

גרסה 6 מתאריך: 21.8.2022

עמוד 1 מתוך 67 עמודים



מרכז רפואי קפלן  
נוהל עבודה תקני (SOP)

ניסויים רפואיים בבני אדם

# מרכז רפואי קפלן



## ניסויים רפואיים בבני

## אדם

נהלי עבודה תקינים (SOPs) לפעילות ועדת  
הלסינקי

מסמך זה מכיל מידע פנימי של המרכז הרפואי קפלן והוא נועד  
לשימוש של העובדים בארגון.  
אין למסור מידע זה ללא אישור בכתב.

## תוכן העניינים:

### עמוד

1	פרק א' - כללי
2	פרק ב' - הגדרות
12	פרק ג' - מסמכים ישימים
18	פרק ד' - אחריות הנהלה
23	פרק ה' - ועדת הלסינקי מוסדית – מינוי, מבנה וסמכויות
31	פרק ו' - ועדת הלסינקי מוסדית – הליכי קליטת הבקשה, סדרי דיון והחלטה
47	פרק ז' - ועדת הלסינקי מוסדית – יחסי הגומלין אל מול הנהלת בית החולים
53	פרק ח' - ועדת הלסינקי מוסדית – יחסי הגומלין אל מול משרד הבריאות
57	פרק ט' - ועדת הלסינקי מרכזית לאישור ניסויים רב מרכזיים בשירותי בריאות כללית
63	פרק י' - סדרי תיוק, תיעוד וגניזה

## פרק א': כללי

### 1. מבוא:

ניסויים רפואיים ומחקרים בבני אדם יבוצעו בבית החולים קפלן, אך ורק על פי הכללים המפורטים בנהלים אלו.

תקנות בריאות העם (ניסויים רפואיים בבני אדם, התשמ"א, 1980) קובעות שביצוע ניסויים קליניים ומחקרים בבני אדם מותנה בקבלת אישור מנהל המרכז הרפואי שבו מתבצע הניסוי, לאחר שזה קיבל את אישור ועדת הלסינקי המוסדית/ המרכזית [שרותי בריאות כללית] / ארצית [משרד הבריאות] או גם את אישור ועדת הלסינקי העליונה של משרד הבריאות. ועדת הלסינקי המוסדית מיישמת את עקרונות הצהרת הלסינקי, דרישות הנהל ההרמוני הבינלאומי להליכים קליניים נאותים (GCP), נהלי משרד הבריאות המתפרסמים מעת לעת ונהלי שירותי בריאות כללית.

ההחלטה לאישור או לדחיית הבקשה למחקר, נשענת באופן מוחלט על המידע שמעביר החוקר הראשי לידיה. לפיכך, נדרשת חבילת אינפורמציה זו להיות מלאה, מקיפה ועניינית ולספק את מלוא המידע הנדרש, כפי שדרישה זו באה לידי ביטוי בנהלים המוזכרים מעלה. מחקר גנטי יידרש בנוסף לאלו גם לעמוד בדרישות הייחודיות הנובעות מחוק מידע גנטי תשס"א – 2000. באופן זה יתאפשר לחברי ועדת הלסינקי לבצע את הערכת הסיכונים והתועלת הצפויים למשתתפים בניסוי, ולבחון מול הקריטריונים שנקבעו, את סיווג המחקר כ"מחקר מיוחד" או "מחקר שאינו מיוחד", המגדיר את הוועדה שבסמכותה לדון בבקשה, ואת נושאי הדיון באישור למחקר הרפואי, על בסיס המידע שהוגש.

עמידה בדרישות אלו מטרתה להגן על המשתתפים בניסוי ולהבטיח שזכויותיהם, בטיחותם, ורווחתם של המשתתפים ישמרו, וכן להבטיח שהמידע שייאסף בניסוי יהיה אמין ומדויק.

### 2. מבנה קובץ ההנחיות:

קובץ ההנחיות הנוכחי נבנה מתוך כוונה לשמש כלי עזר עיקרי בכל הקשור לפעילות ועדת הלסינקי המוסדית בבית החולים. הקובץ מכסה בהנחיותיו את מכלול מערכות היחסים וקשרי הגומלין, שבין ועדת הלסינקי המוסדית לבין הנזקקים לשירותיה, הן מבית (חוקרים בבית החולים שמעוניינים לבצע מחקר קליני) והן גורמי חוץ (יזמים, חברות פארמה, ו-CROs), שמבקשים לבצע מחקרים קליניים בבית החולים. בנוסף, מכסה הקובץ גם את קשרי הגומלין שבין ועדת הלסינקי המוסדית לבין הוועדה המרכזית של שרותי בריאות כללית, וועדות העל במשרד הבריאות.

## פרק ב': הגדרות

### 3. מטרה:

מטרת פרק זה היא לרכז את מכלול המושגים וההגדרות המקובלים בתחום הניסויים הרפואיים. הן אלו שמקורם בנוהל הבינלאומי ההרמוני להליכים קליניים נאותים *ICH E6 GCP Guidelines*, הן אלו שפורטו במסמכים ישימים בישראל, והן אלו שהם נחלת הפרקטיקה המקובלת בתחום.

### 4. הגדרות:

בחקיקה הראשית, בחקיקת המשנה, בתקנות ובנהלים שפרסם משרד הבריאות, כולל במערכת חוזרי מנכ"ל משרד הבריאות שיש להם נגיעה לתחום הניסויים הרפואיים, מוזכרים מושגים שהוגדרו לשם שמירת האחידות ויצירת השפה והטרמינולוגיה של תחום ייחודי זה. חלקם הגדול מבוסס על פרק 1 – פרק ההגדרות שבנוהל הבינלאומי ההרמוני להליכים קליניים נאותים *ICH E6 GCP Guidelines*, וחלקם הוא פרי הפרקטיקה המקובלת בתחום, שהשתרשה בעיקר בשל פעילותם של ארגונים מסחריים לניהול ולביצוע ניסויים קליניים (CROs), על בסיס התפישות המקובלות והרווחות במערכות תיעוד ואחזור נתונים - Good Documentation Practices. רצף ההגדרות ערוך לפי סדר ה-א-ב.

**אוכלוסייה מיוחדת / אוכלוסייה פגיעה Vulnerable Subjects** - נשים בהריון, קטינים<sup>1</sup>, חוסים, חולים אשר עקב מצבם הגופני או הנפשי נפגע כושר השיפוט שלהם, ואנשים שנמצאים במשמורת חוקית. חולי נפש, קשישים במוסדות סיעודיים, חולים שמצבם הסוציאקונומי ירוד, סטודנטים או סגל רפואי או עובדי תעשייה פרמצבטית, שעשויים למצוא את עצמם ביחסי עובד מעביד מול יזם הניסוי או מול החוקר הראשי, אסירים, חיילים, בני מיעוטים, פליטים וכל מי שאינו מסוגל לתת הסכמה מדעת. (סעיף 37 בנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם, 2020. *ICH E6(R2) GCP Guidelines* 1.61)

**אינבו - (Placebo)** - מוצר מחקר, שהינו תכשיר המיועד לקבוצת הביקורת בניסוי. כשמו כן הוא, "אינבו" את החומר הפעיל (API) של מוצר המחקר, ולכן הוא חסר פעילות טיפולית. שימוש בו מאפשר במחקרים כפולי סמיות, לקבוע את "אפקט האינבו" (Placebo Effect), שמתבטא בהשפעה חיובית על מטופלים. יש הטוענים שמקורו של אפקט זה הוא בהשפעה הפסיכולוגית של עצם מתן הטיפול למשתתף בניסוי.

### אירועים חריגים בניסוי רפואי

(1) **אירוע חריג Adverse Event (AE)** - תופעה רפואית בלתי רצויה שאירעה למשתתף בניסוי קליני, שמטופל במוצר מחקר, ואשר אין בהכרח קשר בין התופעה לטיפול במוצר *ICH E6(R2) GCP Guidelines* 1.2.

Guidelines, סעיף א' 164/01 דיווח ומעקב על מידע בטיחותי ומהלך ניסויים קליניים בבני אדם, ינואר 2019).

(2) **אירוע חריג רציני Serious Adverse Event (SAE)** - אירוע חריג שהינו:

\* מוות [כל מקרה מוות של משתתף במחקר, מרגע שחתם על טופס הסכמה, גם אם אינו קשור בטיפול

<sup>1</sup> קטין הנו עד גיל 18 שנים, לפי חוק הכשרות המשפטית והאפוטרופוסות, התשכ"ב 1962  
KMC-001 Ver:006 Date: 21.08.2022

המחקר].

\* מסכן חיים.

\* גורם לאשפוז או להארכת משך אשפוז קיים (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 למצוקה עוברית או למום מולד.

(ICH E6(R2) GCP Guidelines סעיף 1.50. סעיף 1ב נוהל 164/01 דיווח ומעקב על מידע בטיחותי במהלך ניסויים קליניים בבני אדם, ינואר 2019)

### (3) אירוע חריג רציני מסוג **SUSAR**

#### **SUSPECTED UNEXPECTED SERIOUS ADVERSE REACTION**

אירוע חריג רציני אשר אופיו, תדירות הופעתו או חומרתו אינם תואמים את המידע על התכשיר במסמכי המקור (למשל: בחוברת לחוקר), ואשר נמצא קשר נסיבתי סביר או אפשרי בין התכשיר לבין האירוע החריג. (סעיף 1ה בנוהל 164/01- דיווח ומעקב על מידע בטיחותי במהלך ניסויים קליניים בבני אדם, ינואר 2019).

### (4) אירוע חריג רציני מסוג **USADE**

#### **:UNANTICIPATED SERIOUS ADVERSE DEVICE EFFECT**

אירוע חריג רציני אשר אופיו, תדירות הופעתו או חומרתו אינם תואמים את המידע על האמ"ר במסמכי המקור (למשל: בחוברת לחוקר), ואשר נמצא קשר נסיבתי סביר או אפשרי בין האמ"ר לבין האירוע החריג. (סעיף 1ו בנוהל 164/01 דיווח ומעקב על מידע בטיחותי במהלך ניסויים קליניים בבני אדם, ינואר 2019).

**אישור הניסוי הרפואי (Approval)** - החלטת ועדת הלסינקי לאשר את קיום הניסוי הרפואי באתר

הניסוי, בכפוף לתנאים שקבעה הוועדה, המוסד הרפואי, דרישות הנוהל הבינלאומי ההרמוני להליכים קליניים נאותים והדרישות הרגולטוריות הישימות בישראל (סעיף 1.5 (ICH E6 (R2) GCP Guidelines)

ל "ניסוי מיוחד" יינתן אישור ועדת הלסינקי המוסדית על גבי נספח 6 או 16 (במקרה של ניסוי בנתונים קיימים ושאלונים) המהווה בסיס לאישור מנהל המוסד הרפואי – נספח 7 או 17 (במקרה של ניסוי בנתונים קיימים ושאלונים).

בניסוי בנתונים קיימים ושאלונים, אם המידע מועבר באופן מזוהה לגורם חיצוני (חברות תרופות, אקדמיה, בתי חולים אחרים), אם המחקר ממומן או אם הוא עוסק בנושא רגיש - יש צורך גם באישור ועדת נתונים של שירותי בריאות כללית.

ל "ניסוי שאינו מיוחד" יינתן אישור ועדת הלסינקי המוסדית/ המרכזית על גבי נספח 6, ואישור ועדת הלסינקי העליונה על גבי נספח 8. שני האישורים יהוו בסיס לאישור מנהל המוסד הרפואי – נספח 7.

**אישור תרגום (Translation Certificate)** - מסמך שמאשר את נכונות המסמך שתורגם לשפה

אחרת כ"נאמן למקור". האישור יכלול את פרט גרסה ותאריך המסמך, הן לגבי מסמך המקור והן לגבי המסמך החדש - תוצאת התרגום, ויצוין את שפת המקור, את השפה שאליה תורגם המסמך ואת פרטי עורך התרגום.

**אתר הניסוי (Trial Site)** – האתר(ים) שבו מתבצעות בפועל הפעולות שקשורות בניסוי הרפואי.

(סעיף 1.59 ICH E6 GCP Guidelines).

גרסה 6 מתאריך: 21.8.2022



## מרכז רפואי קפלן

נוהל עבודה תקני (SOP)

ניסויים רפואיים בבני אדם

עמוד 4 מתוך 67 עמודים

**דרישות רגולטוריות ישימות (Applicable Regulatory Requirements)** - כל דרישה בעלת תוקף, בחוק, תקנה או צו שבא להסדיר את ביצוע המחקר הרפואי, או שמתייחסת למוצר המחקר והוצאה ע"י רשות מוסמכת במקום ביצוע הניסוי הרפואי. (סעיף 1.4 (ICH E6 GCP Guidelines)

**המנהל הכללי** - המנהל הכללי של משרד הבריאות או מי שהוא הסמיך לעניין התקנות האלה, כולן או מקצתן. (הגדרות ומסמכים ישימים סעיף 10, הנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם, מאי 2020)

**"המנהל" שמאשר ניסוי רפואי בבית-החולים** – מנהל בית-החולים רשאי למנות אדם כממלא מקומו לנושא אישור ניסויים רפואיים, והוא יהיה "המנהל" לעניין אישור הניסויים הרפואיים בבית החולים. הודעה על מינוי כאמור תועבר למנכ"ל משרד הבריאות. מנהל המוסד הרפואי או מי שמונה כ"מנהל" לאישור הניסויים הרפואיים, לא יכהנו בוועדת הסיניקי של בית החולים (שהיא ועדה מייעצת למנהל בית-החולים). (חוזר מנכ"ל משה"ב 22/06)

**הליכים קליניים נאותים (GCP)** נהלי עבודה ומתודולוגיה, שמיועדים להבטיח את שלומם וזכויותיהם של המשתתפים בניסוי ואת איכות הנתונים שנאספים בניסוי. סטנדרט לתכנון, ניהול וביצוע, ניטור, בקרה, תיעוד, ניתוח הנתונים ודיווח אודות הניסוי הרפואי, שמבטיח שהנתונים המדווחים ותוצאות הניסוי הם מהימנים ומדויקים, וששלומם בטיחותם וזכויותיהם וסודיותם של המשתתפים בניסוי נשמרת. (סעיף 1.24 (ICH E6 GCP Guidelines, 1.24 הגדרות ומסמכים ישימים סעיף 9 בנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם, מאי 2020)

**הנהלים הבין-לאומיים** - תקני איכות בין-לאומיים, אתיים ומדעיים, לתכנון, ביצוע, תיעוד ודיווח של מחקרים שמעורבים בהם בני אדם:

\* למוצר מחקר-תכשיר: הנוהל ההרמוני הבין-לאומי להליכים קליניים נאותים: ICH-GCP - Harmonized Tripartite Guideline for Good Clinical Practice להלן: ICH-GCP

\* לציוד רפואי/אמ"ר: התקן הבין-לאומי למחקרים רפואיים בבני אדם באמ"ר Clinical Investigation of Medical Devices for Human Subjects - ISO 14155-1, ISO 14155-2 ISO14155

\* למוצרי מחקר בתרפיות מתקדמות: Detailed Guidelines on Good Clinical Practice Specific to: Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP)

**הסכמה מדעת (Informed consent)** – הליך שבו מאשר המשתתף מרצונו החופשי, כי ברצונו לקחת חלק בניסוי מסוים, וזאת לאחר שנמסרו לו כל המידע וכל ההיבטים השונים הקשורים בניסוי, שרלוונטיים לצורך קבלת החלטתו. הליך ההסכמה מדעת מתועד בכתב, מתוארך ונחתם על גבי טופס כתב הסכמה מדעת. (סעיף 1.28 (ICH E6 GCP Guidelines, 1.28 הנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם, 2020 פרק 2).

**הצהרת הסיניקי** – ההצהרה בדבר המלצות המנחות רופאים במחקר ביו-רפואי שכרוכים בו בני-אדם, הסיניקי 1964, כפי שתוקנה בטוקיו 1975 ושנוסחה מצורף בנספח לתקנות בריאות העם 1980. (תקנות בריאות העם 1980, חוזר ראש שירותי אשפוז משרד הבריאות 12/1981).

**התממה (De- Identification)** – תהליך להפחתת הסיכון לזיהוי הפרט מתוך מידע בריאות, בין היתר באמצעות: אגרגציה (קיבוץ נתונים), הפחתת דיוק הנתונים באמצעות שימוש בטווח במקום בערך ייחודי, השמטת פרטים, קידוד, הצפנה וכו' (הגדרות ומסמכים ישימים סעיף 11, הנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם, מאי 2020).

**ועדה ארצית לניסויים רב מרכזיים** – ועדה מייעצת לניסויים רפואיים, שמינה מנכ"ל משרד הבריאות שתפקידה לדון בניסויים רב מרכזיים. (סעיף 3.3 בנוהל 168 נוהל הוועדה הארצית לניסויים רב מרכזיים, המסווגים כלא מיוחדים (פילוט) ינואר 2020).

גרסה 6 מתאריך: 21.8.2022

עמוד 5 מתוך 67 עמודים



## מרכז רפואי קפלן

נוהל עבודה תקני (SOP)

ניסויים רפואיים בבני אדם

**ועדה עליונה לניסויים רפואיים בבני אדם מטעם משרד הבריאות** – ועדה בלתי תלויה שהרכבה, דרכי מינויה ומנינה החוקי מוגדרים בתקנות, ואשר תפקידה הוא לתת חוות דעת על ניסויים הנוגעים למערך הגנטי של האדם לרבות טיפול גני, להפריית אישה שלא כדרך הטבע, ולעניינים אחרים שהמנהל הכללי מבקש לדון בהם, לרבות נושאים אתיים, בקשות למחקרים של משרד הבריאות וניסוי המוסדר על פי חוק מידע גנטי. (הגדרות ומסמכים ישימים סעיף 15, הנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם, מאי 2020).

**ועדות נוספות לניסויים רפואיים בבני אדם מטעם משרד הבריאות** – ועדה מייעצת לניסויים רפואיים שמינה מנכ"ל משרד הבריאות לאחד מהנושאים הבאים, או לכל נושא אחר שעליו יוחלט בעתיד: תכשירים, אביזרים ומכשור רפואי (אמ"ר), ניסויים קליניים רב מרכזיים ותרפיות מתקדמות, למעט טיפול גני (הגדרות ומסמכים ישימים סעיף 14, הנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם, מאי 2020).

**ועדת הלסינקי** – ועדה לפי סעיף 2 בפרק א' להצהרת הלסינקי (תקנות בריאות העם 1980, חוזר ראש שירותי אשפוז משרד הבריאות 12/1981).

**ועדת הלסינקי לניסויים רב מרכזיים בשירותי בריאות כללית**- ועדה מייעצת לניסויים רפואיים המתבצעים בשני מרכזים ומעלה בשירותי בריאות כללית.

**ועדת הלסינקי מוסדית** – ועדת הלסינקי של בית החולים או של מוסד רפואי - ועדה בלתי תלויה שהרכבה, דרכי מינויה ומנינה החוקי מוגדרים בתקנות. תפקידה הוא להבטיח את זכויותיהם, בטיחותם ורווחתם של המשתתפים המגויסים לניסוי הרפואי, בין היתר, ע"י בחינה ואישור פרוטוקול הניסוי הרפואי, חוברת לחוקר וטופס ההסכמה מדעת. כמו כן, תפקידה של הוועדה הוא לנהל מעקב שוטף אחר עדכונים במהלך הניסוי, לרבות השינויים שנעשים בפרוטוקול, בחוברת לחוקר בטופס ההסכמה מדעת. ועדת הלסינקי יכולה לפעול במקום תת ועדת הלסינקי לאישור מחקרים בנתונים ובשאלונים (הגדרות ומסמכים ישימים סעיף 13, הנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם, מאי 2020).

**זיקה** - קשר של העסקה בשכר, או קשר מסחרי או עסקי, או קשר משפחתי או אישי, לרבות קשר של כפיפות בעבודה, שיש בו בכדי לעורר חשש לקיום ניגוד עניינים או תלות, או כשהחוקר הוא גם היוזם, למעט פגישת חוקרים לטובת מחקר. (הגדרות ומסמכים ישימים סעיפים 16-17, הנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם, מאי 2020).

**חוברת לחוקר – (Investigator's Brochure)** חוברת מידע אודות מוצר המחקר, שמסכמת את המידע הפרה קליני ואת המידע הקליני אודות מוצר המחקר, ומציגה את הרציונל לקיום המחקר המתוכנן. החוברת ערוכה על פי הפורמט שמתואר בפרק 7 להנחיות הנוהל הבינלאומי להליכים קליניים נאותים. (סעיף 1.36 ICH E6 GCP Guidelines)

**חוזת איכות** - בכל מקרה של מחקר פאזה שלישית, יחתם חוזת איכות בין יזם הניסוי או בא כוחו למוסד הרפואי המגדיר את חלוקת האחריות בין יזם המחקר לבין המוסד הרפואי בהתייחס למוצר המחקר לרבות אחריות ייצור, הובלה, תנאי ריקול, אחסון, ניפוק, השמדה וכיוב'. חוזת איכות יחתם פעם אחת בין יזם מחקר לבין מוסד רפואי, ויחול על כל ניסוי המתבצע ביזמת אותו יזם מול המוסד הרפואי.

**חוקר משנה – (Sub-Investigator, Co-investigator)** כל אדם בצוות הניסוי הרפואי שמונה על-ידי החוקר הראשי, ואשר נמצא בהשגחתו באתר הניסוי, לביצוע הליכים קריטיים הקשורים בניסוי ו/או לקבלת החלטות חשובות הקשורות בניסוי (סעיף 1.56 ICH E6(R2) GCP Guidelines).

**חוקר ראשי – (Principal Investigator)** רופא מורשה או רופא שיניים מורשה, שמשמש חוקר אחראי להגשת הבקשה לאישור ועדת הלסינקי של המוסד הרפואי ולעריכת הניסוי הרפואי באתר הניסוי,

כמוגדר בפרוטוקול הניסוי. במחקרים בנתונים קיימים ובשאלונים, גם אדם בעל תואר שני לפחות יכול לשמש כחוקר ראשי (סעיף 1.34 ICH E6 GCP Guidelines).

**טיפול גני – (Gene Therapy)** החדרת מוצר רפואי לטיפול גני לגופו של אדם חי, לרבות עובר, כאשר מטרת הטיפול שינוי גנים של תא או מערכת תאים באדם. (חוזר המנהל הכללי משרד הבריאות 06/2009 - טיפול גני).

**טיפול דחוף – (Emergency treatment)** טיפול בתכשיר רפואי שאינו רשום באף מדינה, בחולה שנמצא בסכנת חיים מידית או שקיים חשש מדי לאובדן איבר או לנכות בלתי הפיכה, ושלא ניתן לטפל בו בצורה נאותה בתכשיר רפואי רשום ומאושר לשיווק במדינת ישראל או במדינה אחרת, ובשל הצורך המידי, אין די זמן כדי לקבל את אישור משרד הבריאות לטיפול. (חוזר המנהל הכללי משרד הבריאות 30/2006 הנחיות והבהרות לתנאים להסכמת המנהל לטיפול חמלה (compassionate use) בתכשיר וטיפול רפואי דחוף (emergency use) לפי תקנה 29 לתקנות הרוקחים (תכשירים), התשמ"ו - 1986).

**טיפול חמלה – (Compassionate treatment)** טיפול בתכשיר רפואי, שאינו רשום באף מדינה, שניתן לחולה הסובל ממחלה חמורה, או מחלה הגורמת לנכות משמעותית ((Seriously debilitating), ושלא ניתן לטפל בו בצורה נאותה בתכשיר רפואי רשום ומאושר לשיווק במדינת ישראל או במדינה אחרת, ושלא ניתן להכליל את הטיפול הרפואי במסגרת ניסוי קליני. לטיפול כזה נדרש אישור מראש של משרד הבריאות (חוזר המנהל הכללי משרד הבריאות 30/2006 הנחיות והבהרות לתנאים להסכמת המנהל לטיפול חמלה (compassionate use) בתכשיר וטיפול רפואי דחוף (emergency use) לפי תקנה 29 לתקנות הרוקחים (תכשירים), התשמ"ו - 1986).

**יזם (Sponsor) - אדם**, לרבות תאגיד או מוסד, שאחראים לייזומו, ניהולו ומימונו של הניסוי הרפואי. (סעיף 1.53 ICH E6 GCP(R2) Guidelines, הגדרות ומסמכים ישימים סעיף 20, הנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם, מאי 2020)

**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. (סעיף 1.54 ICH E6 GCP(R2) Guidelines, הגדרות ומסמכים ישימים סעיף 21, הנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם, מאי 2020)

#### מדינה מוכרת - אחת מאלה:

1. לתכשיר - לפי תקנות הרוקחים: אוסטרליה, איסלנד, ארצות הברית, יפן, מדינה החברה באיחוד האירופי, נורבגיה, ניו-זילנד, קנדה, שוויץ וישראל.
2. לאמ"ר - לפי חוק ציוד רפואי, תשע"ב 2012: אוסטרליה, אוסטרליה, איטליה, איסלנד, ארה"ב, בלגיה, בריטניה, גרמניה, דנמרק, הולנד, יוון, נורבגיה, ניו-זילנד, ספרד, פורטוגל, פינלנד, צרפת, קנדה, שוודיה, שוויץ.

**מוצר מחקר - (Investigational Product)** תכשיר רפואי או אינבו (Placebo), ציוד רפואי/אמ"ר, מוצר רפואי שמכיל תאים סומטיים ממקור הומני, מוצר רפואי המכיל רקמות מהונדסות, מוצר רפואי לטיפול גני, תכשיר קוסמטי, מזון, תוסף מזון, תכשיר הומיאופתי או 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 לרכוש מידע נוסף על השימוש הרשום, או כאשר השימוש בו נועד רק לצורך המחקר. (הגדרות ומסמכים ישימים, סעיף 12 הנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם, מאי 2020).



גרסה 6 מתאריך: 21.8.2022

עמוד 7 מתוך 67 עמודים



## מרכז רפואי קפלן

נוהל עבודה תקני (SOP)

ניסויים רפואיים בבני אדם

**מוצר רפואי המכיל רקמות מהונדסות** – תכשיר רפואי ביולוגי, 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.

**מוצר רפואי המכיל תאים סומטיים ממקור הומני** – תכשיר רפואי ביולוגי, שמכיל או מורכב מתאים או מרקמות שעברו מניפולציה משמעותית באופן שמאפיינים ביולוגיים, תפקוד פיזיולוגי או תכונות מבניות, שרלבנטיים 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.

**מוצר רפואי לטיפול גני** – תכשיר רפואי ביולוגי שמכיל חומר פעיל, אשר מכיל או שהוא מורכב 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.

**מחקר** – חקירה שיטתית לרבות מחקר ופיתוח, בדיקות והערכות, שנועדה לבדוק השערה ולהסיק מסקנות, ושמטרתה ליצור או לתרום לידע בר-הכללה.

**מחקר בנתונים קיימים ובשאלונים** – מחקר שאינו ניסוי רפואי – שהוא אחד מאלה:

1. מחקר פרוספקטיבי שבו נאסף מידע מבני אדם תוך אינטראקציה עמם.
2. מחקר רטרוספקטיבי בנתונים קיימים, שבו נאסף מידע מרשומות רפואיות, סיעודיות, פסיכולוגיות, סוציאליות ופרה-רפואיות אחרות של מטופלים, ללא עירוב המטופלים, ובלבד שהמחקר כאמור אינו כרוך בביצוע הליך, פעולה או בדיקה גופניים, או בעשיית שימוש בתרופה, בקרינה או בחומר כימי, ביולוגי, רדיולוגי או פרמקולוגי על המשתתף. (חוזר מנכ"ל משה"ב 15/06 יוני 2006, סעיף 24 הנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם, מאי 2020).

