ניסויים רפואיים בבני אדם

נהלי עבודה תקניים (SOPs) לפעילות ועדת הלסינקי המוסדית במ.ר. "רבין", הגוף המבקר המוסדי במ.ר. "רבין", הוועדה המרכזית לאישור ניסויים רב מרכזיים, והשירות המרכזי לבקרת ניסויים קליניים בהנהלת שירותי בריאות כללית

נכתב ונערך ע"י: מיכל ויטשנר על בסיס נוהל SOP גרסה 009 מתאריך 15/5/22 של שירותי בריאות כללית (ד"ר משה נוימן) וה-SOP גרסה 006 מתאריך 23/7/20 של מרכז רפואי "רבין"
אושר ע"י: **ד"ר ערן רוטמן, ד"ר איתן חבר ופרופ' רן טור כספא**
גורם מתאם בבית החולים: מיכל ויטשנר

אשרור הנוהל:

תפקיד	שם בעל התפקיד	חתימה	תאריך
מנהל קמפוס "בילינסון"	ד"ר ערן רוטמן		
מנהל קמפוס "השרון"	ד"ר איתן חבר		
יו"ר ועדת הלסינקי מ.ר "רבין"	פרופ' רן טור כספא		

ניסויים רפואיים ומחקרים בבני אדם יבוצעו במרכז רפואי "רבין" אך ורק על פי הכללים המפורטים בנהלים אלו. וועדת הלסינקי של מרכז רפואי רבין אחראית על מחקרים הנערכים בבית חולים "בילינסון", "השרון", "שניידר" ו"בית רבקה".

תקנות בריאות העם (ניסויים רפואיים בבני אדם, התשמ"א, 1980) קובעות שביצוע ניסויים קליניים ומחקרים בבני אדם מותנה בקבלת אישור מנהל המרכז הרפואי בו מתבצע הניסוי לאחר שזה קיבל את חוות דעתה החיובית של ועדת הלסינקי המוסדית או את אישור ועדת הלסינקי העליונה של משרד הבריאות. ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" מיישמת את עקרונות הצהרת הלסינקי, דרישות הנוהל ההרמוני הבינלאומי להליכים קליניים נאותים (GCP) ואת נהלי משרד הבריאות המתפרסמים מעת לעת ואת ה-SOP של שירותי בריאות כללית.

הנחיה זו מגדירה את המושגים הרלבנטיים בתחום הניסויים הקליניים, את מבנה מערכת המחקר במרכז הרפואי, את כללי העבודה של ועדת הלסינקי במ.ר. "רבין", יחידת הבקרה והחוקרים.

מסמך זה מכיל מידע פנימי של הארגון – שירותי בריאות כללית והוא נועד לשימוש של העובדים בארגון. אין למסור מידע זה ללא אישור בכתב מהשירות המרכזי לבקרת ניסויים קליניים שבהנהלה הראשית ולאישור מבקרת המחקרים במ.ר. "רבין".

היסטוריית בקרת שינויים במסמך:

גרסת מ.ר. "רבין" מס'		
001	גרסת מקור המבוססת על גרסה שב"כ 006 מתאריך 30.10.13)	11.11.13
002	עדכון המבוסס על גרסה שב"כ 008 מתאריך 01.02.16 עדכון סעיף **33.3**– שינוי המועד להגשת הארכה מחודשיים לשלושה חודשים לפני פגות תוקף האישור הקיים	10.02.16
003	עדכון הנוהל והתאמתו לשינויי נוהל 14 – נוהל משרד הבריאות לניסויים רפואיים בבני אדם (2016) עדכון מס' הגדרות. הוספת פרק ט"ז (המשך מתן מוצר המחקר) (ראה הערה בסעיף הבא) הוספת פרק י"ז גרסה 003 (תקציב המחקר) הוספת פרק י"ח (חוזה המחקר) הוספת פרק י"ט (טיפול חמלה).	31.08.16
004	שינוי סדר הפרקים הבאים: הוספת פרק ט"ז (טיפול חמלה). הוספת פרק י"ז גרסה 004 (המשך מתן מוצר המחקר). הוספת פרק י"ח גרסה 004 (תקציב המחקר). הוספת פרק י"ט גרסה 004 (חוזה המחקר). עדכון הנוהל והתאמתו לשינויי נוהל 14 – נוהל משרד הבריאות לניסויים רפואיים בבני אדם נוהל 2017 מ-29/5/17) חתימת יו"ר הועדה החדש על ההנחיה החדשה	03.10.17

005	הוספו הגדרות החדשות לסיווג ממצאי הבקרה קריטי-מהותי- משני הוסף אזכור נוהל 164/01 ואזכור חוזר מנכ"ל 13/2018 שונה סעיף 4.1.9 בעקבות חוזר מנכ"ל 13/2018 שונה סעיף 6.4.3 בעקבות נוהל 164/01 נעשו שינויים נוספים לאלו שנעשו בגרסה 004 בעקבות נוהל הבקרה מס' 144/01 (סעיפים 12.2.1, 12.2.12 ו-12.5.5). עדכונים בעקבות בנושא חוזר מנכ"ל 13/2018	17.02.19
006	עדכון תמציתי בעקבות נוהל משרד הבריאות 2020 לגבי החלת הנוהל החדש.	29.06.20

007	עדכון הנוהל והתאמתו לשינויים בנוהל הבינלאומי למחקרים קליניים נאותים בבני אדם GCP(R2) ולשינויים והעדכונים בנוהלי משרד הבריאות שפורסמו בשנים 2017 – 2020 . בוצעו שינויים רבים כולל שינויים בנושאים המפורטים להלן: • הודעת משרד הבריאות "רישום הניסוי באתר ה- NIH " הוחלף ברישום הניסוי באתר My Trials של משרד הבריאות מאי 2017 (סימוכין 51761917) • נוהל 14 – נוהל משרד הבריאות לניסויים רפואיים בבני אדם (מאי 2020), מתפרסם בפורמט פרקים נושאיים: - פרק 1 – נוהל פעילות וועדת הלסינקי - פרק 2 – הסכמה מדעת - פרק 3 – הגשת בקשה חדשה לניסוי רפואי בבני אדם • נוהל 164/01 – דיווח ומעקב על מידע בטיחותי במהלך ניסויים רפואיים בבני אדם • נוהל 168/01 – הוועדה הארצית לאישור ניסויים קליניים רב מרכזיים המסווגים כניסויים "לא מיוחדים" • נוהל 169/01 – שימוש באמצעים דיגיטאליים בתהליך קבלת הסכמה מדעת • עדכון טופס "אישור רוקח אחראי וועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" לאיחסון מוצר המחקר במחלקה " (עדכון לגרסת שב"כ) (סוף פרק ז')	15.5.22

תוכן העניינים:

היסטוריית בקרת שינויים במסמך: **3**

רשימת הקיצורים הלועזיים שבגוף המסמך: **16**

פרק א': כללי 17

1. מבוא: .....
2. מבנה קובץ ההנחיות: .....

פרק ב': הגדרות 19

3. מטרה: .....
4. הגדרות: .....

פרק ג': מסמכים ישימים 44

5. ריכוז המסמכים היישימים: .....

נהלים בינלאומיים לביצוע מחקר קליני בבני אדם: .....

חקיקה ראשית וחקיקת משנה במדינת ישראל: .....

נהלים וחוזרי מנכ"ל במדינת ישראל (בחלוקה לנושאים): .....

ניסויים קליניים – פרוצדורה .....
טיפול בחולה הבודד / תקנה 29 / טיפול דחוף / טיפול חמלה .....
תרפיות מתקדמות (מוצרים המכילים תאים ורקמות ממקור אדם וטיפול גני) .....
ניסויים גנטיים / מאגרי דגימות גנטיים .....
ניסויים רפואיים העושים שימוש משני במידע בריאות .....
ניסויים רפואיים העושים שימוש בקנאביס .....
נהלי איכות בפיתוח תרופות והכנות רוקחיות .....

נהלי איכות באיחוד האירופי לפיתוח תרופות / אמ"ר / ותרפיות מתקדמות .....

מסמכי הנחיות עיקריים של המחלקה לניסויים קליניים במשרד הבריאות: .....

פרק ד': אחריות הנהלה במ.ר. "רבין" 55

6. מטרה: .....
7. הצהרת מדיניות ועקרונות מחייבים בביצוע ניסויים קליניים במרכז רפואי "רבין": .....

נספח א' - נוסח הסכם שמירת סודיות (אינו עובד מרכזנו) .....
נספח ב' - הצהרת מתרגם.....
נספח ג' - תיעוד הדרכת לחץ דם וא.ק.ג למתאמת.....

פרק ה': ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" – מינוי, מבנה וסדרי עבודת הוועדה 69

8. מטרה: .....
9. שיטה: .....
9.1 מינוי ועדה מוסדית: .....
9.2 הרכב הוועדה המוסדית: .....
9.3 הקמת / עדכון הרכב ועדה מוסדית חדשה: .....
9.4 רכז ועדה מוסדית: .....
9.5 סדרי עבודת הוועדה (כללי): .....
9.6 מנין חוקי לישיבות הוועדה: .....
9.7 תת וועדת הלסינקי לעניין מחקר שאינו ניסוי רפואי: .....
9.8 מנין חוקי לישיבות "תת וועדת הלסינקי": .....
9.9 העברת חומר למומחים / יועצים חיצוניים: .....
נספח א' - נוסח כתב מינוי לחבר ועדת הלסינקי מוסדית .....
נספח ב' - נוסח הסכם שמירת סודיות והעדר ניגוד עניינים .....
נספח ג' - נוסח הסכם שמירת סודיות (משקיף) .....

פרק ו': ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" – סמכויות הוועדה, הליכי הגשת בקשה חדשה למחקר וקליטת הבקשה לדיון 79

10. מטרה: .....
11. שיטה: .....
11.1 סמכויות ותפקידי הוועדה המוסדית: .....
11.2 סמכויות ותפקידי "תת הוועדה" המוסדית: .....
11.3 קליטת בקשה חדשה לדיון בוועדה המוסדית - כללי: .....
11.4 פעולות רכז הוועדה בעת קליטת בקשה חדשה: .....
11.5 פעולות יו"ר הוועדה בעקבות קליטת בקשה חדשה: .....
11.6 הכנת החומר לדיון הוועדה: .....
11.7 הליך הגשה מקבילה: .....
נספח א' - דוגמה לשאלון לחבר ועדה בבחינת ניסוי רפואי: .....

