

תיק מחקר – תוכן עניינים

1	<u>דף קשר וקורות חיים של צוות המחקר</u>	1
2	<u>פרוטוקול המחקר וגרסאות</u>	2
3	<u>אישורים למחקר</u>	3
4	<u>גרסאות של כתבי הסכמה מדעת</u>	4
5	<u>טופס האצלת הסמכויות (SSL)</u>	5
6א	<u>רשימות המחקר - LOGs</u>	6 (א,ב)
6ב	<u>מוצר המחקר (במידה וקיים)</u>	7
7	<u>מעבדות במחקר</u>	8
8	<u>בטיחות (תופעות לוואי)</u>	9
9	<u>ההגשה הראשונית לוועדת הלסינקי</u>	10
10	<u>חוזי התקשרויות ואספקטים פיננסיים</u>	11
11	<u>התכתבויות</u>	12
12	<u>טפסי FDA</u>	13
13	<u>ניטור</u>	14
14	<u>מסמכים חיוניים אחרים</u>	15

אין לשכפל, להעתיק, לצלם, להקליט, לתרגם, לאכסן במאגר מידע, לשדר או לקלוט בכל דרך או בכל אמצעי אלקטרוני, אופטי, מכני או אחר – כל חלק שהוא מהחומר שבתבנית תיק מחקר זה. שימוש מסחרי מכל סוג שהוא בתבנית זו או בחלק ממנה אסור בהחלט אלא ברשות מפורשת בכתב משירותי בריאות כללית, הנהלה ראשית, חטיבת בתי החולים.

1. דף קשר וקורות חיים של צוות המחקר

הנחיות החזקה	חומר לתיוק בחוצץ
<p>הרשימה תוכן עפ"י סדר היררכי של הגורמים הקשורים לניסוי: פרטי היזם בחו"ל, פרטי נציג היזם בארץ, חוקר ראשי, חוקר משנה, מתאמת מחקר, אחות מחקר, אחיות, מנהלי מעבדות, חברות שילוח וכל בעל תפקיד נוסף הנוטל חלק במחקר. יש לעדכן את הרשימה במתכונת תקופתית.</p>	<p>דף קשר : רשימת כל הגורמים הקשורים למחקר בציון שמם, כתובתם, טלפונים להתקשרות, דוא"ל וכו'</p>
<p>קורות החיים חייבים להיות עדכניים כשהם חתומים ומתוארכים ע"י בעל התפקיד. רצוי שקורות החיים יכילו פסקה המצביעה על ניסיונו של איש הצוות בתחום הניסויים הקליניים. במחקרים הנמשכים לאורך מס' שנים, יש לעדכן את קורות החיים לפחות אחת לשנה.</p>	<p>קורות חיים של : • החוקר הראשי • חוקרי משנה, • מתאמת מחקר • אחיות • מנהלי מעבדות • רוקח / מנהל בית המרקחת</p>

1

2

3

4

5

6א

6ב

7

8

9

10

11

12

13

14

15

2. פרוטוקול המחקר וגרסאות

הנחיות החזקה	חומר לתיוק בחוצץ
<p>יש להקפיד שכל אחד מהמסמכים מכיל דף חתימות חתום ומתוארך ע"י החוקר הראשי.</p> <p>במקרה שהפרוטוקול הינו חוברת עבת כרס שלא ניתנת לתיוק, יש לתייק את צילום דף החתימות כשהוא חתום ע"י החוקר הראשי ולהפנות באמצעות Note to file למקום בו נמצא הפרוטוקול.</p> <p>חוצץ זה יכיל את הרצף הכרונולוגי של כל גרסאות הפרוטוקולים ו/או השלמות לפרוטוקול שנוצרו במהלך המחקר.</p>	<ul style="list-style-type: none">פרוטוקול המחקרהשלמות ושינויים לפרוטוקול המחקר