**מחקר רב מרכזי בארץ** – ניסוי רפואי, שמתוכנן להתבצע ביותר ממרכז רפואי אחד בארץ.

**מחקר רב מרכזי בשרותי בריאות כללית** – ניסוי רפואי, שעומד להתבצע ביותר ממרכז רפואי אחד של שרותי בריאות הכללית על פי אותו פרוטוקול ומסווג כ"לא מיוחד", בתכשירים או באמ"ר ואשר מוגש לאישור הוועדה לניסויים רב מרכזיים בשרותי בריאות כללית.

**מידע מותמם** – מידע בריאות, שעבר תהליך הפחתת מידע מזהה (התממה) עבור שימוש מוגדר, וששמזער למינימום את הסיכון לזיהוי של אדם מתוכו, כתוצאה מאותו שימוש, עד לרמה שאינו ניתן לזיהוי בנסיבות העניין. (סעיף 32 הנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם, מאי 2020).

**מידע מקודד** – מידע בריאות ללא הפרטים המזהים, שעליו מופיע קוד ייחודי של המשתתף. מידע זה אמנם אינו מכיל פרטים מזהים באופן חד-חד ערכי את המשתתף, אך הוא ניתן לזיהוי בעזרת מפתח קידוד. מפתח קידוד יישמר על ידי החוקר הראשי בארגון הבריאות. (סעיף 31 הנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם, מאי 2020).

**מנהל המוסד הרפואי** – המנהל הרפואי של בית החולים או של המוסד הרפואי שבו נערך הניסוי הרפואי לעניין התקנות, כולן או מקצתן או ממלא מקומו. (סעיף 33 הנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם, מאי 2020).

גרסה 6 מתאריך: 21.8.2022



## מרכז רפואי קפלן

נוהל עבודה תקני (SOP)

ניסויים רפואיים בבני אדם

עמוד 8 מתוך 67 עמודים

**משתתף (Subject/ Trial Subject)** – פרט, שנוטל חלק במחקר הרפואי, אם כמטופל במוצר המחקר או כמשתתף בקבוצת הביקורת. (סעיף 1.57 ICH E6 GCP Guidelines).

**נוהל עבודה קבוע (Standard Operating Procedure - SOP)** - הנחיות והוראות מפורטות בכתב, שנועדו לשם השגת אחידות בביצוע פעולות שונות שבאחריותו של בעל התפקיד. (סעיף 1.55 ICH E6 GCP Guidelines).

**ניגוד עניינים (Conflict Of Interests)** – מצב שבו לחוקר הראשי או לאחד החוקרים, יש זיקה כלכלית ו/או אישית או משפחתית, או זיקה מכל מין וסוג שהוא ליוזם הניסוי הרפואי ו/או לעצם ביצוע הניסוי הרפואי ו/או למוצר נושא הניסוי הרפואי, לרבות בנוגע לפיתוחו, ייעוץ או כיצא בזה, או כל זיקה אחרת שאינה עניין רפואי או מדעי ישיר במחקר. באופן ספציפי, כל קשר כלכלי אישי של החוקר עם היוזם, ללא מגבלת סכום (ראה גם הגדרת "זיקה").

**ניטור** - פעולת הבקרה בזמן אמת של תהליכי ניסוי רפואי בבני-אדם, שבאה להבטיח שביצועו, תיעודו ואופן דיווחו יהיו על-פי פרוטוקול הניסוי, כללי "ההליכים הקליניים הנאותים", האישור שניתן לביצוע הניסוי והוראות הדין שנוגעות לעניין. (סעיף 1.38 ICH E6(R2) GCP Guidelines – סעיף 27 בנוהל 144/01 נוהל פיקוח ובקרה על ניסויים רפואיים בבני אדם 2017).

**"ניסוי משולב"** – ניסוי רפואי שבו נבדקים (בו זמנית) סוגי מוצרי מחקר שונים. בין שמדובר במוצרי מחקר נפרדים מסוגים שונים שניתנים בטיפול במשולב (לדוגמה שילוב של תכשיר ואמ"ר) או מוצר מחקר אחד, שמורכב מכמה סוגי מוצרים (לדוגמה תומכן המפריש חומר תרופתי).

**ניסוי פאזה I - (Phase I study)** – מחקר קליני ראשון באנשים. המחקר מבוצע על קבוצת אוכלוסיה קטנה (80-20 איש) של מתנדבים בריאים. מטרת המחקר בשלב זה היא לקבוע את המינון האופטימלי ואת השפעות מינון תרופה / מוצר ביולוגי על מטבוליזם, רעילות, ותופעות לוואי, כדי לקבוע את טווח הבטיחות ואת אופן השימוש הנכון במוצר המחקר. עלייה במינון במכוון עד להופעת תופעות לוואי ראשונות.

**ניסוי פאזה II - (Phase II study)** - מחקר קליני מבוקר ראשון בקבוצת חולים, שמבוצע על קבוצת אוכלוסיה מוגבלת בהיקפה (100-300 איש) של חולים בהתוויה מסוימת, שעבורה מיועד השימוש במוצר המחקר. מטרת המחקר היא לקבוע את בטיחות ובעיקר את יעילות השימוש במוצר המחקר, ולבחון בתקופת המעקב שהוגדרה, תופעות לוואי וסיכונים אפשריים ואת התועלת הקלינית לחולה. מחקרי פאזה II מיצרים את המידע הנדרש לבנייה נכונה של המחקר שיקיף אוכלוסיה מירבית גדולה.

**ניסוי פאזה III - (Phase III study)** – מחקר קליני באנשים, שמבוצע על קבוצת אוכלוסיה גדולה והמונית של חולים (מאות – אלפים), בהתוויה מסוימת שעבורה מיועד השימוש במוצר המחקר. בד"כ מבוצעים מחקרי פאזה III כניסוי רב מרכזי, שמקיף מספר רב של מרכזים רפואיים ולעיתים אף בפיזור עולמי, על מנת להרחיב את המגוון הגנטי המשתתף בניסוי. מטרת המחקר היא לקבוע את השפעות המינון שנבחר לטיפול בהתוויה שעבורה מיועד השימוש במוצר המחקר, על התועלת הקלינית (בחינת יעילות) על תופעות הלוואי ועל סיכונים אפשריים (בחינת בטיחות). מחקר זה מייצר את הבסיס הנדרש ע"י הרשויות הרגולטוריות להוכחת ההצהרות שבתווית המוצר.

**ניסוי פאזה IV - (Phase IV study)** – מעקב קליני ממושך באנשים, שמבוצע על קבוצת חולים בהתוויה מסוימת, לאחר שהתכשיר או המכשיר הרפואי אושרו לשימוש ולשיווק בשוק החופשי. מטרת המחקר היא לעקוב אחר פעילות החומר/ המכשיר, אחר תופעות לוואי ואחר תקלות מוכרות או לא ידועות, לעיתים לפרקי זמן ממושכים, מעבר לאלו שאפיינו את הניסויים הקליניים בשלבי המחקר והפיתוח.

**ניסוי רפואי / מחקר רפואי / ניסוי קליני** - ניסוי רפואי בבני-אדם, כמוגדר בתקנות. (תקנות בריאות העם 1980, סעיף 39 הנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם, מאי 2020).

(1) עשיית שימוש בתרופה, בקרינה או בחומר כימי, ביולוגי, רדיולוגי או פרמקולוגי, בניגוד לאישור שניתן לאותו שימוש לפי חוק, או כאשר השימוש האמור אינו מקובל בישראל לצרכים שמבוקש לייעוד להם, או שטרם נוסה בישראל, ויש בו או שמיעדים אותו להשפיע על בריאותו, גופו או נפשו של אדם או של עובר, או על חלק מהם, לרבות המערך הגנטי.

(2) עשיית כל הליך, פעולה או בדיקה בבן אדם, שאינם מקובלים בפרקטיקה הרפואית או המקצועית.

מטרתו של מחקר רפואי בבני אדם, כמוגדר באמנת הלסינקי, הן לשפר טיפול, אבחון ומניעה של מחלות, וכן לתרום להבנת האטיולוגיה והפתוגנזה של מחלות.

**ניסוי גנטי/מחקר גנטי** - מחקר שבו נלקחת דגימה ביולוגית ומופק DNA לצורך קבלת מידע גנטי, ושהוא מוסדר על פי חוק מידע גנטי. (סעיף 38 הנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם, מאי 2020)

**ניסוי רפואי לא התערבותי** - מחקר שבו, במהלך טיפול שניתן למשתתף בניסוי, נאספים נתונים על הטיפול ועל תוצאותיו, ובלבד שהטיפול מקובל למצבו של המשתתף בניסוי וניתן לו לפי החלטת מטפל, בלא שתכנית הניסוי משנה את הטיפול המקובל או את המעקב אחר מצבו של המטופל, או משפיעה עליהם (סעיף 40 הנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם, מאי 2020)

**ניסוי רפואי ללא מוצר מחקר** - אחד מאלה: ניסוי רפואי שכרוך בפרוצדורה חדשה (שאינה נהוגה בפרקטיקה הרפואית או המקצועית ואינה כרוכה בשימוש במוצר מחקר); בלקיחת דם ו/או דגימות ביולוגיות או במאגרי דגימות ביולוגיות, בשאלונים, ניסוי רפואי לא התערבותי ועוד. (סעיף 41 הנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם, מאי 2020).

**ניסוי רפואי מיוחד** - ניסוי רפואי בבני אדם הנערך באחת מהדרכים שמפורטות בתוספת הרביעית לתקנות בריאות העם (ניסויים רפואיים בבני אדם), התשמ"א – 1980, ושנכלל ברשימה שמופיעה בנוהל 14 של משרד הבריאות - פרק 1. ניסוי זה אינו נדרש לאישור נוסף של משרד הבריאות. הליך האישור של ניסוי "מיוחד" כולל: אישור ועדת הלסינקי מוסדית (טופס 6 או טופס 16), ולאחריו אישור מנהל המוסד (טופס 7 או טופס 17) (תקנות בריאות העם 1980, סעיף 45 הנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם, מאי 2020).

**ניסוי רפואי שאינו מיוחד** - כל ניסוי שאינו מופיע בתוספת הרביעית לתקנות בריאות העם (ניסויים רפואיים בבני אדם), התשמ"א – 1980. ניסוי זה נדרש לאישור המחלקה לניסויים קליניים במשרד הבריאות (האישור ניתן ע"ג טופס 8, או הארכת תוקף טופס 8א). הליך האישור של ניסוי "לא מיוחד" כולל: אישור ועדת הלסינקי מוסדית (טופס 6), אישור משרד הבריאות (טופס 8), ולאחריו אישור מנהל המוסד (טופס 7) (תקנות בריאות העם 1980, סעיף 44 הנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם, מאי 2020).

**עד בלתי תלוי (Impartial Witness)** - אדם, שאינו קשור למחקר, שאינו נתון להשפעה של מבצעי הניסוי (למשל, מלווה או קרוב משפחה של המשתתף). העד הבלתי תלוי נוכח בהליך ההסכמה וקורא את טופס ההסכמה וכל מידע כתוב אחר, שנמסר למשתתף או לאפוסטרופוסו. (סעיף 1.26 ICH E6(R2) GCP Guidelines – סעיף 46 הנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם, מאי 2020)

**פרוטוקול (הניסוי)** - מסמך מפורט שמתאר את מטרות המחקר, מבנהו המתוכנן, ארגון הניסוי, תכנית מפורטת של כל שעומד להתבצע, המתודולוגיה והשיטות הסטטיסטיות שבהן יהיה שימוש. כמו כן מצוי הפרוטוקול בד"כ את הרקע ואת הרציונל לביצוע הניסוי. (הפרוטוקול ערוך על פי הפרמט המתואר בפרק 6 סעיף 1.44 להנחיות הנוהל הבינלאומי להליכים קליניים נאותים ICH E6 GCP Guidelines, ובסעיף 47 בנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם, 2020).

**ציוד רפואי/אמ"ר** – כל אחד מהמפורטים להלן, ולמעט תכשיר כהגדרתו בפקודת הרוקחים [נוסח חדש] תשמ"א-1981

1. 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.
2. עדשות מגע.
3. מכשיר חשמלי הפולט קרינה מייננת או בלתי מייננת, המשמש לטיפול קוסמטי. (סעיף 49 הנהל לניסויים רפואיים בבני אדם, מאי 2020)

**ציוד רפואי/ אמ"ר מוכר - ציוד רפואי רשום להתוויה רפואית שנתקיים בו אחד מאלה:**

1. ציוד רפואי רשום, כהגדרתו בחוק ציוד רפואי, תשע"ב- 2012 ומיועד לשיווק;
2. ציוד רפואי שאינו טעון רישום בפנקס, לפי תוספת שנייה, סעיף 2(ב) בחוק ציוד רפואי, תשע"ב- 2012;
3. ציוד רשום ומשווק בארה"ב (מאושר על-ידי ה-FDA), באיחוד האירופי (CE MARK), או ברשות הקנדית (סעיף 50 הנהל לניסויים רפואיים בבני אדם, מאי 2020).

**רופא מורשה, רופא שיניים מורשה - רופא שהוא בעל תואר אקדמי מוכר בישראל או רופא שיניים שהוא בעל תואר אקדמי מוכר בישראל - MD, MDD שהם בעלי רשיון ברפואה או ברפואת שיניים בישראל -** בהתאם להוראות פקודת הרופאים (התשל"ו 1976 [נוסח חדש] - ופקודת רופאי השיניים התשל"ט- 1979 [נוסח חדש]).

**תופעת לוואי -**

תגובה חריגה לתכשיר (**Adverse Drug Reaction –ADR**) - תופעה רפואית בלתי רצויה שאירעה למשתתף בניסוי קליני, המטופל בתכשיר, אשר נמצא קשר נסיבתי סביר או אפשרי בין התכשיר והאירוע החריג.

תגובה חריגה לאמ"ר (**Adverse Device Effect –ADE**) - תופעה רפואית בלתי רצויה שאירעה למשתתף בניסוי קליני, במהלך שימוש באמ"ר, אשר נמצא קשר נסיבתי סביר או אפשרי בין האמ"ר והאירוע החריג. הגדרה זו כוללת גם תגובות הנובעות מליקוי באמ"ר. (סעיף 1ד, 1ה בנוהל 164/01 דיווח ומעקב על מידע בטיחותי במהלך ניסויים קליניים בבני אדם, ינואר 2019)

**תיקון / שינוי לפרוטוקול - (Protocol Amendment)** תיאור בכתב של שינויים או הבהרות לפרוטוקול. דין שינויים בפרוטוקול כדין הפרוטוקול עצמו, ואין להטמיעם בפועל בטרם קבלת אישור ועדת הלסינקי המוסדית או העליונה על פי העניין (סעיף 1.45 ICH E6 GCP Guidelines).

**תכשיר -** כהגדרתו בפקודת הרוקחים [נוסח חדש], התשמ"א - 1981 (סעיף 56 הנהל לניסויים רפואיים בבני אדם, 2020).

**תת ועדה -** "תת-ועדת הלסינקי לאישור מחקרים בנתונים ושאלונים" - ועדה בלתי תלויה שממונה על-ידי יו"ר ועדת הלסינקי המוסדית, ואשר יהיו בה 3 חברים לפחות, מתוכם לפחות 2 מבין חברי ועדת הלסינקי המוסדית. הרכב הוועדה יכול: 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 על דחייה של מחקרים בנתונים ושאלונים. (חוזר המנהל הכללי משרד הבריאות - 15/06 "תת ועדת הלסינקי לאישור מחקר שאינו ניסוי רפואי בבני אדם", סעיף 60 הנהל לניסויים רפואיים בבני אדם, מאי 2020)

גרסה 6 מתאריך: 21.8.2022

עמוד 11 מתוך 67 עמודים



## מרכז רפואי קפלן

נוהל עבודה תקני (SOP)

ניסויים רפואיים בבני אדם

**CRO - Clinical Research Organization** - גוף שמנהל ומבצע ניסויים רפואיים - אדם או ארגון (מסחרי, אקדמי או אחר), אשר שירותיו נשכרו בידי היזם על מנת לבצע אחת או יותר מחובותיו או תפקידיו של היזם במחקר הרפואי. (סעיף 1.20 *ICH E6 GCP Guidelines*).

**Note To File** - הערה לתיק המחקר. הערה שכזו נכתבת על מנת לזהות בעיה בהתנהלות במחקר, להבחין בשורש הבעיה שזוהתה, לזהות את הפעולה המתקנת שבוצעה ולתעד כי הפעולה שבוצעה אכן פתרה את הבעיה.

## פרק ג': מסמכים ישימים

### 5. מסמכים ישימים:

להלן ריכוז המסמכים הישימים שמהווים את התשתית לכתיבת נוהל זה. הרשימה מכילה חקיקה ונהלים שפורסמו במדינת ישראל ו/או נהלים בינלאומיים שאוזכרו במסמכים רשמיים שפורסמו במדינת ישראל, בהקשר לעריכת ניסויים קליניים. בכל מקרה של סתירה בין האמור בנהל פנימי זה לבין תוכנם של המסמכים הישימים, ההנחיות הקובעות הן הנחיות משרד הבריאות הבאות לידי ביטוי במסמכים אלו, ובהעדרם - הנהלים הבינלאומיים המקובלים בתחום זה.

#### נהלים בינלאומיים:

- הנוהל הבינלאומי ההרמוני להליכים קליניים נאותים :  
ICH E6 (R2) Good Clinical Practice (GCP) Guidelines 2017
- אמנת הלסינקי המתעדכנת:  
WMA – The Helsinki Declaration
- ISO – 14155, 2nd edition - Clinical Investigations of Medical Devices for Human Subjects 2011.

#### חקיקה ראשית וחקיקת משנה במדינת ישראל:

- פקודת בריאות העם 1940
- חוק הגנת הפרטיות התשמ"א 1981
- חוק זכויות החולה התשנ"ו - 1996
- חוק איסור התערבות גנטית (שיבוט אדם ושינוי גנטי בתאי רבייה), התשנ"ט- 1999
- חוק מידע גנטי, התשס"א - 2000
- תקנות בריאות העם (ניסויים רפואיים בבני אדם), התשמ"א, 1980.
- תקנות הרוקחים- תכשירים- התשמ"ו 1986
- תקנות איסור התערבות גנטית (שיבוט אדם ושינוי גנטי בתאי רבייה) (סמכויות הוועדה המייעצת), התשס"ו- 2006
- חוק הסדרת מחקרים במחוללי מחלה ביולוגיים, התשס"ט - 2008
- תקנות מידע גנטי (עריכת בדיקה גנטית לקשרי משפחה, תיעוד ושמירת תוצאותיה) התש"ע 2010
- חוק ציוד רפואי התשע"ב – 2012
- חוק האנטומיה והפתולוגיה, התשי"ג – 1953
- חוק הכשרות המשפטית והאפוטרופסות, תשכ"ב – 1962

- פקודת הסמים המסוכנים [נוסח חדש] התשל"ג 1973
- פקודת הרופאים, התשל"ז 1976 -
- הצהרת הליסינקי (הגרסה בתוספת לתקנות בריאות העם – 1980)
- פקודת הרוקחים התשמ"א 1981
- תקנות הגנת הפרטיות (העברת מידע אל מאגרי מידע שמחוץ לגבולות המדינה) תשס"א – 2001
- תקנות הרוקחים (תנאי ייצור נאותים לתכשירים), התשס"ט 2008
- הודעה בדבר הסכמת המנהל לפי תקנות הרוקחים (תכשירים התשמ"ו 1986 -) לעניין תקנה 29 תשע"ו 2016
- תקנות הגנת הפרטיות (אבטחת מידע) תשע"ז – 2017

## נהלים וחוזרי מנכ"ל במדינת ישראל :

### ניסויים קליניים - פרוצדורה

- נוהל 14 - הנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם, בהתאם לתקנות בריאות העם (ניסויים רפואיים בבני אדם, התשמ"א, 1980), על תוספותיהן ותיקונייהן סעיפים 5-11, 19, נספח 1 ונספח 6 לא הועברו לנוהל החדש ונתרו כפי שהיו בנוהל 14 משרד הבריאות 2016.
- נוהל 14 - הנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם, בהתאם לתקנות בריאות העם (ניסויים רפואיים בבני אדם, התשמ"א, 1980 על תוספותיהן ותיקונייהן התשנ"ט 1999, (נוהל משרד הבריאות - גרסה 02 מאי 2020).
- פרק 1 – פעילות ועדת הליסינקי בנושא ניסויים רפואיים בבני אדם.
- פרק 2 – הסכמה מדעת בניסויים רפואיים בבני אדם.
- פרק 3 – נוהל הגשת בקשות לניסויים רפואיים בבני אדם.
- חבילות ההגשה להגשת מחקר על פי אופי מוצר המחקר (נותרו כפי שהיו בנוהל 2016 בשינויים המתחייבים מהשינויים במבנה הטפסים בנוהל 14 – גרסת מאי 2020):
- א. חבילת מסמכי הגשה לניסוי רפואי בתכשיר
- ב. חבילת מסמכי הגשה לניסוי רפואי באמ"ר
- ג. חבילת מסמכי הגשה לניסוי רפואי במוצר המכיל תאים ורקמות חיים ממקור הומני.
- ד. חבילת מסמכי הגשה לניסוי רפואי גנטי
- ה. חבילת מסמכי הגשה לניסוי רפואי ללא מוצר מחקר
- ו. חבילת מסמכי הגשה לניסוי בנתונים קיימים ובשאלונים
- ז. חבילת טפסים להגשת בקשה להארכה, שינויים ודיווחים מהניסוי הרפואי.
- נוהל 6 – דיווח תופעות לוואי ומידע בטיחות חדש (לגבי מוצרים רשומים בישראל)
- נוהל 144 – פיקוח ובקרה על ניסויים רפואיים בבני אדם 2017
- נוהל 164 – דיווח ומעקב אחר מידע בטיחותי במהלך ניסויים רפואיים בבני אדם 2019
- מסמך שאלות ותשובות A01&Q 01/164 – שאלות ותשובות על נוהל דווח ומעקב על מידע בטיחותי במהלך ניסויים רפואיים – 3.2.2019

- נוהל 108 – הנחיות היק"ר להגשת בקשות לרישוי המחקר בתחום הקאנביס – מאי 2019
- נוהל 168 – הוועדה הארצית לניסויים קליניים רב מרכזיים [פיילוט] - ינואר 2020
- נוהל 169 - נוהל שימוש באמצעים דיגיטליים בתהליך קבלת הסכמה מדעת אוק' 2020
- מסמך שאלות ותשובות A02&Q – שאלות ותשובות לנוהל 14 לניסויים רפואיים בבני אדם  
20.01.2021
- מסמך שאלות ותשובות A03&Q – שאלות ותשובות לנוהל 14 לניסויים רפואיים בבני אדם  
14.11.2021
- חוזר המנהל הכללי משרד הבריאות 2005/7 - פיקוח ובקרה במוסדות הרפואיים בישראל על הניסויים הקליניים.
- חוזר המנהל הכללי משרד הבריאות 2006/15 - תת ועדת הלסינקי לאישור מחקר שאינו ניסוי רפואי בבני אדם.
- חוזר המנהל הכללי משרד הבריאות 2006/22 - המנהל המאשר ניסוי רפואי בבית-החולים.
- חוזר המנהל הכללי, משרד הבריאות 2018/13 - כללים להתקשרות בעלות אופי מסחרי של מוסדות בריאות ושירותי בריאות כללית עם גופים מסחריים או עסקיים. (מבטל את כל קודמיו)
- חוזר המנהל הכללי, משרד הבריאות 2018/01 - שימושים משניים במידע בריאות.
- חוזר המנהל הכללי, משרד הבריאות 2018/02 - שיתופי פעולה המבוססים על שימושים משניים במידע בריאות.
- חוזר המנהל הכללי, משרד הבריאות 2019/09 - אמות המידה לניהול רשומת מטופל במערכת הבריאות.
- הודעת משרד הבריאות על "רישום הניסוי באתר ה- NIH הוחלף ברישום הניסוי באתר Trials My של משרד הבריאות מאי 2017) סימוכין 51761917 )
- הודעת משרד הבריאות כתב עמדה נושאים שלא ידרשו דיווח לוועדה מה- 17.08.29 (סימוכין 400171317).
- הודעת משרד הבריאות לגבי ניסויים קליניים בתחום הפרמקוגנטיקה – פברואר 2018
- הודעת משרד הבריאות אישור המחקרים אשר מתבקשים לפרסום באתר הניסויים הקליניים  
01.09.2019-My Trials
- הודעת משרד הבריאות דגשים לגבי הגשת בקשות חדשות – מכתב המחלקה לניסויים קליניים  
מה- 15.05.2019
- אישור פרסום המחקרים באתר הניסויים הקליניים My Trials של משרד הבריאות –  
01.09.2019
- הבהרה על הכניסה לתוקף של הנוהל לניסויים רפואיים (מאי 2020) ובפרט נוסח הסכמה מדעת. מכתב המחלקה לניסויים קליניים מתאריך ה- 2020.06.30
- בדיקת מסמכי הניסוי כחלק מביקורת GCP שיגרתית – בפרט בהטמעת נוהל 14 בגרסת 2020 – מכתב המחלקה לניסויים קליניים מה- 2020.11.25 (סימוכין 450858120)
- גבולות השימוש במערכת אופק / איתן למטרות מחקר – מכתב מנהלת יחידת הבקרה לניסויים קליניים במשרד הבריאות מתאריך 2020.11.26 (סימוכין 451691620).
- הפרוטוקול הגנטי במחקר פרמקוגנטי - מכתבה של רכזת הוועדה העליונה מתאריך 21.12.20



- חוזר המנהל הכללי משרד הבריאות 2006/30 הנחיות והבהרות לתנאים להסכמת המנהל לטיפול חמלה (compassionate use) בתכשיר וטיפול רפואי דחוף (emergency use) לפי תקנה 29 לתקנות הרוקחים (תכשירים), התשמ"ו - 1986.
- חוזר המנהל הכללי משרד הבריאות 2007/19 אישור תכשיר רפואי על-פי תקנה 29 לתקנות הרוקחים (תכשירים), התשמ"ו - 1986
- חוזר המנהל הכללי משרד הבריאות 2010/25 - הנחיות לטיפול חמלה וטיפול דחוף באמ"ר ובתרפיות מתקדמות (מוצרים המכילים תאים ורקמות ממקור אדם וטיפול גני)
- הודעה בדבר הסכמת המנהל לפי תקנות הרוקחים (תכשירים התשמ"ו-1986) לענין תקנה 29 תשע"ו - 2016

#### תרפיות מתקדמות (מוצרים המכילים תאים ורקמות ממקור אדם וטיפול גני)

- חוזר המנהל הכללי משרד הבריאות 2000/8 - קסנוטרנספלנטציה
- חוזר המנהל הכללי משרד הבריאות 2002/2 - מוצרים רפואיים המכילים תאים סומטיים חיים ממקור הומני.
- חוזר המנהל הכללי משרד הבריאות 2010/25 - הנחיות לטיפול חמלה וטיפול דחוף באמ"ר ובתרפיות מתקדמות (מוצרים המכילים תאים ורקמות ממקור אדם וטיפול גני).

