 implementing Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council as regards traceability requirements, notification of serious adverse reactions and certain technical requirements for the coding, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells.
- Commission Directive 2009/120/EC of 14 September 2009 amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products for human use as regards advanced therapy medicinal products.
- Regulation (EC) No 1394/2007 of the European Parliament and of the Council of 13 November 2007 on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004.
- <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Cellular and GeneTherapy/default.htm>
- http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000265.jsp&mid=WC0b01ac05800b378a
- EudraLex, Volume 4, Annex 2 – "[Manufacture of Biological active substances and Medicinal Products for Human Use](#)".
- EudraLex, Volume 4, Annex 13 – "[Manufacture of Investigational Medicinal Products](#)".



שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם	
מספר נוהל: 14	תאריך: ינואר 2014

23. תפוצה

המנהל הכללי
משנה רפואי למנכ"ל ומנהל החטיבה הרפואית
ראש מינהל טכנולוגיות רפואיות ותשתיות
היועץ המשפטי
ראש מינהל רפואה
מנהל אגף הרוקחות
מנהל אגף אמ"ר
מנהלי המוסדות הרפואיים
יו"ר ועדות הסינקי
יו"ר וחברי הוועדות המרכזיות לניסויים רפואיים;
יו"ר וחברי הוועדה העליונה לניסויים רפואיים בבני-אדם.

כתבו:	תפקידן:	חתימה	תאריך
דר' מינה ארינוס	מנהלת המחלקה לניסויים קליניים	דר' גינת ארינוס	09.04.14
מגר' חנה ביליג	רכזת ארצית לניסויים קליניים	ח. גילויג	09.04.14
דר' קתרין אלה	רכזת ארצית לניסויים קליניים באמ"ר		09.04.14
דר' מרים כהן-קנדלי	רכזת ארצית לניסויים קליניים באמ"ר		09/4/14
בדק: דר' איל שורצברג	תפקידו: מנהל אגף הרוקחות		15/5/14
מאשר: פרופ' רוני גמזו	תפקידו: המנהל הכללי		



שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם	
מספר נוהל: 14	תאריך: ינואר 2014

נספח 1 – נוהל ועדת הלסינקי מוסדית

ועדת הלסינקי תפעל לפי נוהל עבודה כתוב, שיובא לידיעת החוקרים במוסד הרפואי. הנוהל יכיל את הפרקים המפורטים מטה.

ניתן להוסיף לנוהל העבודה פרקים נוספים, בהתאם למדיניות המוסד הרפואי.

ראשי פרקים לנוהל העבודה של ועדת הלסינקי מוסדית:

- i. כללי
- ii. הגדרות
- iii. פרקי נוהל העבודה:
 1. תפקידיה וסמכויותיה של הוועדה המוסדית
 2. הרכב ועדה מוסדית
 3. חברות בוועדה- דרכי מינוי ומשך החברות בה
 4. פגישות הוועדה- תדירות, נושאים, החלטותיה ודרכי תיעודם ופרסומם.
 5. דיון יו"ר- סמכויות יו"ר הוועדה המוסדית (כולל בהליך מיון מוקדם למחקרים בתכשיר או אמ"ר וטיפול בחולה בודד)
 6. סודיות והיעדר ניגוד עניינים
 7. זיקה
 8. כללי אישור הבקשה לניסוי רפואי
 9. מסלול הטיפול בבקשה חדשה לניסוי רפואי (כולל בהגשה מקבילה)
 10. הליכי עבודת הוועדה
 - אופן הגשת הבקשות
 - מינוי סוקרים
 - נוכחות בדיון (נוכחות החוקר הראשי, בקשה לחומר רקע נוסף, הצגת המחקר ונוכחות מומחים שאינם חברי ועדה)
 - מהלך הדיון והחלטותיה
 - תיעוד ופרסום החלטות הוועדה
 - טיפול בבקשות מיוחדות
 - טיפול בבקשות שיועלו לדיון מקביל לדיון במשרד הבריאות (לתכשיר ואמ"ר "לא מיוחדים")
 - טיפול בבקשות "לא מיוחדות"
 - טיפול בתיקונים / שינויים לבקשות
 - טיפול בדיווחי בטיחות
 - טיפול בדיווחי ביניים והארכות תוקף
 - טיפול בדיווחי סיום ו/או עצירת מחקר
 - טיפול בדיווחים על פטירות



שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם	
מספר נוהל: 14	תאריך: ינואר 2014

- .11** יחסי הגומלין מול ההנהלה
 - מהלך אישור בקשה
 - מהלך הארכת תוקף של בקשה
 - דיווח על מקרי פטירה במהלך מחקר
 - בקשות לטיפול חמלה
- .12** הסכם חוזי לביצוע ניסוי רפואי
- .13** המשך מתן מוצר המחקר לאחר סיום הניסוי הרפואי
- .14** פיקוח על הניסויים הרפואיים
- .15** שמירת מסמכים
- .16** דמי שירות לוועדת הלסינקי ולבית המרקחת המוסדי.

iv. נספחים



שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם	
מספר נוהל: 14	תאריך: ינואר 2014

נספח 2 – סעיף ביטוח בהתקשרויות עם גופים מסחריים לביצוע ניסויים קליניים

החברה המסחרית המתקשרת עם מוסד רפואי ו/או חוקר לביצוע ניסוי קליני תבטח את האחריות החוקית שלה על פי דיני מדינת ישראל מפני תביעות שיוגשו על-ידי המשתתפים בניסוי הקליני ו/או תביעות צד ג' – בכל בקשר עם הניסוי הקליני, בין בתקופת ביצוע הניסוי ובין לאחריו.