1

2

3

4

5

6א

6ב

7

8

9

10

11

12

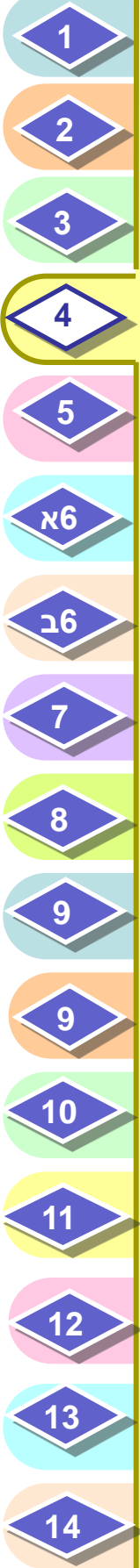
13

14

15

3. אישורים למחקר

הנחיות החזקה	חומר לתיק בחוץ
<p>1</p> <p>2</p> <p>3</p> <p>4</p> <p>5</p> <p>6א</p> <p>6ב</p> <p>7</p> <p>8</p> <p>9</p> <p>10</p> <p>11</p> <p>12</p> <p>13</p> <p>14</p> <p>15</p> <p>תייק באופן כרונולוגי את כלל האישורים שהתקבלו עבור המחקר (מחקר שהוגדר שאינו מיוחד מצריך טופס 8)</p>	<p><u>לפני ביצוע המחקר :</u></p> <ul style="list-style-type: none">* רשימת חברי ועדה שנכחו בדיון הראשון* טופס 6 (אישור וועדת הלסינקי)* טופס 8 (אישור משרד הבריאות)* טופס 7 (אישור מנהל ביה"ח)• או טופס 16 וטופס 17 (אישור ועדת הלסינקי ומנהל ביה"ח למחקר באיסוף נתונים ושאלונים)• אישור NIH• אישור רישום באתר של משרד הבריאות
<p>10</p> <p>11</p> <p>12</p> <p>13</p> <p>14</p> <p>15</p> <p>אישור הזנת המחקר למאגר נתוני ניסויים של ה- NIH וה- MOH.</p> <p>את הבקשה להארכת תוקף המחקר מגישים 3 חודשים לפני סיום תוקף המחקר על מכתב בקשה בצירוף דו"ח התקדמות המחקר.</p>	<p><u>במהלך המחקר :</u></p> <ul style="list-style-type: none">* אישור לשינויים במחקר (טופס 12) חתום ומאושר ע"י ועדת הלסינקי* אישור הארכת תוקף המחקר (טופס 6א', טופס 7א').



4. גרסאות של כתבי הסכמה מדעת (הגרסה המאושרת ע"י וועדת הלסינקי בכל שלב ושלב של המחקר)

הנחיות החזקה	חומר לתיוק בחוצץ
יש להקפיד שזיהוי כתב ההסכמה (גרסה מתאריך) יירשם בשוליים התחתונים (Footer) של כל אחד מדפי המסמך.	▪ <u>כל כתבי ההסכמה מדעת</u> (טופס 2 או 3 או הסכמה למחקר גנטי)
לכל נוסח מתורגם חובה לצרף אישור תרגום תקף.	▪ תרגומים לכתב הסכמה
במקרה של הגשת שינוי בפרוטוקול שהוא מהותי (המשפיע על חולה), חובה לייצר גרסת כתב הסכמה מעודכנת.	

5. טופס האצלת סמכויות (Site Signature Log/Delegation Log)

הנחיות החזקה	חומר לתיוק בחוצץ
<p>הטופס יחתם ע"י צוות המחקר ביום קיום פגישת תחילת המחקר (Initiation Visit) ותמיד לפני החתמת המטופל הראשון.</p> <p>החוקר הראשי יקבע את תפקידיהם של המשתתפים השונים (האצלת סמכויות), ויאשר בחתימתו את נכונות הפרטים בטופס ייעודי.</p> <p>במהלך המחקר בעת הצטרפות חוקרים חדשים ו/או אנשי צוות חדשים הם יוחתמו על גבי הטופס הנ"ל.</p> <p>כשחוקר מפסיק לעבוד במחקר יש לציין בטופס הנ"ל את תאריך הפסקת העבודה ולהחתים את החוקר הראשי על כך.</p>	<p>הטופס יכיל את האינפורמציה המתייחסת לכל הצוות המשתתף במחקר:</p> <ul style="list-style-type: none"> • החוקר הראשי • חוקרי משנה, • מתאמת מחקר • אחיות * מנהלי מעבדות * רוקח / מנהל בית מרקחת <p>* ייתכן כי לפי אופי המחקר מנהל המעבדה והרוקח יוחתמו בטופס נפרד.</p>