#### ניסויים גנטיים / מאגרי דגימות גנטיים

- חוזר המנהל הכללי משרד הבריאות 2005/01 הנחיות הוועדה העליונה לניסויים רפואיים בבני אדם להקמה ושימוש במאגרי דגימות גנטיות
- חוזר המנהל הכללי משרד הבריאות 2007/17 תיקון חוזר מנכ"ל 05/01 בנושא הנחיות הוועדה העליונה לניסויים רפואיים בבני אדם להקמה ושימוש במאגרי דגימות גנטיות
- חוזר המנהל הכללי משרד הבריאות 2010/13 - נוהל חדש בענין שינוי מסלול אישור בקשות מחקר לבדיקות לזיהוי גן למחלות מונוגניות משפחתיות
- חוזר מנהל רפואה 2010/38 - בדיקה גנטית לקביעת קשרי משפחה של אדם - הנחיות חדשות
- ניסויים קליניים בתחום הפרמקוגנטיקה - מכתב היחידה לניסויים קליניים פברואר 2018
- הפרוטוקול הגנטי במחקר פרמקוגנטי - מכתבה של רכזת הוועדה העליונה מתאריך 20.12.21
- משרד הבריאות - נהלי אבטחת מידע - נוהל לשמירת תוצאת מידע גנטי בתיק מטופל - אוג' 2021

#### ניסויים רפואיים העושים שימוש משני במידע בריאות

- הרשימה מטה היא בנוסף לכל הנהלים המחייבים בניסויים רפואיים בבני אדם:
- חוק הגנת הפרטיות התשמ"א - 1981
- תקנות הגנת הפרטיות (תנאי אחזקת מידע ושמירתו וסדרי העברת מידע בין גופים ציבוריים) התשמ"ו - 1986
- צו הגנת הפרטיות (קביעת גופים ציבוריים) התשמ"ו - 1986
- תקנות הגנת הפרטיות (העברת מידע אל מאגרי מידע שמחוץ לגבולות המדינה) התשס"א - 2001
- תקנות הגנת הפרטיות (אבטחת מידע) התשע"ז - 2017
- חוק טיפול בחולה נפש התשנ"א 1991
- חוק זכויות החולה התשנ"ו - 1996
- חוק מידע גנטי, התשס"א - 2000

- חוק חתימה אלקטרונית התשס"א - 2001
- חוזר סמנכ"ל מידע ומחשוב 2012/1 במשרד הבריאות "הוועדה של משרד הבריאות להעברת מידע בין גופים ציבוריים"
- נוהלי אבטחת מידע של משרד הבריאות: נוהל א' 2.1.18 – הנחיות אבטחת מידע למחקר רפואי, נוהל א' 2.8 סיווג מידע

#### **ניסויים רפואיים העושים שימוש בקנאביס**

- פקודת הסמים המסוכנים [נוסח חדש] התשל"ג - 1973
- נספח 3 לפרק 3 בנוהל משרד הבריאות (מאי 2020) - נוהל הגשת בקשות לניסויים רפואיים בבני אדם
- נוהל 107 – הנחיות היק"ר לתהליך רישוי העיסוק בתחום הקנביס לשימוש רפואי
- נוהל 108 – הנחיות היק"ר להגשת בקשות לרישוי המחקר בתחום הקנאביס – מאי 2019

#### **נהלי איכות בפיתוח תרופות והכנות רוקחיות**

- חוזר המכון לביקורת תקנים ורפואה (2016) - אימוץ הנהלים ההרמוניים הבינלאומיים לבטיחות (S), איכות (Q) ויעילות (E) של תכשירים. ICH Safety guidelines (S), Quality (E), Efficacy guidelines (E) (guidelines (Q), Efficacy guidelines (E)
- נוהל EX-01/012 (המכון לביקורת תקנים ורפואה) – נוהל ייצור ויבוא תכשירים ניסיוניים במדינת ישראל
- נוהל - 132 - נוהל תנאי הכנה נאותים בבתי מרקחת - הכנות פשוטות ובינוניות לא סטריליות
- נוהל - 135 - נוהל תנאי הכנה נאותים בבתי מרקחת - הכנות רוקחיות בסיכון גבוה: סטריליות ואספטיזציה
- נוהל EX-03/014 הצהרת QP בנושא תנאי ייצור נאותים לחומרי גלם פעילים של תכשירים רפואיים

#### **מסמכי הנחיות עיקריים של המחלקה לניסויים קליניים במשרד הבריאות:**

- הודעת יו"ר הוועדה העליונה לגבי שיתוף נחקרים/ חולים שאינם כשירים לתת הסכמה מדעת בניסויים ומחקרים רפואיים – מכתב מתאריך ה- 2014.3.17
- הודעת משרד הבריאות על רישום הניסוי באתר ה- NIH הוחלף ברישום הניסוי באתר Trials My של משרד הבריאות מאי 2017 (סימוכין 51761917).
- כתב עמדה נושאים שלא ידרשו דיווח לוועדה מה- 17.08.29 (סימוכין 400171317)
- ניסויים קליניים בתחום הפרמקוגנטיקה – מכתב היחידה לניסויים קליניים פברואר 2018
- הודעת משרד הבריאות על דגשים לגבי הגשת בקשות חדשות – מכתב המחלקה לניסויים קליניים מה- 2019.05.15
- הודעת המחלקה לניסויים קליניים בדבר אישור פרסום המחקרים באתר הניסויים הקליניים Trials My של משרד הבריאות – מה- 2019.09.01
- הבהרה על הכניסה לתוקף של הנוהל לניסויים רפואיים (מאי 2020) ובפרט נוסח הסכמה מדעת. מכתב המחלקה לניסויים קליניים מתאריך ה- 2020.06.30
- בדיקת מסמכי הניסוי כחלק מביקורת GCP שיגרתית – בפרט בהטמעת נוהל 14 בגירסת 2020 – מכתב המחלקה לניסויים קליניים מה- 2020.11.25 (סימוכין 450858120)

גרסה 6 מתאריך: 21.8.2022

עמוד 17 מתוך 67 עמודים



## מרכז רפואי קפלן

נוהל עבודה תקני (SOP)

ניסויים רפואיים בבני אדם

- גבולות השימוש במערכת אופק / איתן למטרות מחקר – מכתב מנהלת יחידת הבקרה לניסויים קליניים במשרד הבריאות מתאריך 2020.11.26 (סימוכין 451691620).
- הפרוטוקול הגנטי במחקר פרמקוגנטי - מכתבה של רכזת הוועדה העליונה 21.12.20

### נהלי עבודה תקיניים (SOPs) לפעילות ועדת הליסינקי והגוף המבקר המוסדי

- שירותי בריאות כללית. SOP HC-009-RIN Ver:009 15.05.22.

### נהלים פנימיים של בית החולים (נספחים)

- נוהל 7MMU לדיווח על תופעות לוואי
- נוהל סימון תיק חולים בקמליון מתאריך 23/03/16
- רישום מחקר ב- MOH
- נוהל של ועדת נתונים של שרותי בריאות כללית.

## פרק ד': אחריות ההנהלה

### 6. מטרה:

מטרת הנוהל בפרק זה היא להסדיר את אחריות הנהלת מרכז רפואי קפלן, בכפוף לשירותי בריאות כללית ולמשרד הבריאות, בקביעת מדיניות הארגון בתחום המחקר הקליני ויישומה במחקרים המתבצעים במוסד.

מדיניות זו מחויבת לעמידה בדרישות הבינלאומיות ובנהלי משרד הבריאות, על מנת להגן על המשתתפים בניסוי ולהבטיח שזכויותיהם, בטיחותם, בריאותם ורווחתם של המשתתפים במחקר יישמרו, וכן שהמידע שייאסף במחקר יהיה אמין ומתועד כנדרש.

הנהלת בית החולים מאפשרת ללא משוא פנים, לכל חוקר, מכל מחלקה, להציע מחקרים, לפי סעיף 7.6 לנהל זה.

על כל חוקר ראשי או חוקר משנה להיות בוגר קורס GCP. מקרים חריגים יאושרו באופן פרטני ע"י יו"ר הוועדה. כל חוקר יגיש לוועדה קורות חיים חתומים ומתוארכים, בטרם קבלת אישור למחקר. ועדת הלסינקי מנהלת קלסר המרכז את קורות החיים ואת תעודות ה-GCP של החוקרים.

כל מצב של ניגוד עניינים מצד החוקר, מחייב הצהרה שמפרטת את סוג הזיקה / ניגוד העניינים. יש לציין במסמכי ההגשה "יש זיקה" ולתאר את הזיקה (בעל מניות, יועץ וכו'). ועדת הלסינקי / הנהלת בית החולים תחליט אם ניגוד העניינים ימנע מהחוקר לקחת חלק במחקר, או אם לחייב אותו בתנאים מיוחדים.

כל המעורבים במחקר ידווחו לוועדת הלסינקי במהלך ביצוע המחקר על כל ניגוד עניינים, שלא נגלה בהצהרה הראשונית או שהשתנה. ניגוד העניינים ידווח מיד עם התהוותו.

על עובדי בית החולים, חלים כל הכללים בנוגע למשתתפי המחקר, כפי שחלים בנוגע למטופלים שאינם משתתפים במחקר. כל כללי בית החולים לגבי חומרים טוקסיים (כפי שמופיע בתוכנה פנימית של בית החולים), ציוד ותרופות, תקפים גם לגבי מחקרים.

תופעות לוואי שחלים לגביהן כללי דווח ליחידה לניהול סיכונים של בית החולים, ידווחו לניהול סיכונים.

תבוצע הערכת עובדים לכל העוסקים במחקר, על פי נוהל משאבי אנוש. הערכת עובד לנציגת הגוף המבקר, תעשה ע"י יו"ר הגוף המבקר. הערכת עובד לרכזות הוועדה תעשה ע"י יו"ר ועדת הלסינקי.

מרכז רפואי קפלן מפעיל אתר אינטרנט, שבו נמצא מידע לציבור, שמפרט את זכויות המשתתף במחקר ואת הכללים האתיים הבסיסיים של המחקר הקליני.

[https://hospitals.clalit.co.il/kaplan/he/academy\\_and\\_research/Pages/helsinky.aspx](https://hospitals.clalit.co.il/kaplan/he/academy_and_research/Pages/helsinky.aspx)

### 7. הצהרת מדיניות:

הנהלת בית החולים קפלן מקדמת ומעודדת ביצוע מחקרים קליניים, יזומים ע"י חוקרים במוסד הרפואי ו/או מחקרים יזומים ע"י ארגון חיצוני למוסד הרפואי, ומספקת את התשתית הנדרשת לביצוע המחקרים.

הנהלת בית החולים קפלן, בכפוף למשרד הבריאות ולשירותי בריאות כללית, מתחייבת לקיים את המחקרים המתבצעים במוסד תוך הקפדה על קיום התנאים הבאים:

7.1 תכנית מחקר ביצוע אתי של המחקר בכפוף לכל דין - המחקר יבוצע בכפוף לדרישות הבינלאומיות, בהתאמה לדרישות הנהל ההרמוני הבינלאומי להליכים קליניים נאותים ICH E6 Good Clinical Practice (GCP) Guidelines 2017, תוך יישום עקרונות הצהרת הליסינקי על עדכוניה, קיום הוראות החוק במדינת ישראל, בהתבסס על תקנות בריאות העם (ניסויים רפואיים בבני אדם) התשמ"א 1980 על תוספותיהן ותיקוניהן התשנ"ט 1999, נוהל משרד הבריאות לניסויים רפואיים בבני אדם, על עדכוניו וההנחיות המתפרסמים מעת לעת, ועל SOPs של שירותי בריאות כללית - SOP HC-009-RIN Ver:009 15.05.22

7.2 שמירת שלומם של משתתפי המחקר - שלומו ובריאותו של החולה במחקר הם ערכים מרכזיים ולפיכך נשקלו הסיכונים הטמונים ואי-הנוחות הצפויה, כנגד התועלת הצפויה לחולה ו/או לחברה בניסוי הרפואי המוצע. הזכויות, הבטיחות וטובתו של המשתתף בניסוי יעמדו בפנינו כשיקולים חשובים ביותר, ויעלו בחשיבותם על כל תועלת למדע או לחברה ללא כל קשר ליזם המחקר. לפיכך, באחריות הנהלת בית החולים קפלן, בכפוף לשירותי בריאות כללית ולמשרד הבריאות, לוודא את קיומו של ביטוח הולם ליזם או למוסד הרפואי (על פי הנדרש בנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם, 2020) למשתתפי ולעורכי הניסוי. אם החוקר מעוניין שאדם שאינו עובד ביה"ח ישתתף בפעולה המחקרית, עליו לקבל על כך אישור פרטני מוועדת הליסינקי.

7.3 אישור ועדת הליסינקי - לא ייערך ניסוי רפואי בבני-אדם, אלא אם אושר על ידי ועדת הליסינקי של המוסד הרפואי ו/או ע"י ועדת הליסינקי מרכזית/ עליונה/ ארצית לניסויים רב מרכזיים שאינם במשרד הבריאות ו/או ע"י הוועדה לניסויים רב מרכזיים בשירותי בריאות כללית, וכן על ידי מנהל המוסד הרפואי, בהתאם לכללים שנקבעו בתקנות בריאות העם 1980, ותיקוניהן התשנ"ט 1999, בנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם ועדכוניו, ובנוהל זה. במקרה של ניסוי רפואי בבני-אדם שאינו ניסוי רפואי מיוחד, בתנאי שהתקבל גם אישור משרד הבריאות בנוסף לאישור ועדת הליסינקי.

7.4 גיוס משתתפים למחקר - משתתפי המחקר יגויסו על בסיס הקריטריונים להכללה / אי הכללה שפורטו בפרוטוקול המחקר שאושר ע"י ועדת הליסינקי. יובהר למשתתף ולבני משפחתו כי הכללתו במחקר מחייבת לקבל את הסכמתו להשתתף במחקר. הכללת משתתפים שנמנים על אוכלוסייה מיוחדת, תעשה תוך קיום דרישות הבטיחות הנוספות הנדרשות בעת גיוסו של משתתף שכזה. במקרה של ניסוי רפואי באוכלוסייה מיוחדת ייבחן אם הניסוי נחוץ לקידום הבריאות של אוכלוסייה זו, ואם אינו יכול להיערך באוכלוסייה אחרת במקומה. אם המשתתפים בניסוי הרפואי, לרבות אנשי צוות ביה"ח, עלולים להיות חשופים ללחץ או להשפעה בלתי הוגנים להשתתף בניסוי הרפואי - יינקטו אמצעים מתאימים כדי למנוע לחץ או למזער השפעה כאמור, ותיבחן נחיצות הניסוי באוכלוסייה זו, כולה או חלקה.

גיוס משתתפים למחקר מאנשי צוות בית החולים:

1. ניתן לשתף עובדי המוסד, במחקרים שכוללים שאלונים ו/או איסוף נתונים קליניים, באופן אנונימי.
  2. אם המחקר כולל התערבות, עובד המוסד אינו יכול להשתתף במחקר, שבו החוקר הראשי נמצא אתו ביחסי עבודה.
  3. במקרים חריגים (למשל: מחלה נדירה שבה חולה איש צוות), הליך ההסכמה יעשה ע"י רופא בלתי תלוי, לאחר שוועדת הלסינקי אישרה זאת מראש.
- הליך ההסכמה יעשה ע"י רופא המוגדר כחוקר משנה, שהואצלה לו סמכות מצומצמת לגיוס משתתפים חריגים.
- בהכללת בן משפחה של חוקר, הליך ההסכמה יעשה ע"י חוקר אחר, שאינו קרוב משפחה.

7.5 הליך הסכמה מדעת - לא ייערך ניסוי רפואי בבני אדם, אלא אם קיבל החוקר את הסכמתו מדעת של האדם המשתתף בניסוי הרפואי מרצונו החופשי, לאחר שהחוקר נתן למשתתף בניסוי הסבר מילולי מתאים, ולאחר שהמשתתף קרא את טופס ההסכמה מדעת לניסוי הרפואי. הסכמה להשתתפות בניסוי הרפואי תינתן בכתב, על גבי טופס הסכמה מדעת, שמכיל את כל המידע הנדרש בנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם 2020 ותיקוניו ושאושר על ידי ועדת הלסינקי לאותו ניסוי כנדרש בנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם 2016 ותיקוניו. טופס הסכמה מדעת ייחתם הן על ידי המשתתף והן על ידי החוקר. העתק של הטופס החתום יימסר לידי המשתתף. הליך ההסכמה יתועד בתיק המחקר ובתיק המטופל. יש להדגיש בפני המשתתף כי הוא רשאי להפסיק את השתתפותו במחקר ללא הגבלה, על ידי הודעה על ביטול השתתפותו, וללא פגיעה בטיפול הרפואי שיינתן לו.

#### הליך החתמה במצבים מיוחדים:

- עובדי המרכז הרפואי קפלן, יפעלו בהתאם לכתוב בנוהל משרד הבריאות לניסויים רפואיים בבני אדם 2016 ותיקוניו:
1. פטור מהדרישה לקבלת הסכמה מדעת במצב חרום רפואי: סעיף 4.4.1 לנוהל משרד הבריאות, 2020.
  2. הליך מקוצר של קבלת הסכמה מדעת: סעיף 4.4.2 לנוהל משרד הבריאות, 2020.
  3. פטור מהדרישה לקבלת הסכמה מדעת- מצבים נוספים: סעיף 4.4.3 לנוהל משרד הבריאות, 2020.
  4. חתימה מדעת באמצעים דיגיטליים על רקע מגפת הקורונה (הנחיות לניהול מחקרים רפואיים בתקופת הקורונה לשנת 2021, הארכת תוקף הפיילוט לניהול מחקרים עד סוף שנת 2022)

#### גיוס חיילים למחקר:

- גיוס חיילים למחקרים (חיילים בסדיר ובקבע, ומתנדבים), מחייב את אישור ועדת האתיקה של צה"ל. על מנת לקבל אישור פרטני עבור חייל, יש להגיש לוועדת הלסינקי הצה"לית:
1. מכתב מהחוקר הראשי שמסביר מדוע נחוץ שהחייל ישתתף במחקר, ואיזו תועלת החייל יפיק מכך.
  2. פרוטוקול המחקר
  3. אישור ביטוחי / הסבר אם מדובר במחקר פנימי, שמכוסה ע"י בית החולים
  4. טופס 7
- על מנת לקבל אישור גורף לגיוס חיילים למחקר יידרשו כל מסמכי ההגשה בצירוף הנמקה מדוע נדרשת אוכלוסיית חיילים- ואיזו תועלת תצמח להם מהשתתפותם במחקר.

7.6 הקצאת משאבים ותשתית לביצוע המחקר - יובטח כי היזם (במקרה של חברה מסחרית, גוף אקדמי או גוף חיצוני למוסד הרפואי) החוקר הראשי, והמוסד הרפואי מסוגלים ומתחייבים להקצות את המשאבים שנדרשים לביצוע נאות של פרוטוקול המחקר והניסוי הרפואי, לרבות התקציב, כוח אדם מיומן וציוד.

7.7 ניהול מוצר המחקר - לא ייערך ניסוי רפואי בבני-אדם, במ"ר קפלן, אלא לאחר שהוסדרו כל הדרישות המתחייבות מהנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם 2016 ותיקוניו ומנוהלי שירותי בריאות כללית, על פי אופיו של מוצר המחקר (תכשיר / אמ"ר / תאים / חומרים ביולוגיים). על פי אופיו של מוצר המחקר ינוהל מוצר המחקר באישור בית המרקחת המוסדי (תכשיר ותרפיות מתקדמות), אישור כללית הנדסה רפואית (אמ"ר), אישור האחראי לבטיחות (חומרים רעילים / מסוכנים / פתוגנים מחוללי מחלות) ואישור האחראי לאבטחת מידע בשירותי בריאות כללית על פי העניין. בכל מקרה של מחקר בתכשיר, ייצורו, אחזקתו ואחסונו יתבצעו בהתאם להנחיות ולנהלים בתחום ה-GMP והשימוש בו יהיה בהיענות לפרוטוקול. בנוסף, על פי GMP - בהתאם להנחיות והנהלים בתחום היבוא וייצור מוצרים ניסיוניים במדינת ישראל יבחן הצורך בחוזה איכות EX-012 (ייבוא ויצור מוצרים ניסיוניים במדינת ישראל) יבחן הצורך לחוזה איכות אל מול בית המרקחת המוסדי.

7.8 התקשרות מסחרית – בכל מקרה של התקשרות מסחרית עם ארגון חיצוני למוסד הרפואי, יודא מנהל המוסד הרפואי כי אין באופי ההתקשרות המסחרית עם החוקר הראשי ועם המוסד הרפואי שבו נעשה הניסוי הרפואי בכדי לפגוע בביצוע הולם של הניסוי הרפואי ובפרט שאין בתגמול שמקבל החוקר הראשי או המשתתף כדי להוות תמריץ אסור שעלול לסכן את אמינות המחקר. ההתקשרות המסחרית תבוצע על פי הנדרש בחוזר המנהל הכללי משרד הבריאות 13/2018 – "כללים להתקשרות בעלות אופי מסחרי של מוסדות בריאות ושירותי בריאות כללית עם גופים מסחריים או עסקיים".

7.9 חוזה מחקר – בכל מקרה של התקשרות מסחרית עם ארגון חיצוני למוסד הרפואי, יחתם חוזה מחקר בין הצדדים שבו יובהר כי יזם המחקר אחראי לניטור המחקר ולאיכות ולאמינות הנתונים שנאספים בו. כמו כן, יפרט חוזה המחקר את תחומי האחריות של כל צד בביצוע המחקר. בכל מקרה שבו הואצלו ע"י יזם המחקר סמכויות ביצוע וניהול המחקר ל-CRO יפרט החוזה מול ה-CRO את תחומי האחריות והחובות שמוטלים על ה-CRO בביצוע המחקר.

7.10 חוזה איכות – בכל מקרה של מחקר פאזה 3 יחתם חוזה איכות בין יזם הניסוי או בא כוחו לבין המוסד הרפואי שיגדיר את חלוקת האחריות בין יזם המחקר לבין המוסד הרפואי בהתייחס למוצר מחקר לרבות אחריות ייצור, הובלה, תנאי ריקול, אחסון, ניפוק, השמדה וכו'. חוזה איכות יחתם פעם אחת בין יזם מחקר לבין המוסד הרפואי ויחול על כל ניסוי שמתבצע ביזמת אותו היזם מול המוסד הרפואי.

7.11 צוות המחקר - במחקר רפואי החוקר הראשי בניסוי יהיה רק רופא מורשה או רופא שניים מורשה (על פי נושא המחקר). יש לקבל את אישור ועדת הלסינקי לצירוף חוקרי משנה שיכללו במחקר כפי שנדרש בנוהל משרד הבריאות לניסויים רפואיים בבני אדם 2016 ותיקוניו.

יינקטו צעדים מתאימים כדי למנוע לחץ או השפעה בלתי הוגנת על חוקר להיות שותף או לבצע מחקר שאינו מתאים לו. במחקר שהוגדר כמחקר שאינו ניסוי רפואי החוקר הראשי יכול שיהיה גם איש מקצוע בכיר בעל תואר שני ומעלה במקצועות הבריאות.

7.12 הכשרה מקצועית - הנהלת בית החולים קפלן, בכפוף לשירותי בריאות כללית ולמשרד הבריאות תחתור להעלאה מתמדת של המקצועיות והמיומנות בקרב סגל המחקר, ותוודא כי צוות המחקר מיומן לביצוע הניסוי הרפואי על פי הנדרש בפרוטוקול המחקר. ועדת הלסינקי תוודא כי החוקרים הינם בעלי הכשרה מתאימה לביצוע הניסוי, כולל הכשרה בכללים ובנהלים הבינלאומיים והמקומיים. בבית החולים ינוהל מעקב מתועד אחר ההכשרה בתחום זה של סגל המחקר.

7.13 הגנה על סודיות ופרטיות המידע הנאסף - על הנהלת המרכז הרפואי קפלן ועל ועדת הלסינקי חלה האחריות והחובה להגן על פרטיות משתתפי המחקר ועל המידע הרפואי והאחר הקשור בהשתתפותם במחקר. כל מידע שנוגע 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 כללי חוק הגנת הפרטיות התשמ"א 1981 ודרישת סעיף 19 לחוק זכויות החולה, התשנ"ו-1996. העברת נתונים אל מחוץ לבית החולים תעשה בכפוף לכל הכללים והנהלים של מרכז שירותי בריאות כללית.

7.14 בקרה ומעקב - הנהלת המוסד הרפואי תקבע, על פי תקנות בריאות העם (ניסויים רפואיים בבני אדם) התשמ"א 1980, רופאים שישמשו/כניג'י/ ההנהלה בוועדת הלסינקי של המוסד הרפואי. בנוסף, הנהלת המוסד הרפואי תקבע גם את נציג הנהלת המוסד שישמש כיו"ר גוף הבקרה המוסדי, שהקמתו מחויבת על פי הנדרש בחוזר המנהל הכללי משרד הבריאות 7/2005 – "פיקוח ובקרה במוסדות הרפואיים בישראל על הניסויים הקליניים". נושאי הבדיקה ותוצאותיה ידווחו באופן שוטף לוועדת הלסינקי ולהנהלת המוסד הרפואי, ותקופתית לאגף הרוקחות המחלקה לניסויים קליניים במשרד הבריאות.

בקרות לניסויים קליניים שנערכים במוסד הרפואי, נערכות גם ע"י השירות המרכזי לבקרת ניסויים קליניים המקיים בקרה מדגמית ופיקוח על הניסויים הקליניים בבתי החולים של "שירותי בריאות כללית" וכן ע"י המחלקה לניסויים קליניים במשרד הבריאות.



## פרק ה': ועדת הלסינקי מוסדית – מינוי, מבנה וסמכויות

### 8. מטרה:

מטרת הנוהל בפרק זה היא לקבוע את הכללים לדרכי המינוי של חברי הוועדה, הרכב הוועדה, מניינה החוקי וסמכויותיה.

### 9. השיטה:

#### 9.1 מינוי הוועדה המוסדית:

- 9.1.1 ועדת הלסינקי מוסדית תמונה ע"י מנהל המוסד הרפואי, והיא טעונה אישור המנהל הכללי של משרד הבריאות.
- 9.1.2 המינוי לחבר ועדה יינתן בכתב, ומשך שירותו של חבר ועדה הינו בהתאם למצוין בכתב המינוי.
- 9.1.3 משנגמרה תקופת המינוי הראשונה של חבר ועדה היא ניתנת להארכה לתקופות כהונה נוספות ע"י מנהל המוסד הרפואי.
- 9.1.4 מנהל המוסד הרפואי ימנה את יושב ראש הוועדה וממלא מקום ליו"ר, מבין חברי הוועדה.
- 9.1.5 מנהל המוסד הרפואי ימנה את נציג ההנהלה החבר בוועדה, ואת ממלא מקומו של נציג ההנהלה בוועדה.
- 9.1.6 נציג ההנהלה החבר בוועדה לא יכהן כ"מנהל" לאישור הניסויים הרפואיים, במוסד הרפואי (חוזר המנהל הכללי משרד הבריאות 22/06 - "המנהל" המאשר ניסוי רפואי בבית החולים).
- 9.1.7 חבר ועדה שמבקש להתפטר ממנה, יודיע על כך מראש ליו"ר הוועדה.
- 9.1.8 כל חבר ועדה יחתום על נוסח הסכם שמירת סודיות והעדר ניגוד עניינים. העתקי אסמכתאות להכשרתו וניסיונו של חבר ועדה, כמו גם חתימתו על הסכם שמירת סודיות והעדר ניגוד עניינים ישמרו בתיקו האישי במוסד הרפואי.

#### 9.2 הרכב הוועדה המוסדית:

- 9.2.1 הרכבה של ועדת הלסינקי המוסדית הותווה בתוספת השנייה לתקנות בריאות העם (ניסויים רפואיים בבני אדם, התשמ"א 1980, סעיף 4.4.1 בנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם, 2020) ונקבע שהוועדה תמנה לפחות 7 חברים.
- 9.2.2 הרכב הוועדה יכלול:
  - נציג ציבור: משפטן או איש דת
  - לפחות 3 רופאים בכירים מהמוסד - מנהלי מחלקות/ יחידות או בעלי תואר פרופסור- חבר באוניברסיטה מוכרת, ולפחות אחד מהם מומחה לרפואה פנימית. אחד מהם ימונה ליו"ר הוועדה.