פרק ז': ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" – סדרי הדיון וההחלטה 97

12. מטרה: .....
13. שיטה: .....

13.1. הדיון בוועדה:.....

13.2 הדיון ב"תת וועדה":.....

13.3 קבלת החלטות - הצבעה:.....

13.4 פרוטוקול הדיון בוועדה:.....

13.5 טיפול בהחלטות הוועדה/תת ועדה:.....

13.6 סמכות ההחלטה של יושב ראש ועדת הלסינקי מוסדית:.....

נספח א' - אישור רוקח אחראי וועדת הלסינקי מוסדית לאיחסון מוצר המחקר במחלקה בה מתבצע הניסוי הרפואי.....

נספח ב' - תבנית מסמך סדר היום .....

נספח ג' - תבנית פרוטוקול הדיון.....

נספח ד' - נוסח הסכם שמירת סודיות והעדר ניגוד עניינים ליועץ חיצוני לועדה.....

פרק ח': ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" – "המשך מעקב" הוועדה אחר שינויים ודיווחים שונים בעת אישור ובמהלך הניסוי הרפואי, הגשת בקשה להארכה ו/או הודעה על סיום / הפסקת ניסוי 111

14. מטרה:.....

15. שיטה: .....

15.1 שינויים ותיקונים במסמכי ההגשה במהלך אישור המחקר:.....

15.2 מעקב אחר דיווחים / שינויים במהלך המחקר:.....

א. שינויים לפרוטוקול המחקר –.....

ב. הגשת פרוטוקול המחקר גרסה חדשה –.....

ג. שינויים בכתב הסכמה מדעת –.....

ד. הגשת תרגומים לשפות זרות של כתב ההסכמה –.....

ה. שינויים בחוברת לחוקר –.....

ו. שינויים בצוות המחקר – החלפת חוקר ראשי –.....

ז. שינויים בצוות המחקר – הוספת חוקר משנה –.....

ח. שינויים בצוות המחקר – גריעת חוקר משנה –.....

ט. קליטת דיווחים (תקופתיים) אודות חריגות מפרוטוקול המחקר – .....

י. קליטת בקשה להארכת תוקף המחקר –.....

יא. בקשות לאישור פרסום מידע אודות המחקר – .....

יב. קליטת דיווח על סיום מתוכנן של המחקר –.....

יג. פנייה להמשך טיפול בסיום המחקר –.....

יד. קליטת דיווחים ממחקר "פרוטוקול במעקב" – .....

טו. קליטת פנייה יזומה על הפסקת המחקר (לפני תום המועד המתוכנן) –.....

נספח א' - נוסח מודעה (טופס 10 – נוהל 2016).....

פרק ט': ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" – "המשך מעקב" הוועדה, אחר דיווחי בטיחות..... 133

16. מטרה: .....

17. שיטה: .....

17.1 דיווחי בטיחות מהמחקר - שרשרת הדיווח: .....

א. דגשים לדיווחי בטיחות במחקר: .....

ב. קליטת דיווחים מאירועי בטיחות שאירעו במרכז הרפואי בו מתבצע המחקר: .....

17.2 קליטת דיווח במקרה מוות: .....

17.3 קליטת דיווח במקרה של אירוע מסכן חיים: .....

17.4 קליטת דיווח על SAE במקרה שאינו מוות או אירוע מסכן חיים: .....

ג. קליטת דיווחים מאירועי בטיחות שאירעו במרכזים אחרים המשתתפים במחקר (בארץ או בחו"ל) ו/או בעקבות החלטות רשויות רגולטוריות בחו"ל: .....

17.5 דיווחי בטיחות נוספים המחויבים בדיווח לוועדה המוסדית: .....

ד. הטיפול בדיווחי בטיחות ע"י ועדת הלסינקי המוסדית .....

17.6 הערכת המידע המתקבל, החלטה ותיעוד החלטות הוועדה: .....

17.7 טיפול הוועדה בדיווח אודות מקרה מוות: .....

17.8 טיפול הוועדה בדיווח אודות מקרה SAE שאינו מוות: .....

17.9 טיפול הוועדה בדיווחי בטיחות שאירעו במרכזים אחרים המשתתפים במחקר (בארץ או בחו"ל) שהתקבלו מהחוקר: .....

17.10 דיווחי בטיחות של מוצר רשום בישראל במחקרי פאזה 4 (Post marketing study) או כאשר המוצר משמש כמוצר השוואה במחקר קליני .....

17.11 דיווחי בטיחות המתייחסים למוצר ה- Placebo שבשימוש במחקר קליני .....

פרק י': הגשת בקשה חדשה לעריכת ניסוי רפואי במ.ר. "רבין" 8147

18. מטרה: .....

19. שיטה: .....

19.1 עקרונות מנחים להכנת חבילת הגשה לאישור ניסוי רפואי בבני אדם: .....

19.2 הכנת חבילת הגשה לאישור ניסוי רפואי בבני אדם: .....

19.3 דרישות לאישורים רגולטוריים והצהרות שבסמכות ועדת הלסינקי מוסדית לדרוש כחלק מהחומר המוגש לאישור המחקר: .....

19.4 הנחיות למילוי הטפסים שבחבילת ההגשה: .....

19.5 הנחיות ודגשים להכנת מסמכי המידע שבחבילת ההגשה: .....

פרוטוקול .....

חוברת לחוקר .....

כתב ההסכמה מדעת .....

תיק איכות למוצר המחקר .....

שאלונים / יומני חולה / דפי מידע .....

מידע נוסף המועבר לידיעת וועדת הלסינקי .....

19.6 עקרונות וכללים לסיווג מחקר רפואי כ"מחקר מיוחד" או כמחקר "שאינו מיוחד": .....
א. ניסויים בתכשירים (כולל מוצרים ביולוגיים למעט תרפיות מתקדמות) –.....
ב. ניסויים באביזרים ומכשירים רפואיים (אמ"ר) / ציוד רפואי – .....
ג. ניסויים בתרפיות מתקדמות –.....
ד. ניסויים גנטיים ופרמקו גנטיים.....
ה. ניסויים ללא מוצר מחקר –.....
ו. מחקרים בנתונים קיימים ושאלונים –.....

19.7 הגשת בקשה לביצוע ניסוי משולב:.....

19.8 הגשת בקשה לביצוע מחקר גנטי:.....
א. סמכויות הדיון של וועדת הלסינקי במחקר גנטי / פרמקוגנטי .....
ב. חבילת ההגשה והמידע הנידרש בהגשת מחקר גנטי.....
ג. מאגרי דגימות גנטיות.....

19.9 הגשת בקשה למחקר העושה שימוש משני ב"מידע בריאות": .....
א. חבילת ההגשה והמידע הנידרש בהגשת מחקר העושה שימוש משני במידע בריאות .....
ב. סמכויות הדיון של וועדת הלסינקי במחקר העושה שימוש משני במידע בריאות: .....
ג. הסכמי שיתוף פעולה לביצוע מחקר המבוסס על שימוש משני במידע בריאות: .....
ד. תנאים מחייבים בעת מתן הרשאה לשימוש משני במידע בריאות: .....

19.10 הגשת בקשה לביצוע מחקר בתכשיר מבוסס קנביס:.....
א. סמכויות הדיון של וועדת הלסינקי במחקר העושה שימוש במוצר מחקר מבוסס קאנביס .....
ב. חבילת ההגשה והמידע הנידרש במחקר העושה שימוש במוצר מחקר מבוסס קאנביס .....

19.11 הגשת בקשה לביצוע מחקר רב מרכזי ש"אינו מיוחד" .....

נספח א' – טופס 5 - [שאלון ליזם – כלי עזר לסיווג המחקר].....

נספח ב' – סיכום יזם/חוקר כהכנה מהירה במחקר גנטי/פארמקוגנטי/כלל גנומי.....

נספח ג' – מכתב התחייבות המעבדה מחו"ל המבצעת בדיקות גנטיות .....

נספח ד' – הצהרה על תוכן הסכם שימוש במידע בריאות .....

נספח ה' - הצהרה בדבר ניגוד עניינים במחקר.....

פרק יא': כתב ההסכמה מדעת והליך ההסכמה.....183

20. מטרה:.....

21. שיטה: .....

21.1 כתב ההסכמה הסטטוטורי במדינת ישראל: .....

21.2 חובות יזם המחקר והחוקר הראשי ביחס להכנת מסמך ההסכמה מדעת: .....

21.3 ביצוע שינויים בנוסח כתבי ההסכמה הסטטוטוריים:.....

21.4 תירגום כתב ההסכמה לשפות זרות: .....

21.5 תחזוקה שוטפת ועידכונים למסמך כתב ההסכמה:.....

21.6 ביצוע הליך ההסכמה מדעת.....

21.7 דגשים נוספים לביצוע הליך ההסכמה מדעת במחקר המיועד לכלול קטינים:.....

21.8 דגשים נוספים לביצוע הליך ההסכמה מדעת במחקר באוכלוסייה שמונה לה אפוטרופוס: .....

21.9 גורמים נוספים שעשויים להיות מעורבים בהליך ההסכמה: .....

21.10 הסרת הסכמה של משתתף במחקר: .....

21.11 תיעוד הליך ההסכמה מדעת ברשומה הרפואית/מסמכי המחקר: .....

21.12 פטור מהצורך בכתב הסכמה מדעת / הליך הסכמה: .....

21.13 פטור מהליך הסכמה מדעת במצב חירום רפואי: .....

21.14 הליך הסכמה מקוצר במצב של דחיפות לטיפול רפואי: .....

21.15 הליך הסכמה באוכלוסיה שאינה כשירה או במצב של אי כשירות זמנית: .....

21.16 כתבי ההסכמה להשתתפות במחקר גנטי: .....

21.17 כתבי ההסכמה להשתתפות במחקר ללא מוצר מחקר: .....

21.18 כתבי ההסכמה להשתתפות במחקר בנתונים קיימים ושאלונים: .....

21.19 שימוש באמצעים דגיטאליים בתהליך קבלת הסכמה מדעת: .....

נספח א' – רופא בלתי תלוי: .....