1

2

3

4

5

6א

6ב

7

8

9

10

11

12

13

14

15

6א'. רשימות המחקר – LOGS

הנחיות החזקה	חומר לתיוק בחוצץ
מסמך זה יתעד את מכלול החולים שהתאמתם לניסויי נבדקה מראש. המסמך ינוהל באופן כרונולוגי, ויש לציין את הסיבה לאי ההכללה של כל חולה שנמצא לא מתאים לניסוי.	Screening Log (טופס סקירת משתתפים פוטנציאליים)
מסמך זה יתעד את מכלול החולים שנכנסו בפועל לניסוי. המסמך ינוהל באופן כרונולוגי, <u>אין לציין בו את שמות החולים</u> , והם יופיעו בציון ראשי התיבות בלבד והקוד שניתן להם.	Enrolment Log
מסמך זה יתעד את מכלול החולים שנכנסו בפועל לניסויי תוך ציון שמם המלא והקוד שניתן להם בניסוי. המסמך ינוהל באופן כרונולוגי, אולם אין לשמור אותו חשוף בתיק המחקר.	ID Log (שמות המשתתפים בפועל כולל הקוד שניתן להם)
בניסויים גנטיים אסור להחזיק מסמך זה בתיק המחקר. יש להפריד ולהחזיק בנפרד ובמקום נעול.	

1

2

3

4

5

6א

6ב

7

8

9

10

11

12

13

14

15

6ב'. רשימות המחקר – LOGS המשך

ה-LOGS המפורטים מטה לא נדרשים לפי ה-GCP, אולם חלק ניכר מהחברות המסחריות דורשות רשימות אלה.

הנחיות החזקה	חומר לתיוק בחוצץ
<p>עזר שליטה זה מקובל במחקרים ארוכים בהם סיכוי רב למספר גרסאות של כתב הסכמה.</p> <p>מסמך זה מתעד מתי הוחתם כל משתתף ועל איזו גרסה.</p>	<p>Informed Consent Log (טופס ריכוז הסכמה מדעת)</p>
<p>עזר שליטה זה מקובל כאמצעי לתכנון מועדי הביקור הצפויים המתוכננים לכל משתתף בניסוי ומאפשרים שמירה על מרווח חלון הזמן כפי שהוגדר בפרוטוקול הניסוי.</p>	<p>Visit Log</p>

1

2

3

4

5

א6

ב6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

7. מוצר המחקר (במידה וקיים)

חוצץ זה מרכז את מלוא האינפורמציה הקשורה בניהול מוצר המחקר

חומר לתיק בחוצץ	הנחיות החזקה
- בקשה לקבלת מוצר מחקר	טופס הנשלח מאתר הניסוי ליזם לבקשת אספקת מוצר המחקר.
- תעודות משלוח	מסמך המגיע בתגובה לבקשת אספקת מוצר המחקר עם כל משלוח. המסמך מציין את נתוני האצווה והכמות שסופקה.
- ניהול מלאי מוצר המחקר	יש לוודא שהנתונים במסמך תואמים את מה שהגיע במשלוח, לחתום על גבי הספח המצורף ולהחזירו ליזם.
- איסוף / החזרת / השמדת מוצר המחקר	טופס ניהול מלאי מאפשר שליטה על כמות מוצר המחקר הנכנס למול כמות מוצר המחקר הניתנת למשתתפי הניסוי. הטופס מאפשר את חישוב המאזן של כמות מוצר המחקר המצויה באתר הניסוי. כל משלוח שמגיע או שימוש במוצר המחקר יצוין בטופס זה.
	טופס זה מתעד את כמויות מוצר המחקר שנאספו / הוחזרו ע"י משתתפי הניסוי. בהתקיים התנאים הנדרשים ובאישור היזם הטופס ישמש כאישור השמדה.

1

2

3

4

5

א6

ב6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

8. מעבדות במחקר

הנחיות החזקה	חומר לתיוק בחוצץ
אישורים בינלאומיים ו/או אישורים מקומיים.	<ul style="list-style-type: none">• אישור הסמכה למעבדה• אישור השתתפות בתוכנית בקרת איכות
המסמך חייב להיות חתום ומתוארך ע"י מנהל המעבדה.	<ul style="list-style-type: none">• טווחי נורמה לבדיקות המבוצעות ע"י המעבדה
מסמך מקובל במחקרים רב מרכזיים בינלאומיים המפרט את מכלול הדרישות לאיסוף נוזלי גוף, העברתם למעבדה מרכזית, ושיטות הבדיקה. במידה ומדובר במסמך עב כרס, יוחזק בנפרד. ההפניה למקום הימצאו תהיה באמצעות Note to file.	<ul style="list-style-type: none">• ספר שיטות ונהלים לבדיקות המעבדה