- רופא אחד - נציג ההנהלה.
- נציג בית המרקחת בבית החולים (במחקרי תכשיר או תרפיות מתקדמות).
- מומחה לאוכלוסייה פגיעה (מיוחדת) – הבקיא בתחומים הקליניים, האתיים והפסיכוסוציאליים של אוכלוסייה זו (לחילופין רשאית הוועדה להתייעץ עם מומחה במחקר קליני באוכלוסייה גריאטרית אד- הוק (TICH(E) [על בסיס הנוהל הבינלאומי במחקר קליני בקטינים]. (E)11ICH)
- נציג מומחה, בעל תואר PhD בנושאי המחקר ממקצועות הבריאות: גנטיקה קלינית, ריפוי בעיסוק, פיזיותרפיה, קלינאות תקשורת, תזונה וכדומה. על בסיס חוזר המנהל הכללי משרד הבריאות - 15/06 "תת ועדת הליסינקי לאישור מחקר שאינו ניסוי רפואי בבני אדם" או מומחה בהיבטים אתיים או בבטיחות המוצר או המחקר (הנדסה רפואית, ביוסטטיסטיקה, עבודה סוציאלית וכו'). על בסיס סעיף 4.1.1 נהל משרד הבריאות, מאי 2020. (מומחה בביוסטטיסטיקה - הנדרש לוודא קיומו של מנגנון התממה ולאישור מחקרים (ביג דאטה) בשימושים משניים במידע בריאות. על בסיס חוזר המנהל הכללי, משרד הבריאות, - 01/2018 "שימושים משניים במידע בריאות".)

9.2.3 מנהל המוסד הרפואי / יו"ר הוועדה רשאי להוסיף חברים לוועדה על פי שיקול דעתו.

9.2.4 מנהל המוסד הרפואי / יו"ר הוועדה יודאו שכל חבר ועדה עבר הכשרה ייעודית בנושא הליכים קליניים נאותים של ניסויים בבני אדם.

9.2.5 על פי החלטת מנהל המוסד הרפואי רשאי יו"ר הוועדה למנות תת ועדה מבין חברי ועדת הליסינקי, שבסמכותה לדון בפניות בנושאי מחקר בנתונים קיימים ושאלונים (חוזר המנהל הכללי משרד הבריאות 15/06 - "תת ועדת הליסינקי לאישור מחקר שאינו ניסוי רפואי בבני אדם")

9.2.6 מבנה תת הוועדה, מינוי חבריה וסמכויותיה כמפורט בסעיף 9.5 לנוהל זה.

9.2.7 לוועדת הליסינקי המוסדית תמונה רכזת ועדה קבועה, האחראית לטיפול בהיבטים האדמיניסטרטיביים של פעילותה: ריכוז הפניות אליה, הכנת החומר לדיונה, סיכום דיוני הוועדה, הפצת החלטותיה וניהול הקשר ומערכת יחסי הגומלין מול החוקרים והגופים השונים הנזקקים לשירותיה, כולל הנהלת המוסד הרפואי, הגוף המבקר לניסויים קליניים ומשרד הבריאות. רכזת הוועדה רשאית לאשר שינויים אדמיניסטרטיביים ואחרים כפי שהוגדרו ע"י יו"ר הוועדה ומפורטים בנספח 1.

9.3 מניין חוקי לשיבות הוועדה:

9.3.1 לפחות 5 מחברי הוועדה, ובהם יו"ר הוועדה (או ממלא מקומו), נציג ציבור, רופא פנימי ונציג ההנהלה (או ממלא מקומו) יהוו מנין חוקי (קוורום) לשיבותיה. בדיונים על מחקרים בתכשיר, יהיה נוכח נציג בית המרקחת.

9.4 תפקיד וסמכויות הוועדה:

9.4.1 ועדת הליסינקי מוסדית פועלת בהתאם לתקנות בריאות העם התשמ"א, 1980, על תוספותיה ותיקוניהן 1999, ועל-בסיס הנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם, 2016 ו- 2020 ומיישמת את עקרונות הצהרת הליסינקי, הוראות הנוהל ההרמוני הבינלאומי, ואת דרישות החקיקה ונהלי משרד הבריאות בנושא (GCP) העדכניים להליכים קליניים נאותים, המתפרסמים מעת לעת.

9.4.2 הוועדה דנה בהצעות מחקר לניסויים קליניים בבני אדם כולל בקשות למחקרים גנטיים, מחקרים בנתונים קיימים ובשאלונים, המתייחסות לשאלונים, איסוף נתונים לצרכי מחקר, הצעות מחקר בתחום החברתי (פסיכולוגיה, רפואה חברתית וכד') ומאשרת אותן.

9.4.3 דרכי עבודתה, דיוניה והחלטותיה של ועדת הליסינקי המוסדית חייבים להיות מגובים בנהלי עבודה קבועים (SOPs) בכתב, להלן נהל זה.

9.4.4 עבודת הוועדה הינה חסויה וחבריה חתומים על הסכם שמירת סודיות ועל הסכם העדר ניגוד עניינים. אדם שאושר לו להיות נוכח בדיון הוועדה כמשקיף, יחתום על טופס שמירת סודיות.

9.4.5 אישור ועדת הליסינקי המקומית/מרכזית של הכללית יהווה תנאי מוקדם הנדרש לאישור הסופי של מנהל המוסד הרפואי. כמו כן, במידת הצורך, על פי אופיו של המחקר (לגבי מחקר שסווג כ"שאינו מיוחד", מחקר גנטי ו/או רב מרכזי) יועבר חומר הבקשה לדיון בוועדה המרכזית / העליונה במשרד הבריאות או לוועדה הארצית לניסויים קליניים רב מרכזיים [נהל 168] על פי העניין בממשק המאובטח שבין מערכת "מטרות" במוסד הרפואי למערכת המצויה בשימוש במשרד הבריאות.

9.4.6 ועדת הליסינקי המוסדית תיבחן בדיון את המידע שהוגש לוועדה לשם אישור הניסוי הרפואי על פי ההנחיות המפורטות בפרק 1 ופרק 3 בנהל משרד הבריאות לניסויים רפואיים בבני אדם (מאי 2020). בחינת החומר שהוגש תתמקד במידע הבא:

1. המחקר יתבצע בהתאם לעקרונות האתיים, כפי שנקבעו בהצהרת הליסינקי.
2. על הוועדה לבצע הערכת סיכונים צפויים ולבחון את הסיכון ואת אי הנוחות, הכרוכים בהשתתפות בניסוי; מול היתרונות למשתתף בניסוי ולחברה (society). המחקר יכול להתבצע רק כאשר היתרונות מצדיקים את הסיכון ואת אי הנוחות הכרוכים בו.
3. הסיכונים הצפויים למשתתף בניסוי יהיו קטנים ככל שניתן, הודות לשימוש בשיטות מחקר נכונות ובהליכים שכבר בוצעו קודם לכן בבני אדם או בבעלי חיים.
4. הזכויות, הבטיחות והרווחה של המשתתף במחקר הם השיקולים החשובים ביותר ויעלו על כל שיקול מדעי או חברתי.
5. המידע הרפואי והמדעי שנצבר עד כה (קליני ולא קליני) על מוצר המחקר או על ההליך המחקרי, מספק ותומך בביצוע הניסוי.
6. הניסוי מבוסס מדעית ומתואר בבירור בפרוטוקול המפרט את כל ההליכים שיבוצעו במחקר.
7. טיפול רפואי והחלטות רפואיות בנוגע למשתתפים בניסוי יהיו באחריות חוקר בניסוי שהוא רופא מורשה או רופא שיניים מורשה על פי העניין (פקודת הרופאים, התשל"ז - 1976)
8. כל אדם המעורב בניסוי, יהיה בעל הכשרה מתאימה לביצוע תפקידו, בעל מיומנות וניסיון, לביצוע משימותיו במחקר.
9. המחקר יתנהל בהיענות לפרוטוקול הניסוי ולאחר שקיבל את אישור מנהל המוסד הרפואי.
10. הסכמה מדעת צריכה להתקבל באופן הוגן, מכל משתתף טרם הכללתו בניסוי.
11. האישור לשתף "אוכלוסיות מיוחדות" בניסויים יינתן כאשר הניסוי נחוץ לקידום הבריאות של אותה אוכלוסייה ואינו יכול להיערך באוכלוסייה אחרת במקומה.

12. המידע והנתונים מהניסוי יתועדו, יטופלו ויאורכו באופן המאפשר דיווח, עיבוד ואימות מדויק לכל אורך שלבי המחקר ולאחריו. המידע יכול להישמר בעותק נייר או כמידע אלקטרוני העומד בדרישות האיכות והחקיקה המקומית.
13. יש לשמור על חסיון המידע הנאסף על המשתתפים במחקר.
14. ייצור, אחזקה ואחסון של מוצר המחקר יתבצע בהתאם להנחיות הנהלים בתחום ה-GMP ודרישות נוהל EX012/01. השימוש בו יעשה בהיענות לפרוטוקול.
15. יש ליישם מערכת לאבטחת איכות בכל היבט של הניסוי.
- 9.4.7 ועדת הלסינקי לא תאשר עריכת ניסוי רפואי בבני אדם, אלא אם שוכנעה כי מתקיימים כל התנאים שלהלן ותנאים נוספים לפי שיקול דעתה (פרק 1 לנוהל משרד הבריאות לניסויים רפואיים בבני אדם – מאי 2020)
- א. אישור סיווג המחקר – יו"ר הוועדה תיבחן ותאשר את סיווג המחקר כ"מחקר מיוחד" או "מחקר שאינו מיוחד" על בסיס טופס 5 [שאלון ליזם – כלי עזר לסיווג המחקר] ו/או מכתב סיווג המחקר של היזם כבסיס לקיום הדיון.
- ב. פרוטוקול המחקר – הוועדה תבחן האם פרוטוקול המחקר מכיל את הנושאים הנדרשים בהתאם להנחיות למבנה הפרוטוקול והמידע הנדרש שבפרק 6 בנוהל ה-GCP, סעיף 3.2 בנוהל משה"ב 2016, וסעיף 4.2 בפרק 3 בנוהל משה"ב 2020.
- ג. הוועדה תוודא כי הפרוטוקול כולל קריטריונים ברורים לבחירת המשתתפים בניסוי.
- ד. הוועדה תוודא כי תכנית הניסוי כוללת הוראות בדבר דרכי השמירה על פרטיות המשתתפים וסודיות המידע שנאסף.
- ה. הסכמה מדעת – הוועדה תבחן כי טופס כתב ההסכמה מדעת הנמסר למשתתפים במחקר (גם כאשר מתורגם מטופס מקור מחו"ל) הינו בתבנית הטופס הסטטוטורי במדינת ישראל טופס 2 (כתב ההסכמה מדעת לבגירים), טופס 3.1 (כתב ההסכמה מדעת במקרה של ניסוי בקטינים) או טופס 3.2 (כאשר קיים למשתתף אפטרופוס) וכולל את תמצית כל המידע הנדרש, ועונה לדרישות הפורמט כמפורט בפרק 2 נוהל משרד הבריאות לניסויים רפואיים בבני אדם - מאי 2020.
- ו. הוועדה תבחן האם המידע הכלול בטופס ההסכמה מכסה את כל ההליכים המתוארים בפרוטוקול המחקר והאם אין סתירות בין תוכנו לבין תוכן פרוטוקול המחקר.
- ז. הוועדה תוודא כי נוסח הטופס אינו כולל סעיפים הפוגעים בזכויות המשתתף בניסוי.
- ח. הוועדה תבחן האם המידע הכלול בטופס ההסכמה מתייחס לחלופות הטיפוליות הזמינות למשתתפים במהלך הניסוי ולאחר סיום הניסוי.
- ט. בכל מקרה של תשלום למשתתפים / החזר הוצאות, הוועדה תוודא שהנושא מופיע בטופס ההסכמה מדעת ושהסכום המופיע בטופס ומנגנון התשלום זהים לאלו שאישרה הוועדה.
- י. הוועדה תוודא כי פסקאות רלוונטיות מולאו כנדרש, או לחילופין נמחקו במחקר בו הן אינן רלוונטיות.
- יא. הוועדה לא תאשר טופס הסכמה מדעת שכולל יותר מ-15 עמודים, אלא באישור מיוחד של יו"ר הוועדה או ממלא מקומו.
- יב. הוועדה תבחן על פי אופי אוכלוסיית המחקר/ סוג המחקר האם גורמים נוספים נדרשים להיות צד להליך ההסכמה, והאם הטופס כולל את הנוסח המתאים בחלק הטופס שבו הם

חותמים) (כגון בעת אישור להחתמת הורה בודד, עד בלתי תלוי, רופא נוסף בלתי תלוי, רופא מומחה בתחום הגריאטרי / פסיכיאטרי וכו').

יג. אם בוצעו בטופס ההסכמה מדעת שינויים - הוועדה תבחן שהשינויים שבוצעו עומדים בהנחיות שבסעיף 4.7 בפרק 2 נוהל משרד הבריאות לניסויים רפואיים בבני אדם - מאי 2020.

יד. חוברת לחוקר – הוועדה תוודא כי למחקר הוגשה חוברת לחוקר העונה להנחיות למבנה חוברת לחוקר והמידע הנדרש שבפרק 7 בנוהל ה-GCP ובפרק 3 בנוהל משרד הבריאות לניסויים רפואיים בבני אדם מאי 2020.

טו. תיק איכות – נציגת שירותי רוקחות של הוועדה תוודא כי למחקר במוצר המוגדר כתרפיות מתקדמות או במוצר ביולוגי סטרילי הנדרש לאישור משרד הבריאות הוגש תיק איכות במבנה הנדרש כ- IMPD.

9.4.8 ועדת הלסינקי מוסדית רשאית לאשר פטור מהצורך בכתב הסכמה / הליך הסכמה או לאפשר שימוש בגרסאות מקוצרות לכתב ההסכמה

9.4.9 ועדת הלסינקי המוסדית תבחן בדיון ותאשר או תדחה כל אחת מהבקשות המיוחדות לחריגה מנוהל משרד הבריאות שמופיעות בטופס 1 שהגיש החוקר.

9.4.10 במקרה של בקשה לאפשר את אחסון מוצר המחקר במחלקה שבה מתבצע הניסוי הרפואי, תאשר הוועדה את הבקשה רק על בסיס ביקור פיזי של הרוקח האחראי במוסד הרפואי במחלקה שבה מתבצע המחקר, ועל סמך אישורו בכתב כי במחלקה שבה מבוקש לאחסן את מוצר המחקר מתקיימים התנאים שמאפשרים את אחסון מוצר המחקר על פי הדרישות. הפיקוח על ניהולו התקין של מוצר המחקר במהלך המחקר יהיה באחריות בית המרקחת.

9.4.11 ועדת הלסינקי המוסדית תיבחן בדיון ותאשר או תידחה את גובה התשלום ואת מנגנון התשלום שביקש היזם כפי שתוארו כאמור בכתב ההסכמה מדעת.

9.4.12 הוועדה תוודא כי המשתתף לא נדרש לשלם בעבור השתתפותו בניסוי, וכי יזם הניסוי יספק את מוצר המחקר למשתתפים למשך כל תקופת הניסוי ללא תשלום ובהמשך, על פי הצורך, לתקופה נוספת של עד 3 שנים מסיום השתתפותו במחקר.

9.4.13 הוועדה תוודא כי היזם, החוקר הראשי, והמוסד הרפואי מסוגלים ומתחייבים להקצות את המשאבים הנדרשים לביצוע נאות של הניסוי הרפואי, לרבות כוח אדם מיומן וציוד נדרש.

9.4.14 הוועדה תוודא כי אין באופי ההתקשרות המסחרית עם החוקר הראשי ועם המוסד הרפואי כדי לפגוע בביצוע הולם של הניסוי הרפואי.

9.4.15 בדיון תינתן אפשרות לחברי הוועדה המסתייגים להעלות את טיעוניהם.

9.4.16 חבר ועדה המצוי בניגוד עניינים לנושא הנדון רשאי לענות לשאלות חברי הוועדה אודות הנושא הנדון, אולם לא ישתתף בדיון אודות הנושא הנדון ובהצבעה אודותיו. עובדת אי השתתפותו בדיון ובהצבעה ירשמו בפרוטוקול הישיבה.

#### 9.5 תת הוועדה לעניין מחקר שאינו ניסוי רפואי:

- יו"ר ועדת הלסינקי המוסדית רשאי למנות "תת ועדה" בת 3 חברים לפחות, מבין חברי ועדת הלסינקי המוסדית.
- הרכב תת הוועדה יכלול:
  - נציג ההנהלה שהוא רופא
  - נציג ציבור
  - נציג מומחה שהוא איש מקצוע בכיר בעל תואר PhD באחד המקצועות שלהלן: סיעוד, רוקחות, עבודה סוציאלית, פסיכולוגיה, פיזיותרפיה, ריפוי בעיסוק, הפרעות בתקשורת, מדעי הטבע.
  - מומחה בהיבטים אתיים או בבטיחות המוצר או המחקר (הנדסה רפואית, ביוסטטיסטיקה, עבודה סוציאלית וכו' ו/או נציגים הנדרשים לאישור שימוש משניים במידע בריאות [על בסיס נוהל משרד הבריאות מאי 2020].
- יו"ר ועדת הלסינקי המוסדית ימנה יו"ר ל"תת הוועדה" מבין חבריה.

#### 9.5.1 תפקיד וסמכויות "תת הוועדה":

חברי "תת הוועדה" רשאים לאשר ביצוע מחקר שאינו ניסוי רפואי בבני אדם (חוזר המנהל הכללי משרד הבריאות - 15/06 "תת ועדת הלסינקי לאישור מחקר שאינו ניסוי רפואי בבני אדם"). היינו, מחקר בנתונים קיימים ושאלונים: מחקר רטרוספקטיבי - בנתונים קיימים, בו נאסף מידע מרשומות רפואיות של מטופלים, ללא עירוב המטופלים. מחקר פרוספקטיבי - בו נאסף מידע מבני אדם תוך אינטראקציה עמם. המידע מתייחס באופן ישיר למצבו הבריאותי, הגופני או הנפשי של המשתתף/המטופל או לטיפול הרפואי בו. ובלבד שהמחקר אינו כרוך "בביצוע הליך, פעולה או בדיקה גופניים, או בעשיית שימוש בתרופה, בקרינה או בחומר כימי, ביולוגי, רדיולוגי או פרמקולוגי על המשתתף", אם שוכנעו כי מתקיימים בו כל התנאים שלהלן: (סעיף 5 בחוזר המנהל הכללי משרד הבריאות 15/06 - "תת ועדת הלסינקי לאישור מחקר שאינו ניסוי רפואי בבני אדם"). מטרת המחקר היא לימוד, שיפור וקידום הידע המדעי ותהליכים בתחום המקצועי בו הוא נערך;

א. המידע המדעי הקיים בתחום המחקר מצדיק עריכת המחקר המבוקש;

- ב. המחקר מתוכנן בצורה מדעית, המאפשרת מענה לשאלה הנבדקת ומתואר בצורה ברורה, מפורטת ומדויקת בתוכנית המחקר.
- ג. היתרונות הצפויים למשתתף או לחברה מצדיקים את אי הנוחות העלולה להיגרם למשתתף;
- ד. האינטראקציה עם המשתתף נעשית תוך מטרד מזערי ככל שניתן למשתתף. איסוף המידע אודותיו נעשה באופן שפוגע במידה הקטנה ביותר האפשרית בפרטיותו.
- ה. החוקר הראשי הינו בעל תואר שני לפחות, אם אינו MD או DMD ובעל הידע המקצועי והניסיון, שמכשירים אותו לבצע מחקר כמפורט בבקשה.
- ו. המשתתפים במחקר יבחרו ללא אפליה, ובהתאמה לכללי ההכללה ואי-ההכללה שנקבעו בתוכנית המחקר.
- ז. במחקר פרוספקטיבי, טופס ההסכמה מדעת כולל את כל הפרטים הנדרשים.
- ח. ניתן פירוט של דרכי השמירה על פרטיות במחקר.
- ט. אין בהליך המחקר ובביצועו משום פגיעה במשתתף או בזכויותיו לפי כל דין.
- י. היה ומשתתפים במחקר עלולים להיות חשופים ללחץ או השפעה בלתי הוגנים להשתתף במחקר – ננקטו אמצעים מתאימים כדי למנוע לחץ או למזער השפעה כאמור. אישרה "תת הוועדה" בקשה למחקר, שבו מבוקש לאסוף מידע מתוך רשומות רפואיות, סיעודיות וסוציאליות בלבד, ללא מעורבות של מטופלים, ותוך הקפדה על אנונימיות מלאה של המידע, רשאית תת הוועדה לפטור את החוקר מהחובה לקבלת הסכמה מדעת מהמטופלים, ובלבד שהחוקר הראשי הוא מבית החולים.
- בנוסף על האמור, פעילות והחלטות "תת הוועדה" כפופות לסעיפים 9.4.1-9.4.6 בנהל זה, מעצם היותה חלק מוועדת הליסינקי המוסדית.
- 9.6 סמכות ההחלטה של יו"ר ועדת הליסינקי מוסדית:
- 9.6.1 יו"ר ועדת הליסינקי מוסדית רשאי, בתוקף תפקידו, להחליט במגוון נושאים הקשורים לפעילות הוועדה (החלטת יו"ר), כולל בקשות לאישור שינויים במחקר קליני שאושר קודם לכן, דיווחים שונים מהמחקר וכן בנושאים דחופים. במסגרת זו, אם כי לא מוגבל לרשימה זו, יכללו הנושאים הבאים:
1. מינוי סוקר (אחד לפחות), לבקשות שהוגשו לוועדה
  2. שיבוץ בקשה לדיון על אף שהוגשה בזמן הקצר משבועיים לפני ישיבת הוועדה
  3. אישור הגדרת סטטוס המחקר כ"מחקר מיוחד" או "מחקר שאינו מיוחד"
  4. הגדרת המחקר כ"מחקר שאינו ניסוי רפואי" והחלטה על העברת הפנייה לדיון ב"תת הוועדה"
  5. מתן פטור מאישור ועדת הליסינקי לעבודות שאינן מחקר רפואי.
  6. אישור תיקונים לפרוטוקול מחקר, על פי דרישת הוועדה מדיון קודם.
  7. אישור תיקונים לכתב הסכמה מדעת, על פי דרישת הוועדה מדיון קודם.
  8. אישור תיקונים לפרוטוקול מחקר, על פי דרישת הוועדה המרכזית / העליונה במשרד הבריאות, במחקרים שנקבעו כ"מחקר שאינו מיוחד"

9. אישור תיקונים לכתב הסכמה מדעת, על פי דרישת הוועדה המרכזית / העליונה במשרד הבריאות, במחקרים שנקבעו כ"מחקר שאינו מיוחד"
10. אישור שינויים שהוגשו במסמך תיקונים והשלמות לפרוטוקול (אמנדמנט).
11. שינוי חוקר ראשי ו/או שינוי חוקרי משנה, שמעורבים במחקר.
12. דיווחי בטיחות, חריגות מפרוטוקול, אירועים חריגים רציניים (SAE's)
13. יו"ר הוועדה רשאי להחליט כי תיקונים/ שינויים אדמיניסטרטיביים, כגון שינוי בא כח היזם, שינויי כתובת, פרטי קשר וכו' יעודכנו במערכת, והם אינם נדרשים לאישור הוועדה.
14. החלטה על העברת חומר הבקשה לחו"ד יועץ חיצוני .
15. אישור להעברת מוצר המחקר ישירות למחלקה שבה מתנהל הניסוי, ולא דרך בית המרקחת המוסד הרפואי (מותנה באישור רוקח אחראי להסכמתו לאחסון שלא בבית המרקחת המוסדי).
16. אישור לביצוע הליך הסכמה מדעת בנוכחות הורה אחד.
17. טיפול בהודעה על מקרה פטירה במהלך מחקר רפואי / בקשה להקמת ועדת בדיקה ע"י מנהל המוסד הרפואי
18. נושאים דחופים כגון: מתן טיפול בנוהל 29ג', טיפול חמלה / טיפול דחוף .
19. הארכת תוקף מחקר או סיום מחקר.
20. החלטה על קבלת בקשה להארכת תוקף מחקר, גם אם הוגשה בזמן הקצר מהנדרש בנוהל משרד הבריאות, ובלבד שמדובר בזמן סביר.
21. פטור מהצורך בהסכמה מדעת במקרה של ניסוי רפואי במצב חירום רפואי, או בהתקיים מצב של דחיפות רפואית לטיפול שמאפשר הליך הסכמה קצר בעל-פה.
22. הוספת נושאים דחופים לסדר היום של דיון ועדה קרוב.
23. אישור דוחות בקרה במחקרים המתבצעים המוסד הרפואי, המועברים לידיעת המחלקה לניסויים קליניים במשרד הבריאות.
24. האצלת סמכויות לאישור מסמכים לרכזות הוועדה, כפי שמפורטים בנספח 1.
- 9.6.1 יו"ר הוועדה רשאי להחליט כי נושא שהועבר להחלטתו יעלה לדיון בישיבת הוועדה הקרובה.
- 9.7 פרסום:
- רשימת כל חברי ועדת הלסינקי המוסדית תפורסם בפומבי באתר האינטרנט של המוסד הרפואי.
  - מועדי ישיבות הוועדה יקבעו מראש ויפורסמו לידיעת החוקרים והנדרשים לשירותיה באתר האינטרנט של המוסד הרפואי.
- 9.8 הדרכת חברי ועדת הלסינקי:
- כל חבר חדש בוועדת הלסינקי עובר הדרכה ע"י יו"ר הוועדה.
  - כל חבר ועדה מקבל "דף לסוקר", לכל מחקר שעליו לסקור, שעליו הוא רושם את הערותיו והמלצותיו.



## פרק ו': ועדת הלסינקי מוסדית – הליכי קליטת הבקשה, סדרי דיון והחלטה

### 10. מטרה:

מטרת הנוהל בפרק זה היא לקבוע את הליך קליטת פנייה חדשה ו/או דיווחים שנשלחים מהמחקר לוועדת הלסינקי המוסדית. כמו כן יפורטו סדרי הדיון וקבלת ההחלטות בוועדה.

### 11. השיטה:

#### 11.1 קליטת בקשה / פנייה לוועדה - כללי:

א. הגשת בקשה חדשה לאישור מחקר בבני אדם לוועדת הלסינקי המוסדית תעשה על פי הנהלים שפורסמו ע"י משרד הבריאות (הנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם, תקנות בריאות העם (ניסויים רפואיים בבני אדם), התשמ"א, 1980 על תוספותיהן ותיקוניהן התשנ"ט 1999 ועל פי הנוהל של שירותי בריאות כללית SOP HC-009-RIN Ver:009 15.05.22.

ב. הגשת בקשה לוועדת הלסינקי המוסדית לאישור מחקר חדש תעשה ע"י החוקר הראשי, שהוא רופא מורשה או בעל תואר שני במקצועות הבריאות במקרה של מחקר מסוג נתונים קיימים ושאלונים. לכל מחקר יקבע חוקר ראשי אחד בלבד.

ג. לא תתקבלנה פניות מחברות מסחריות שלא דרך החוקר הראשי האחראי למחקר.

ד. המועד האחרון להגשת בקשות לאישור הוועדה הינו עד שבועיים לפני יום ההתכנסות המתוכנן של הוועדה.

ה. רכזת הוועדה תבדוק, על פי הנדרש בתקנות ובנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם, את תכולת חבילת ההגשה שהגיש החוקר הראשי למחקר חדש, ותוודא כי הבקשה שהוגשה מלאה ועונה לכל הדרישות, על פי אופי מוצר המחקר (תכשיר, אמ"ר, תרפיות מתקדמות, ניסוי גנטי, ללא מוצר, ומחקר בנתונים קיימים ובשאלונים), ועל פי אופי המחקר (לדוגמא מחקר המתבצע באוכלוסיה מיוחדת, אוכלוסיה שאינה דוברת עברית וכד').

ו. נמצא שהבקשה מלאה ועונה על כל הדרישות, תחתום רכזת הוועדה בתחתית טופס 9 [רשימת מסמכי הבקשה שהגיש החוקר הראשי] ותקלוט את הבקשה.

ז. בקשות ופניות מכל סוג שהוא, שלא יוגשו במלואן בהתאם לנהלים וההנחיות שבנוהל משרד הבריאות לניסויים רפואיים בבני אדם – מאי 2020 ובנוהל המוסדי לא יתקבלו, לא ידונו ויוחזרו למגיש.

ח. ועדת הלסינקי המוסדית תבחן כל בקשה המוגשת לה תוך פרק זמן סביר (עד 3 חודשים) ממועד הגשתה.