הביטוח יורחב לכלול את האחריות החוקית של המוסד הרפואי ו/או הצוות הרפואי ו/או החוקר (להלן: "עורכי הניסוי") הנובעים מהמעורבות שלהם בעריכת הניסוי, בכפוף לחריג בגין נזקים הנובעים ממעשים ו/או מחדלים שבוצעו על-ידי הצוות הרפואי של המוסד הרפואי עקב חריגה מפרוטוקול הניסוי הקליני, לרבות ביצוע רשלני, חוסר זהירות או טעות שמקורם בביצוע פרוטוקול הניסוי הקליני על-ידי הצוות הרפואי.

הכיסוי יהיה על בסיס האירוע ובמקרה של פוליסה על בסיס הגשת התביעה יצוין במפורש כי הכיסוי כפוף גם לחוק ההתיישנות של מדינת ישראל. אין בסעיף זה כדי לפגוע בנאמר לעיל.

גבול האחריות לא יפחת מ-(\$ 3,000,000) שלושה מיליון דולר ארה"ב. משרד הבריאות יוציא הנחיה מפורטת לסכומי הביטוח המומלצים, לפי סוג הניסוי ודרגת הסיכון.

החברה המסחרית תמציא אישור ביטוחי תואם למוסד הרפואי.

שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם	
מספר נוהל: 14	תאריך: ינואר 2014

נספח 3 - פטור מהדרישה לקבלת הסכמה מדעת במצב חירום רפואי

ועדת הלסינקי רשאית לאשר ביצוע מחקר קליני ללא הדרישה לקבל הסכמה מדעת מכל משתתף במחקר אם מתקיימים כל התנאים הבאים:

1. החולה מצוי בסכנת חיים מיידית או קיימת סכנה מיידית לנכות חמורה ובלתי הפיכה;
 - 1.1 הטיפולים הקיימים אינם נותנים סבירות שווה או גבוהה יותר להצלת חייו של החולה, וחשוב לקבוע את בטיחות ויעילות הטיפול באוכלוסיית חולים זו, הניסוי הרפואי לא יוכל להתבצע בפועל ללא ויתור על הדרישה לקבלה מראש של הסכמה מדעת של החולה.
 2. השתתפות החולה בניסוי רפואי מבטיחה לו תועלת ישירה כי:
 - 2.1 החולה במצב מסכן חיים המצריך התערבות.
 - 2.2 ניסויים בחיות מעבדה, ניסויים פרה-קליניים וקליניים אחרים התומכים ביכולת האפשרית של התרופה להיטיב עם החולה.
3. לא ניתן לקבל הסכמה מדעת מהסיבות הבאות:
 - 3.1 אין אפשרות להתקשר עם החולה כתוצאה ממצבו הרפואי.
 - 3.2 הטיפול חייב להינתן בחלון זמן כפי שהוגדר בתכנית הניסוי הרפואי (להלן: חלון הזמן), כאשר אין מספיק זמן להשגת הסכמה מדעת מהנציג החוקי של החולה (אפוטרופוס, או בא כוחו לפי חוק זכויות החולה, תשנ"ו-1996).
4. כאשר מגיע חולה המועמד להשתתף בניסוי הרפואי, ואין אפשרות לקבלת הסכמתו בכתב:
 - 4.1 החוקר הראשי מתחייב לנקוט את כל המאמצים הסבירים לקבלת הסכמתו של הנציג החוקי של החולה במסגרת חלון הזמן. החוקר יתעד מהלכים אלו וידווח על כך לוועדת הלסינקי.
 - 4.2 בכל מקרה, לא יינתן טיפול במסגרת מחקר כאשר ידוע למי מהמטפלים כי המטופל, או נציג החוקי מתנגד לקבלת הטיפול הרפואי.
 - 4.3 הכללתו של החולה בניסוי הרפואי (על פי כללי ההכללה ואי ההכללה המפורטים בפרוטוקול הניסוי) תאושר, בנוסף לקביעת החוקר הראשי, גם על ידי רופא נוסף בלתי תלוי³¹.
 - 4.4 החוקר ידאג שבהזדמנות הראשונה, החולה או נציגו החוקי, יקבל מידע מפורט על הטיפול שניתן, באופן שהיה נמסר לצורך קבלת הסכמתו מדעת, ויחתום על טופס ההסכמה להמשך השתתפות בניסוי הרפואי. לחולה או נציגו החוקי יוסבר כי הוא יכול להפסיק את השתתפותו בכל זמן, ללא שייפגע הטיפול בו, או שיאבד זכויות.
 - 4.5 אם חולה שנכלל בניסוי הרפואי ללא חתימה על טופס ההסכמה נפטר לפני חתימה כזו ולפני שנוצר קשר עם נציגו החוקי, על החוקר להשתדל לאתר את הנציג החוקי של החולה, ולמסור לו מידע על הניסוי הרפואי.