פרק יב': הטיפול בחולה הבודד – הגשת בקשה לטיפול חמלה וטיפול דחוף במ.ר. "רבין" 217

22. מטרה: .....

23. שיטה: .....

23.1 התנאים המאפשרים טיפול ניסויי בתכשיר בחולה הבודד: .....

23.2 המסלול לאישור טיפול ניסויי כ"טיפול חמלה" (Compassionate treatment): .....

23.3 המסלול לאישור טיפול ניסויי כ"טיפול דחוף" (Emergency treatment): .....

23.4 התחייבויות החוקר המבצע טיפול ניסויי כ"טיפול חמלה" או כ"טיפול דחוף": .....

23.5 דיווחי בטיחות במהלך טיפול חמלה / טיפוך דחוף: .....

פרק יג': ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" – יחסי הגומלין למול הנהלת בית החולים..... 222

24. מטרה: .....

25. שיטה: .....

25.1 אחריות מנהל המוסד הרפואי להקמת ועדת הלסינקי מוסדית: .....

25.2 סמכות מנהל המוסד הרפואי לאשר ניסוי רפואי בבני אדם: .....

25.3 התנאים לקבלת אישור מנהל המוסד הרפואי .....

א. חתימה על הסכם חוזי לביצוע הניסוי הרפואי .....

ב. אישור תקציב המחקר .....

ג. קבלת אישור ביטוח תקף למשתתפי הניסוי .....

ד. רישום המחקר באתר משרד הבריאות My Trials .....
ה. הסדרת אספקת מוצר המחקר .....
ו. חתימה על חוזה איכות .....

25.4 פעולות רכז הוועדה לשם קבלת אישור מנהל המוסד הרפואי .....

25.5 אישור מנהל המוסד הרפואי לניסוי.....

25.6 חובות הנהלת המוסד הרפואי במקרים בהם אושר "המשך טיפול " בסיום הניסוי.....

25.7 אחריות מנהל המוסד הרפואי במחקרים העושים שימוש משני במידע בריאות:.....

25.8 דיווחים למנהל המוסד הרפואי: .....

25.9 גביית תשלום דמי שירות בגין הטיפול בבקשה: .....

נספח א' – תבנית חוזה מחקר .....

נספח ב' – תבנית חוזה איכות .....

נספח ג' – גיליון מעקב אחר השלמת דרישות החובה לאישור המנהל לניסוי הרפואי.....

נספח ד' – טופס דרישה והנחיות לתשלום -עברית.....

נספח ה' – טופס דרישה והנחיות לתשלום -אנגלית.....

פרק יד': ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" – יחסי הגומלין למול משרד הבריאות..... 7239

26. מטרה:.....

27. שיטה: .....

27.1 אישור "המנהל" – מנכ"ל משרד הבריאות להרכב ועדת הלסינקי מוסדית:.....

27.2 האצלת הסמכות למנהל המוסד הרפואי לאשר ניסויי רפואי בבני אדם .....

27.3 הגשת מחקרים הנידרשים לאישור הוועדה המרכזית / עליונה / ארצית במשרד הבריאות: .....

א. הליך הגשת הבקשה .....
240

ב. טיפול משרד הבריאות בבקשות לניסוי רפואי ש"אינו מיוחד" שהוגשו לאישור הוועדה המרכזית / העליונה
241

27.4 הגשת בקשה לניסוי רב מרכזי ש"אינו מיוחד" הנדרש לאישור הוועדה הארצית לניסויים רב מרכזיים.....

א. הליך הגשת הבקשה
243

ב. טיפול משרד הבריאות בבקשות לניסוי רב מרכזי ש"אינו מיוחד" שהוגש לאישור הוועדה הארצית לאישור ניסויים רב מרכזיים
244

27.5 דיווחי בטיחות המחוייבים בדיווח למשרד הבריאות במהלך אישור המחקר ע"י וועדות משרד הבריאות.....

27.6 בקשות לאישור שינויים "שאינם מיוחדים" במהלך ביצוע המחקר הנידרש לאישור המחלקה לניסויים קליניים במשרד הבריאות:.....

27.7 דיווחים שונים והודעות למחלקה לניסויים קליניים במשרד הבריאות במהלך ביצוע המחקר.....

בקשות לשינויים.....

דיווחי בטיחות.....

שינוי סטאטוס הניסוי.....

דיווח על סיום ניסוי.....

הפסקת ניסוי לא מתוכננת.....

27.8 טיפול משרד הבריאות בבקשות לניסוי רפואי המתבצע ע"י משרד הבריאות .....

27.9 דוחות פעילות תקופתיים שידווחו למחלקה לניסויים קליניים במשרד הבריאות .....

27.10 הפניית שאלות למחלקה לניסויים קליניים:.....

פרק טו': ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" – סידרי תיעוד, תיוק, ניהול מסמכי המחקר במערכת מקוונת, ארכיב וגניזה..... 8250

28. מטרה:.....

29. שיטה: .....

29.1 תיעוד הניסוי הקליני המחוייב ברמת החוקר והיזם – המבצעים את המחקר:.....

29.2 ועדת הלסינקי מוסדית – תיק יסוד:.....

29.3 תיעוד הניסוי הקליני בוועדת הלסינקי מוסדית: .....

29.4 שמירת מסמכים: .....

29.5 גניזה – העברה לארכיון: .....

פרק טז': ועדת הלסינקי מרכזית לאישור ניסויים רב מרכזיים בשירותי בריאות כללית 257

30. מטרה:..... 257

31. שיטה: 257

31.1 מינוי והרכב הוועדה המרכזית לניסויים רב מרכזיים בשירותי בריאות כללית: 257

31.2 סדרי עבודת הוועדה לניסויים רב מרכזיים בשירותי בריאות כללית: 258

31.3 הגשת וקליטת בקשה חדשה למחקר רב מרכזי בוועדה לניסויים רב מרכזיים בשירותי בריאות כללית: 258

31.4 הדיון בוועדה וקבלת החלטה: 259

31.5 הטיפול בהחלטת הוועדה ואישורים למחקר: 260

31.6 טיפול בשינויים ודיווחים שוטפים לאורך חיי המחקר הרב מרכזי: 261

31.7 טיפול במחקר רב מרכזי ש"אינו מיוחד" העולה לדיון בוועדה לאישור מחקרים רב מרכזיים במשרד הבריאות:..... 262

31.8 גביית תשלום דמי שירות בגין הטיפול בקשה המוגשת לוועדה לניסויים רב מרכזיים בשירותי בריאות כללית..... 262

31.9 יצירת קשר: 263

פרק יז': הבקרה והפיקוח על הניסויים הרפואיים בשירותי בריאות כללית ובמ.ר. "רבין" 264

32. מטרה: 264

33 שיטה: 264

33.1 פקוח ובקרה ע"י וועדת הלסינקי המוסדית: 264

31.2 פקוח ובקרה של המוסד הרפואי: 265

33.3 פיקוח ובקרה מרכזית - השירות המרכזי לבקרת ניסויים קליניים של ההנהלה הראשית - מבנה והגדרת תחומי אחריות 268

33.4 הכנה לקראת מבדק GCP של השירות המרכזי לבקרת ניסויים קליניים בהנהלת שירותי בריאות כללית 270

35.5 מבדק GCP ע"י השירות המרכזי לבקרת ניסויים קליניים בהנהלת שירותי בריאות כללית 271

35.6 פיקוח ובקרה ע"י המחלקה לניסויים קליניים במשרד הבריאות..... 272

נספח א' - טופס בקרת עומק.....

פרק יח': סימון מוצרי המחקר לניסויים רפואיים (LABELING), יבוא מוצר מחקר לניסוי רפואי 271

פרק י"ט: טיפול בתרופות מחקר ובאמ"ר מחקרי במ.ר. "רבין" 276

(ראה נספח א' לפרק ז' - אישור רוקח אחראי וועדת הלסינקי מוסדית לאיחסון מוצר המחקר במחלקה בה מתבצע הניסוי הרפואי).....

נספח א' – פגישת פתיחת מחקר בבית המרקחת בילינסון.....

נספח ב' - הודעה על סגירת מחקר בבית מרקחת .....

נספח ג' – אישור על מסירת הכנת מחקר למחלקה.....

נספח ד' - אישור על מסירת משלוח תרופות מחקר לאחר החוקר.....

נספח ה' – כלי בקרה ייעודי של בית מרקחת.....

נספח ו' - אישור החזקת התרופות באתר החוקר .....

פרק כ': יחסי הגומלין בין מ.ר. "רבין" ליוזם ול-CRO 282

פרק כ"א: תקציב המחקר 283

נספח א' – טופס הלסינקי כלכלי.....

נספח ב' – טופס פתיחת לקוח.....

פרק כ"ב: ביצוע המחקר בפועל 289

נספח א' – N.T.F - Note To File.....

נספח ב' - דוגמת תיק חוקר .....
נספח ג' - טופס SSL .....
נספח ד' - טופס ID Log .....
נספח ה' - טופס Screening Log.....
נספח ו' - טופס Enrolment Log.....
נספח ז' - Chack List תיעוד **(**בעבר הנספח נקרא: טופס תיעוד ייעודי **)** .....
נספח ח' - טמפלט לתיעוד ברשומה הרפואית.....
נספח ט' - נספח הדרכה לתיעוד ב"קמיליון".....
נספח י' - דוגמא לכרטיס משתתף.....
נספח י"א - תיעוד הליך הסכמת טלפוני להורה שני.....
נספח י"ב - רשימת חברי ועדת הלסינקי אשר נכחו בדיון .....