ט. בכל הגשה של מחקר חדש, יש לוודא כי ברשות הוועדה מצויים קורות חיים ואישורי השתתפות בקורס GCP של החוקר הראשי ושל חוקרי המשנה. בוועדת הלסינקי מתנהל תיק קורות חיים ו-GCP (אין צורך לצרף אותם לכל הגשה). קורות החיים יוגשו חתומים [חתימה + חותמת] ומתוארכים, ויכללו אזכור השתתפות בקורס GCP. יש לעדכן את קורות החיים אחת ל-3 שנים. רצוי להגיש קורות חיים מקוצרים. קורסי GCP קבילים:

- אוניברסיטאות מוכרות בארץ
- בתי חולים בארץ
- הר"י
- חברות פרטיות מוכרות - ביופורום, פארמה ג'ובס, GCP, BRD

קורסי GCP שאינם ברשימה יאושרו בהתאם לסילבוס הקורס.  
- על הקורסים לכלול מידע על הנהלים שנהוגים בישראל.

## 12. קליטת בקשה חדשה:

12.1 עקרונות מנחים להכנת חבילת הגשה לאישור ניסוי רפואי בבני אדם:  
מבחינים בין ניסויים רפואיים שהם:

- ניסוי בתכשיר – ניסוי שעושה שימוש במוצר מחקר המסווג כ"תכשיר", בין שמדובר במחקר העושה שימוש בתכשיר חדש או מחקר העושה שימוש בתכשיר רשום, באופן שונה מהרישום הקיים (כולל מוצר קוסמטי, תוסף תזונה ומזון שניתנה להם התוויה טיפולית).
- ניסוי באמ"ר – ניסוי שעושה שימוש במוצר מחקר המסווג כ"מכשיר רפואי", העושה שימוש במוצר מחקר המסווג כ"אמ"ר", בין שמדובר במחקר העושה שימוש באמ"ר חדש או מחקר שעושה שימוש באמ"ר רשום בשונה מהרישום.
- ניסוי במוצר תרפיות מתקדמות – ניסוי העושה שימוש במוצר מחקר המסווג כטיפול תאי, או טיפול גני.
- ניסוי גנטי – הינו ניסוי שבו נבדקים שינויים במבנה המערך הגנטי של האדם. תחת הגדרה זו יש להבחין בין ניסוי גנטי - ניסוי בו נבדק גן ספציפי אחד או יותר. מחקר כלל גנומי – מחקר שבו נבדקות קבוצות גנים או הגנום כולו, לרבות שימוש בטכנולוגיות מתקדמות כגון GWS, EXOME וכו' וגם מחקר פרמקוגנטי / פרמקוגנומי – שהוא מחקר גנטי או כלל גנומי, שמערב שימוש בתכשיר, ושמטרתו היא להבין, באמצעות הגנטיקה/ שינויים גנטיים, את ההשפעה הפרמקולוגית (בטיחות ויעילות) של תכשיר.
- ניסוי ללא מוצר מחקר – הינו ניסוי שבו אין טיפול או אין עניין בטיפול שניתן למשתתף. במסגרת הניסוי נאספים נזלי גוף ו/או רקמות (כולל ביופסיות) מהמשתתפים לצרכי מחקר, או שנעשה שימוש במאגרי דגימות ביולוגיות.

- ניסוי בנתונים קיימים ושאלונים - ניסוי שעושה שימוש בנתונים קיימים (חומר מתיקי החולים, מבסיסי נתונים קיימים ו/או שימוש בשאלונים).

12.2 לכל סוג ניסוי מאלו שמפורטים מעלה, הוגדרה "חבילת הגשה" (package Submission), שכוללת את כל המסמכים שנדרשים להגשה לוועדת הליסינקי לשם אישור המחקר. תוכן מסמכי חבילת ההגשה לבקשה לאישור ניסוי רפואי משתנה על פי אופי המחקר וסוג מוצר המחקר כמתואר להלן:

- חבילת הגשה א' - חבילת מסמכים להגשת בקשה לניסוי רפואי בתכשיר
- חבילת הגשה ב' - חבילת מסמכים להגשת בקשה לניסוי רפואי באמ"ר
- חבילת הגשה ג' - חבילת מסמכים להגשת בקשה לניסוי רפואי בתרפיות מתקדמות
- חבילת הגשה ד' - חבילת מסמכים להגשת בקשה לניסוי גנטי
- חבילת הגשה ה' - חבילת מסמכים להגשת בקשה לניסוי רפואי שאינו כרוך במוצר מחקר
- חבילת הגשה ו' - חבילת מסמכים להגשת בקשה לניסוי בנתונים קיימים ושאלונים במחקרים שעושים שימוש במוצר מחקר (תכשיר, אמ"ר, תרפיות מתקדמות), עשויה חבילת ההגשה לכלול גם תיק איכות, הכולל מידע מפורט אודות תהליך הייצור, איכות המוצר ואישור לעמידת היצרן בדרישות תנאי ייצור נאותים – GMP.

12.3 בין שיזם הניסוי הוא חברה מסחרית (יזם – Sponsor) או גוף קבלני לביצוע מחקרים קליניים (CRO) או החוקר הראשי (יזם - חוקר Investigator-Sponsor), חבילת ההגשה תוגש על פי הנחיות משרד הבריאות שפורסמו בנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם, בהתאם לתקנות בריאות העם (ניסויים רפואיים בבני אדם, התשמ"א, 1980, על תוספותיהן ותיקוניהן כפי שפורסמו בפרק 3 - בנוהל משרד הבריאות מאי 2020.

12.4 לצורך הדיון בוועדה יגיש החוקר הראשי לרכזת הוועדה עותקים\* מתיק המחקר, המתויקים בסדר הבא:

**טופס 9 – פרוט המסמכים הכלולים בהגשה.**

שם המסמך, גרסתו ותאריכו בטופס 9 יהיה תואם לפרטים כפי שהם כתובים ע"ג המסמך.

טופס 9 חתום ע"י החוקר הראשי מגיש הבקשה, וע"י יזם המחקר.

**טופס 1 -** טופס בקשה לאישור ניסוי רפואי בבני אדם (לסוגיו על פי אופי המוצר). שכולל את הצהרת החוקר הראשי ואת חתימות כל החוקרים ומנהל המחלקה שבה יתבצע המחקר.

**טופס 4 - התחייבות יזם הניסוי.**

הטופס יוגש חתום ע"י יזם הניסוי והחוקר הראשי. אם הטופס מוגש באנגלית, יש לצרף אישור תרגום מהנוסח שנקבע בנוהל משה"ב.  
עם אישור המחקר ע"י מנהל בית-החולים, יחתום גם המנהל על טופס 4.

**טופס 5 -** שאלון ליזם. המלצת היזם לסיוג הניסוי כ-"מיוחד" או כ-"לא מיוחד", חתום ע"י יזם הניסוי או ע"י בא כוחו. יש ליידע את הוועדה אם מרכז אחר העלה את המחקר לדיון במשרד הבריאות.

טופס 2 - כתב הסכמה מדעת לבגיר ו/או טופס 3 - (כתב הסכמה מדעת לאפטרופוס לסוגיו),  
על פי אופי המחקר.\*\*

טופס 11 - מכתב לרופא המטפל בקופ"ח. מכתב יימסר במחקרים שכרוכים באספקת  
אביזרים, תכשירים או שתלים לחולה.

פרוטוקול - התכנית המפורטת של הניסוי הרפואי שתוכנן, על פי הדרישות הכלליות לכתיבת  
פרוטוקול הניסוי, שמתוארות בפרק 6 שבנוהל הבינלאומי ההרמוני להליכים קליניים  
נאותים *ICH E6 GCP Guidelines* - , ועל-פי הדרישות הספציפיות לאופי המוצר  
שמתוארות בהנחיות בסעיף 4.2 שבנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם, 2020.

חוברת לחוקר - חוברת מידע אודות מוצר המחקר, שמסכמת את המידע הפרה קליני ואת  
המידע הקליני אודות מוצר המחקר, שתוכנן על פי הדרישות הכלליות לכתיבת חוברת  
לחוקר, המתוארות בפרק 7 שבנוהל הבינלאומי ההרמוני להליכים קליניים נאותים -  
*ICH E6 GCP Guidelines* , ועפ"י הדרישות הספציפיות לאופי המוצר המתוארות  
בהנחיות שבסעיף 4.3 שבנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם, 2020.

טופס 10 - נוסח מודעת גיוס משתתפים לניסוי - יוגש במידת הצורך.

שאלונים / יומני חולה וכל מסמך נוסף - העתק מכל מסמך, שיימסר למשתתף במהלך הניסוי,  
חייב באישור הוועדה

- יש להגיש עותק מלא של המסמך בעברית ודף ראשון בלבד של כל מסמך מתורגם (שעליו רשומים  
גרסה ותאריך) בצרוף אישור תרגום.
- מסמכים נלווים יתויקו בקלסר לפי אותו הסדר שבו הם כתובים בטופס 9.
- מסמכים גדולים יהיו ברי תיוק לקלסר סטנדרטי.

\* ארבעה עותקים בכל סוג מחקר, מלבד מחקרי תכשיר/תרפיות מתקדמות שבהם צריך עותק נוסף  
לבית המרקחת.

\*\* במקרה של מחקר לא התערבותי בקטינים או במקרה של טיפול שאינו סובל דיחוי, ניתן לבקש  
אישור מראש לביצוע הליך הסכמה בנוכחות הורה אחד בלבד. במקרה של מחקר התערבותי או  
טיפול שאינו דחוף יש צורך בהסכמה של שני ההורים. ניתן לבקש מראש מהוועדה אישור לתעד את  
הסכמת ההורה שאינו נוכח. במקרה כזה יש צורך בעדכון סעיף התיעוד בכתב הסכמה מדעת, ולצד  
חתימת ההורה יש להוסיף את הצהרת ההורה שהסכמתו מקובלת על ההורה שאינו נוכח במקום  
בנוסח שלהלן: "בהסכמתי, אתחייב לידע גם את אב/אם ילדנו על הסכמתי להשתתפות ילדנו בניסוי  
הרפואי. אם האב/אם אינו/אינה מסכים לצרף את הסכמתו להסכמתי, איידע על כך את החוקר ואבטל  
את הסכמתי להשתתפות ילדנו בניסוי הרפואי" (סעיף 4.2.5 בפרק 2 לנוהל משרד הבריאות לניסויים רפואיים  
בבני אדם, מאי 2020)

12.5 מבנה קוד הזיהוי לבקשה חדשה מורכב מ: אותיות סימול בית החולים KMC - מס'  
זיהוי לבקשה / שנת הגשה **XXXX-YY-KMC**  
קוד הזיהוי ניתן ע"י מערכת "מטרות" באופן אוטומטי, עם הזנת הנתונים למחקר.

- 12.6 קוד זיהוי זה ילווה את הבקשה למשך כל תקופת המחקר (מתחילתו ועד לסיומו). בכל פנייה או דיווח עתידי לוועדה על החוקר הראשי לציין קוד זה בפנייתו.
- 12.7 יו"ר הוועדה יקבע למחקר שהוגש לפחות סוקר (רפרנט) אחד מבין חברי הוועדה, אשר יקבל מרכזת הוועדה העתק מלא אחד מחבילת ההגשה. הסוקר יבחן את פרטי המחקר לעומקם, יסכם את ממצאיו המפורטים ואת מסקנותיו, מומלץ בכתב ויציגם ליו"ר הוועדה ו/או לכלל חברי הוועדה בישיבתה.
- 12.8 בשום מקרה לא יקבע סוקר (רפרנט) לבחינת פרטי בקשה למחקר שבו הסוקר נוטל חלק.
- 12.9 יו"ר הוועדה רשאי לקבוע אם הצגת המחקר בפני חברי הוועדה תיערך בנוכחות החוקר הראשי או בהעדרו.
- 12.10 רכזת הוועדה תשמור עותק מלא אחד מחבילות ההגשה לצרכיה המנהליים ותפיץ את העותקים האחרים של הבקשה בהתאם להנחיות יו"ר הוועדה.
- 12.11 על אף האמור בסעיף 12.5, חוקר ראשי שמבקש להשתתף בדיון הוועדה ולהציג את עמדתו (ולא הזמן לישיבה), יודיע על כך לרכזת הוועדה לפני הדיון המתוכנן ועל יו"ר הוועדה להתייחס לבקשתו.

### 13. הליך הגשה מקבילה:

בקשות לניסויים שהוגדרו על ידי יו"ר הוועדה כ"לא מיוחדים", הנדרשים לאישור משה"ב, יישלחו ע"י יזם המחקר לדיון במשה"ב.

לאחר תיאום עם רכזות הוועדות במשרד הבריאות יש להעביר את המסמכים למיילים הבאים: במקרה שמדובר במחקר בתכשיר או ללא מוצר ישלח החומר ליחידה לניסויים קליניים בתכשירים לכתובת: [clinicaltrials.pharm@moh.health.gov.il](mailto:clinicaltrials.pharm@moh.health.gov.il)

במקרה שמדובר במחקר באמ"ר או בתרפיות מתקדמות ישלח החומר ליחידה לניסויים קליניים באמ"ר לכתובת: [clinical.trials.devices@moh.health.gov.il](mailto:clinical.trials.devices@moh.health.gov.il)

במקרה שמדובר במחקר גנטי או מחקר בתחום הפריון ישלח החומר בעותקים קשיחים לכתובת: מדור ועדת הלסינקי לשכת המדען הראשי משרד הבריאות – ירושלים

אם נדרשים תיקונים על ידי ועדת הלסינקי המוסדית, התיקונים יבוצעו רק לאחר קבלת הערות ועדת הלסינקי המרכזית / העליונה במשרד הבריאות כך שתשובת היזם תתייחס לכל הערות הועדות. היזם יעביר לוועדה (באמצעות החוקר) את המסמכים המתוקנים (ובהם סימון ברור של השינויים והתיקונים) העונים לדרישות הוועדות וכן התייחסות היזם להערות הועדות. המסמכים המתוקנים יצורפו לטופס 12 המפרט את השינויים במסמכי הניסוי. לאחר שאושרו התיקונים / השלמות / הבהרות מהיזם, יתקבל אישור ועדת הלסינקי מוסדית לניסוי [טופס 6 אישור ועדת הלסינקי המוסדית לביצוע הניסוי], אישור ועדת הלסינקי המרכזית / העליונה [טופס 8 אישור משרד הבריאות לביצוע הניסוי הרפואי], על בסיס אישורים אלה יתקבל טופס 7 [אישור מנהל בית החולים לביצוע המחקר].

### 14. קליטת פניות ודיווחים במשך חיי המחקר:

פניות שאינן בקשות למחקר חדש, בין אם ביוזמת הוועדה (תיקונים שביקשה הוועדה) ובין אם ביוזמת החוקר או היזם (כגון: בקשות לשינוי פרוטוקול הניסוי, בקשות לשינוי כתב הסכמה מדעת, שינוי והחלפת חוקרים, דיווח אודות תופעות לוואי, אירועי פטירה וכו'), יטופלו ע"י יו"ר הוועדה בלבד.

14.1 קליטת פניות לאישור שינויים במחקר:

שינויים לפרוטוקול המחקר – שינויים לפרוטוקול המחקר יוגשו ע"י החוקר/ת הראשי/ת באמצעות טופס 12. ע"ג הטופס יפורטו השינויים במסמך תוך ציון מס' הפסקה / כותרת הפסקה בפרוטוקול – הפנייה לעמוד בפרוטוקול והסיבה לביצוע השינוי. לטופס 12 שמוגש לוועדה חובה לצרף את מסמך הפרוטוקול בגרסה נקייה חתומה ע"י החוקר/ת הראשי/ת. ובגרסת "עקוב אחר שינויים" המדגישה את השינויים שבוצעו בפרוטוקול ביחס לגרסה המאושרת הקודמת- אם הפרוטוקול קצר. לפרוטוקולים רבי עמודים – צרפו טבלת שינויים במקום גרסת מעקב אחרי השינויים. ע"ג טופס 12 יש להתייחס לשאלה האם השינויים בפרוטוקול המחקר מחייבים גם שינוי בגרסת כתב ההסכמה.

במחקרים ממומנים יש לצרף להגשה אישור תשלום. עם קבלת הבקשה תוודא רכזת הוועדה את תקינות טופס 12 שהוגש ואת המצאות ותקינות הנלווים הנדרשים (מסמך השינויים לפרוטוקול, ובמקרה הצורך נוסח כתב הסכמה עדכני המשקף את השינויים בפרוטוקול המחקר).

שינויים בכתב הסכמה מדעת – בקשה לאישור גרסת כתב ההסכמה החדשה תוגש באמצעות טופס 12 חתום ע"י החוקר/ת הראשי/ת. ע"ג טופס 12 יש לפרט את השינויים שבוצעו בכתב ההסכמה בהשוואה לגרסה המאושרת הקודמת. לטופס 12 שמוגש לוועדה חובה לצרף את מסמך כתב ההסכמה בגרסה נקייה ובגרסת "עקוב אחר שינויים".

הגשת תרגומים לשפות זרות של כתב ההסכמה – הגשת תרגומים לשפות זרות של כתב ההסכמה מתבצעת בדרך כלל לאחר אישור גרסת כתב ההסכמה בעברית. הבקשה לאישור גרסאות מתורגמות לשפות זרות של כתב ההסכמה תוגש באמצעות טופס 12 חתום ע"י החוקר/ת הראשי/ת. טופס 12 שמוגש לוועדה יציין במפורש את סוג כתב ההסכמה (טופס 2, טופס 3א, טופס 3ב), את גרסת המסמך ואת השפה שאליה תורגם. די בהגשה מודפסת של העמוד הראשון של כתב ההסכמה בשפה זרה, אך יש להעלות למטרות את המסמך המלא. יש להקפיד על העניינים הבאים:

א. בהערת השוליים של כתב ההסכמה המתורגם יופיעו פרטי המקור שממנו תורגם הטופס.  
ב. למסמך שהוגש יצורף מסמך אישור תרגום (Translation Certificate) מטעמו של הגורם שביצע את התרגום, בין שמדובר בחברת תרגומים מסחרית, בפריילנסר העוסק בתרגום או בגורם פנימי בארגון שביצע את התרגום. במקרה שהתרגום בוצע ע"י פריילנסר העוסק בתרגום או בגורם פנימי בארגון שביצע את התרגום יוגשו מסמכים שמאשרים את כישוריהם לבצע את התרגום (תעודת בוגר קורס תרגום בינלאומי, קורות חיים על פי העניין). כמו כן, אישור התרגום יכלול את שם המסמך, הגרסה והשפה הן של המקור והן של התרגום.  
במחקרים ממומנים יש לצרף להגשה אישור תשלום.

שינויים בחוברת לחוקר – במחקרים שנמשכים למעלה משנה (בעיקר בשלב פאזה ראשונה או שנייה) על היזם להגיש עדכון לחוברת לחוקר אחת לשנה, כחלק מהבקשה להארכת תוקף המחקר או בסמוך לה. אם לא השתנתה החוברת לחוקר בשנה שחלפה, יש להגיש לוועדה טופס 12 ולציין בו שאין שינויים בחוברת לחוקר. מסמך החוברת לחוקר המעודכן יוגש בדומה לנדרש לגבי עדכון פרוטוקול המחקר. הבקשה לאישור גרסה חדשה של חוברת לחוקר תוגש ע"י החוקר/ת הראשי/ת באמצעות טופס 12 חתום ע"י החוקר/ת הראשי/ת. לטופס 12 שמוגש לוועדה חובה לצרף את מסמך החוברת

לחוקר החדש המכיל בתחילתו את סיכום השינויים שנוצרו במסמך למול הגרסה הקודמת שאושרה. יש להתייחס לשאלה האם השינויים במסמך מחייבים גם עדכון של גרסת כתב ההסכמה (בעיקר אם היו שינויים בנושאים שקשורים לבטיחות במתן מוצר המחקר / הרחבת רשימת תופעות לוואי שקשורות במוצר המחקר וכו'). אם העדכון כולל התייחסות לתופעות לוואי חדשות של מוצר המחקר, יש לעדכן גם את טופס 11 [מכתב לרופא המשפחה]. במחקרים ממומנים יש לצרף להגשה אישור תשלום.

### שינויים בצוות המחקר

כל שינוי בצוות המחקר צריך להיות מתועד בטופס האצלת סמכויות שבתיק החוקר.

החלפת חוקר/ת ראשי/ת – החלפת חוקר/ת ראשי/ת (שנושא/ת באחריות לביצוע המחקר) מתבצעת כאשר החוקר/ת הראשי/ת נעדר/ת לתקופה של יותר **מחודשיים**. במצב שבו החוקר/ת הראשי/ת נעדר/ת לתקופה של פחות מחודשיים, חוקר/ת משנה תחתום על שינויים שמוגשים לאישור הוועדה. החלפת חוקר/ת ראשי/ת מחייבת מספר פעולות על מנת להעביר את האחריות לביצוע המחקר לחוקר/ת הראשי/ת החדש/ה.

1. **טופס 12** שמודיע על ההחלפה וחתום ע"י החוקר/ת הראשי/ת החדש/ה.
2. עדכון **לחוזת המחקר** – שמודיע על העברת האחריות לביצוע לחוקר/ת הראשי/ת החדש/ה – המסמך חייב להיחתם ע"י כל הגורמים שנדרשים לחתימה על חוזת המחקר (היזם, החוקר הראשי, מנהל בית החולים או בא כוחו לעניין אישור הניסויים הקליניים).
3. עדכון **טופס 1** [בקשה לאישור מחקר רפואי בבני אדם] - חתימת החוקר/ת הראשי/ת החדש/ה על הצהרת החוקר/ת הראשי/ת ועל דף החתימות בטופס 1. וחתימת מנהל/ת המחלקה.
4. עדכון **טופס 4** [התחייבות יזם המחקר] - חתימת החוקר/ת הראשי/ת החדש/ה וכל הגורמים הנוספים שנדרשים לחתימה על טופס 4 (היזם, מנהל בית החולים או בא כוחו לעניין אישור הניסויים הקליניים).
5. עדכון **טופס 11** [מכתב לרופא המשפחה] עדכון הטופס בפרטיו/ה של החוקר/ת הראשי/ת החדש/ה.
6. דף **חתימות הפרוטוקול** של הגרסה הפעילה שעליה חתם/ה החוקר/ת הראשי/ת החדש/ה (כנ"ל אם קיים דף חתימות בחוברת לחוקר)
7. הגשת גרסה מעודכנת **לכתב ההסכמה**, שבה מצוין שם החוקר/ת הראשי/ת החדש/ה ופרטי הקשר שלו/ה (כנ"ל אם קיים דף מידע למשתתף/ת הכולל את שם החוקר/ת).

שינויים בצוות המחקר – הוספת חוקר/ת משנה – הוספת חוקר/ת משנה תבוצע באמצעות טופס 12, חתום ע"י החוקר/ת הראשי/ת ומודיע על השינוי. יש לצרף להגשה טופס 1 עם חתימת חוקר/ת המשנה החדש/ה על דף החתימות, שעליו חתום/ה גם החוקר/ת הראשי/ת.

קליטת דיווחים (תקופתיים) אודות חריגות מפרוטוקול המחקר – הדיווח יבוצע באמצעות טופס 12 חתום ע"י החוקר/ת הראשי/ת המודיע על החריגות, השלכות החריגות על משתתפי המחקר ועל הפעולות שנעשו בעקבות החריגות למניעת הישנותן. אל הדיווח יש להוסיף, על פי הצורך, את מסמכי הגיבוי הרלוונטיים. גם אם לא היו Study deviations יש להגיש דיווח תקופתי על כך (לפחות אחת לשנה), על מנת שהוועדה תבין שלא מדובר בדיווח שנשכח.

קליטת בקשה להארכת תוקף המחקר – הבקשה תוגש ע"י החוקר/ת הראשי/ת **3 חודשים** לפני תום תוקף האישור שניתן לביצוע המחקר.

על החוקר/ת הראשי/ת להכין דו"ח ביניים להתקדמות הניסוי הרפואי כנדרש בנוהל משרד הבריאות לניסויים רפואיים בבני אדם. (סעיף 4.8.2 - פרק 1 (2020 מאי) - על הדו"ח לכלול:

- א. מספר הבקשה במוסד הרפואי ובמשרד הבריאות.
- ב. מספר המשתתפים שגויסו עד כה במוסד הרפואי. אם טרם גויסו משתתפים יש לציין זאת ואת הסיבה לכך.
- ג. מספר המשתתפים שסיימו או עומדים לסיים את הליכי הניסוי ומועמדים לטיפול המשך. מהן המלצות החוקר להמשך הטיפול לאותם מועמדים והאם קיימת הערכות היזם לאספקת מוצר המחקר (שמירה על רצף טיפול).
- ד. אירועים חריגים שנצפו במרכז בתקופת הדיון (לפי נהלי אגף הרוקחות: נוהל 6 עבור תכשירים רשומים בארץ או נוהל 164 עבור תכשירים ניסיוניים).
- ה. מועד משוער של סיום גיוס המשתתפים או סיום הניסוי.
- ו. נימוק לבקשה להארכת תוקף הניסוי הרפואי.

- במקרה של איחור משמעותי בהגשת הבקשה להארכה, הוועדה תשקול אם להאריך את תוקף המחקר או לדרוש הגשת המחקר מחדש. כמו כן, מחקר שלא הוגשה לו בקשה להארכת מחקר/דו"ח סיום מחקר בתוך חודשיים מתום תוקף המחקר ייסגר על ידי ועדת הלסינקי.
- יש לוודא שהביטוח מכסה את התקופה המבוקשת.
- מחקר שלא גייס משתתפים וחלפו שנתיים מיום קבלת אישור מנהל המוסד (טופס 7) לא יוארך תוקפו.
- אם הוכללו משתתפים בניסוי, או נאסף מידע במסגרת הניסוי בזמן שלמחקר לא היה אישור תקף ו/או ביטוח תקף, הוועדה תחליט מה יעשה לגבי המשך המחקר ומה יעשה במידע שנאסף.

הדיווח והמידע על השלמת כל הדרישות המתחייבות מהפנייה להארכת האישור לביצוע המחקר יועבר להחלטת יו"ר הוועדה שבאישורו ינפיק רכז הוועדה טופס 6א' [אישור ועדת הלסינקי להארכת תוקף ביצוע הניסוי הרפואי], עליו יחתום יו"ר הוועדה. בהתאם לאישור זה של הוועדה המוסדית ינפיק מנהל המוסד הרפואי או מי שמונה להיות המנהל לאישור הניסויים הקליניים, את טופס 7א' [אישור המנהל להארכת תוקף ביצוע הניסוי הרפואי]. כאשר מדובר במחקר בנתונים קיימים או שאלונים (מחקרים בסמכות תת הוועדה) הארכת המחקר תתבצע בטופס 16א' [אישור תת ועדת הלסינקי להארכת מחקר רפואי] וטופס 17א' [אישור המנהל להארכת תוקף ביצוע המחקר הרפואי].

קליטת דיווח על סיום מתוכנן של המחקר – לאחר סיום כל ההליכים שמתוארים בפרוטוקול המחקר בכל מטופלי המחקר, יגיש החוקר הראשי לוועדת הלסינקי דו"ח סיום שהופק באמצעות תוכנת "מטרות", כנדרש בנוהל משרד הבריאות לניסויים רפואיים בבני אדם - מאי 2020 פרק 1 סעיף 4.8.4.1.

הדיווח יכלול את הנושאים הבאים:

- א. מספר הבקשה במוסד הרפואי ובמשרד הבריאות.
- ב. מספר המשתתפים שגויסו במוסד הרפואי. אם לא גויסו משתתפים יש לציין זאת ואת הסיבה לכך.



ג. מספר המשתתפים שסיימו את הליכי הניסוי ומועמדים לטיפול המשך. מהן המלצות הרופא האחראי להמשך הטיפול לאותם מועמדים והאם הסתיימה הערכות היזם להמשך אספקת מוצר המחקר (שמירה על רצף טיפול).  
ד. סיכום האירועים החריגים שנצפו במרכז בתקופת הניסוי.