1

2

3

4

5

6א

6ב

7

8

9

10

11

12

13

14

15

9. דיווחי בטיחות

הנחיות החזקה	חומר לתיק בחוץ
<p>יש לדווח על כל מקרה: תוך 48 שעות (מרגע הבאת האירוע לידיעת החוקר). הדיווח: ליו"ר ועדת הלסינקי וגם למנהל המוסד הרפואי, על טופס 13.</p> <p>יש לדווח רק כשלא ניתן לשלול קשר בין האירוע החריג לבין השימוש במוצר המחקר. הדיווח: ליו"ר ועדת הלסינקי, על טופס 13.</p> <p>- תוך 7 ימים</p> <p>- דווח תוך 15 יום</p> <p>* במקרים רלוונטיים באחריות יוזם-חוקר להיות בקשר עם יצרן / בעל הרישום של מוצר המחקר / אמ"ר, לדווח על תופעות הלוואי ולקבל ממנו את המידע הבטיחותי המעודכן ביותר על מוצר המחקר / אמ"ר. את החלטת ועדת הלסינקי יש להעביר ליזם.</p>	<p>• דיווחי בטיחות על אירועים חריגים רציניים (SAEs)</p> <p><u>במחקר שנערך ביוזמת החוקר:</u></p> <p>-מקרה מוות</p> <p>- SAEs אחרים:</p> <p>- אירוע מסכן חיים</p> <p>- גורם לאשפוז או מאריך אשפוז</p> <p>- גורם לנכות או למוגבלות קשה / ממושכת / מום מולד</p>
<p>דווח להלסינקי תוך 48 שעות על טופס 13 או טופס של היזם.</p> <p>צרף התייחסות האם לדעתך ניתן להמשיך בניסוי כפי שהוא.</p>	<p>• <u>דיווח על תקלה באביזר/ מכשיר רפואי אשר יש לה השלכה על בטיחות האמ"ר</u></p>
<p>רכז ודווח תקופתית (בד"כ רבעוני) להלסינקי צרף התייחסות האם לדעתך ניתן להמשיך בניסוי כפי שהוא.</p>	<p>• דיווח על SUSARs (אירוע שאינו צפוי ולא ניתן לשלול קשר בינו לבין מוצר המחקר) <u>שנתקבלו מהיזם, והתרחשו במוסד רפואי אחר בארץ או בחו"ל</u></p>

שים לב:

בניסויים הנערכים בחסות יוזם: יש לפעול לפי סעיף 13 של נוהל ניסויים רפואיים בבני אדם, התשע"ו-2016 וכן לפי ההוראות שנמצאות בפרוטוקול של המחקר הספציפי.

1

2

3

4

5

6א

6ב

7

8

9

10

11

12

13

14

15

10. ההגשה הראשונית לוועדת הלסינקי

הנחיות החזקה	חומר לתיוק בחוצץ
<p>יש לתייק עותק אחד <u>חתום</u> מהטפסים שהועברו לוועדת הלסינקי.</p>	<p><u>טפסים:</u></p> <p>1 , 2/א2 , 3/א3 4, 5, 9, 10, 11</p>

1

2

3

4

5

א6

ב6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

11. חוזי התקשרויות ואספקטים פיננסיים

הנחיות החזקה	חומר לתיק בחוצץ
<p>עפ"י דרישת היזם. לרוב הסכם זה מהווה סעיף בחוזה המחקר.</p> <p>חוזה מחקר מחוייב בכל מחקר שמעורב בו גורם מסחרי או חברה מממנת או גוף חיצוני אחר.</p>	<p>- הסכם סודיות</p> <p>- חוזה מחקר</p> <p>- חוזים/ חומר הקשור לאספקטים פיננסיים לדוגמא חוזים עם חברות מסחריות מממנות, מכוני מחקר, חברות CRO, ספקים, גרנטים.</p>
<p>חוזה ביטוח תקף שכולל את פרטי הזיהוי של המחקר ואת מספר החולים שהוא מכסה.</p>	<p>- פוליסת ביטוח</p> <p>- חומר שהוגש לוועדה להתקשרויות (עוזי קרו).</p>