פרק כ"ג: אופן הטיפול בממצאים אקראיים 302

פרק כ"ד: נספחים 303

רשימת הקיצורים הלועזיים שבגוף המסמך:

ADR	Adverse Drug Reaction
ADE	Adverse Device Effect
AE	Adverse Event
API	Active Pharmaceutical Ingredient
AR	Adverse Reaction
ATIMP	Advanced Therapy Investigational Medicinal Product
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences
CMC	Chemistry, Manufacturing and Controls
CRF/eCRF	Case Report Form / Electronic Case Report Form
CRO	Contract Research Organization
CSR	Clinical Safety Report
CSR	Clinical Study Report
DSMB/DMC	Data Safety Monitoring Board/ Data Monitoring Committee
DSUR	Development Safety Update Report
GCP	Good Clinical Practice
GMP	Good Manufacturing Practice
GVP	Good Vigilance Practice
IB	Investigator's Brochure
ICH	International Council for Harmonization
IMP	Investigational Medicinal Product
IMPD	Investigational Medicinal Product Dossier
ISO	International Organization for Standardization
MOH	Ministry of Health
NTF	Note To File
RSI	Reference Safety Information
SAE	Serious Adverse Event
SAR	Serious Adverse Reaction
SmPC	Summary of Product Characteristics
SOP	Standard Operating Procedure

SSL	Site Signature Log
SUSAR	Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction
WMA	World Medical Association

פרק א': כללי

1. מבוא:

ניסויים רפואיים ומחקרים בבני אדם יבוצעו במ. ר. "רבין" 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 בו מתבצע הניסוי לאחר שזה קיבל את אישור של ועדת הלסינקי המוסדית או את אישור ועדת הלסינקי המרכזית.

ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" מיישמת את עקרונות הצהרת הלסינקי, דרישות הנוהל ההרמוני הבינלאומי להליכים קליניים נאותים (GCP) ואת נהלי משרד הבריאות המתפרסמים מעת לעת. ועדת הלסינקי במ.ר. "רבין" מיישמת את עקרונות האתיקה הכתובים במסמך: **האתיקה רפואית כללים ונייורות עמדה בעריכת פרופ' נעם רכס 2014** ואת **הקוד האתי של שירותי בריאות כללית -פרופ' אסא כשר 2022.**

2. מבנה קובץ ההנחיות:

קובץ ההנחיות הנוכחי נבנה מתוך כוונה לשמש כלי עזר עיקרי בכל הקשור לפעילותן של ועדת הלסינקי המוסדית במ.ר. "רבין". הקובץ כולל בהנחיותיו את מכלול מערכות היחסים וקשרי הגומלין שבין ועדת הלסינקי המוסדית במ.ר. "רבין" לחוקרים בבתי החולים המעוניינים בביצוע מחקר קליני) ולגורמי חוץ (יזמים, חברות פרמה, ו- CROs) המבקשים לבצע מחקרים קליניים במ.ר. "רבין" ו/או להגיש בקשות למחקר במ.ר. "רבין" באמצעות הוועדה לניסויים רב מרכזיים בשירותי בריאות כללית. בנוסף כולל הקובץ גם את קשרי הגומלין שבין ועדת הלסינקי המוסדית במ.ר. "רבין" לבין משרד הבריאות.

הקובץ נכתב בלשון זכר מטעמי נוחות בלבד, אך כל האמור במסמך זה מיועד לנשים וגברים כאחד ונבנה מתוך שקיפות מלאה אודות דרכי עבודתה וסמכויותיה של ועדת הלסינקי המוסדית במ.ר. "רבין" וכולל פירוט נהלים בנושאים הבאים:

- מינוי, מבנה וסדרי עבודת הוועדה
- סמכויות הוועדה, הליכי הגשת בקשה חדשה וקליטת הבקשה לדיון

- סדרי דיון והחלטה
- "המשך המעקב" של הוועדה, אחר שינויים ודיווחים שונים במהלך אישור הבקשה ולאורך הניסוי הרפואי
- "המשך המעקב" של הוועדה אחר דיווחי בטיחות
- הגשת בקשה חדשה לעריכת ניסוי רפואי
- כתב ההסכמה מדעת והליך ההסכמה
- הגשת בקשה לטיפול חמלה / טיפול דחוף
- יחסי הגומלין בין הוועדה המוסדית והנהלת המוסד הרפואי במ.ר. "רבין"
- יחסי הגומלין בין הוועדה המוסדית במ.ר. "רבין" למשרד הבריאות
- סידרי תיעוד, תיוק, ניהול מקוון, וגניזה לאורך המחקר ובסיומו
- ועדת הלסינקי מרכזית לאישור ניסויים רב מרכזיים בשירותי בריאות כללית כולל במ.ר. "רבין"
- הבקרה והפיקוח על הניסויים הרפואיים במ.ר. "רבין"

הקובץ בגרסתו האלקטרונית, מוצג ב**אתר האינטרנט של רשות המחקר במ.ר. "רבין"** והינו קובץ משורשר (Hyperlinked) המאפשר מעבר אל הפרקים השונים שמרכיבים אותו ופתיחת עזרים שונים תוך כדי העיון השוטף בו:

- פרקים שונים, טפסים נידרשים וניספחים הכלולים בגוף הנוהל הובלטו **בגופן בולט** באופן הבא:
- מושגים בגוף הנוהל המוגדרים בפרק ההגדרות הובלטו **בצבע כחול**
- מסמכים ישימים ומקורות חקיקה בנוהל הובלטו **בצבע בורדו**
- טפסים נידרשים המוזכרים בנוהל הובלטו **בצבע אדום**

<u>לחיצה כפולה על כל אחד מסמנים אלו תעביר את הקורא ישירות למושג בפרק ההגדרות או למסמך הרלוונטי המקושר</u>.

נוהל עבודה זה יהיה זמין גם לעובדי מ.ר. "רבין"ובעלי התפקידים המעורבים בעריכת ניסויים, כמו גם ליזמי המחקרים או נציגיהם (CROs) ומשרד הבריאות.

ה-**SOP** מפורסם באתר **האינטרנט** של מ.ר. "רבין" בכתובת:
http://www.rabin-research.org.il/home/doc.aspx?mCatID=56&mode=s&icid=7604

פרק ב': הגדרות

3. מטרה:

מטרת פרק זה לרכז את מכלול המושגים וההגדרות המקובלות בתחום הניסויים הרפואיים הן אלו שמקורם בנוהל הבינלאומי להליכים קליניים נאותים- ICH E6(R2) GCP Guidelines, הן אלו שפורטו במסמכים ישימים בישראל (ראה **פרק ג'**), בפרק ההגדרות בנהלי משרד הבריאות לביצוע מחקרים קליניים בבני אדם וכן ב- SOP של שירותי בריאות כללית גרסה 009 מיום 15/5/22.

4. הגדרות:

רוב ההגדרות בפרק זה מבוססות על הכיתוב בחקיקה הראשית, בחקיקת המשנה, בתקנות ובנהלים השונים שפרסם משרד הבריאות כולל במערכת חוזרי מנכ"ל משרד הבריאות להם נגיעה לתחום הניסויים הרפואיים והמופיעים בפרק המסמכים הישימים (**ראה פרק ג'**) בהם קיים אזכור רב של מושגים שהוגדרו לשם שמירת האחידות ויצירת השפה והטרמינולוגיה של תחום ייחודי זה.

חלקם הגדול של המושגים מבוסס על **פרק 1 -** פרק ההגדרות שבנוהל הבינלאומי להליכים קליניים נאותים- **ICH E6 GCP(R2) Guidelines** ועל פרק **ההגדרות והמסמכים הישימים של נוהל משרד הבריאות לניסוי רפואי בבני אדם מהדורת מאי 2020**, או במסמכי נהלים נילווים (כגון דיווחי בטיחות, ואחרים). מיעוטם, הוא מושגים המוזכרים במסמכי האיחוד האירופי ו/או פרי הפרקטיקה המקובלת בתחום שהשתרשה בעיקר בשל פעילותם של ארגונים מסחריים לניהול וביצוע ניסויים קליניים (CROs) ועל בסיס התפישות המקובלות והרווחות במערכות תיעוד ואחזור מסמכים - Good Documentation Practices או בנהלים הבינלאומיים המקובלים באיסוף נתונים קליניים (Good Data Management Practices). לצד כל הגדרה מופיע המקור ממנו צוטטה.

מאחר ובחלק מהמקרים ההגדרה המופיעה בפרק **ההגדרות והמסמכים הישימים של נוהל משרד הבריאות לניסוי רפואי בבני אדם מהדורת מאי 2020** שונה לעיתים מזו המופיעה במסמך הנוהל הבינלאומי להליכים קליניים נאותים - **ICH E6 GCP(R2) Guidelines** מובאים במקרים אלו זה לצד זה שתי ההגדרות בציון המקור להגדרה.

רצף ההגדרות ערוך על פי סדר **ה- א-ב** ובסיומו שולבו גם מושגים להם אין מקבילה בעברית בסדר ה- ABC. (הגדרות הקשורות לטיפול בתרופות המחקר, **ראה פרק י"ט**).

א

"אוכלוסייה מיוחדת" / "אוכלוסייה פגיעה" – Vulnerable Subjects – אנשים שרצונם להשתתף במחקר מוטה עקב יחסי מרות, תלות או הפעלת לחץ בלתי הוגן במקרה של סירוב להשתתף בניסוי או שרצונם להשתתף בניסוי רפואי עלול להיות מושפע מציפייה להטבות בריאותיות ,כלכליות או אחרות הכרוכות בהשתתפות. לדוגמה: חברים בארגון היררכי (כגון מוסד רפואי, מוסד אקדמי, צה"ל, שב"ס), חולים במחלות חשוכות מרפא, מטופלים במוסד סיעודי, מטופלים במצבי חירום, אנשים ללא הכנסה או ללא מעמד אזרחי, פליטים, קטינים, אנשים שאינם כשירים לתת הסכמה ואנשים במשמורת חוקית. (סעיף 1.61 בנוהל הבינלאומי ההרמוני להליכים קליניים נאותים – ICH E6(R2) GCP Guidelinesסעיף 37 בנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם, מאי 2020).
למען הסר ספק, הגדרה זו אינה גורעת מהגדרת "אוכלוסייה מיוחדת" כאמור בתקנות, בכלל זה נשים בהריון.

הגדרה זו מופיעה בנוהל משרד הבריאות מאי 2020 תחת המונח **"משתתפים העלולים להיות חשופים ללחץ או ניצול"** (סעיף 37 בנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם, מאי 2020).

לא כל הקשישים נמנים על "אוכלוסייה מיוחדת ו/או הינם "חסרי ישע".

"אינבו" (Placebo) - מוצר מחקר שהינו תכשיר המיועד לקבוצת הביקורת בניסוי. כשמו: אין בו את החומר הפעיל (API) של מוצר המחקר ולכן חסר פעילות טיפולית. מאפשר במחקרים כפולי סמיות לקבוע את יעילות התכשיר הנחקר בדיוק המירבי.