בנוסף, עד שנה מתום המחקר, לאחר שיעשה עיבוד תוצאות של הניסוי הרפואי, נדרש יזם המחקר (במקרה של חברה מסחרית) להעביר דו"ח מסכם למחקר (CSR) או עותק של המאמר אודות המחקר (במקרה של יזם-חוקר/ מלכ"ר/ מוסד אקדמי) למשרד הבריאות.

קליטת פנייה יזומה על הפסקת המחקר (לפני תום המועד המתוכנן) – הפסקת מחקר  
במקרים שבהם יופסק ניסוי ע"י היזם, ו/או החוקר/ת הראשית, יגיש החוקר/ת הראשית/ת באמצעות טופס 12, מכתב מפורט שלו או מכתב הסבר מהיזם שמבקש להפסיק את הניסוי אשר כולל את המידע הבא:

- א. מספר הבקשה במוסד הרפואי ובמשרד הבריאות.
- ב. מספר המשתתפים שגויסו במוסד הרפואי. אם לא גויסו משתתפים יש לציין זאת ואת הסיבה לכך.
- ג. תאריך הפסקת הניסוי
- ד. הסבר מפורט לסיבה להפסקת הניסוי
- ה. סיכום האירועים החריגים שנצפו במרכז בתקופת הניסוי.
- ו. תכנית להמשך טיפול / מעקב אחר המטופלים במחקר שהופסק.

אם ועדת הלסינקי מוסדית הורתה על הפסקת המחקר (בין שמדובר בעצירה זמנית או מוחלטת) היא תודיע על כך בכתב לכל שאר הגורמים שמעורבים באישור הניסוי ובביצועו (יזם הניסוי, חוקר ראשי, הנהלת המוסד הרפואי, משרד הבריאות). ההודעה תכלול הסבר מפורט על החלטת הוועדה להפסיק את הניסוי והנחיות לביצוע ע"י חוקר הראשי.  
הוועדה רשאית לשנות את החלטתה אודות הפסקת המחקר, אלא אם הוחלט אחרת ע"י משרד הבריאות.

פנייה להמשך טיפול חינוך בסיום המחקר – במקרים שבהם לדעת החוקר/ת הראשית יש מקום להפעיל את התחייבות היזם להמשך טיפול חינוך לאחר סיום המחקר (סעיפים 7-9 בטופס 4 [התחייבות יזם המחקר]), תגיש החוקר/ת הראשית/ת באמצעות טופס 12 חתום ע"י החוקר/ת הראשית/ת מכתב מפורט שמנמק את הסיבות המצדיקות לדעתו/ה את המשך מתן הטיפול, לאישור המשך הטיפול ע"י ועדת הלסינקי המוסדית. הבקשה תוגש לוועדת הלסינקי המוסדית **כמחקר חדש, שיהיה מקושר למחקר הקודם**, ובמקביל על החוקר/ת הראשית/ת להסדיר עם היזם את המשך אספקת מוצר המחקר חינוך לתקופת המשך הטיפול. ההחלטה לגבי המשך מתן מוצר המחקר נתונה בידי ועדת הלסינקי של המוסד הרפואי. לחוקר/ת הראשית/ת וליזם המחקר שמורה זכות ערעור על החלטה בפני המנהל הכללי של משרד הבריאות, או מי שהוסמך על ידו לעניין זה. אישרה הוועדה את פרוטוקול ה"טיפול במעקב" ואת כתב ההסכמה, תנפיק רכזת הוועדה טופס 6 [אישור ועדת הלסינקי לניסוי רפואי] שעליו יחתום יו"ר הוועדה. בהתאם לאישור זה ינפיק מנהל המוסד הרפואי, או מי שמונה להיות המנהל לצורך אישור הניסויים הקליניים, טופס 7 [אישור המנהל לביצוע הניסוי הרפואי].

אם במהלך הניסוי, המוצר ירשם בארץ וייכנס לסל התרופות, ובניסוי הוכללו משתתפים בעלי נתינות זרה, אנשים ללא מעמד אזרחי, פליטים וכד' (שאינם זכאים לקבל את המוצר בסבסוד), נדרשת היערכות כל הגורמים לכך, שמשתתפים אלה ימשיכו לקבל את המוצר לתקופה של 3 שנים, כדי לשמור על רצף טיפולי כפי שנקבע באישור הוועדה.

קליטת דיווחים ממחקר "פרוטוקול במעקב" – החוקר/ת הראשית/ת מחויבת/ת להמשיך ולדווח לוועדת הלסינקי דיווחי בטיחות ועל כל האירועים החריגים ותופעות הלוואי שאירעו במהלך טיפול ההמשך. כמו כן מחויבת/ת החוקר/ת הראשית/ת לדווח ליזם ולוועדת הלסינקי לפחות אחת לשנה על התקדמות הטיפול בדו"ח ביניים.

#### קליטת דיווחים על אירועים חריגים (SAEs) במחקר:

ועדת הלסינקי מאמצת את הנחיות משרד הבריאות (נוהל 164/01 סעיף 5.3) לגבי המקרים שבהם יש לדווח לוועדה על אירועים חריגים רציניים SAE's:

1. מוות. כל מקרה מוות של משתתף במחקר (מרגע שחתם על טופס הסכמה), גם אם אינו קשור בטיפול המחקרי, ידווח תוך 48 שעות מרגע הבאת האירוע לידיעת החוקר.
2. אירוע מסכן חיים.
3. אשפוז או הארכת אשפוז – בכל מקרה שעפ"י שיקול דעתו של החוקר, לא ניתן לשלול קשר בין האשפוז / הארכת האשפוז, לבין השימוש במוצר המחקר.
4. גורם לנכות או למוגבלות קשה או ממושכת.
5. גורם למות עובר, מצוקה עוברית או מום מולד.

- החוקר/ת הראשית/ת יעביר דיווחים על אירועים חריגים רציניים (SAEs) לרכזת הוועדה על גבי טופס 13 [טופס הודעת החוקר על SAE שאירע למשתתף בניסוי רפואי], תוך 48 שעות על מקרה מוות, 7 ימים לאירוע מסכן חיים, ותוך 15 ימים לאירוע שאינו מסכן חיים.
- החוקר/ת הראשית/ת יבצע הערכה לגבי מידת החומרה (seriousness) של האירוע והערכה של הסיביות לקשר האפשרי למוצר המחקר (או למוצר ההשוואה). אם אין קשר/ סבירות נמוכה לקשר – יש להסביר מה בכל זאת גרם לאירוע (לדוגמה: התקדמות המחלה...). כמו כן, אם האירוע היה צפוי, יש לנמק מדוע הוא היה צפוי.

#### קליטת דיווח של אירועים חריגים שהוגדרו כ- USADE/SUSAR ודיווחי בטיחות:

1. החוקר/ת הראשית/ת יעביר בדו"ח תקופתי רשימה מרוכזת של הדיווחים שהתקבלו מיוזם המחקר ואשר הוגדרו כ- USADE/SUSAR, במרכזנו או במרכזים אחרים בארץ או בחו"ל, עם קבלתם מיזם המחקר. הדו"ח יועבר לרכזת הוועדה, ויכלול את התייחסות החוקר/ת לנקודות העיקריות בתחום בטיחות המוצר בתקופת הדו"ח.
2. עדכון מידע בטיחותי (Reference Safety Information) RSI – בין שמדובר בעדכון המידע בחוברת לחוקר (IB) או בעדכון עלון הרישום של המוצר (SmPc) לאחר שאושר במדינה מוכרת, יוגשו לוועדה ע"ג טופס 12 בתוך 15 ימים מיום קבלת המידע מהיזם.
3. הודעה לצוות הרפואי שפרסם היצור, או רשות בריאות במדינה מוכרת, או מידע חדש שפורסם בספרות המקצועית הרפואית שיש לו השלכות על בטיחות של מוצר המחקר

- והשימוש בו בבני אדם. למשל, מידע שכולל איסור, הגבלה או אזהרה שקשורה לבטיחות המשתתפים במחקר. תוגש לוועדה בתוך 15 ימים מיום קבלת המידע מהיזם.
4. מסקנות ועדת ניטור בטיחות לניסוי הרפואי (DMC, DSMB), שבה הוחלט על שינויים בפרוטוקול, שהם בעלי השפעה על בטיחות המטופלים או החלטה על הפסקת ניסוי או היכולת להמשיך בו, תוגש לוועדה בתוך 15 ימים מיום קבלת המידע מהיזם.
5. מידע על ממצאים חדשים שקשורים לביצוע הניסוי או לפיתוח של מוצר המחקר, שעלולים להשפיע על בטיחותם של המשתתפים בניסוי, לדוגמה ממצא בטיחות משמעותי בניסוי בבעלי חיים שהסתיים זה עתה (כגון: קרצינוגניות) או חוסר יעילות של מוצר מחקר המשמש בטיפול במחלה מסכנת חיים, יישלחו לוועדה בתוך 15 ימים מיום קבלת המידע מהיזם.
6. החלטה עקרונית של רשות רגולטורית במדינה מוכרת - המתייחסת להמשך ביצוע הניסוי מטעמי בטיחות, כולל הפסקה זמנית או מוחלטת, כמו גם החלטה על המשך הניסוי לאחר ההפסקה. ההודעה תשלח לוועדה בתוך 7 ימים מקבלתה מהיזם.
7. דיווחים תקופתיים - הדו"ח יכיל רשימה מרוכזת של אירועי ה- USADE/SUSAR בתדירות של לפחות פעם בחצי שנה. הדו"ח ילווה בסיכום הנקודות העיקריות שעלו בנושא הבטיחות של מוצר המחקר בפרק הזמן המתואר בדו"ח, תוך שמירה על סמיות המחקר. דיווח תקופתי מחויב גם כאשר אין עדכוני בטיחות לפרק הזמן המוגדר, במקרים אלו יש לדווח תקופתית לוועדה "כי לא היו דיווחי בטיחות בפרק הזמן המוגדר".

#### דיווח אירועים וחריגות מהפרוטוקול לניהול סיכונים

במסגרת הדיווחים על חריגות מהפרוטוקול ועל SAEs, יש כאלו שנדרשים גם לדיווח ליחידה לניהול סיכונים, כגון:

- תופעות לוואי משמעותיות, שגרמו לכאב ו/או לסבל משמעותיים, לנכות או למוות.
- טעות בהנחיות לנטילת התרופה: מינון / זמן נטילת התרופה.
- מתן תרופה שגויה / קיט שגוי.
- טעות בלקיחת התרופה על ידי המשתתף.
- כל חריגה או אירוע, שעל פי שיקול דעת יו"ר ועדת הסיניקי, נדרשים לדיווח לניהול סיכונים ללא קשר להשתתפות המטופל במחקר.

החוקר/ת הראשית / ועדת הסיניקי ידווחו על האירוע או החריגה ליחידה לניהול סיכונים. ויעדכנו בכל התפתחות בנושא.

במחקרים שבהם מעורב תכשיר מאושר לשימוש בארץ (ללא קשר להתוויה), תופעות הלוואי, לפי הגדרת נוהל בית החולים (MMU7) ידווחו ליחידה לפרמקולוגיה קלינית, על פי הנוהל.

#### החלפת מנהל המחלקה

בעת פרישת מנהל/ת מחלקה, יש להחתים את מנהל/ת המחלקה החדש/ה, על צילום "דף החתימות" הקיים של טופס 1, של כל אחד ממחקרי המחלקה (מחקרים פעילים ומחקרים שהוגשו וטרם קיבלו אישור מנהל). לחילופין, ניתן ליצור מסמך שמאגד את כל המחקרים, שעליו תחתום מנהל/ת המחלקה החדש/ה.

#### בקשה להגדלת מספר המשתתפים במרכז:

הבקשה תוגש על גבי טופס 12 ("הגדלת מספר משתתפים"). יש לציין את מספר המשתתפים המאושר, וכן את מספר המשתתפים המבוקש. על החוקר/ת הראשית לוודא שמספר המשתתפים

המבוקש תואם את המספרים שמופיעים בחוזה ובביטוח, ולהצהיר על כך ע"ג טופס 12. לפי הצורך, יגיש החוקר/ת הראשית/ת טופס הסכמה חדש (בשל שינוי מס' המשתתפים) ועדכון לפרוטוקול.

#### הוספת מחלקה המשתתפת במחקר:

החוקר/ת הראשית/ת יגיש טופס 12 בצירוף דף החתימות של טופס 1, חתום ע"י מנהל/ת המחלקה שאותה מבקשים להוסיף וע"י החוקר/ת הראשית/ת. אם צריך, יעדכן הפרוטוקול. הוספת חוקר/ת משנה מהמחלקה שנוספה יהיה לפי שיקול דעתה של יו"ר הוועדה.

#### החלפת / עדכון יזם המחקר

טופס 12 יוגש לוועדה תחת "החלפת/ עדכון יזם המחקר", בצירוף העמוד הראשון של טופס 1. כמו כן, יוגשו טפסי הסכמה מעודכנים. בהחלפת היזם יוגש גם טופס 4 חתום ע"י היזם שמחליף וע"י החוקר/ת הראשית/ת, יוגש ל"הלסינקי כלכלי", ויועבר לחתימת מנהל בית החולים. שינויים בחוזה ובביטוח יוגשו לפי נהל הלסינקי כלכלי. \* בעדכון פרטי היזם (שינוי שם היזם, שינוי כתובת וכו') יוגש טופס 12, כמפורט לעיל, בצירוף הודעה רשמית מהיזם.

#### החלפת / עדכון נציג היזם

טופס 12 יוגש לוועדה תחת "החלפת/עדכון נציג יזם" ב"מטרות", בצירוף העמוד הראשון של טופס 1.

### 14.2 הכנת החומר לדיון:

14.2.1 רכזת הוועדה תפיץ לפני כל דיון מסמך סדר יום של ישיבת הוועדה המתוכננת, וחומר נלווה הקשור לנושאים שעל סדר היום.

14.2.2 סדר היום יכלול פירוט של מכלול הנושאים לדיון על פי הסדר הבא:

#### פניות חדשות / השלמת חומר :

- בקשות חדשות לאישור ניסוי / מחקר רפואי
- נושאים נוספים על פי שיקול דעת יו"ר הוועדה.

#### פניות לדיון ב"תת הוועדה"

- בקשות חדשות לאישור "מחקר בנתונים קיימים ושאלונים"

14.2.3 מסמך סדר יום יכלול לגבי כל בקשה שהוגשה / דיווח את הנתונים הבאים:

- קוד המחקר שניתן לו במערכת הממוחשבת
- שם מלא של פרוטוקול המחקר
- שם החוקר הראשי
- סיווג המחקר (על פי אופי מוצר המחקר)
- שם מוצר המחקר
- שם חבר הוועדה שמונה כרפרנט לבחינת הבקשה (סוקר).

גרסה 6 מתאריך: 21.8.2022

עמוד 43 מתוך 67 עמודים



## מרכז רפואי קפלן

נוהל עבודה תקני (SOP)

ניסויים רפואיים בבני אדם

14.2.4 מסמך סדר יום יהווה בסיס להכנת פרוטוקול ישיבת הוועדה .

14.2.5 חבר ועדה שמונה כסוקר למחקר, יקבל את כל חבילת ההגשה שהוגשה למחקר הנדון. החומר יועבר לסוקר זמן סביר לפני הדין בוועדה.

14.3 כינוס הוועדה:

14.3.1 הוועדה המוסדית תתכנס, בדרך כלל, אחת לחודש.

14.3.2 מועדי התכנסויות הוועדה המוסדית יפורסמו מראש באתר האינטרנט של ועדת הליסינקי בקפלן - [ועדת הליסינקי | מרכז רפואי קפלן \(clalit.co.il\)](http://clalit.co.il)

14.3.3 חברי ועדה שאינם יכולים להשתתף בדיון יודיעו מראש לרכזת הוועדה על כוונתם להעדר מהדיון.

14.3.4 יתכן ובנסיבות מיוחדות הוועדה תידרש להתכנסות שאינה מן המניין. במקרים אלו יעשה מאמץ לפרסם את מועד הישיבה מוקדם ככל הניתן.

14.3.5 יו"ר הוועדה המוסדית רשאי להחליט על זימון דחוף של הוועדה. לצורך כך יהיה בידי רכזת הוועדה דף קשר מלא ומעודכן של כל חברי הוועדה ופרטי ההתקשרות עימם.

14.3.6 היה נוצר הכרח לזימון הוועדה, יו"ר הוועדה יודא את קיומו של המניין החוקי (קוורום) הנדרש לישיבותיה הסדירות.

14.3.7 בדיוני הוועדה יכולים לנכוח גם משקיפים, בהם גם מנהל המוסד הרפואי, רכזת הוועדה, נציג גוף הבקרה המוסדי וכד', אולם הם לא יכללו במניין החוקי של הוועדה והם אינם בעלי זכות הצבעה.

14.3.8 היה זומנו להופיע בישיבת הוועדה מומחים בתחום המחקר הנדון בוועדה, או שהוא נסקר על ידיהם, הם לא יכללו במניין החוקי של הוועדה והם אינם בעלי זכות הצבעה.

14.4 ניהול הדיון:

14.4.1 יו"ר הוועדה יודא את קיומו של המניין החוקי (קוורום) הנדרש לשם קיום הישיבה ויכריז על תחילת הדיון.

14.4.2 מאחר ולא תמיד כל חברי הוועדה נוכחים לאורך כל הדיון, ולעיתים יש תחלופה בין המשתתפים בשלבים השונים של הדיון, יש לוודא את קיומו של מניין חוקי עם כל שינוי בנוכחות המשתתפים בישיבה.

14.4.3 הדיון בוועדה ינוהל על ידי יו"ר הוועדה, ובהעדרו ע"י ממלא מקומו, ויתבצע על פי מסמך סדר יום שהוכן מראש ע"י רכזת הוועדה.

14.4.4 הוועדה תדון במכלול הבקשות שעל סדר היום, וכן בנושאים אשר יעלו ביזמת יו"ר הוועדה או מי מחבריה.

14.4.5 החוקר, אם הזמן והופיע, יציג את נושא המחקר ויענה לשאלות חברי הוועדה.

14.4.6 הסוקר/ סוקרים של כל אחת מהבקשות החדשות שהוגשו, יציג את המחקר שסקר ואת חוות דעתו אודות המחקר המוצע.

14.4.7 כבסיס לדיון ישמשו הנתונים שפורטו על ידי מגיש הבקשה בחוברת לחוקר, בפרוטוקול המחקר, הערכת בטיחותו של מוצר המחקר למשתתף בניסוי, ותרומתו הצפויה של פרוטוקול המחקר ומוצר המחקר לידע הקיים ברפואה.

14.4.8 הוועדה תאשר עריכת ניסוי רפואי בבני אדם (ניסוי רפואי מיוחד שבסמכותה), רק אם שוכנעה שמתקיימים כל התנאים הנדרשים.

14.4.9 החלטות הוועדה יובאו כאמור לידיעת החברים בוועדה.

14.4.10 בדיון תינתן אפשרות לחברי הוועדה המסתייגים להעלות את טיעוניהם.

14.4.11 חבר ועדה המצוי בניגוד עניינים לנושא הנדון, רשאי לענות לשאלות חברי הוועדה אודות הנושא הנדון, אולם לא ישתתף בהצבעה אודותיו.

#### 14.5 שימוש ביועצים:

14.5.1 הוועדה רשאית לפנות ליועצים חיצוניים לקבלת חוות-דעתם בנושאים ספציפיים, לפי הצורך. ההחלטה לפנייה ליועץ חיצוני יכולה להתקבל ע"י יו"ר הוועדה לפני הדיון או כהחלטה בעקבות הדיון בבקשה.

14.5.2 בכל מקרה של פנייה כאמור בסעיף 14.5.1, יוחתם היועץ החיצוני על הסכם סודיות והעדר ניגוד עניינים כתנאי להעברת החומר לעיונו וחוות דעתו.

14.5.3 עובדת העברת החומר לקבלת חו"ד חיצונית תימסר לחוקר הראשי ע"י רכזת הוועדה, לפני שליחת החומר.

14.5.4 חוות דעתו של היועץ החיצוני תימסר לוועדת הליסינקי המוסדית בכתב.

14.5.5 יו"ר הוועדה יחליט אם להסתפק בחו"ד היועץ בכתב, או לפנות אליו ולבקשו להופיע בפני מליאת הוועדה.

#### 14.6 החלטות - הצבעה:

14.6.1 החלטות הוועדה יתקבלו בכפוף לסמכויותיה שפורטו בנהל זה.

14.6.2 בסיום הדיון בנושא שעל סדר יומה, יבקש יו"ר הוועדה מהנוכחים להצביע על הצעת ההחלטה.

14.6.3 החלטות הוועדה מתקבלות ברוב קולות של חברי הוועדה הנוכחים בדיון. בהעדר רוב לא יאושר המחקר הקליני ו/או כל פנייה אחרת שהופנתה לאישור הוועדה.

14.6.4 רכזת הוועדה תתעד את שמות חברי הוועדה המתנגדים למחקר. כמו כן יתועדו ההסתייגויות שהועלו ע"י מי מחברי הוועדה.

14.6.5 חבר ועדה, שמצוי בניגוד עניינים לנושא הנדון, לא ישתתף בהצבעה לקבלת החלטה בעניינו.

#### 14.7 פרוטוקול הדיון:

14.7.1 רכזת הוועדה אחראית לסיכום מהלך הישיבה בפרוטוקול דיון מפורט, לצד כל אחד מהנושאים שמופיעים בסדר היום.

14.7.2 בתום ישיבת הוועדה, ימולא "נספח המלצה לבקרות" למחקרים שלדעת יו"ר הוועדה ידרשו לבקרה.

14.7.3 פרוטוקול הדיון יפרט לצד כל אחד מהנושאים שעל סדר היום את המידע הבא:

1. רשימת נוכחים – רשימה שמית מלאה של כל הנוכחים בדיון, בציון שמם ותפקידם: חברי הוועדה, יועצים, חוקרים ראשיים שהוזמנו, וכו'.
2. תיאור הדיון – יתוארו הנושאים שהועלו בדיון, השיקולים שהנחו את הוועדה בהחלטתה, המלצות יועצים חיצוניים, נימוקי הוועדה לבקשת הכנסת שינויים בפרוטוקול המחקר, כתב הסכמה מדעת וכו'.
3. הסתייגויות – בכל מקרה שבו הביעו חברי ועדה הסתייגות מדעת חברים אחרים בוועדה, היא תצוין בפירוט.
4. החלטה – פירוט מלא של החלטת הוועדה.
5. ניסוי רפואי שאינו מיוחד – ציון מפורש לגבי הניסויים שהוגדרו כניסוי רפואי שאינו מיוחד, שאין הוועדה רשאית לקבל החלטה בעניינם, והם יועברו לדיון בוועדת הלסינקי העליונה במשרד הבריאות.
6. אי השתתפות בדיון / הצבעה בשל ניגוד עניינים – כל מקרה שבו נדרש חבר ועדה לצאת מהחדר ולא לקחת חלק בדיון/ הצבעה.
7. תוצאות ההצבעה – עבור כל אחד מהנושאים שעל סדר היום.

14.7.4 פרוטוקול הדיון המושלם ייבדק וייחתם על ידי יו"ר הוועדה.

#### 15. טיפול בהחלטות הוועדה:

##### 15.1 מחקר "מיוחד"

- א. פרוטוקול הישיבה מהווה בסיס לטופס החלטת הוועדה שישלח ע"י רכזת הוועדה לחוקר הראשי מגיש הבקשה בתוך שבועיים ממועד הדיון.
- ב. אם הוועדה אישרה את קיום הניסוי כפי שהוא, יופק טופס 6/16 (אישור ועדת הלסינקי המוסדית).
- ג. במקרים שבהם דרשה הוועדה ביצוע תיקונים, הדרישות יפורטו בטופס החלטת הוועדה. לאחר הגשת התיקונים כנדרש בתוך 90 יום ואישורם, יופק טופס 6. אם החוקר לא הגיש לוועדה תיקונים בתוך 90 יום – ייסגר המחקר ע"י הוועדה.
- ד. טופס 6 [אישור ועדת הלסינקי המוסדית לביצוע הניסוי] יציין במפורש את היות הניסוי "מחקר מיוחד" שבסמכות מנהל המוסד הרפואי לאשרו ללא צורך באישור נוסף של משרד הבריאות, יפרט את נושא הניסוי הרפואי, המסמכים שהוגשו ושעליהם התבססה ההחלטה (חוברת לחוקר, פרוטוקול ניסוי, נוסח כתב הסכמה מדעת, תוך ציון מס' הגרסה ותאריכי מסמכים אלו) ואת התנאים לעריכת המחקר, אם נקבעו כאלו בהחלטת הוועדה.
- ה. רכזת הוועדה תעביר לחוקר, בנוסף לאישור הוועדה, מסמך המפרט את רשימת שמות המשתתפים בדיון.
- ו. בכל מקרה של בקשות לניסויים רפואיים שאושרו על ידה שבסמכות מנהל המוסד הרפואי לאשרן ללא אישור נוסף של משרד הבריאות ("מחקר מיוחד"), יועברו החלטות ועדת הלסינקי המוסדית על גבי טופס 16/6 [אישור ועדת הלסינקי המוסדית לביצוע הניסוי] למנהל המוסד הרפואי על מנת שזה ינפיק את טופס 17/7 [אישור מנהל המוסד הרפואי לביצוע הניסוי]

## 16. מחקר "שאינו מיוחד"

ל"מחקר שאינו מיוחד" יש לקבל גם את אישור משרד הבריאות [טופס 8].  
אישור מנהל המוסד הרפואי לביצוע המחקר [טופס 7] – יתקבל לאחר אישור המחקר ע"י ועדת הלסינקי [טופס 6] וע"י משרד הבריאות [טופס 8].

## 17. טיפול ניסויי בחולה בודד

המרכז הרפואי קפלן פועל בהתאם לחוזר משרד הבריאות: "הנחיות והבהרות לתנאים להסכמת המנהל לטיפול חמלה בתכשיר (emergency use) וטיפול דחוף (compassionate use) רפואי על פי תקנה 29 לתקנות הרוקחים (תכשירים), התשמ"ו 1986 והסכמת המנהל לעניין תקנה 29 2016".



# פרק ז': ועדת הלסינקי מוסדית – יחסי הגומלין אל מול הנהלת בית החולים

18. מטרה:

מטרת הנוהל בפרק זה היא לקבוע את סדרי הפעולות ויחסי הגומלין שבין ועדת הלסינקי המוסדית ובין הנהלת המוסד הרפואי, בכל הקשור להחלטות הוועדה, אישור הניסוי, דיווחים ושינויים, שנוצרים במהלך המחקר, ותוצאות בקורות בתחום המחקרים הקליניים המתבצעות במוסד.

## 19. סמכות מנהל המוסד הרפואי לאשר מחקר קליני:

- 19.1 סמכות מנהל המוסד הרפואי לאישור ניסוי רפואי מואצלת לו ע"י המנהל הכללי של משרד הבריאות ונשענת על הקביעה בפקודת בריאות העם 1940.
- 19.2 מנהל המוסד הרפואי רשאי להאציל את סמכותו זו ולמנות אדם כממלא מקומו לנושא אישור הניסויים הרפואיים בבית החולים (חוזר המנהל הכללי משרד הבריאות 22/06 - "המנהל" המאשר ניסוי רפואי בבית החולים).
- 19.3 מנהל המוסד הרפואי, או מי שנתמנה על ידו, יאשר בקשות חדשות לניסוי רק לאחר שוועדת הלסינקי המוסדית דנה בבקשה לעריכת הניסוי, קבעה שהוא "ניסוי מיוחד" ושוכנעה שמתקיימים כל התנאים הנדרשים שמצדיקים את עריכתו ולפיכך הנפיקה לו טופס 6 (אישור ועדה מוסדית לביצוע ניסוי רפואי).
- 19.4 במקרים של "ניסוי רפואי שאינו מיוחד" יאשר מנהל המוסד הרפואי, או מי שנתמנה על ידו, בקשות חדשות לניסוי, רק לאחר שוועדת הלסינקי המוסדית דנה בבקשה לעריכת הניסוי שוכנעה כי מתקיימים כל התנאים הנדרשים המצדיקים את עריכתו ולפיכך הנפיקה לו טופס 6 (אישור ועדה מוסדית לביצוע ניסוי רפואי). קבעה שהוא "ניסוי רפואי שאינו מיוחד", שנדרש גם לאישור משרד הבריאות, ובתנאי שהתקבל גם אישור משרד הבריאות לעריכתו - טופס 8 [אישור משרד הבריאות לביצוע הניסוי הרפואי].
- 19.5 בהתקיים כל הדרישות והתנאים המסדירים את הדרישות להתקשרות ולניהול המחקר ינפיק מנהל המוסד הרפואי טופס 7 [אישור מנהל המוסד הרפואי לביצוע הניסוי הרפואי] שיועבר לחוקר הראשי.
- 19.6 באחריות מנהל המוסד הרפואי ו/או בא כוחו לעניין אישור הניסויים הקליניים להנחות את החוקרים בדרישות המתחייבות מחוק זכויות החולה 1996 לניהול הרשומה הרפואית, שמירת הסודיות הרפואית, אבטחת המידע והגנת הפרטיות.