³¹ רופא זה אינו חלק מצוות המחקר, אולם הוא מכיר את פרוטוקול הניסוי.



שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם	
מספר נוהל: 14	תאריך: ינואר 2014

5. הגנות נוספות על זכויות המשתתפים/ות:

- 5.1 פרוטוקול המחקר יציין ועדה בלתי-תלויה לניטור המידע הנאסף במהלך המחקר ולהערכתו
 (INDEPENDENT DATA SAFETY MONITORING BOARD)³²
- 5.2 ועדת הלסינקי של המוסד הרפואי תקבע מנגנון של בדיקה והערכה מתמדת (CONTINUED
 REVIEW) לגבי אופן ביצוע המחקר.

³² ועדה בלתי תלויה לניטור נתונים, שיכולה להיות מכוננת על-ידי היזם, שתפקידה לבדוק במרווחי זמן את התקדמות הניסוי הרפואי, נתוני הבטיחות ונתוני האפקטיביות, ולהמליץ ליזם אם להמשיך, לשנות את הפרוטוקול או להפסיק את הניסוי הרפואי.



שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם	
מספר נוהל: 14	תאריך: ינואר 2014

נספח 4 – הליך מקוצר של קבלת הסכמה מדעת

ועדת הלסינקי רשאית לאשר ביצוע ניסוי רפואי ללא החתמת המשתתף על טופס הסכמה מלא, אלא לאחר שהמשתתף יקבל הסבר בעל-פה על-ידי החוקר, בתנאים הבאים:

1. כאשר חולה / מטופל נמצא במצב של סכנת חיים או לחץ לטיפול רפואי וחתימה על טופס הסכמה מדעת אינה אפשרית בנסיבות העניין (בניגוד למצב חירום רפואי), ניתן להעביר לחולה / למטופל **בהסבר בעל-פה** את המידע הרפואי הדרוש לו, באורח סביר, כדי לאפשר לו להחליט אם להסכים לטיפול המוצע לעניין זה. ההסבר צריך להתייחס במיוחד להבדלים בין הטיפול הניסיוני לטיפול המקובל מבחינת ההליכים, התועלת הצפויה, הסיכונים ותופעות הלוואי.
2. החוקר יעביר מראש לוועדת הלסינקי המוסדית את נוסח ההסבר ("המידע הרפואי") שהוא מתכוון להעביר בעל-פה לחולה / למטופל, ויקבל את אישור הוועדה לנוסח זה. "המידע הרפואי" יכלול את הפרמטרים המוגדרים בחוק זכויות החולה: האבחנה; הפרוגנוזה של מצבו הרפואי של החולה/המטופל; תיאור המהות / ההליך; המטרה; התועלת הצפויה והסיכויים של הטיפול המוצע; הסיכונים הכרוכים בטיפול המוצע, לרבות תופעות לוואי, כאב ואי-נוחות; סיכויים וסיכונים של טיפולים רפואיים חלופיים, או של היעדר טיפול רפואי; עובדת היות הטיפול המוצע בעל אופי חדשני. כל זאת יאפשר לחולה/למטופל להסכים מדעת לטיפול.
3. החולה / המטופל יחתום על טופס המעיד כי אכן כל העניינים הללו הוסברו לו בעל-פה, תוך ציון הנסיבות להסבר בצורה זו. אם החולה / המטופל אינו מסוגל פיזית לחתום על הטופס, הרופא המסביר יציין בטופס את הסיבה לכך.
4. ההסבר לחולה / למטופל יינתן בנוכחות עד בלתי תלוי במחקר, שיחתום גם כן על הטופס המעיד על קבלת ההסבר בעל-פה.
5. לאחר שהחולה / המטופל יתאושש ויהיה מסוגל לקרוא טופס הסכמה מדעת מלא וירצה להמשיך בניסוי, יחתום על טופס הסכמה מדעת מפורט כנדרש.



שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם	
מספר נוהל: 14	תאריך: ינואר 2014

נספח 5 - פטור מהדרישה לקבלת הסכמה מדעת במצבים נוספים

במצבים בהם המשתתפים אינם כשירים ליתן הסכמה מדעת, בפרט, כאשר מדובר באיסוף מידע למטרת מחקר, שאין בו תועלת ישירה לטיפול בחולה עצמו, אך יש בו תועלת לציבור החולים במצבים דומים בעתיד,

רשאית ועדת הלסינקי לאשר ביצוע מחקר קליני ללא הדרישה לקבל הסכמה מדעת מכל משתתף במחקר אם מתקיימים כל התנאים הבאים המפורטים להלן.

המחקר יידרש לאישור נוסף של הוועדה העליונה לניסויים רפואיים בבני-אדם.