"איש דת" (כנציג ציבור בוועדה) – איש הבקיא בפרטי הלכה הרלוונטיים לתחומי רפואה, זכויות החולה ואתיקה, המשתייך לזרם דתי בהתאם להשקפות המוסד הרפואי או האוכלוסייה אותה משרת המוסד. (סעיף 1 הנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם, מאי 2020).

"ארגון בריאות" – מטפל, מוסד רפואי, נותן שירות, קופת חולים, בית חולים (ציבורי או פרטי), בית מרקחת, ארגוני פינוי והצלה (כגון מגן דוד אדום), שירותי הרפואה של צבא ההגנה לישראל ושל שירות בתי הסוהר, כל גורם אחר המחזיק מידע רפואי מזוהה עקב אחריותו לטיפול במטופלים, בין אם הוא ציבורי או פרטי, ומשרד הבריאות ויחידותיו כשהוא מחזיק מידע רפואי מתוקף תפקידיו השונים, ומידע בריאות מתוקף היותו נותן שירותים. (סעיף 2 הנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם, מאי 2020)

"אירועים חריגים" בניסוי רפואי

(א) **"אירוע חריג" - *Adverse Event (AE)*** – תופעה רפואית בלתי רצויה שאירעה למשתתף בניסוי קליני, המטופל במוצר מחקר, ואשר אין בהכרח קשר בין התופעה לטיפול במוצר. (סעיף 1.2 הנוהל הבינלאומי ההרמוני להליכים קליניים נאותים–ICH E6(R2) GCP Guidelines , סעיף 1א' נוהל 164/01 דיווח ומעקב על מידע בטיחותי במהלך ניסויים קליניים בבני אדם ינואר 2019)
<u>תנאים מצטברים:</u>
אירוע "לא צפוי". (אירוע צפוי = כתוב ב-Investigator's Brochure).
(אם <u>התדירות</u> /<u>העוצמה/המשך</u> חורגים מהכתוב ב"חוברת לחוקר" , יש לדווח).

יתכן קשר סיבתי למוצר המחקר.
מדווח ליזם בלבד ולא לועדה.

(ב) **"אירוע חריג רציני" - *Serious Adverse Event (SAE)*** – אירוע חריג שהינו אחד מאלה: מוות, מסכן חיים, גורם לאשפוז (במחלקת אשפוז ו/או במסגרת השהייה מעל 23 שעות) או להארכת משך האשפוז הקיים (למשל בשל צורך בהתערבות רפואית, או בשל סיכון לנכות או בשל סכנת חיים), גורם לנכות או למוגבלות קשה ו/או ממושכת ,גורם למות עובר, או מצוקה עוברית, או מום מולד (סעיף 1.50 הנוהל הבינלאומי ההרמוני להליכים קליניים נאותים–ICH E6(R2) GCP Guidelines , סעיף 1ב' נוהל 164/01 דיווח ומעקב על מידע בטיחותי במהלך ניסויים קליניים בבני אדם ינואר 2019)

(ג) **"תגובה חריגה לתכשיר" (תופעת לוואי)** – ***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. (סעיף 1.1 הנוהל הבינלאומי ההרמוני להליכים קליניים נאותים– ICH E6(R2) GCP Guidelines , סעיף 1ג' נוהל 164/01 דיווח ומעקב על מידע בטיחותי במהלך ניסויים קליניים בבני אדם ינואר 2019).

(ד) **"תגובה חריגה מאמ"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. (נוהל 164/01 דיווח ומעקב על מידע בטיחותי במהלך ניסויים קליניים בבני אדם ינואר 2019).

(ה) **"תגובה חריגה רצינית שאינה צפוייה"** *Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction* **(*SUSAR*)** – אירוע חריג רציני אשר אופיו, תדירות הופעתו או חומרתו אינם תואמים את המידע על **<u>התכשיר</u>** במסמכי המקור (למשל : בחוברת לחוקר) ואשר נמצא קשר נסיבתי סביר או אפשרי בין התכשיר והאירוע החריג. (נוהל 164/01 דיווח ומעקב על מידע בטיחותי במהלך ניסויים קליניים בבני אדם ינואר 2019).

(ו) **"תגובה חריגה רצינית שאינה צפוייה"** *Unanticipated Serious Adverse Device Effect* **(*USADE*)** – אירוע חריג רציני אשר אופיו ,תדירות הופעתו או חומרתו אינם תואמים את המידע על **<u>האמ"ר</u>** במסמכי המקור (למשל: בחוברת לחוקר) ואשר נמצא קשר נסיבתי סביר או אפשרי בין האמ"ר והאירוע החריג כולל גם אירועים הנובעים מליקוי באמ"ר , ראה להלן). נוהל 164/01 דיווח ומעקב על מידע בטיחותי במהלך ניסויים קליניים בבני אדם ינואר 2019).

(ז) **תופעת לוואי רצינית** – **Serious Adverse Drug Reaction (SADR)** או **Serious Adverse Device Effect (SADE)** - אירוע חריג רציני הקשור במידה כלשהי לטיפול במוצר המחקר. (סעיף 1.50 הנוהל הבינלאומי ההרמוני להליכים קליניים נאותים–ICH E6(R2) GCP Guidelines , הנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם, על תוספותיהן ותיקוניהן ינואר 2006)

"ליקוי באמ"ר" *Device Deficiency* -כל אי התאמה בזיהוי, באיכות, ביציבות, באמינות, בבטיחות או בביצועים של אמ"ר ניסיוני כולל תקלה באמ"ר מסוג malfunction, user errors או אי התאמה במידע שנמסר ע"י היצרן (פרק 3 סעיף 2 בפרק ההגדרות בנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם, מאי 2020).

"אישור הניסוי הרפואי (Approval)" – החלטת חיובית של ועדת הלסינקי הקובעת כי המחקר הקליני נבחן וניתן לאשר את קיום הניסוי הרפואי באתר הניסוי בכפוף לתנאים שקבעה הועדה, המוסד הרפואי, דרישות הנוהל הבינלאומי ההרמוני להליכים קליניים נאותים ICH E6 GCP(R2)

Guidelines , והדרישות הרגולטוריות הישימות במדינה בה מתבצע הניסוי. (סעיף 1.5 הנוהל הבינלאומי ההרמוני להליכים קליניים נאותים–ICH E6(R2) GCP Guidelines).

בארץ, במקרים של **"ניסוי מיוחד"** יינתן אישור ועדת הלסינקי המוסדית על גבי **טופס 6** - המהווה בסיס לאישור מנהל המוסד הרפואי – **טופס 7** (או במקרים של מחקר רפואי **טופס 16** ו**טופס 17** בהתאמה) במקרים של **"ניסוי שאינו מיוחד"** יינתן אישור ועדת הלסינקי המוסדית על גבי **טופס 6** ואישור ועדת הלסינקי המרכזית / עליונה על גבי **טופס 8** ושני האישורים יהוו בסיס לאישור מנהל המוסד הרפואי – **טופס 7.**

"אישור תרגום" ***(Translation Certificate)*** **–** מסמך המאשר את נכונות המסמך שתורגם לשפה אחרת כ"נאמן למקור". האישור יכלול את פירוט הגרסאות ותאריך המסמך הן לגבי מסמך המקור והן לגבי המסמך החדש, תוצאת התרגום ויציין את שפת המקור, את השפה אליה תורגם המסמך ואת פרטי עורך התרגום.

אפוטרופוס – ממונה חוקית האחראי על מתן הסכמה להשתתפות החסוי במחקר בשם החוסה ועבורו, ברוח חוק הכשרות המשפטית והאפוטרופסות התשכ"ב - 1962.

אתר הניסוי (Trial Site) – האתר(ים) בו מתבצעות בפועל הפעולות הקשורות בניסוי הרפואי. (הנוהל הבינלאומי ההרמוני להליכים קליניים נאותים–ICH E6(R2) GCP Guidelines)

ב

בגיר – אדם שמלאו לו 18 שנה (סעיף 3 הנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם, מאי 2020).

בית חולים – כמשמעותו בסעיף 24 בפקודת בריאות העם 1940 (ראה שם עמ' 191)

בעל הרישום – תושב ישראל או תאגיד הרשום בישראל שקיבל תעודת רישום של תכשיר בפנקס (כמשמעותו בתקנות הרוקחים 1986)

בקרה / ביקורת (Audit) – בדיקה הנעשת ע"י המוסד הרפואי על מסמכים ורשומות הקשורים לניסוי הרפואי באתר הניסוי כדי לוודא כי הניסוי מתבצע בהתאם לאישור שניתן ממנהל המוסד (נוהל 144/01 נוהל פיקוח ובקרה על ניסויים רפואיים בבני אדם 2017)

ראה גם את המונח **מבדק**

ג

גוף בקרה – וועדה פנימית של מוסד רפואי שהקים מנהל המוסד לשם הערכת פעילות המחקר הרפואי ושיפור אופן ביצוע המחקר הרפואי באותו המוסד. הגוף יוקם על בסיס הנחיות **נוהל 144/01 נוהל פיקוח ובקרה על ניסויים רפואיים בבני אדם 2017** (נוהל 144/01 נוהל פיקוח ובקרה על ניסויים רפואיים בבני אדם 2017)

גוף הבקרה המוסדי בשירותי בריאות כללית יוקם ויפעל בשינויים המתחייבים מהקמת גוף הבקרה המרכזי בהנהלת שירותי בריאות כללית שאושרו ע"י משרד הבריאות (ראה **פרק יז'** בנוהל זה)

ד

"דגימה ביולוגית" – דגימה של נוזלים או רקמות מגוף האדם, עובר או נפטר, הנלקחת לבדיקות שאינן גנטיות. (סעיף 4 הנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם, מאי 2020).

"דגימה גנטית" – דגימה ביולוגית הנלקחת מאדם, מעובר או מנפטר לשם אפיון והשוואת רצפים של DNA אנושי. (סעיף 5 הנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם, מאי 2020).

"דגימה מזוהה" – **דגימה ביולוגית** אשר מופיע עליה פרט מזהה של המשתתף. (סעיף 6 הנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם, מאי 2020).

"דגימה מקודדת" – **דגימה ביולוגית** שהפרטים המזהים של המשתתף הופרדו מהדגימה ובמקומם מופיע קוד ייחודי. זיהוי הדגימה יתאפשר רק בעזרת מפתח קידוד שנמצא ברשות **ארגון הבריאות**. (סעיף 7 הנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם, מאי 2020).