## 20. הדרישות לקבלת אישור מנהל המוסד הרפואי

(בקשה חדשה או בהארכת תוקף אישור המחקר):

20.1 הלסינקי כלכלי אחראי על המעקב אחר השלמת והסדרת כל הדרישות המחויבות לקבלת אישור מנהל המוסד הרפואי לעריכת הניסוי (טופס 7).

20.2 דרישות אלו כוללות במקרים של יזם שהוא חברה מסחרית ו/או כאשר המימון למחקר מקורו בגוף חיצוני למוסד הרפואי את הפעולות הבאות:

א. חתימה על הסכם חוזי לביצוע הניסוי הרפואי (סעיף 7 בנוהל משרד הבריאות לניסויים רפואיים בבני אדם - 2016), לאחר שהחזרה קיבל את אישור המחלקה המשפטית בהנהלת שירותי בריאות כללית. יש לוודא כי ההסכם יכלול את מלוא הפרטים כפי שנדרש בהנחיות פרק 3 נוהל משרד הבריאות לניסויים רפואיים בבני אדם - מאי 2020.

ב. היזם רשאי להשתמש בתבנית חוזה המחקר שהוכנה ע"י היועצת המשפטית בכללית או בתבנית חוזה המחקר שהוכנה ע"י המחלקה המשפטית במשרד הבריאות ופורסמה באתר המחלקה לניסויים קליניים. בכל מקרה, על החוזה לקבל את אישור המחלקה המשפטית בהנהלת שירותי בריאות כללית.

ג. בכל חוזה התקשרות יש לכלול התייחסות לנושא פרסום תוצאות המחקר בספרות הרפואית בהתאם להוראות נוהל משרד הבריאות לניסויים רפואיים בבני אדם – מאי 2020 על נספחי (טופס 4 - התחייבות יזם הניסוי).

ד. הסכם המחקר יחתם על ידי כל הגורמים המעורבים בניסוי הרפואי: היזם, החוקר הראשי, מנהל המוסד הרפואי או קרן המחקרים של מוסד זה.

ה. לאחר אישור הניסוי ע"י ועדת הלסינקי, יחתום מנהל המוסד הרפואי או מי שהואצלה לו הסמכות לכך על גבי טופס 4 [התחייבות יזם הניסוי]. יש לצרף לחוזה את טופס החתום על ידי כל הגורמים הנדרשים ולעותק החוזה שמתויק בתיק החוקר (ISF) ובתיק המחקר (TMF) גם את אישור המחלקה המשפטית בהנהלת שירותי בריאות כללית.

ו. אישור תקציב המחקר – כחלק מההסכם החוזי לביצוע הניסוי הרפואי נידרש המוסד הרפואי לאשר את תקציב המחקר.

1. המוסד הרפואי יגבה מ"הגוף החיצוני" יזם הניסוי תקציב למחקר בהתאם לעלויות הצפויות בתקצוב המחקר יכלול, בין היתר, עלויות כוח האדם הדרוש לביצוע הניסוי, הוצאות מחקר כגון מחשוב, בדיקות מעבדה, שימוש במכונת הדמיה וכדומה. כן יכלול התקציב כסוי הוצאות אשפוז וביקורי מרפאה החורגים משגרת הטיפול המקובלת ונעשים לצורך המחקר עצמו ובמידה ויש קבוצות ביקורת גם את עלויות הטיפול בהן ותקורות המוסד.

2. המוסד הרפואי יוכל לגבות תשלום מ"הגוף החיצוני" גם עבור טיפול מקדמי במחקר (כגון הכנת פרוטוקולים, הליך הגשת המחקר לוועדה וכו') גם אם בסופו של דבר המחקר לא יצא לפועל.

3. במידה והמחקר או הניסוי דורש השתתפות חוקרים בישיבות מחוץ למקום עבודתם, בין בארץ ובין מחוצה לה, תכוינה הוצאותיהם במלואן מתקציב המחקר. נסיעות אלו יוכלו שיהיו נסיעות בטרם תחילת המחקר (לכתיבת פרוטוקול הניסוי, הסמכות החוקרים, לימוד הנושא וכו') או נסיעות במהלך וסיום המחקר לשם דיווח על תוצאות והשתתפות בכנסים.

- עלויות אלו יופיעו בסעיף נפרד בחוזה המחקר ובלבד שלא יעלה על 12% מתקציב המחקר.
4. בכל מקרה אין לאשר נסיעות, גם אם הוצאותיהן אינן עולות על 12% מתקציב המחקר, אם יסתבר שהוצאות הנסיעה אינן סבירות או שהצורך בנסיעה אינו סביר.
  5. במידה ותקציב המחקר יותיר יתרות, ניתן יהיה להשתמש בהן לכל מטרה שאינה נוגדת את הכללים שבחוזר המנהל הכללי, משרד הבריאות 2018/13 באישור הנהלת קרן המחקרים של המוסד הרפואי.
  6. תקציב המחקר שהוסכם בין היזם ובין החוקר הראשי המבצע את הניסוי יוכן בפורמט טבלת אקסל על בסיס מחירון הפעולות הרפואיות של משרד הבריאות ויוגש לאישור הוועדה הכלכלית המוסדית.
  7. תקציב המחקר שאושר ע"י הוועדה הכלכלית המוסדית חייב באישורה של הוועדה העליונה להתקשרויות מסחריות של משרד הבריאות ("הלסינקי כלכלי") [ראה חוזר המנהל הכללי, משרד הבריאות 2018/13].
- ז. קבלת אישור ביטוח תקף למשתתפי הניסוי – כמתחייב מסעיפים 1.8.5-2.8.5 בנוהל ה-GCP ו/או בסעיף 2.2.5 לפרק 3 בנוהל משרד הבריאות לניסויים רפואיים בבני אדם – מאי 2020.
1. חברה מסחרית, המתקשרת עם מוסד רפואי ו/או חוקר לביצוע ניסוי קליני, תדאג לביטוח על פי דיני מדינת ישראל מפני תביעות שיוגשו על-ידי המשתתפים בניסוי הקליני ו/או תביעות צד ג' - בכל קשר עם הניסוי הקליני, בין בתקופת ביצוע הניסוי ובין לאחריו.
  2. 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.
  3. גבול האחריות לא יפחת מ \$3,000,000 (שלושה מיליון דולר ארה"ב).
  4. החברה המסחרית תמציא אישור ביטוח תואם ותקף למוסד הרפואי.
  5. בכל מקרה, על אישור הביטוח המוגש למוסד הרפואי לקבל את אישור המחלקה המשפטית בהנהלת שירותי בריאות כללית.
  6. יש לצרף לעותק אישור הביטוח שמתויק בתיק החוקר (ISF) ובתיק המחקר (TMF) גם את אישור המחלקה המשפטית בהנהלת שירותי בריאות כללית.
  7. בכל מקרה בו אישור הביטוח תקף לשנה יש להאריך את תוקפו כחלק מהדרישות להארכת אישור המחקר
- ח. רישום המחקר באתר משרד הבריאות *My Trial* על בסיס מסמך הודעת משרד הבריאות "רישום הניסוי באתר ה-NIH הוחלף ברישום הניסוי באתר *My Trial* של משרד הבריאות" מאי 2017 (סימוכין 51761917) וסעיף 1.5 לפרק 3 בנוהל משרד הבריאות לניסויים רפואיים בבני אדם – מאי 2020.

[<https://my.health.gov.il/MyPortal/CliniTrials/Pages/Editor.aspx>]

1. באתר יירשמו מחקרים מבוקרים ופרוספקטיביים, הכוללים התערבות רפואית אחת או יותר, שבוחנים את ההשפעה על תוצאים של בריאות (שאינם כוללים מתנדבים בריאים).

2. לאחר שהחוקר קיבל הודעה מוועדת הליסינקי על אישור הניסוי הרפואי (טופס 6 [אישור וועדה מוסדית לביצוע ניסוי רפואי]) היזם יפעל לרישום הניסוי באתר ה- My Trial, ויעביר את מספר הרישום לוועדת הליסינקי המוסדית ע"ג טופס 12.
3. באחריות היזם לבדוק את נכונות המידע ולעדכן במידת הצורך את עמוד המחקר אחת לרבעון או כאשר תתקבל הודעה על כך - המוקדם מבניהם. על פי הודעת משרד הבריאות החל מ- 01/09/2019 האחריות על תוכן הפרסום הינה על היזם בלבד והפרסום אינו עובר בדיקה או נדרש לאישור המחלקה לניסויים קליניים.
4. במקרים חריגים בהם היזם או החוקר מבקשים פטור מרישום באתר רישום הניסויים הקליניים של משרד הבריאות מסיבות של קניין רוחני, או מחקר היתכנות, (וככל שלא רשמו את המחקר באתר ה- NIH), עליהם לנמק את בקשתם בכתב בטופס 1 ולקבל את אישור ועדת הליסינקי לכך (אישור הפטור יפורט בטופס 6 [אישור וועדה מוסדית לביצוע ניסוי רפואי] כנדרש).
5. רישום נוסף באתר ה- NIH לפי ההנחיות הבינלאומיות אינו תנאי למתן אישור לביצוע המחקר, ויכול להתבצע וולנטרית באחריות החוקרים ויזמי המחקרים.

- ט. הסדרת אספקת מוצר המחקר (לבית המרקחת המוסדי ו/או למחלקה בה מתבצע הניסוי), על בסיס הדרישות בנוהל EX-012 ובסעיף 6 באישור המנהל טופס 7 [אישור המנהל לביצוע הניסוי הרפואי]
1. יזם הניסוי יספק את מוצר המחקר למשתתפים למשך כל תקופת הניסוי ללא תשלום.
2. אספקת מוצר המחקר ( IP – Investigational Product ) או האמ"ר למוסד הרפואי שבו נערך הניסוי הרפואי היא באחריות יזם הניסוי.
3. אחסונו וניפוקו של מוצר המחקר למטופלים הם באחריות החוקר הראשי. במקרים של תכשירים רפואיים, פעולות אלו יבוצעו באמצעות בית המרקחת המוסדי, אלא אם כן ועדת הליסינקי החליטה אחרת.
4. במקרה של בקשה לאפשר את אחסון מוצר המחקר במחלקה בה מתבצע הניסוי הרפואי, גיש היזם לבקשה לוועדת הליסינקי המוסדית.

- י. חתימה על חוזה איכות – חוזה איכות כהגדרתו בנוהל EX-012 - של המכון לביקורת תקנים ברפואה של משרד הבריאות יחתם בין היזם לבין המוסד הרפואי שבו מתבצע הניסוי הרפואי ובית המרקחת המוסדי. נוהל EX-012 סעיף 11.4.8.9.
1. יזם הניסוי נושא באחריות לאיכות התכשיר שמסופק לניסוי הרפואי. חוזה האיכות מחויב במחקרי פאזה שלישית. במקרים בהם מחקר פאזה שנייה משולב בהמשכו במחקר פאזה שלישית תחול הדרישה לחוזה איכות כבר משלב פאזה שנייה.
2. יזם הניסוי יחתום כאמור על חוזה איכות אל מול בית המרקחת המוסדי. החוזה יגדיר את אחריות בית המרקחת באתר המחקר לאחסון נאות של התכשירים עד לשימוש, לקיום נהלים הנוגעים לטיפול בתכשירים, לדיווח על חריגות ותלונות הקשורות בתכשיר, לביצוע מאזנים והחזרת תכשירים שבהם לא נעשה שימוש לידי היבואן (לדוגמא לצורך השמדה) ולהתחייבות כי התכשיר יגיע רק לידי הרופא החוקר. החוזה יאפשר נגישות של הרוקח בבית החולים לנתוני חשיפת הסמיות במידת הצורך.

20.3 במקרים של יוזם-חוקר, שמבצע את המחקר ללא מימון חיצוני, אין צורך בדרישות שלהלן, למעט:

- א. הדרישה להסדרת אספקת מוצר המחקר כמתואר בסעיף 20.2 ט'.
- ב. חתימת חוזה איכות כמתואר בסעיף 20.2 י' בנסיבות שמחייבות זאת.

ג. אישור מנהל המוסד הרפואי מהווה אישור להסכמת המוסד הרפואי לעלויות הכרוכות בניסוי ולכיסוי הביטוח למשתתפי המחקר

20.4 כאשר מולאו כל הדרישות לפי אופי יזם המחקר, תכין רכזת הוועדה טופס 7 [אישור מנהל המוסד הרפואי לביצוע הניסוי] ותעבירו לחתימת מנהל המוסד הרפואי, או מי שנתמנה על ידו לחתימה.

20.5 במקרה של "ניסוי רפואי שאינו מיוחד" שאושר גם במשרד הבריאות, רק לאחר קבלת טופס 8 [אישור משרד הבריאות לביצוע הניסוי הרפואי], תכין רכזת הוועדה טופס 7 [אישור מנהל המוסד הרפואי לביצוע הניסוי] ותעבירו לחתימת מנהל המוסד הרפואי, או מי שנתמנה על ידו לחתימה.

20.6 טופס 7 [אישור מנהל המוסד הרפואי לביצוע הניסוי] יפרט את נושא הניסוי הרפואי, המסמכים שהוגשו שעליהם התבססה ההחלטה (חוברת לחוקר, פרוטוקול ניסוי, נוסח כתב הסכמה מדעת תוך ציון מס' הגרסה ותאריכי מסמכים אלו), ציון מועד אישור המחקר ע"י ועדת הליסינקי (מוסדית ו/או עליונה במשרד הבריאות) ואת התנאים וההגבלות לעריכת המחקר, אם נקבעו כאלו בהחלטת הוועדה, ואלו הקבועים בנוסח הסטטוטורי של הטופס.

20.7 תוקף אישור מנהל המוסד הרפואי לביצוע הניסוי [טופס 7] יהיה לשנה מיום חתימתו ע"י מנהל המוסד הרפואי, או מי שנתמנה על ידו לנושא אישור הניסויים הרפואיים בבית החולים.

20.8 בכל מקרה של הארכת תוקף ניסוי שאושרה (אם ע"י יו"ר הוועדה או בעקבות הדיון בוועדה) על הליסינקי כלכלי לבדוק עם החוקר שהדרישות הנוגעות לתוקף חוזה המחקר, תוקף תעודת הביטוח וכו' תקפות על פי אופי יזם הניסוי. בהתקיים הדרישות תפיק רכזת הוועדה טופס 7א' [אישור מנהל המוסד הרפואי להארכת תוקף הניסוי].

## 21. אישור מנהל המוסד הרפואי:

21.1 קיבל מנהל המוסד הרפואי, או מי שנתמנה על ידו לנושא אישור הניסויים הרפואיים בבית החולים את טופס 7 [אישור מנהל המוסד הרפואי לביצוע הניסוי] או את טופס 7א' [אישור מנהל המוסד הרפואי להארכת תוקף הניסוי], יוודא את הסדרת מכלול הדרישות, יחתום על הטופס ויעביר עותקים לרכזת הוועדה, לחוקר ולבית המרקחת.

21.2 בכל מקרה של חברה מסחרית ו/או כאשר המימון למחקר מקורו בגוף חיצוני למוסד הרפואי, יבדוק מנהל המוסד הרפואי כי אין ניגוד עניינים בין ביצוע הניסוי במוסד הרפואי ע"י החברה המסחרית לבין החוקר עובד המוסד הרפואי.

## 22. דיווחים להנהלת המוסד הרפואי:

22.1 ועדת הליסינקי המוסדית תקיים קשר דווח מתמיד אל מול הנהלת המוסד הרפואי. במסגרת זו ידווחו להנהלת המוסד הרפואי הנושאים הבאים:

1. פרוטוקול הדיון המלא שמסכם את דיון הוועדה יועבר על פי החלטת יו"ר הוועדה למנהל המוסד הרפואי לאחר חתימתו ע"י יו"ר הוועדה.
2. מקרה מוות – בעקבות דיווח החוקר על מקרה פטירה בניסוי רפואי לוועדת הלסינקי המוסדית, אם הגיע יו"ר הוועדה למסקנה שלא ניתן לשלול את הקשר בין מקרה המוות לבין מוצר המחקר, יודיע מידית למנהל המוסד הרפואי שעליו למנות צוות לבדיקת מקרה המוות.
3. אירועים חריגים רציניים במחקר – במחקר רפואי שאושר ע"י מנהל המוסד הרפואי, ושדווחו בו אירועים חריגים רציניים ואשר יו"ר ועדת הלסינקי המוסדית הגיע למסקנה שקיים קשר / יש סבירות גבוהה לקשר / לא ניתן לשלול קשר למוצר המחקר, ידווחו ע"י יו"ר הוועדה למנהל המוסד הרפואי.
4. דיווח מסכם חצי שנתי יימסר ע"י הגוף המבקר המוסדי להנהלת ביה"ח וליו"ר ועדת הלסינקי. החלטות, ומסקנות של הנהלת ביה"ח וועדת הלסינקי, בהתייחס לדו"ח זה, יועברו בכתב (ע"י יו"ר ועדת הלסינקי) למשרד הבריאות (לידי מנהלת המחלקה לניסויים קליניים במשרד הבריאות).

## 23. תשלום דמי שירות בגין הטיפול בבקשה:

- מנהל המוסד הרפואי, באמצעות הלסינקי כלכלי, רשאי לגבות מיזם הניסוי דמי שירות בגין הטיפול בהגשת הבקשה ו/או שינויים המוגשים למסמכי ההגשה. דמי הטיפול הינם בסכום:
- הגשת בקשה חדשה 7500 ₪ (תיקונים במסמכי המחקר שנדרשים בשל החלטת הוועדה לא כרוכים בתשלום)
  - הגשת תוספת לפרוטוקול 1000 ₪
  - הגשת שינויים בפרוטוקול המחקר 1000 ₪
  - הגשת שינויים בכתב ההסכמה 1000 ₪ (אלא אם כן השינוי נדרש בשל עדכון הפרוטוקול ואז אינו כרוך בתשלום)
  - הגשת שינויים לחוברת לחוקר 1000 ₪
  - הגשת בקשה להארכת תוקף המחקר 1000 ₪
  - הגשת בקשה חדשה לוועדה הרב מרכזית של הכללית 7500 ₪
- בהגשת עדכונים לפרוטוקול, לחוברת לחוקר ולטפסי הסכמה של מחקרים ממומנים – יש לצרף להגשת המסמכים לוועדת הלסינקי אישורי תשלום.

# פרק ח': ועדת הלסינקי מוסדית – יחסי הגומלין מול משרד הבריאות

.24 מטרה:

מטרת הנוהל בפרק זה היא לקבוע את סדר הפעולות ואת יחסי הגומלין בין ועדת הלסינקי המוסדית ובין המחלקה לניסויים קליניים במשרד הבריאות, בכל הקשור לפעולות ועדת הלסינקי המוסדית שמחייבות מעורבות ו/או דיווח למשרד הבריאות. הפעילות בתחום זה כוללת את אישור חברי ועדת הלסינקי המוסדית ע"י "המנהל" - מנכ"ל משרד הבריאות, אישורים למחקר רפואי המסווג כ"מחקר שאינו מיוחד" המחייב אישור הוועדה המרכזית / העליונה / כמו גם פעילות אל מול הוועדה הארצית לניסויים קליניים רב מרכזיים [נוהל 168 - פיילוט]. בנוסף, ניהול מערכת דיווחים שוטפת בממשק מערכת "מטרות" להזנת נתוני המערכת הממוחשבת של משרד הבריאות, דיווחים ושינויים הנוצרים במהלך חיי המחקר ותוצאות מבדקים וביקורות בתחום המחקרים הקליניים המתבצעים במוסד הרפואי והמחייבים יידוע ומעורבות של המחלקה לניסויים קליניים במשרד הבריאות.

.25 אישורי מחקר רפואי ושינויים במחקר רפואי שאינם בסמכות ההחלטה של ועדת הלסינקי המוסדית

25.1 ניסוי רפואי שאינו מיוחד

- כל הבקשות שסווגו כ"ניסוי רפואי שאינו מיוחד" על בסיס העקרונות והכללים לסיווג מחקר:
- או כ- First in man במוצרי אמ"ר
  - ניסויים העושים שימוש במוצר מחקר המוגדר כתרפיה מתקדמת (טיפול תאי, טיפול גני, טיפול המבוסס על הנדסת רקמות, קסנוטרנספלנטציה).
  - ניסויים גנטיים ו/או ניסויים בתחום הפיריון שאינם בסמכות האישור של ועדת הלסינקי מוסדית.
  - ניסויים באוכלוסייה מיוחדת (אם ניסויים קודמים במוצר המחקר לא בוצעו באוכלוסייה זו).
  - ניסויים העושים שימוש במוצרי קאנביס.
  - ניסוי העושה שימוש משולב במוצר מחקר שמורכב מכמה סוגי מוצר (Combination product), שבו שני מרכיבים חדשים או מיועדים לשימוש בהתוויה חדשה.
  - ניסויים רב מרכזיים שסווגו כניסוי "שאינו מיוחד" המוגשים לוועדה הארצית לניסויים רב מרכזיים [נוהל 168 - פיילוט] יועברו ע"י היזם לאישור בוועדת הלסינקי הרלוונטית (מרכזית / עליונה) במשרד הבריאות, במסלול הגשה מקבילה באמצעות הממשק המאובטח שבין מערכת "מטרות" במוסד הרפואי לבין המערכת שבשימוש משרד הבריאות.

אופן העברת הבקשות למשרד הבריאות:

מצגת מאתר משרה"ב שמבהירה את התהליך:

[https://www.gov.il/BlobFolder/generalpage/ct-roadmap/he/units\\_clinical-trials\\_roadmap.pdf](https://www.gov.il/BlobFolder/generalpage/ct-roadmap/he/units_clinical-trials_roadmap.pdf)

1. החליטה הוועדה העליונה על אישור הניסוי – ישלח טופס 8 [אישור משרד הבריאות לביצוע הניסוי הרפואי].
  2. כל ניסוי שאושר במשרד הבריאות מקבל קוד רישום במערכת הממוחשבת של המשרד. יש לצין מספר זה בכל פנייה עתידית למשרד.
26. ניסוי רב מרכזי:
- 26.1 יוזם הניסוי יודיע למשרד הבריאות על כוונתו לעריכת ניסוי רב מרכזי בארץ. עובדה זו תצוין בטופס 1 [טופס בקשה לעריכת ניסוי רפואי].
  - 26.2 במחקרים לא מיוחדים, לאחר שהבקשה לניסוי רב מרכזי אושרה על ידי משרד הבריאות, ולאחר שאישור משרד הבריאות נשלח לוועדת הלסינקי של אחד המרכזים, יודיע יזם הניסוי לשאר המרכזים על אישור משרד הבריאות.
  - 26.3 ועדת הלסינקי המוסדית תדון בבקשה ואם היא אושרה ע"י משרד הבריאות, אין צורך להעבירה פעם נוספת לאישור משרד הבריאות, ומנהל המוסד הרפואי רשאי להנפיק את אישור המנהל לניסוי.
27. דיווחים למשרד הבריאות לאורך חיי המחקר:
- 27.1 בקשות לשינויים שאינם מיוחדים  
שינויים אדמיניסטרטיביים ושינויים שוטפים (כגון: שינויים בצוות המחקר, בקשות להארכת המחקר) במחקר שסווג כמחקר ש"אינו מיוחד" ואושר ע"י ועדת הלסינקי המרכזית / העליונה במשרד הבריאות יאושרו בוועדת הלסינקי המוסדית ואינם נדרשים לאישור וועדות נוספות במשרד הבריאות. אולם, הוועדה המוסדית נדרשת להעביר לאישור משרד הבריאות את השינויים הבאים בניסויים ש"אינם מיוחדים" שאושרו על ידו:  
א. שינויים במסמכי הניסוי המופיעים בטופס 8 [אישור משרד הבריאות לביצוע הניסוי הרפואי], שהופק ע"י משרד הבריאות למחקר.  
ב. שינויים שקשורים לתנאים / הגבלות שפורטו באישור הקודם של משרד הבריאות, לדוגמה בקשה להגדלת מספר המרכזים או מספר המשתתפים בניסוי רפואי מעבר לזה המצוין באישור.  
ג. שינויים המגדילים במידה משמעותית את ההסתברות לסיכון למשתתף בניסוי רפואי (לדוגמה שינוי במינון, הוספת תכשירים במקביל וכו').  
ד. שינויים העלולים לפגוע בערכו המדעי של הניסוי הרפואי או עלולים לגרום לפגיעה בזכויותיהם, בטיחותם, בריאותם או רווחתם של המשתתפים בניסוי הרפואי.  
ה. שינויים מהותיים (Substantial Modification) בהליך הייצור או באיכות מוצר המחקר שהוא בגדר שינוי משמעותי בתיק האיכות (אשר נבדק על ידי משרד הבריאות).



- ראה הגדרה לשינוי משמעותי בתכשיר ביולוגי במסמך: EMA/CHMP/BWP/534898/2008
- ראה הגדרה לשינוי באמ"ר במסמך: NBOG BPG 2014-3

**27.2 מקרה מוות**

במקרה שהאירוע הוגדר כ-USADE/SUSAR, ויו"ר הוועדה המוסדית וצוות הבדיקה שעל הקמתו הורה מנהל המוסד הרפואי בחנו את המידע שהתקבל מהחוקר / יזם המחקר הגיעו למסקנה שקיים קשר / יש סבירות גבוהה לקשר / לא ניתן לשלול קשר בין מקרה המוות למוצר המחקר או להליך המחקר, יועבר דיווח למחלקה לניסויים קליניים במשרד הבריאות לאחר הדיון בוועדה. הדיווח יבוצע באמצעות העברת טופס 14 [פטירת משתתף בניסוי הרפואי - דו"ח צוות הבדיקה] חתום ע"י יו"ר הוועדה, שאליו יצורפו דיווחי טופס 13 [טופס הודעת החוקר על SAE שאירע למשתתף בניסוי רפואי] אודות המקרה. הדיווח ישלח בדואר אלקטרוני לכתובת היחידה לבקרת ניסויים קליניים: [Protocols.clinicaltr@moh.gov.il](mailto:Protocols.clinicaltr@moh.gov.il). יש לציין בנושא ההודעה במייל "מקרה מוות".

**27.3 אירועים חריגים רציניים**

SAEs, שהוגדרו ע"י החוקר הראשי ו/או ע"י ועדת הלסינקי המוסדית, כאירועים חריגים רציניים שאינם צפויים (USADE /SUSAR) ידווחו למשרד הבריאות לאחר הדיון בוועדה. לאחר שיו"ר הוועדה המוסדית וצוות הבדיקה, שעל הקמתו הורה מנהל המוסד הרפואי, בחנו את המידע שהתקבל מהחוקר / יזם המחקר הגיע למסקנה כי שקיים קשר / יש סבירות גבוהה לקשר / לא ניתן לשלול קשר בין מקרה המוות למוצר המחקר או להליך המחקר יועבר דיווח למחלקה לניסויים קליניים במשרד הבריאות. הדיווח יבוצע באמצעות העברת טופס 14 [פטירת משתתף בניסוי הרפואי - דו"ח צוות הבדיקה] (ללא צורך בהקמת צוות בדיקה) חתום ע"י יו"ר הוועדה שאליו יצורפו דיווחי טופס 13 [טופס הודעת החוקר על SAE שאירע למשתתף בניסוי רפואי] אודות המקרה. הדיווח ישלח בדואר אלקטרוני לכתובת היחידה לבקרת ניסויים קליניים: [Protocols.clinicaltr@moh.gov.il](mailto:Protocols.clinicaltr@moh.gov.il). יש לציין בנושא ההודעה במייל "SUSAR" או "USADE".