1. סוג מחקר שכזה מן הראוי שייעשה בצמצום.
2. על המחקר להיות מיועד לטובת הטיפול הרפואי או האבחון בעתיד, של הקבוצה עליה נמנים המשתתפים.
3. ועדת הלסינקי קבעה כי המחקר חשוב מאד, הואיל וצפויה ממנו תרומה משמעותית לטיפול הרפואי.
4. אין אפשרות לבצע את המחקר בדרך סבירה אחרת.
5. בהתייחס למחקר גנטי באוכלוסיה זו במצבים המתוארים לעיל ועל פי פרשנות החוק, לא ניתן לבצע מחקר גנטי אלא אם מתקיים מצב בו ניתן לקבל פטור מהסכמה מדעת. לפי הוראות החוק, לא ניתן לאשר פטור מקבלת הסכמה מדעת כשנלקחות דגימות באופן אנונימי מחסרי כשירות, רק כדי לקבל פטור מההסכמה הנ"ל.
6. הפעולות המבוצעות במחקר אינן פולשניות.
7. פעולות פולשניות יאושרו רק כאשר:
 - א. הפעולות מבוצעות ממילא במסגרת הטיפול הקליני, בלי קשר למחקר.
 - ב. הפעולות אינן גורמות נזק פיזי לנחקר (ראה כדוגמא את רשימת הפעולות המוגדרות כ"ניסוי מיוחד" בפריט 3) (ב) לתוספת הרביעית של תקנות ניסויים רפואיים: ניסוי מיוחד "אחר").
8. יקבע במחקר מנגנון של אישור רופא בלתי תלוי או איש צוות רפואי בכיר (כדוגמת פרמדיק במתאר שאיננו בית-חולים), בדומה לתנאים שקבועים בסעיף 2.9 לנוהל הניסויים ובנספח הרלוונטי, כאמור לעיל.
9. לגבי משתתפים שאין להם אפוטרופוס או נציג חוקי מוסמך - הוועדה מאשרת פטור ממתן הסכמה מדעת, אולם יש לערב קרובי משפחה, אם הם נוכחים במקום, בקבלת ההחלטה על שיתוף החולה במחקר. מובהר כי קרובי המשפחה והרופא הבלתי תלוי אינם נותנים הסכמה לשיתוף החולה במחקר, ותפקידם הוא אחר:
 - א. רופא בלתי תלוי / איש צוות רפואי בכיר: מאשר את מצבו של החולה ואת התאמתו וחיוניותו למחקר.



שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם	
מספר נוהל: 14	תאריך: ינואר 2014

ב. קרובי המשפחה: מיודעים, ויכולים להביע התנגדותם) אין לשתף במחקר חולה שקרוביו הנמצאים במקום מתנגדים לכך).

10. בנוסף, יש ליידע קרוב משפחה מקרבה ראשונה כי החולה משתתף במחקר. במקרה של התנגדות קרוב המשפחה להמשך השיתוף במחקר יש להפסיק את השתתפותו של החולה במחקר.

11. יש להעדיף לשתף חולים שהסכימו בעבר בכתב להשתתף בכל מחקר שעבר אישור כדין, או שיש להם אפוטרופוס לגוף, או מיופה כוח לטיפול רפואי (בעדיפות לייפוי כוח הכולל התייחסות להשתתפות במחקרים).

12. הסכמה מדעת להמשך השתתפותו במחקר תתקבל מהמשתתף בדיעבד, בהזדמנות הראשונה, בכל מקרה שזה אפשרי.



שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם	
מספר נוהל: 14	תאריך: ינואר 2014

נספח 6 – מחקרים גנטיים – נושאים ייחודיים

הגדרות

להלן מספר הגדרות רלבנטיות הלקוחות מתוך חוק מידע גנטי תשס"א - 2000:

"**בדיקה גנטית**" - בדיקת דגימת DNA של אדם לשם אפיון והשוואה של רצפים של DNA;

"**בדיקה גנטית למחקר**" - בדיקה גנטית הנעשית למטרות מחקר;

"**דגימת DNA**" – דגימה ביולוגית של אדם הנלקחת במטרה להפיק ממנה DNA של אדם, במסגרת בדיקה גנטית;

"**דגימת DNA מזוהה**" – דגימת DNA אשר מופיע עליה פרט מזהה של המשתתף, או שהפרטים הופרדו מהדגימה אך ניתן לחזור אליהם בכל דרך שהיא;

"**מידע גנטי מזוהה**" - כל מידע גנטי הנוגע למשתתף מסוים שמופיע עליו פרט מזהה;

"**מידע גנטי**" - מידע הנובע מבדיקה גנטית;

"**נבדק**" - אדם שממנו נלקחה או מיועדת להילקח דגימת DNA לצורך בדיקה גנטית;

"**פרט מזהה**" – אחד מאלה - שם פרטי ושם משפחה, מספר תעודת זהות, מספר מזהה אחר שניתן על ידי רשות שלטונית;

"**תוצאות בדיקה גנטית מזוהה**" – תוצאות של בדיקה גנטית אשר מופיע עליה פרט מזהה של הנבדק, או שהפרטים הופרדו מהתוצאות אך ניתן לחזור אליהם בכל דרך שהיא;

חלק א' – הנחיות כלליות

מהו 'מחקר גנטי'?

כל מחקר בבני אדם הכרוך בבדיקה גנטית כהגדרתה לעיל, הינו מחקר אשר ניתן לבצעו רק לאחר קבלת אישור הוועדה העליונה לניסויים רפואיים בבני אדם. הדבר נכון גם למחקרים בתאי גזע עובריים ושיבוט.