1

2

3

4

5

א6

ב6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

12. התכתבויות

הנחיות החזקה	חומר לתיוק בחוצץ
<p>לתייק את הבקשה לשינוי -טופס 12. את האישור שיתקבל יש לתייק בחוצץ "אישורים למחקר" (חוצץ 3). אם אושרו גרסאות חדשות לפרוטוקול/טופס הסכמה, יש לתייקם בחוצץ פרוטוקול המחקר ו/או בחוצץ הסכמה מדעת (חוצץ 2 או 4). אם יש גרסה חדשה של חוברת לחוקר יש לתייק את צילום הדף עם חתימת החוקר הראשי ולהוסיף Note to File המציין את המקום בו מאוחסנת החוברת.</p>	<p>התכתבות עם וועדת הלסינקי</p> <p>בקשה מהלסינקי לשינויים</p>
<p>לתייק את הבקשה -טופס 12 בצירוף דו"ח התקדמות (את אישור הועדה להארכת התוקף יש לשמור בחוצץ "אישורים למחקר" (חוצץ 3).</p>	<p>בקשה להארכת תוקף המחקר.</p>
<p>עם סיום תוקף המחקר או סיום בעקבות אירוע מסוים יש לדווח בכתב לוועדת הלסינקי.</p>	<p>דו"ח סיום</p>
	<p>התכתבות עם גורמים נוספים (משרד הבריאות, CRO, החברה וכו')</p>

1

2

3

4

5

6א

6ב

7

8

9

10

11

12

13

14

15

13. טפסי FDA

הנחיות החזקה	חומר לתיוק בחוצץ
<p>בכל מקרה של קיום מחקר בינלאומי שהיזם מבצעו תחת הגשה בארה"ב (IND), חובה לחתום על הטפסים הנ"ל.</p> <p>בכל מקרה של שינוי המתייחס להוספת חוקרי משנה לצוות המחקר או מעבדות נוספות למחקר, חובה למלא טופס 1572 חדש.</p> <p>הטפסים יתויקו בחוצץ זה באופן כרונולוגי.</p>	<p>▪ FDA Form 1572</p>
<p>כל איש צוות חדש במחקר יוחתם על טפסי 3454, 3455.</p>	<p>▪ FDA Form 3455, 3454</p>

1

2

3

4

5

6א

6ב

7

8

9

10

11

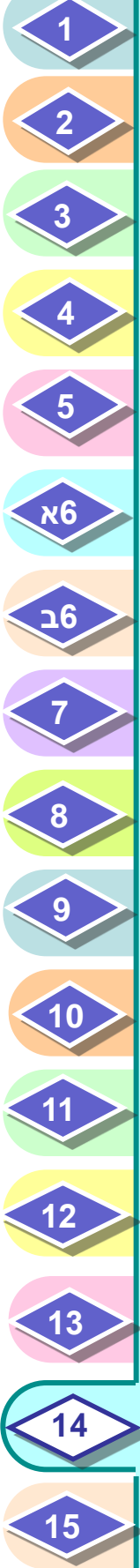
12

13

14

15

הנחיות החזקה	חומר לתיוק בחוצץ
<p>מסמך מסכם זה <u>מתועד ע"י היזם</u> ומאשר את קיום פגישת תחילת המחקר. המסמך מפרט את רשימת הנוכחים והנושאים שנזכרו במהלך המפגש.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ סיכום ביקור תחילת המחקר
<p>מסמך מסכם לכל ביקור ניטור שבוצע באתר הניסוי, מפרט את הממצאים שנצפו, ומגדיר את תקופת הזמן לתיקונם.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ סיכום ביקורי ניטור
<p>טופס קבוע עליו חייבים לחתום כל בעלי התפקידים שבסמכותם לבדוק ולבחון את נכונות הפרטים והתקדמות המחקר (מוניטורים, מבקרים, גוף הביקורת וכו'). זאת לאחר שביצעו את ביקור הניטור.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Monitoring Visit Log
<p>העתקי דוחות ביקורת של מבקר חיצוני שבוצעו באתר הניסוי.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ דוחות ביקורת



15. מסמכים חיוניים אחרים

הנחיות החזקה	חומר לתיוק בחוצץ
במקרה שהחוברת עבה ולא ניתנת לתיוק, יש לתייק את צילום דף חתימת החוקר הראשי ולהוסיף Note to file המציין את המקום בו מאוחסנת החוברת.	- חוברת לחוקר Investigator's Brochure
לתייק דוגמא מכל שאלון שמשמשים בו במהלך המחקר.	- דוגמת שאלונים
לתייק דוגמא מ-CRF או יומני חולים (במידה ותוכננו). (יש להכין CRF מיד עם תחילת עבודה המחקר)	- דוגמת CRF, יומני חולים

1

2

3

4

5

6א

6ב

7

8

9

10

11

12

12

13

14