**27.4 הפסקת ניסוי לא מתוכננת**

החליט יו"ר ועדת הלסינקי המוסדית (על בסיס דיון בדיווחי הבטיחות של המחקר) על שינוי סטאטוס הניסוי, ידווח על החלטתו למחלקה לניסויים קליניים במשרד הבריאות. הדיווח יכלול הסבר מפורט על הסיבות שהביאו להחלטתו לשינוי סטאטוס המחקר, והוא ישלח בדואר אלקטרוני, לכתובת היחידה לבקרת ניסויים קליניים: [Protocols.clinicaltr@moh.gov.il](mailto:Protocols.clinicaltr@moh.gov.il). יש לציין בנושא ההודעה במייל "שינוי סטאטוס המחקר".

**27.5 סיום ניסוי**

בין שמדובר בניסוי "מיוחד" או בניסוי ש"אינו מיוחד" - אין צורך ליידע את משרד הבריאות על סיום הניסוי. אולם עד שנה מתום המחקר, לאחר שיעשה עיבוד תוצאות של הניסוי הרפואי על-ידי יזם המחקר (במקרה של חברה מסחרית) להעביר דו"ח מסכם למחקר (CSR) או עותק של מאמר אודות המחקר (במקרה של יזם- חוקר/ מלכ"ר/ מוסד אקדמי) למשרד הבריאות.

**27.6 הגדלת מספר המשתתפים במחקר**

גרסה 6 מתאריך: 21.8.2022

עמוד 56 מתוך 67 עמודים



## מרכז רפואי קפלן

נוהל עבודה תקני (SOP)

ניסויים רפואיים בבני אדם

אם משרד הבריאות הטיל תנאים והגבלות באישורו [טופס 8] על מספר המשתתפים, יש להגיש בקשה מנומקת להגדלת מספר המשתתפים במחקר [טופס 12], שתטופל כ"שינוי שאינו מיוחד".

### 28. דיווחים למשרד הבריאות- דוחות שוטפים מהוועדה המוסדית:

ועדת הלסינקי המוסדית תקיים שגרת דיווח קבועה, ותעביר למדור ניסויים קליניים, שבאגף הרוקחות במשרד הבריאות, את הדיווחים הבאים:

- דיווח שנתי על ניסויים רפואיים בבית החולים (טופס 15)
- סיכום בקרות שנתי - ועדת הלסינקי מוסדית תקיים שיגרת דיווח קבועה ותעביר למשרד הבריאות אגף הרוקחות המחלקה לניסויים קליניים אחת לשנה, דיווח שנתי אודות הממצאים הקריטיים והמהותיים, שעלו בבקרות שבוצעו במחקרים הקליניים ושאושרו ע"י ועדת הלסינקי המוסדית במוסד הרפואי, בשנה הקלנדרית האחרונה.

# פרק ט': ועדת הלסינקי מרכזית לאישור ניסויים רב מרכזיים בשירותי בריאות כללית

## 29. מטרה:

מטרת הנוהל בפרק זה היא לקבוע את דרכי המינוי ואת הרכב הוועדה המרכזית לאישור ניסויים רב מרכזיים בשירותי בריאות כללית, ולקבוע נהלים להקמת הוועדה, אופן הגשת בקשה חדשה לוועדה הנ"ל, קליטת הבקשה החדשה לדיון ואת סדרי עבודת הוועדה המאפשרים את מתן האישור למחקר הרב מרכזי.

## 30. שיטה:

מינוי והרכב הוועדה לניסויים רב מרכזיים בשירותי בריאות כללית:

- 30.1 סמנכ"ל חטיבת בתי חולים בהנהלת שירותי בריאות כללית, ימנה את חברי הוועדה לניסויים רב מרכזיים בהנהלת שירותי בריאות כללית מבין חברי וועדות הלסינקי של המוסדות הרפואיים בשירותי בריאות כללית ורשאי לצרף אליהם נציגים נוספים כפי שמפורט בנוהל משרד הבריאות.
- 30.2 המינוי לחבר ועדה יינתן בכתב ומשך שירותו של חבר ועדה הינו בהתאם למצוין בכתב המינוי שניתן לו, אולם כתב המינוי יכנס לתוקף רק לאחר אישור המנהל הכללי של משרד הבריאות.
- 30.3 משנגמרה תקופת המינוי הראשונה של חבר ועדה היא ניתנת להארכה לתקופות כהונה נוספות ע"י מנהל המוסד הרפואי.
- 30.4 סמנכ"ל חטיבת בתי חולים בהנהלת שירותי בריאות כללית, ימנה את יו"ר הוועדה ומ"מ ליו"ר, מבין חברי הוועדה.
- 30.5 סמנכ"ל חטיבת בתי חולים בהנהלת שירותי בריאות כללית, ימנה את נציג ההנהלה החבר בוועדה ואת ממלא מקומו של נציג ההנהלה בוועדה.
- 30.6 כל חבר ועדה יחתום על נוסח הסכם שמירת סודיות והעדר ניגוד עניינים.
- 30.7 העתקי האסמכתאות להכשרתו וניסיונו של חבר הוועדה לניסויים רב מרכזיים בהנהלת שירותי בריאות כללית, כמו גם חתימתו על הסכם שמירת סודיות והיעדר ניגוד עניינים ישמרו בתיק יסוד ועדה.
- 30.8 חבר ועדה המבקש להתפטר ממנה יודיע על כך חודש מראש בכתב, סמנכ"ל חטיבת בתי חולים בהנהלת שירותי בריאות כללית וליו"ר הוועדה.
- 30.9 לוועדה ימונה רכז ועדה.

### 31. סדרי עבודת הוועדה לניסויים רב מרכזיים בשירותי בריאות כללית:

- 31.1 על פי החלטת הנהלת שירותי בריאות כללית (אוגוסט 2021), כל מחקר בו מעורבים **שני מרכזים רפואיים ומעלה** מחויב להיות מוגש ולקבל את אישור הוועדה המרכזית לניסויים רב מרכזיים בהנהלת שירותי בריאות כללית.
- 31.2 הוועדה המרכזית לניסויים רב מרכזיים בהנהלת שירותי בריאות כללית מחויבת לפעול על-בסיס תקנות בריאות העם (ניסויים רפואיים בבני אדם), התשמ"א, 1980, על תוספותיהן ותיקוניהן 1999, ועל בסיס הנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם, מאי 2020 ומיישמת את עקרונות הצהרת הלסינקי, הוראות הנוהל ההרמוני הבינלאומי, העדכני להליכים קליניים נאותים (GCP) ואת דרישות החקיקה ונהלי משרד הבריאות בנושא המתפרסמים מעת לעת.
- 31.3 הוועדה המרכזית לניסויים רב מרכזיים בהנהלת שירותי בריאות כללית תפעל בהרכבה המלא גם כ"תת וועדה" ותדון במכלול הנושאים הקשורים באישור מחקר רב מרכזי שאינו ניסוי רפואי בבני אדם על בסיס חוזר המנהל הכללי משרד הבריאות 15/06 - "תת ועדת הלסינקי לאישור מחקר שאינו ניסוי רפואי בבני אדם".

### 32. הגשת וקליטת בקשה חדשה למחקר רב מרכזי בוועדה לניסויים רב מרכזיים בשירותי בריאות כללית:

- 32.1 הגשת בקשה חדשה לאישור מחקר רב מרכזי בבני אדם בוועדה לניסויים רב מרכזיים בשירותי בריאות כללית תוגש ע"י יזם המחקר הרב מרכזי, באמצעות החוקר הראשי, לוועדת הלסינקי המוסדית באחד מהמרכזים הרפואיים המשתתפים במחקר ואשר הוגדר על ידו כ"מרכז המגיש" ובשאר המרכזים הנוטלים חלק במחקר מועבר החומר לידיעת החוקר הראשי.
- 32.2 רק המרכז המגיש יסווג את המחקר כמחקר "שאינו מיוחד" ויזין את הבקשה במלואה במערכת "מטרות" (הבקשה חייבת לכלול את רשימת כל המוסדות הרפואיים הנוטלים חלק במחקר). בכל המרכזים הרפואיים האחרים המשתתפים במחקר, עם קבלת החומר אצל החוקר הראשי, יוזן למערכת "מטרות" רק שם המחקר ושם החוקר הראשי על מנת שהמערכת תפיק למחקר קוד מחקר במערכת "מטרות" של המרכז הרפואי. באחריות היזם לעדכן את כל שאר המרכזים הרפואיים המשתתפים במחקר כי עליהם לסווג את המחקר כ"מחקר מיוחד" הממתין לאישור הוועדה המרכזית לניסויים רב מרכזיים בהנהלת שירותי בריאות כללית. המרכז המגיש יעביר את קבצי ההגשה לדואר אלקטרוני :

[Central-IRB@cclit.org.il](mailto:Central-IRB@cclit.org.il)

- 32.3 חבילת ההגשה המלאה תועבר בעותק קשיח לרכז הוועדה המרכזית לניסויים רב מרכזיים בהנהלת שירותי בריאות כללית.
- 32.4 עם קבלת החומר, יבדוק רכז הוועדה על פי הנדרש בתקנות ובנוהל משרד הבריאות לניסויים רפואיים בבני אדם מאי 2020 את תכולת ושלמות חבילת ההגשה ושהיא תואמת את דרישות ההגשה למחקר מסוגו. מצא רכז הוועדה כי חבילת ההגשה תקינה ומלאה, ישבץ את הבקשה למחקר הרב מרכזי לדיון בתוך 3 שבועות (21 יום) מקבלת חבילת המסמכים המלאה.
- 32.5 רכז הוועדה המרכזית לניסויים רב מרכזיים בהנהלת שירותי בריאות כללית יוציא מייל חוזר לכל יו"ר ורכזות וועדות הלסינקי כמו גם לכל החוקרים הראשיים המשתתפים במחקר בו יודיע להם על שיבוץ המחקר לדיון הוועדה ויזמין את כל יו"ר הוועדות המוסדיות והחוקרים הראשיים המעוניינים לקחת חלק במחקר הרב מרכזי להשתתף בישיבת הוועדה על מנת שהחלטת הוועדה תהיה תקפה ומקובלת על כל יו"ר הוועדות המוסדיות.
- 32.6 לדיון הוועדה המרכזית לניסויים רב מרכזיים בהנהלת שירותי בריאות כללית יזמן רכז הוועדה גם את היזם / או נציגו, מה שמאפשר מתן תשובות מקצועיות כבר במהלך הדיון.
- 32.7 המועד האחרון להגשת בקשות לאישור הוועדה הינו עד שבועיים (14 יום) לפני מועד ההתכנסות המתוכנן של הוועדה.
- 32.8 עם זאת, רשאי יו"ר הוועדה לאשר באופן חריג שיבוץ לדיון בוועדה של בקשה למחקר חדש שהוגשה בזמן הקצר מהתקופה הנדרשת.

### 33. הדיון בוועדה וקבלת החלטה:

- 33.1 רכז הוועדה המרכזית לניסויים רב מרכזיים בהנהלת שירותי בריאות כללית אחראי לסיכום מהלך הישיבה בפרוטוקול דיון מפורט לצד כל אחד מהנושאים שמופיעים במסמך סדר היום שהוכן לישיבה וינהל לאורך הדיון ולאחריו את מסמך פרוטוקול הדיון.
- 33.2 בתום הדיון, יפיץ רכז הוועדה את החלטת הוועדה ומסקנותיה לכלל משתתפי הדיון.

### 34. הטיפול בהחלטת הוועדה ואישורים למחקר:

- 34.1 בעקבות אישור הוועדה המרכזית לניסויים רב מרכזיים בהנהלת שירותי בריאות כללית את המחקר, ישכפל רכז הוועדה בתוך 48 שעות מאישור הוועדה, את כלל המסמכים הגנריים של המחקר שאושרו ע"י הוועדה (פרוטוקול, כתב הסכמה, חוברת לחוקר, מסמכים נוספים שהגיש היזם)

- בחבילת ההגשה) ואת חבילת טפסי ההגשה למחקר עבור כל שאר המרכזים הרפואיים הלוקחים חלק במחקר.
- 34.2 כמו כן, יעביר רכז הוועדה הודעה ליזם המחקר כי באחריותו ליצור קשר עם מתאמות המחקר במרכזים השונים הלוקחים חלק במחקר וליידע אותן כי עליהן לעדכן את מסמכי המחקר בהתאמה למרכז הרפואי (כגון: דפי החתימות בפרוטוקול המחקר, השלמת רשימת חוקרי המשנה בטופס 1, הזנת שם חוקר ראשי, והטלפון הפרטי הקשר בכתב ההסכמה, שם החוקר הראשי ובטופס 11, שם נציג ההנהלה בטופס 4 וכו') ולדאוג להכנת חבילת הגשה מלאה וחתומה שתועבר כחבילת מסמכים סרוקה במייל למזכירות הוועדה המרכזית לניסויים רב מרכזיים בהנהלת שירותי בריאות כללית.
- 34.3 במקביל להחלטה החיובית של הוועדה יפיק רכז הוועדה את טופס 6 שיציין במפורש את היות הניסוי "מחקר שאינו מיוחד" שבסמכות מנהל המוסד הרפואי לאשרו על בסיס אישור הוועדה המרכזית לניסויים רב מרכזיים בהנהלת שירותי בריאות כללית. הטופס יפרט את נושא הניסוי הרפואי, המסמכים שהוגשו עליהם התבססה ההחלטה (חוברת לחוקר, פרוטוקול ניסוי, נוסח כתב הסכמה מדעת תוך ציון מס' הגרסה ותאריכי מסמכים אלו) ואת התנאים לעריכת המחקר אם נקבעו כאלו בהחלטת הוועדה.
- 34.4 בנוסף לפרטים שצוינו, בטופס 6 החלטת הוועדה לאשר או לדחות כל אחד מהשינויים והחריגים לנוהל משרד הבריאות שצוינו ע"י מגיש הבקשה בטופס 1 [טופס בקשה לאישור ניסוי רפואי בבן אדם] (לסוגיו על פי אופי המוצר)
- 34.5 טופס 6 של הוועדה המרכזית לניסויים רב מרכזיים בהנהלת שירותי בריאות כללית ישלח מיידית לכל מרכז רפואי המשתתף במחקר בתוך 24 שעות מהרגע שזה העביר את חבילת ההגשה המלאה
- 34.6 רכז הוועדה המרכזית לניסויים רב מרכזיים בהנהלת שירותי בריאות כללית יכין גם את טופס 7 [אישור מנהל המוסד הרפואי לביצוע הניסוי הרפואי] לחתימת הגורם המאשר את הניסוי הרפואי בכל אחד מהמרכזים הרפואיים המשתתפים במחקר הרב מרכזי. לצורך כך ינהל רכז הוועדה מעקב אל מול רכזת "הלסינקי כלכלי" המוסדית במוסדות הרפואיים המשתתפים במחקר אודות השלמת הדרישות להתקשרות במחקר (חזרה מחקר, תקציב מחקר, ביטוח וכו').
- 34.7 כשהושלם הליך ההתקשרות המסחרית/כלכלית יעביר רכז הוועדה את טופס 7 [אישור המנהל לביצוע הניסוי הרפואי] העדכני לחתימת הגורם המאשר את הניסוי הרפואי במרכז הרפואי המשתתף במחקר הרב מרכזי.

### 35. טיפול בשינויים ודיווחים שוטפים לאורך חיי המחקר הרב מרכזי:

- 35.1 יש להפריד בין אירועים רגולטוריים המשליכים על כל המרכזים הרפואיים המשתתפים במחקר (כגון: שינויים בפרוטוקול המחקר (פרוטוקול אמנדמנט), שינויים בכתב ההסכמה, שינויים בחוברת לחוקר, בקשה להארכת תוקף המחקר לבין דיווחים פרטניים ממרכז כלשהו הנוטל חלק במחקר (כגון: החלפת חוקר ראשי, הוספת חוקר, דיווחי חריגות מפרוטוקול המחקר, דיווחי בטיחות וכו').
- 35.2 שינויים ודיווחים אודות אירועים רגולטוריים יוגשו בכל אחד מהמרכזים הרפואיים המשתתפים במחקר ויוזנו לתוכנת "מטרות" (טופס 12 עליו חותם החוקר הראשי בלבד) ויועברו במרוכז ע"י יזם המחקר למזכירות הוועדה המרכזית לניסויים רב מרכזיים בהנהלת שירותי בריאות כללית. אישורי שינויים ודיווחים אודות אירועים רגולטוריים שהוגשו בשלמותם במרוכז ואשר קיבלו את אישור יו"ר הוועדה ישלחו לנציג היזם/מתאם המחקר תוך ארבעה ימי עבודה מהגשתם לוועדה.
- 35.3 דיווחים פרטניים אודות שינויים במחקר יוגשו בכל אחד מהמרכזים הרפואיים המשתתפים במחקר ויוזנו לתוכנת "מטרות" (טופס 12 עליו חותם החוקר הראשי בלבד) ויועברו ע"י מתאם המחקר למזכירות הוועדה המרכזית לניסויים רב מרכזיים בהנהלת שירותי בריאות כללית. אישורי דיווחים פרטניים שהוגשו בשלמותם מהמרכזים הרפואיים השונים הנוטלים חלק במחקר, ואשר קיבלו את אישור יו"ר הוועדה ישלחו לנציג היזם/מתאם המחקר תוך ארבעה ימי עבודה מהגשתם לוועדה.
- 35.4 דיווחי בטיחות יועברו ע"י מתאם המחקר למזכירות הוועדה המרכזית לניסויים רב מרכזיים בהנהלת שירותי בריאות כללית. כל אירוע בטיחות בו דווח לוועדה אודות תופעת לוואי רצינית הקשורה למוצר המחקר תועבר מידית להתייחסות יו"ר הוועדה ותשובתו תינתן בתוך 48 שעות מקבלת הדיווח. כמו כן יובא האירוע לידיעת הגורמים במוסד הרפואי (מנהל בית החולים, יו"ר הוועדה המוסדית ורכז הוועדה המוסדית) ביום קבלת הדיווח.

### 36. טיפול במחקר רב מרכזי ש"אינו מיוחד" העולה לדיון בוועדה לאישור מחקרים

#### רב מרכזיים במשרד הבריאות:

- 36.1 במידה ומרכזים שונים בשירותי בריאות כללית מעוניינים להשתתף במחקר רב מרכזי ש"אינו מיוחד" המוגש לדיון על פי [נוהל 168 – פיילוט] לוועדה הארצית למחקרים רב מרכזיים שאינם מיוחדים במשרד הבריאות, יכול היזם להגיש את חומר הבקשה במרוכז עבור על המרכזים הרפואיים בכללית המעוניינים להשתתף במחקר לדיון מקדים בוועדה המרכזית לניסויים רב מרכזיים בהנהלת שירותי בריאות כללית.

36.2 הדיון המקדים יתקיים בהשתתפות כל נציגי הוועדות המוסדיות הרלוונטיים למחקר ויאפשר להעלות לוועדה הארצית במשרד הבריאות את כל הערות המרכזים המשתתפים במחקר בכללית כגוף אחד.

37. גביית תשלום דמי שירות בגין הטיפול בקשה המוגשת לוועדה לניסויים רב מרכזיים בשירותי בריאות כללית:

- 37.1 בנוסף לסכום הטיפול בהגשת בקשה חדשה, המשולם עבור הקמת המחקר במערכת (Start Up Fee) והמשולם בכל מרכז רפואי על סך 7,500 ₪ ישולם סכום נוסף של 7,500 ₪ להקמת המחקר בוועדה המרכזית לניסויים רב מרכזיים בהנהלת שירותי בריאות כללית (מותנה בהגשת הבקשה לאותו פרוטוקול במרוכז).
- 37.2 לתשומת לבכם, באם מסיבה כלשהי, במידה וההגשה לא תתבצע במרוכז או שתפוצל וחלקה יוגש עבור כל מרכז בנפרד, תהא מזכירות הוועדה המרכזית לניסויים רב מרכזיים בהנהלת שירותי בריאות כללית רשאית לגבות דמי הקמת מחקר בסך 7500 ₪ עבור כל הגשה של מרכז רפואי שהוגשה בנפרד או שצורפה למרכזים המשתתפים במחקר לאחר אישורו.
- 37.3 עבור שינויים משמעותיים במסמכי המחקר / מוצר המחקר הנדרשים לאישור (כגון שינויים לפרוטוקול המחקר, לכתב ההסכמה, לחוברת לחוקר, שאלונים למשתתפי המחקר וכו') ובקשות להארכת המחקר – 1,000 ₪
- 37.4 התשלומים הנדרשים לוועדה המרכזית לניסויים רב מרכזיים בהנהלת שירותי בריאות כללית יועברו באמצעות חברת מור יישום מחקר.



## פרק י':

# סדרי תיעוד, תיוק וגניזה

### 38. תיוק במהלך המחקר:

1. לכל הגשה שהוגשה לוועדה המוסדית יפתח תיק מחקר. תיק המחקר יסומן בקוד המחקר במערכת הממוחשבת, בציון החוקר הראשי.
2. תיק המחקר יכיל את החוצצים (או במערכת ממוחשבת ספריות נושאות במחשב) בנושאים הבאים:
  - א. חבילת הגשה ראשונית
  - ב. החלטות הוועדה / דיון בוועדה
  - ג. אישורים למחקר
  - ד. מסמכי התקשרות
  - ה. דיווחים שונים מהמחקר
  - ו. דיווחי בטיחות מהמחקר
  - ז. התכתבות שוטפת מול החוקר הראשי / היזם
  - ח. התכתבות שוטפת מול משרד הבריאות
  - ט. דוחות בקרה / ביקורת

### 39. אופן הניהול של תיק המחקר יהיה כדלהלן:

- א. חבילת הגשה ראשונית – העתק אחד מלא של כל חומר ההגשה המקורי שהוגש ע"י החוקר הראשי. במקרים בהם הוגש חומר כעותק קשיח, חוברות כרוכות (כגון חוברת לחוקר, פרוטוקולים וכו') שאינם ניתנים לתיוק יוחזקו בנפרד בקופסת מסמכים או בשקית גניזה שתסומן בהתאם בקוד המחקר. חומר זה ישאר בידי הוועדה המוסדית ולא יועבר למשרד הבריאות במקרים בהם הבקשה נדרשת גם לאישורם.
- ב. דיון הוועדה / החלטות וועדה – החלטת יו"ר הוועדה/ הוועדה לגבי החומר שהוגש, רשימת חברי הוועדה שנכחו בדיון, החלטת הוועדה לאחר הדיון בבקשה בוועדה
- ג. אישורי הוועדה המוסדית למחקר – כל האישורים שניתנו בפועל כאישור למחקר ע"י ועדות הלסינקי השונות (מוסדית, מרכזית / עליונה / רב מרכזית) ואישור המנהל בסדר כרונולוגי (כולל האישורים שניתנים להארכת המחקר מידי שנה).
- ד. מסמכי התקשרות – הנדרשים כחלק מהמסמכים המוגשים לוועדת הלסינקי מוסדית כגון טופס 4 [התחייבות יזם המחקר] החתום ע"י כל הגורמים הנדרשים, פוליסת הביטוח למחקר (כולל הארכות חידושי הפוליסה לאורך תקופת המחקר)
- ה. דיווחים שונים מהמחקר – כל הדיווחים והבקשות לשינויים שהועברו מהמחקר (טופסי 12) למעט דיווחי הבטיחות.

ו. דיווחי בטיחות מהמחקר – מכלול החומר המגיע בהקשר לדיווחי אירועים חריגים רציניים (SUSAR/SAE), מקרי מוות, בין שמדווח ע"ג טופס 13 [טופס הודעת החוקר על SAE שאירע למשתתף בניסוי רפואי] או בטפסי 12 או בטפסי הדיווח של היזם (דיווחי בטיחות תקופתיים מהיזם וכו') בהתאם להנחיות נוהל 01/164 – דיווח ומעקב על מידע בטיחותי במהלך ניסויים רפואיים בבני אדם

ז. התכתבות שוטפת מול החוקר הראשי / יזם המחקר – מכלול ההתכתבות מול היזם ו/או החוקר הראשי בנושאים השונים בסדר כרונולוגי (חומר שאינו נוצר באמצעות תוכנת מטרות כגון, פניות במיילים וכו') שיסרק שיעלה למערכת.

ח. התכתבות שוטפת מול משרד הבריאות – מכלול ההתכתבות בנושאים השונים מול משרד הבריאות כאשר המחקר נדרש לאישורם או בהקשר לדיווחים מהמחקר המועברים גם למשרד הבריאות בסדר כרונולוגי (חומר שאינו נוצר באמצעות תוכנת מטרות כגון, פניות במיילים וכו') שיסרק שיעלה למערכת.

ט. דוחות בקרה / ביקורת – דוחות מסכמים של מבדקים בין שבוצעו ע"י המבקר הפנימי למחקרים קליניים של המוסד הרפואי, ו/או ע"י הגוף המבקר שבהנהלת הכללית, ו/או מבדקים שבוצעו ע"י היזם, ו/או ביקורות שבוצעו במחקר ע"י משרד הבריאות או רשויות רגולטוריות מחו"ל

#### 40. שמירת מסמכים:

1. כל מסמכי המחקר והניירת המצטברת לאורך חיי המחקר בוועדת הלסינקי המוסדית היא ניירת סודית, שהגישה אליה חייבת להיות רק לאלו העוסקים בה כחלק מעבודתם בוועדה. לפיכך, היא חייבת להיות בחדר הניתן לנעילה, או בארונות נעולים שהגישה אליהם ממוזרת.
2. כל המסמכים שנוגעים לפעילות הוועדה וישיבותיה לרבות הפרוטוקולים של הישיבות, רשימת החברים בוועדה, מסמכים חבילות ההגשה שהוגשו לשם הדיון בוועדה, תכתובת מול היזם, החוקרים, יועצים וסוקרים, הנהלת בית החולים, הנהלת שירותי בריאות כללית, משרד הבריאות, ספקי שירות למחקר קליני שאיתם הייתה הוועדה בקשר, יישמרו מתויקים (כעותק קשיח או כקבצים אלקטרוניים) לפרק זמן של לפחות 7 שנים מתום הניסוי הרפואי.
3. במחקרים שבהם לא גויסו משתתפים למחקר, המסמכים ישמרו לתקופה של שנה מיום סגירת המחקר במרכז.

#### 41. גניזה:

1. כאשר הניסוי הגיע לסימו יעבור תיק המחקר ממצב של מחקר פעיל לתיק מחקר שהסתיים שניתן להעבירו לגניזה בחברת הארכיב עמה קשור המוסד הרפואי.
2. כל חומר המחקר המצוי בפועל במסמכים קשיחים יועבר לגניזה ויארז בארגזי ארכיון שכל אחד מהם יקבל מספר סידורי וסימון בשם ברור לגבי תכולתו.
3. רכז הוועדה יכין רשימת גניזה שתציין מול כל ארגז ארכיון ממוספר את רשימת התכולה של החומר המצוי בו. רשימה זו תישאר ברשות הוועדה ותתויק בתיק הקרוי תיק ארכיב.

גרסה 6 מתאריך: 21.8.2022

עמוד 65 מתוך 67 עמודים



## מרכז רפואי קפלן

נוהל עבודה תקני (SOP)

ניסויים רפואיים בבני אדם

4. כעבור 7 שנים או תקופה ארוכה יותר שתיקבע ע"י יו"ר הוועדה, יינתן אישור ביעור למסמכים שהועברו לארכיב. רשימת התכולה בתיק הארכיב של חומר שבווער תסומן כחומר שבווער.