מחקרים בהם חלק המחקר הקשור בבדיקה הגנטית אינו החלק היחיד, כמו למשל מחקרים פרמקוגנטיים, או מחקרים קליניים עם אספקט גנטי, נחשבים גם כמחקרים גנטיים לצורך קבלת אישור הוועדה. **במקרים כאלה יש להגיש בקשה לאישור המחקר הן לוועדה העליונה והן לוועדה הרלבנטית לתחום המחקר המרכזי.**

מחקרים שמטרתם הפקה ו/או שימוש ב-RNA

מחקרים שמטרתם הפקת RNA ו/או שימוש בו ואשר לא ישמשו להפקת מידע גנטי, אינם מצריכים את אישור הוועדה העליונה ובלבד שהם מקיימים את התנאים הבאים:



שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם	
מספר נוהל: 14	תאריך: ינואר 2014

- א. הדגימות מהמשתתפים ניטלו לצורך המחקר המוצע בלבד ולא ישמשו למחקרים אחרים, או לבדיקות נוספות.
- ב. דגימות אלה יושמדו עם סיום המחקר.
- ג. המחקר אינו כולל הפקה, אפיון או אחסון של DNA, אלא מהווה מחקר בביטוי הגן בלבד ולא מחקר הכולל את אפיון הרצף הגנטי
- ד. השימוש יעשה בדגימות מקודדות או לא מזהות.

למרות האמור, במידה והמחקר כרוך בשאלות אתיות או עקרוניות יש להגישו לאישור הוועדה העליונה.

מחלות מונוגניות משפחתיות

בדיקות לאיתור וזיהוי מוטציות בגן ידוע, הקשור למחלה מונו גנטית ידועה במשפחות הסובלות ממחלה זו, והמבוצעות במסגרת מכון גנטי, אינן מצריכות את אישור הוועדה העליונה. יש לפעול על פי האמור בחוזר מנכ"ל 13/10.

סיכונים למשתתפים

ניסויים גנטיים ברובם אינם כרוכים בנזק פיזי, אלא זה הכרוך בעצם לקיחת הדגימה. עם זאת גם כאשר הנזק הפיזי הוא מזערי, המידע הזמין לחוקרים והמתבסס על ניתוח תוצאות הבדיקות המבוצעות על הדגימות הינו רחב, ועלולות להיות לו השלכות שליליות או מזיקות, הן לפרט ולמשפחתו, ולעיתים אף לקהילתו. מדובר בסיכונים ייחודיים של פגיעה חברתית, כלכלית ופסיכולוגית, שיכולים להיגרם כתוצאה מתיוג, חדירה לפרטיות, אפליה, פגיעה ביכולת להינשא, נידוי חברתי וכדומה, וכן מכך שהמשתתף לומד מידע גנטי על עצמו, על משפחתו, או על קהילתו. סיכון נוסף נובע מהעובדה שהמידע המתקבל במחקרים רבים הוא בעל אופי הסתברותי. המשתתף לומד שיש לו הסתברות גבוהה או בינונית לחלות במחלה מסוימת אך אינו יכול לדעת זאת בוודאות.

על החוקרים לנקוט בזהירות הראויה ביחס לכלל ההיבטים הנובעים מהסיכונים הכרוכים בביצוע מחקרים גנטיים, הן ביחס להיבטים של הפרט ומשפחתו, והן ביחס להיבטים הקהילתיים והחברתיים.

על החוקרים לדאוג לכך שקבוצות באוכלוסייה לא יתווגו עקב עניין מדעי או סקרנות, או מאחר שהן נחקרות בשכיחות גבוהה. יש להיזהר מניצול של קבוצות פגיעות. יש להיזהר בפרסום ממצאי המחקר על מנת להימנע מזיהוי עקיף של משתתפי המחקר לפי שיוכם הקבוצתי, או שיוך מאפיינים פיזיים או התנהגותיים בלתי רצויים לקבוצות באוכלוסייה.

על החוקרים ליתן דעתם לסיכונים לקבוצת השייכות של משתתפי המחקר, ולדאוג להעברת מידע זה בצורה הולמת למשתתפים. יש ולהסביר גם סיכונים "קבוצתיים", אם קיימים, זאת בנוסף וללא תלות בהסכמת המשתתף הבודד להיכללותו במחקר. יש לציין כי הסכמה אישית של המשתתפים היא הכרחית תמיד, גם אם ניתנה הסכמה קהילתית לביצועו.

קטינים, חסויים ופסולי דין

תשומת הלב להוראות של סעיפים 24 עד 28 לחוק מידע גנטי (החוק מופיע באתר משרד הבריאות).



שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם	
מספר נוהל: 14	תאריך: ינואר 2014

העברת דגימות לחו"ל

העברת דגימות אל מחוץ לישראל או שיתופן במאגר דגימות גנטיות המצוי מחוץ לישראל, כחלק משיתוף פעולה מחקרי בין חוקרים ו/או מרכזים, תבצע כשהדגימות נשלחות מקודדות בעוד שהמפתח לקידוד יישאר בידי החוקר האחראי בארץ. לבקשת המחקר יש לצרף מכתב מאת החוקרים בחו"ל לפיו הם מתחייבים לפעול על פי הנחיות הוועדה ובהתאם להוראות הדין הרלבנטיות. כמו כן יש לצרף מכתב התחייבות מאת המעבדה אליה מועברות הדגימות בהתאם לנוסח המפורט בחבילת ההגשה לניסוי גנטי.