"דחיפות רפואית" – נסיבות שבהן אדם מצוי בסכנה לחייו או קיימת סכנה כי תגרם לאדם נכות חמורה בלתי הפיכה, אם לא יינתן לו טיפול רפואי דחוף.

אם האדם נמצא בהכרה וניתן לקבל ממנו הסכמה מדעת, הליך ההסכמה יהיה קצר מההליך הרגיל בשל הדחיפות לקבל טיפול רפואי. (סעיף 8 הנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם, מאי 2020)

דרישות רגולטוריות ישימות - (Applicable Regulatory Requirements) – כל דרישה בעלת תוקף, בחוק, תקנה או צו הבא להסדיר את ביצוע המחקר הרפואי, או המתייחסת למוצר המחקר והוצאה ע"י רשות מוסמכת במקום ביצוע הניסוי הרפואי. (סעיף 1.4 הנוהל הבינלאומי ההרמוני להליכים קליניים נאותים–ICH E6(R2) GCP Guidelines)

ה

"הליכים קליניים נאותים" (*Good Clinical Practices* (*GCP*) – נהלי עבודה ומתודולוגיה המיועדים להבטיח את שלומם וזכויותיהם של המשתתפים בניסוי ואת איכות ואמינות הנתונים הנאספים בניסוי. מושג זה כולל גם את התקן העדכני למחקרים קליניים באמ"ר (ISO 14155) (סעיף 9 הנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם, מאי 2020).

סטנדרט לתכנון, ניהול וביצוע, ניטור, בקרה, תיעוד, ניתוח הנתונים ודיווח אודות הניסוי הרפואי המבטיח שהנתונים המדווחים ותוצאות הניסוי הם מהימנים ומדויקים ושלומם, בטיחותם, זכויותיהם וסודיותם של המשתתפים בניסוי נשמרה. (סעיף 1.24הנוהל הבינלאומי ההרמוני להליכים קליניים נאותים– (ICH E6(R2) GCP Guidelines

"הלסינקי כלכלי" - מסמך ובו פירוט כל סעיפי התקציב הקשורים למחקר ומחייבים אישור של ועדת התקשרויות מסחריות מוסדית או ארצית.

המנהל הכללי – "המנהל הכללי של משרד הבריאות או מי שהוא הסמיך לעניין תקנות אלה, כולן או מקצתן.(סעיף 10 הנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם, מאי 2020)

"המנהל" המאשר 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 הלסינקי של בית החולים (שהיא ועדה המייעצת למנהל בית-החולים). (חוזר מנכ"ל משה"ב 22/06)

"**הנהלים הבינלאומיים**"- תקני איכות בינלאומיים, אתיים ומדעיים, לתכנון, ביצוע, תיעוד ודיווח של מחקרים שמעורבים בהם בני-אדם.

למוצרי מחקר - תכשיר: הנוהל ההרמוני הבינלאומי להליכים קליניים נאותים (**להלן:** ICH-GCP);

***ICH-GCP - Harmonized Tripartite Guideline for Good Clinical Practice*.**

לציוד רפואי/אמ"ר: התקן הבינלאומי המעודכן למחקרים רפואיים בבני אדם באמ"ר: ISO 14155-2 ,14155-1) (**להלן:** ISO 14155):- *Clinical Investigation of Medical Devices for Human Subjects*.

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

הסכם איכות - מסמך בעל תוקף משפטי המגדיר את חלוקת האחריות בין הצדדים בנוגע להיבטי איכות ולוגיסטיקה בצורה ברורה. חוזי האיכות ייחתמו בין יוזם הניסוי/היצרן/יבואן של תכשירים ניסיוניים לקבלני המשנה וחברות CRO (כגון אתרי הייצור, מרכזים לוגיסטיים, משנעים, מעבדה מאושרת (במידה וישים). (על פי נוהל יצור ויבוא תכשירים רפואיים בישראל במדינת ישראל EX-012/01 סעיף 3.13)

הסכמה מדעת *(Informed consent)* – הליך בו מאשר ה"משתתף" מרצונו החופשי כי ברצונו לקחת חלק בניסוי ספציפי וזאת לאחר שנמסרה לו כל האינפורמציה וההיבטים השונים הקשורים בניסוי הרלוונטיים לצורך קבלת החלטתו. הליך ההסכמה מדעת מתועד בכתב מתוארך ונחתם על גבי **טופס כתב הסכמה מדעת**. (סעיף 1.28 הנוהל הבינלאומי ההרמוני להליכים קליניים נאותים– GCP (ICH E6(R2) Guidelines

"הצהרת הלסינקי" – ההצהרה בדבר המלצות המנחות רופאים במחקר ביו-רפואי שכרוכים בו בני-אדם, הלסינקי 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 וכדומה. (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 3.2 בנוהל 168/01 נוהל הוועדה הארצית לניסויים רב מרכזיים, המסווגים כלא מיוחדים (פילוט) ינואר 2020).

ועדת בדיקה לפי נוהל 164 – ועדה אותה יו"ר הועדה ממליץ ל"מנהל" למנות, בהתאם לשיקול דעתו, במקרה מוות או לפי שיקול דעת היו"ר, לבדיקת אירוע נשוא דיווח SAE שאינו מוות.

"ועדת בטיחות *Data Safety Monitoring Board / Data Monitoring Committee* - (DSMB/DMC) - ועדת מומחים בלתי תלויה וחיצונית לניסוי המעריכה את ההתקדמות, המידע הבטיחותי ואם נדרש גם את מדדי היעילות בניסוי רפואי. לצורך פעילותה, ועדת הבטיחות רשאית

לסקור מידע שהוסרה ממנו הסמיות, (ברמת המטופל או קבוצת טיפול) במהלך הניסוי הרפואי. בהסתמך על סקירה זו, וועדת הבטיחות תמליץ ליזם על שינויים בניסוי, המשך הניסוי או סיומו. ניתן להיעזר בהנחיות EMA או ה- FDA בנושא. (סעיף 12הנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם, מאי 2020).

"ועדת הלסינקי" ***Institutional Review Board [IRB]) בארה"ב או Independent Ethics Committee [IEC]*** **באיחוד האירופי)** של מ. ר. "רבין" **–** גוף בחינה עצמאי (מוסדי, אזורי, לאומי, או גוף על רבלאומי), המורכב מאנשי מקצוע בתחום הרפואה וחברים נוספים מתחומים שאינם רפואיים, האחראים להבטיח את זכויותיהם, שלומם ובטיחותם של משתתפי המחקר ולהקנות הכרה ציבורית להגנה זו על בסיס בחינת, אישור, ומתן חוות דעת חיובית לפרוטוקול המחקר, להתאמתם של החוקרים, המתקנים, השיטות, והחומרים בהם יעשה שימוש להשגת הסכמתם מדעת של משתתפי המחקר. (סעיף 1.27 הנוהל הבינלאומי ההרמוני להליכים קליניים נאותים–ICH E6 GCP Guidelines)

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

"ועדת הלסינקי מוסדית" – "ועדת הלסינקי של בית החולים או של מוסד רפואי" - ועדה בלתי תלויה שהרכבה, דרכי מינויה ומינה החוקי הם כאמור בתוספת השנייה בתקנות, ואשר תפקידה הוא לאשר כל ניסוי רפואי בבן אדם, שיערך בבית החולים. תפקידה להבטיח את זכויותיהם בטיחותם ורווחתם של המשתפים בניסוי הרפואי, על ידי בחינה ואישור הניסוי הרפואי וכן לעקוב אחר מהלך הניסוי לרבות השינויים החלים בהערכת הבטיחות של מוצר המחקר, בפרוטוקול הניסוי, בטופס ההסכמה מדעת וכו'. אישור הוועדה ניתן על גבי **טופס 6**, **טופס 16** על פי העניין, או הארכות תוקף **טופס 6א'** ו**טופס 16א'** בהתאמה. (סעיף 13 הנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם, מאי 2020).

וועדת הלסינקי המוסדית תפעל כמפורט בנוהל זה.

"ועדה מרכזית לניסויים רפואיים בבני אדם"– ועדה מייעצת לניסויים רפואיים שמינה מנכ"ל משרד הבריאות לאחד מהנושאים הבאים (או לכל נושא אחר עליו יוחלט בעתיד): (א) תכשירים, (ב) אביזרים ומכשור רפואי, (ג) תאים ורקמות, (ד) ניסויים רב מרכזיים. (סעיף 14 הנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם, מאי 2020).

"ועדת הלסינקי עליונה לניסויים רפואיים בבני אדם" – ועדה בלתי תלויה שהרכבה, דרכי מינויה ומינה החוקי מוגדרים בתקנות. אשר 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.(סעיף 15 הנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם, מאי 2020).

"ועדת הלסינקי ארצית לניסויים קליניים רב מרכזיים" ("מחקר רב מרכזי בפיילוט")– ועדה מייעצת לניסויים רפואיים שמינה מנכ"ל משרד הבריאות שתפקידה לדון בניסויים רב מרכזיים (סעיף 3.2 נוהל 168, הועדה הארצית לניסויים קלינים רב מרכזיים פיילוט למחקרים המסווגים כניסויים שאינם מיוחדים, ינואר 2020).

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

ראה גם **"מחקר רב מרכזי בשירותי בריאות כללית"**

ז

"זיקה של חבר ועדה" – קשר של העסקה בשכר, או קשר מסחרי או עסקי, או קשר משפחתי או אישי ,וכל קשר אחר, לרבות קשר של כפיפות בעבודה, שיש בו כדי לעורר חשש לקיום ניגוד עניינים או תלות בין החבר בוועדה ליזם המחקר, לחוקר או לחבר אחר בוועדה (סעיף 16 הנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם, מאי 2020)

"זיקה של חוקר" – קשר של העסקה בשכר, או קשר מסחרי או עסקי, משפחתי או אישי, וכל קשר אחר, לרבות קשר של כפיפות בעבודה, שיש בו כדי לעורר חשש לקיום ניגוד עניינים או תלות בין החוקר ליזם המחקר (סעיף 17 הנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם, מאי 2020)
כשהחוקר הוא גם היוזם –יש זיקה.