הקמה ושימוש במאגר דגימות גנטיות

כל המבקש להקים מאגר דגימות, כהגדרתו בחוזר מנכ"ל 01/05, יגיש בקשה לוועדה העליונה לאישור המאגר. הבקשה תכלול פרוט כאמור בשאלון המצורף לחבילת ההגשה הגנטית.

כל המבקש לעשות שימוש למחקר בדגימות הנמצאות במאגר דגימות קיים יגיש בקשה לאישור המחקר בוועדה העליונה על גבי חבילת הגשה לניסוי גנטי. על מגיש הבקשה לצרף העתק מטופס ההסכמה מדעת עליו חתמו תורמי הדגימות למאגר.

חלק ב' – כלל המידע הנדרש בפרוטוקול הניסוי הגנטי

יש להתאים את המידע למחקר הספציפי, תוך מחיקת סעיפים שאינם רלבנטיים.
א. מידע בסיסי

1. שם הניסוי ותאריך ההצעה.
2. שם החוקר הראשי, שמות חוקרי המשנה
3. כתובת, ושם המוסד של כל אחד מהם (כולל טלפון, פקס' ו- e-mail)
4. במחקרים רב מרכזיים, שמות המרכזים והחוקרים במרכזים הנוספים.
5. שם, כתובת ותיאור יזם הניסוי. "יזם ניסוי"- חברה מסחרית, או גוף אחר, שאינו החוקר הראשי ואשר יוזם או מממן את המחקר.
6. אישור ועדת הלסינקי מוסדית ו/או עליונה לכל מחקר קודם שהמחקר המבוקש מהווה המשך לו.
7. הניסוי כולל:
 - איסוף דגימות DNA/RNA
 - אחסון דגימות DNA/RNA
 - בדיקת דגימות DNA/RNA
8. מטרות הניסוי.
9. הרקע המדעי, הרציונל לביצוע הניסוי וסקירת ספרות מדעית (בקצרה).
- הנמקה בצורך בניסוי שכולל איסוף ו/או אחסון ו/או בדיקת DNA.
10. לוח זמנים ספציפי הכולל את המידע הבא:



שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם	
מספר נוהל: 14	תאריך: ינואר 2014

- משך איסוף הדגימות
- משך ניתוח התוצאות
- משך הזמן בו יאוחסנו הדגימות
- משך הזמן בו הדגימות יושארו מזוהות

ב. מידע על משתפי הניסוי

11. מספר המשתתפים, כולל power analysis או הצדקה סטטיסטית לגודל המדגם.

12. תיאור שיטת גיוס המשתתפים (כולל משתפי קבוצת הביקורת) .

אם המחקר כולל גיוס בני משפחה של הנבדק, תתבצע הפניה באמצעות הנבדק עצמו ולא ישירות ע"י החוקרים, וזאת על מנת להימנע מפגיעה בפרטיות וסודיות רפואית.

13. הקריטריונים להכללה של משתתפים.

14. הקריטריונים לאי הכללה של משתתפים.

15. מקור הדגימות:

יש לפרט האם הדגימות נאספו על ידי החוקרים למטרת המחקר הנוכחי או סופקו על ידי מקור אחר. אם התקבלו דגימות ממקור אחר יש לציין אם האנשים שמהם נלקחו הדגימות נתנו הסכמה מדעת לשימוש במחקר הנוכחי. אם מקור הדגימות הוא ארכיבי, יש לציין אם מוסרי הדגימות בחיים או לא, והאם ניתן לחוקר אישור לשימוש בדגימה בבקשת המחקר הנוכחית על ידי ועדת הלסינקי המוסדית. יש לצרף אישור זה. בכל שימוש למחקר בדגימות שניטלו במקור לצורכי אבחון, יש להקפיד כי השימוש בדגימה למחקר לא יפגע באפשרות לעשות בה שימוש לאבחנה, טיפול, או כל שימוש אחר עפ"י דין.

16. אם יש בין המשתתפים במחקר קטינים, חסויים או פסולי דין יש לנמק את נחיצות שיתופם במחקר. יש לפרט את אופן קבלת ההסכמה מדעת והפרדת הפרטים המזהים לגביהם (ראו פרק ה' לחוק המידע הגנטי).

ג. איסוף, אחסון ובדיקת דגימות DNA

17. איסוף DNA

א. מקור הדגימה:

דם

ביופסיה של _____

תרבות תאים

רירת הפה

דגימות ארכיון פתולוגיה

אחר _____

שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם	
מספר נוהל: 14	תאריך: ינואר 2014

ב. יש לציין אם יוכנו מדגימת הדם שורות תאים ואת הסוג המדויק (כמו שורות תאים לימפובלסטואידיות, תרבית פיברובלסטים וכד').

ג. מקום האיסוף (עיר, שם המעבדה ובית החולים). אם הדגימות יאספו באתרים נוספים ממקורות אחדים, יש לציין את כל האתרים בהם יאספו הדגימות.

ד. שמו וכתובתו של החוקר האחראי על האיסוף (בכל אתר אם יש יותר מאחד).

18. בדיקת DNA:

א. מקום ביצוע בדיקת ה-DNA (מדינה, עיר, שם המעבדה והמוסד). במידה ומדובר בהעברת DNA למעבדה בחו"ל יש לצרף מכתב המאשר זאת מהחוקר האחראי במעבדה הנ"ל, כולל התייחסות למחויבותו של החוקר הנ"ל לתנאי אישור הועדה והקפדה על הוראות הדין הרלבנטיות בארץ ובמדינה בחו"ל בה נערך המחקר.

ב. שמו וכתובתו של החוקר האחראי על הבדיקה.

ג. הבדיקה או הבדיקות אשר יבוצעו על הדגימה.

ד. לציין האם מתוכנן שימוש נוסף/חוזר במחקרים אחרים ב-DNA ומהו. לכל שימוש כאמור יידרש אישור נפרד וקבלת הסכמה מדעת בהתאם.

19. אחסון DNA:

א. מקום האחסון של דגימות ה-DNA (מדינה, עיר, שם המעבדה והמוסד). אם הדגימות יאוחסנו ביותר ממקום אחד, יש לציין את כל המקומות בהם יאוחסן.

ב. שמו וכתובתו של החוקר האחראי על האחסון (בכל מקום אם יש יותר מאתר אחד).

ג. משך האחסון ושיטות אחסון הדגימות.

ד. המידע הגנטי

20. תיאור אופן הטיפול בדגימות בסיום המחקר, כולל לוח זמנים ספציפי (לדוגמא, מחיקת מידע מזהה, השמדת הדגימות, העברתן לחוקרים אחרים וכד').

21. האחראי להגנת המידע הגנטי (שם, תפקיד, מוסד, כתובת, טלפון, פקס' ו-e-mail).

22. האם במחקר ייעשה שימוש בדגימות מזוהות או לא-מזוהות? (להזכירכם- דגימה מקודדת היא דגימה מזוהה).

23. לציין את הפרטים הבאים לגבי המידע הגנטי המזוהה:

א. היכן יאוחסן וישמר המידע הגנטי (מדינה, עיר, שם מעבדה והמוסד)?

ב. מה שיטת אחסון המידע הגנטי?

ג. האמצעים להגנת המידע הגנטי המזוהה של המשתתף, ולמי יש זכות גישה למידע המזוהה.

שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם	
מספר נוהל: 14	תאריך: ינואר 2014

24. לציין את הפרטים הבאים לגבי המידע הגנטי הבלתי מזוהה:
 א. היכן יאוחסן וישמר המידע הגנטי (מדינה, עיר, שם מעבדה והמוסד)?
 ב. מה שיטת אחסון המידע הגנטי?
 ג. האמצעים להגנת המידע הבלתי מזוהה, ולהפרדתו מהמידע הגנטי המזוהה של המשתתף. האם וכיצד ניתן לקשר בין המידע הגנטי הבלתי מזוהה והפרטים המזהים של המשתתפים?
 ה. זכויות המשתתפים
25. הסיכונים והיתרונות למשתתפים.
26. זכויות המשתתפים להפסיק את ההשתתפות במחקר. בהתאם לחוק, משתתף שמבקש את הפסקת השתתפותו במחקר- יופסק השימוש בדגימה שמסר והפרטים שנאספו אודותיה יהפכו לבלתי מזוהים, אלא אם אישר במפורש את שמירתם כמזוהים.
27. האם תינתן למשתתפים האפשרות לקבל מידע פרטני ולקבל תוצאות של בדיקה גנטית מזוהה, אם יתגלה ממצא בעל משמעות? במידה ורלבנטי, יש להבטיח מתן יעוץ גנטי ללא תשלום למשתתף ולבני משפחתו הנוגעים במידע שהתקבל מהמחקר.
28. האם תינתן למשתתפים אפשרות לקבל סיכום של תוצאות הניסוי בשפה מובנת לאחר פרסום מדעי?
29. האם מתבקשת מהמשתתפים הסכמה לפרסום מידע מזוהה לפי סעיף 23(2) של חוק מידע גנטי, תשס"א- 2000. אנא ציינו זאת בהדגשה.
30. הצהרת כוונות בעניין זכויות המשתתפים ביחס לפטנטים וזכויות קניין רוחני.
31. הצהרה ופירוט לגבי קיום ניגוד עניינים אפשרי או בפועל של החוקרים והאם קיימת זיקה בין היזם לחוקרים. ('זיקה': כל קשר של העסקה בשכר, בקבלנות או בכל דרך אחרת, או קשר מסחרי או עסקי, או קשר משפחתי או אישי, וכל קשר אחר שיש בו כדי לעורר חשש לקיום ניגוד עניינים או תלות, ולמעט החזר הוצאות או תשלום עבור השתתפות בוועדות לפי נוהל זה. במקרים בהם החוקר הראשי הוא היזם, יש לציין זאת במפורש).
32. התייחסות לכל שאלה או נושא אתי עקרוני נוספים העולים במחקר.



שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם	
מספר נוהל: 14	תאריך: ינואר 2014

נספח 7 – מניפולציות מזעריות במוצרים של תרפיות מתקדמות

התהליכים ו/או הפעולות הבאות הינן מניפולציות מזעריות במוצרים של תרפיות מתקדמות (תאים, רקמות וטיפול גני):

- Cutting
- Grinding
- Shaping
- Centrifugation
- Soaking in antibiotic or antimicrobial solutions
- Sterilization
- Irradiation
- Cell separation, concentration or purification
- Filtering
- Lyophilization
- Freezing
- Cryopreservation
- Vitrification



שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם	
מספר נוהל: 14	תאריך: ינואר 2014

נספח 8 – פרוטוקול ישיבה של ועדת הלסינקי מוסדית

אופן סיכום ושליחת פרוטוקול הוועדה המוסדית למשרד הבריאות:

פרוטוקול ועדת הלסינקי- מ.ר.