ראה גם **"זיקה פוסלת"** - כפי שמוגדרת **בנספח א' לפרק ו' לנוהל זה בסעיף 19** בדוגמת שאלון לחבר וועדה לבחינת ניסוי רפואי.

ח

חוברת לחוקר *(Investigators Brochure)* (IB) – חוברת מידע אודות מוצר המחקר המסכמת את המידע הפרה קליני והמידע הקליני אודות מוצר המחקר הרלוונטי למחקר המתוכנן. החוברת ערוכה על פי הפורמט המתואר בפרק 7 להנחיות הנוהל הבינלאומי להליכים קליניים נאותים- ICH E6 GCP(R2) Guidelines. (סעיף 1.36 הנוהל הבינלאומי ההרמוני להליכים קליניים נאותים– ICH E6(R2) GCP Guidelines)

חוקר משנה *(Sub-Investigator, Co-investigator)* – כל אדם בצוות הניסוי הרפואי שמונה על-ידי החוקר הראשי ונמצא בהוראתו באתר הניסוי לביצוע תהליכים משמעותיים הקשורים בניסוי ו/או לקבלת החלטות חשובות הקשורות בניסוי (סעיף 1.56הנוהל הבינלאומי ההרמוני להליכים קליניים נאותים – ICH, E6(R2) GCP Guidelines סעיף 18 הנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם, מאי 2020)

חוקר ראשי *(Investigator or Principal Investigator)* (IP) – אדם ממקצועות הרפואה או הבריאות האחראי לעריכת הניסוי הרפואי באתר המחקר. אם הניסוי נערך על ידי מספר אנשים, החוקר הראשי הוא ראש הצוות באתר הניסוי (הגדרה מ' 19 בפרק ההגדרות בנוהל משרד הבריאות התש"ף -2020)

חסוי – אדם אשר אינו מסוגל לדאוג לענייניו על פי קביעת בית משפט ומונה לו אפוטרופוס.
אדם חסוי יכול להיות מי שהוא פסול דין או מי שהוא קטין והוריו נפטרו או הוכרזו כפסולי דין או כמי שאינם מסוגלים למלא תפקידם כהורים, אדם שאינו יכול באופן קבוע או זמני לנהל את ענייניו הכספיים או בריאותיים בשל סיבות כגון מחלה, נכות או ירידה קוגניטיבית ובית המשפט מינה לו אפוטרופוס.

ט

טיפול גני (Gene Therapy) – החדרת מוצר רפואי לטיפול גני לגופו של אדם, לרבות עובר, כאשר מטרת הטיפול שינוי גנים של תא או מערכת תאים באדם. (חוזר המנהל הכללי משרד הבריאות 06/2009 - טיפול גני).
ראה גם את ההגדרה תחת המושג **"תרפיות מתקדמות"**

טיפול דחוף (Emergency treatment) – טיפול בתכשיר רפואי שאינו רשום באף מדינה, בחולה הנמצא בסכנת חיים מיידית או קיים חשש מיידי לאובדן איבר או נכות בלתי הפיכה ולא ניתן לטפל בו בצורה נאותה בתכשיר רפואי רשום ומאושר לשווק במדינת ישראל או במדינה אחרת, ובשל הצורך המיידי, אין מספיק זמן כדי לקבל את אישור משרד הבריאות לטיפול. (הודעה בדבר הסכמת המנהל לפי תקנות הרוקחים (תכשירים התשמ"ו-1986) לעניין תקנה 29 תשע"ו - 2016).

טיפול חמלה (Compassionate treatment) – טיפול בתכשיר רפואי, שאינו רשום באף מדינה, הניתן לחולה הסובל ממחלה חמורה, או מחלה הגורמת לנכות משמעותית (Seriously debilitating), ולא ניתן לטפל בו בצורה נאותה בתכשיר רפואי רשום ומאושר לשווק במדינת ישראל או במדינה אחרת ולא ניתן להכליל את הטיפול הרפואי במסגרת ניסוי קליני. לטיפול כזה נדרש אישור מראש של משרד הבריאות. (הודעה בדבר הסכמת המנהל לפי תקנות הרוקחים (תכשירים התשמ"ו-1986) לעניין תקנה 29 תשע"ו – 2016).

י

יזם *(Sponsor)* – אדם לרבות תאגיד, או מוסד האחראים לייזומו של הניסוי הרפואי ניהולו ומימונו. (סעיף 1.53 הנוהל הבינלאומי ההרמוני להליכים קליניים נאותים–ICH E6 GCP(R2) Guidelines , 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 החלות עליו הם גם של החוקר הראשי וגם של היזם. (סעיף 1.54 הנוהל הבינלאומי ההרמוני להליכים קליניים נאותים– ICH E6 GCP(R2) Guidelines, סעיף 21, הנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם, מאי 2020)

יק"ר – היחידה לקנביס רפואי במשרד הבריאות - משמשת כ"סוכנות הממשלתית" בכל הנוגע לפיקוח והסדרת הטיפול בקנביס רפואי למטרות רפואיות ולמחקר. בין הנושאים בתחום אחריותה אישור תיק האיכות למוצר המחקר והגדרת דרישות חובה למסמכי **הניסוי הרפואי** המוגשים לאישור ועדת הלסינקי. (נוהל 108 - נוהל 108 – הנחיות היק"ר להגשת בקשות לרישוי המחקר בתחום הקנביס – מאי 2019)

מ

"מבדק" (*Audit*) – בחינה מערכתית בלתי תלויה מטעם היזם בנקודת זמן מסויימת של התהליכים והמסמכים הקשורים לניסוי הרפואי הכוללת בדיקת ההתאמה של הפעילויות המחקריות שבוצעו ושל הנתונים שנאספו, תועדו נותחו ודווחו בצורה מדויקת בהתאם לפרוטוקול המחקר, לנהלים הפנימיים (SOP), לדרישות ה- GCP וכן לחוקים, תקנות והוראות החלים במדינת ישראל. (סעיף 1.6 הנוהל הבינלאומי ההרמוני להליכים קליניים נאותים – ICH E6(R2) GCP Guidelines), (נוהל 144/01 נוהל פיקוח ובקרה על ניסויים רפואיים בבני אדם 2017)

"מבקר" (*Auditor*) – עובד מטעם המוסד הרפואי בעל הכשרה לנושא הבקרה שהוסמך ע"י מנהל המוסד. המבקר המוסדי המבצע את הבדיקה הינו חלק מגוף בקרה, יהיה בלתי תלוי בחוקרים או ביזמים של הניסוי. (נוהל 144/01 נוהל פיקוח ובקרה על ניסויים רפואיים בבני אדם 2017)

"מדינה מוכרת" – לתכשיר בהתאם לתקנות הרוקחים ,כל אחת מאלה: ארה"ב, קנדה, מדינה החברה באיחוד האירופי, שוויץ, נורבגיה, איסלנד, אוסטרליה, ניו-זילנד, יפן וישראל; לאמ"ר בהתאם לחוק ציוד רפואי, כל אחת מאלה :אוסטריה, אוסטרליה, איטליה, איסלנד, ארה"ב, בלגיה, בריטניה, גרמניה, דנמרק, הולנד, יוון, נורבגיה, ניו-זילנד, ספרד, פורטוגל, פינלנד ,צרפת, קנדה, שבדיה ושוויץ. (סעיף 22 הנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם, מאי 2020)

"מוצר מחקר" ***(Investigational Product)*** **–** תכשיר או **אינבו** (Placebo), ציוד רפואי/אמ"ר, מוצר רפואי המכיל תאים סומטיים ממקור הומני, מוצר רפואי המכיל רקמות מהונדסות, מוצר רפואי לטיפול גני, תכשיר קוסמטי, מזון, תוסף תזונה, 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 בכדי לרכוש מידע נוסף על השימוש הרשום, או כאשר השימוש בו נועד אך ורק לצורך המחקר(סעיף 23 הנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם, מאי 2020)

"מוצרי תאים ורקמות פשוטים" – תאים ורקמות שעברו לא יותר ממניפולציה מינימאלית ואשר פעילותם במקבל התרומה תהא זהה לפעולתם בתורם. במניפולציה מינימלית נכללות הפעולות:
cutting, grinding, shaping, centrifugation, soaking in antibiotic or antimicrobial solutions, sterilization, irradiation, cell separation, concentration or purification, filtering, lyophilization, freezing, cryopreservation, verification.
(סעיף 26 הנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם, מאי 2020)

מחלה מונוגנית משפחתית - מחלה הנגרמת כתוצאה מפגם בגן בודד. ראה סמכויות אישור מחקר קליני בו מבוצעת בדיקה לזיהוי גן הקשור למחלה מונוגנית משפחתית ב**סעיף 19.7.1** (חוזר המנהל הכללי משרד הבריאות 13/2010 - נוהל חדש בעניין שינוי מסלול אישור בקשות מחקר לבדיקות לזיהוי גן למחלות מונוגניות משפחתיות)

מחקר - חקירה שיטתית, מתוכננת, לרבות מחקר ופיתוח, בדיקות והערכות שנועדה למטרת בדיקת השערה הסקת מסקנות, וליצור או לתרום לידע בר-הכללהולמעט דיווח על CASE REPORT ו-META ANALYIS.
יש להגיש להלסינקי כל מה שמוגדר מחקר.
איסוף נתונים למטרות קליניות או כפרוטוקול איכות, איננו מחקר ולכן לא נדרש לאישור ועדת הלסינקי.

הבהרה: **בדיקת היתכנות** (למשל ע"י בדיקת גיליונות רפואיים, הפצת שאלון אנונימי ברשתות חברתיות), אינה מחקר. אין צורך להגיש להלסינקי בתנאי שזה אנונימי (בהמשך, כשיודעים איזו אוכלוסייה מחפשים ואיזה נתונים רלבנטיים, יש להגיש מחקר מסודר).
(אם הפיילוט הוא בגדר בדיקת USABILITY (למשל באמ"ר בדיקה של שימוש בלבד), לא צריך להגיש הלסינקי).