מתאריך

נכחו:

א. בקשות חדשות

פרטי המחקר

תאריך הגשה:	מס' בקשה מוסדית:	סוג הבקשה- בקשה חדשה
סיווג הניסוי (תכשיר/ אמ"ר/ תאים ורקמות/ טיפול גני/ גנטי/משולב/ללא מוצר/מחקר בנתונים ושאלונים)		
נושא המחקר		
ניסוי רב מרכזי- כן/לא		
שם מוצר המחקר באנגלית		
סימון פרוטוקול		

דיון

דיון
התייחסות להעדר ניגוד עניינים
המלצות עקרוניות שהועלו במהלך הדיון
החלטות הוועדה (אושר/ נדחה/ אושר בהתניה)
סיווג האישור (מיוחד/ לא מיוחד)
נימוק (אושר לפי סעיף 4.*./ נדחה מסיבה...)
בקשות מיוחדות שאושרו (למשל-פטור מהחתמה על ICF לפי סעיף 2.*.)



שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם	
מספר נוהל: 14	תאריך: ינואר 2014

ב. בקשות שאושרו במועד מאוחר יותר מהדיון הראשון

פרטי המחקר

סוג הבקשה- דיון חוזר	מס' בקשה מוסדית:	תאריך הגשה:
תאריך דיון ראשון:		
סיווג הניסוי (תכשיר/ אמ"ר/ תאים ורקמות/ טיפול גני/ גנטי/משולב/ללא מוצר/מחקר בנתונים ושאלונים)		
נושא המחקר בעברית		
ניסוי רב מרכזי- כן/לא		
שם מוצר המחקר באנגלית		
סימון פרוטוקול		

דיון

דיון
התייחסות להעדר ניגוד עניינים
המלצות עקרוניות שהועלו במהלך הדיון
החלטות הוועדה (אושר/ נדחה/ אושר בהתניה)
סיווג האישור (מיוחד/לא מיוחד)
נימוק (אושר לפי סעיף *.* 4/ נדחה מסיבה...)
בקשות מיוחדות שאושרו (למשל-פטור מהחתמה על ICF לפי סעיף *.* 2)



שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם	
מספר נוהל: 14	תאריך: ינואר 2014

ג. הארכת תוקף ניסוי

תאריך אישור אחרון:	מס' בקשה מוסדית:	סוג הבקשה - הארכת תוקף
תוקף אחרון:	מס' בקשה מב"ר:	
סיווג הניסוי (תכשיר/ אמ"ר/ תאים ורקמות/ טיפול גני/ גנטי/משולב/ללא מוצר/מחקר בנתונים ושאלונים)		
נושא המחקר		
שם מוצר המחקר באנגלית		
סימון פרוטוקול		
סיבה להארכת תוקף		
החלטת הוועדה (תקציר דיון)		
התניות (אם יש)		

ד. סיום / הפסקת הניסוי

תאריך אישור אחרון:	מס' בקשה מוסדית:	סוג הבקשה - <input type="checkbox"/> סיום <input type="checkbox"/> הפסקה
תוקף אחרון:	מס' בקשה מב"ר:	
סיווג הניסוי (תכשיר/ אמ"ר/ תאים ורקמות/ טיפול גני/ גנטי/משולב/ללא מוצר/מחקר בנתונים ושאלונים)		
נושא המחקר		
שם מוצר המחקר באנגלית		
סימון פרוטוקול		
סיבת ההפסקה		
החלטת הוועדה (תקציר דיון)		



שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם	
מספר נוהל: 14	תאריך: ינואר 2014

ה. שינויים

סוג הבקשה- שינויים	מס' בקשה מוסדית:	מס' בקשה במב"ר:
סיווג הניסוי (תכשיר/ אמ"ר/ תאים ורקמות/ טיפול גני/ גנטי/משולב/ללא מוצר/מחקר בנתונים ושאלונים)		
נושא המחקר		
שם מוצר המחקר באנגלית		
סימון פרוטוקול		
מהות השינוי		
החלטת הוועדה (תקציר דיון)		
התניות (אם יש)		

ו. תופעות לוואי רציניות (SAE's)

סוג הבקשה- SAE	מס' בקשה מוסדית:	מס' בקשה במב"ר:
סיווג הניסוי (תכשיר/ אמ"ר/ תאים ורקמות/ טיפול גני/ גנטי/משולב/ללא מוצר/מחקר בנתונים ושאלונים)		
נושא המחקר		
שם מוצר המחקר באנגלית		
סימון פרוטוקול		
מהלך טיפול באירוע החריג		
החלטת צוות הבדיקה		
החלטת מנהל המרכז הרפואי		
החלטת הוועדה (תקציר דיון)		
התניות (אם יש)		

ז. שונות

נושאים נוספים העולים לדיון במסגרת עבודת הוועדה