"מחקר שאינו ניסוי רפואי" - (בטפסים מופיע כ"מחקר רפואי") ראה גם מחקר בנתונים קיימים ושאלונים

"מחקר בנתונים קיימים ושאלונים" – (בטפסים מופיע כמחקר רפואי) מחקר שהוא אחד מאלה:

א. מחקר פרוספקטיבי שבו נאסף מידע בריאות מבני אדם תוך יצירת קשר עימם

ב. מחקר רטרוספקטיבי במידע בריאות, בו נאסף מידע מרשומות רפואיות 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 15/06יוני 2006, סעיף 24 הנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם, מאי 2020)

"מחקר גנטי" – ראה "ניסוי גנטי"

"מחקר כלל גנומי" – ראה "ניסוי גנטי"

"מחקר רב מרכזי" ***(Multicenter Trial)*** **–** מחקר קליני המתבצע על בסיס פרוטוקול יחיד ביותר ממרכז אחד. ניסוי רפואי בו משתתפים בארץ יותר ממרכז רפואי אחד. (סעיף 1.40הנוהל הבינלאומי ההרמוני להליכים קליניים נאותים – ICH E6(R2) GCP Guidelines)).

להבדיל **ממחקר <u>בשיתוף</u> מרכז רפואי אחר**:

1.מחקר בשיתוף מרכז נוסף. בתכנית המחקר מפורט היכן יבוצעו אילו פרוצדורות.

2."קניית שירותים" בבי"ח אחר על כל הכרוך בהסדר כלכלי ובטיחותי.

"מחקר רב מרכזי" ***(Multicenter Trial)*** **[בפיילוט] –** ניסוי רפואי העומד להתבצע בשלושה מרכזים ויותר בארץ, על פי אותו פרוטוקול ומסווג כ"לא מיוחד" בתכשירים או באמ"ר בשלבי פיתוח מתקדמים (בפאזה IIb ומעלה ומקביליו). (סעיף 25 הנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם, מאי 2020)

מחקר רב מרכזי בשירותי בריאות כללית – ניסוי רפואי העומד להתבצע ביותר ממרכז רפואי אחד בארץ, כל עוד מדובר במחקר המתבצע במרכזים הרפואיים של הכללית על פי אותו פרוטוקול ומסווג כ"לא מיוחד" בתכשירים או באמ"ר ומוגש לאישור הוועדה המרכזית לניסויים רב מרכזיים בשירותי בריאות כללית.

מחקר תצפיתי – מחקר שעניינו איסוף נתונים על התערבות קלינית שאינה מחקרית.
על המשתתף לקבל המוצר (תכשיר/מכשיר וכו') במסגרת הקלינית, בטרם חתם על הסכמה למחקר התצפיתי.
המחקר יכול לכלול או לא לכלול הליך הסכמה.
(מחקר זה, לא יכול להיות מוגדר כמחקר רטרוספקטיבי כי מתכננים צפייה).

"מחזיק מידע" – ארגון בריאות, וכל מוסד אחר, ארגון או עסק המחזיק במידע בריאות, בין אם נוצר אצלו או קיבל אותו מגורם אחר. (סעיף 27 הנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם, מאי 2020)

"מידע בטיחות" *Reference Safety Information (RSI)* **–** מסמך המכיל מידע בטיחותי על מוצר המחקר. לרוב, מתייחס לחוברת לחוקר (IB). אם מוצר המחקר רשום בארץ או במדינה מוכרת, העלון לרופא (SmPC) *Summary of Product Characteristics* - יכול לשמש כ- RSI (סעיף 28 הנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם, מאי 2020)

"מידע בריאות" – מידע רפואי כהגדרתו בחוק זכויות החולה (הכולל גם מידע אודות התנהגות מטופל, המשפיעה על מצב בריאותו הגופנית או הנפשית **,**או לטיפול בו). (סעיף 29 הנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם, מאי 2020).

"מידע מזוהה" – מידע בריאות בו מופיע פרט מזהה של המשתתף או מכיל פרטים המזהים באופן חד-חד ערכי את המשתתף, מבלי להצליב את המידע עם מידע נוסף**.** (סעיף 30 הנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם, מאי 2020)

"מידע מקודד" – מידע בריאות ללא הפרטים המזהים עליו מופיע קוד ייחודי של המשתתף. מידע זה אומנם אינו מכיל פרטים המזהים 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)

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

"ממצא קריטי"- הפרה משמעותית של פרוטוקול המחקר ו/או נוהל עבודה פנימי, נוהל משרד הבריאות ו/או הנחיות הבינלאומיות אשר פגעה בבטיחותם, רווחתם, כבודם או זכויותיהם של המשתתפים במחקר, ו/או שגרמה לסכנה ממשית לבריאות הציבור ו/או פגעה באמינות נתוני המחקר, ו/או תוביל לפסילת המחקר עקב חשד לחוסר תום לב (לרבות ביצוע ניסוי ללא אישור תקף, או אי קבלת הסכמה מדעת ראויה או הוגנת). ממצא קריטי מתייחס גם לפעולות תיקון של ממצא קריטי או מהותי אחר שאינן מתאימות, אינן מספקות או שבוצעו שלא במועד. סירוב, הערמת קשיים לביקורת/פיקוח או חוסר הצגת מסמכים בפרק הזמן הנדרש יסווג גם כן כממצא קריטי. (סווג ממצאי בקרה על פי נוהל 144/01 נוהל פיקוח ובקרה על ניסויים רפואיים בבני אדם 2017)

"ממצא מהותי"- הפרה משמעותית של פרוטוקול המחקר ו/או נוהל עבודה פנימי, נוהל משרד הבריאות ו/או הנחיות הבינלאומיות אשר עלולה לפגוע בבטיחותם, רווחתם, כבודם או זכויותיהם של המשתתפים במחקר, ו/או עלולה לגרום לסכנה ממשית לבריאות הציבור ו/או עלולה לפגוע באמינות נתוני המחקר, ו/או עלולה להוביל לפסילת המחקר. ממצא מהותי מתייחס גם להצטברות של ממצאים משניים וכן לממצאים משניים שהטיפול בהם בוצע בצורה שאינה מספקת או שלא במועד. (סווג ממצאי בקרה על פי נוהל 144/01 נוהל פיקוח ובקרה על ניסויים רפואיים בבני אדם 2017)

"ממצא משני"- כל חריגה מפרוטוקול הניסוי, מנוהל עבודה פנימי, מדרישות נוהל משרד הבריאות ו/או הנחיות הבינלאומיות שאין בה משום פגיעה בבטיחותם, רווחתם, כבודם או זכויותיהם של המשתתפים במחקר ו/או בנתוני המחקר. (סווג ממצאי בקרה על פי נוהל 144/01 נוהל פיקוח ובקרה על ניסויים רפואיים בבני אדם 2017)

מנהל המוסד הרפואי – מנכ"ל מ.ר. "רבין" ו/או מי שהואצלה לו סמכויות וקיבל כתב מינוי לענייני אישורי הלסינקי מהמנכ"ל (בד"כ מנהל בי"ח "בילינסון" ו/או מנהל בי"ח "השרון" או ממלאי מקומם) הוא ה"מנהל"לעניין תקנות בריאות העם (ניסויים רפואיים בבני אדם), כולן או מקצתן.
אישור המנהל ניתן על גבי **טופס 7**, **טופס 17** או הארכות תוקף **טופס 7א'** ו**טופס 17** בהתאמה (סעיף 33 הנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם, מאי 2020)

מנטר (CRA) – אדם האחראי מטעם יזם המחקר לביצוע ניטור במהלך ניסוי רפואי בבני-אדם, ושעבר הכשרה מקצועית רלוונטית לכך. (נוהל 144/01 נוהל פיקוח ובקרה על ניסויים רפואיים בבני אדם 2017).

"מסמך מקור" (Source Document) – מסמך או רישום נתונים מקורי (כגון מסמכי בית החולים, נתונים קליניים ורישומים משרדיים, נתוני בדיקות מעבדה, מיזכרים, יומני חולה, רשימות תיוג של משתתפי המחקר, נתוני ניפוק בבית המרקחת, רישומי פלט נתונים ממכשור רפואי, העתקים של הנ"ל שאושרו כ"עותק מהימן", כולל צילומים, מיקרופישים ומדיה מגנטית וכו' הנשמרים במחלקה, בית המרקחת, המעבדות ואצל כל גורם אחר המעורב במחקר. (סעיף 1.52 הנוהל הבינלאומי ההרמוני להליכים קליניים נאותים–ICH E6 GCP(R2) Guidelines)

"מסמך מקור" (Source Data) – רשומה בה מנוהל המידע הרפואי המחקרי כנידרש בפרוטוקול הניסוי. על הרשומה להיות מהימנה ומשקפת נתונים בזמן אמת של המשתתף במחקר. כמו כל רשומה רפואית על רשומה זו חלים חוק זכויות החולה התשנ"ו 1996 ותקנות בריאות העם (שמירת רשומות) התשל"ז 1976 ולגבי מוסדות ממשלתיים ועירוניים – חוק ותקנות הארכיונים. (סעיף 1.51 הנוהל הבינלאומי ההרמוני להליכים קליניים נאותים–ICH E6 GCP(R2) Guidelines), (נוהל 144/01 נוהל פיקוח ובקרה על ניסויים רפואיים בבני אדם 2017).

"מצב חירום רפואי" – נסיבות שבהן אדם מצוי בסכנה מידית לחייו או קיימת סכנה מידית כי תגרם לאדם נכות חמורה בלתי הפיכה, אם לא יינתן לו טיפול רפואי דחוף. במצב זה האדם אינו בהכרה ומכיוון שכך לא ניתן לקבל הסכמתו מדעת לטיפול.
(סעיף 34 הנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם, מאי 2020ההגדרה מבוססת על סעיף ההגדרות בחוק זכויות החולה, תשנ"ו - 1996).

"מרכז מגיש" – מרכז רפואי שיבחר ע"י היזם לצורך הגשת הבקשה לטיפול הוועדה הארצית במשרד הבריאות למחקרים רב מרכזיים. רק מרכז זה יסווג את המחקר כמחקר "שאינו מיוחד" (סעיף 3.5 בנוהל 168/01 נוהל הוועדה הארצית לניסויים רב מרכזיים, המסווגים כלא מיוחדים (פילוט) ינואר 2020).

בהקבלה, בעת הגשת מחקר לוועדת הלסינקי לניסויים רב מרכזיים בשירותי בריאות כללית – **"מרכז מגיש"** הינו המרכז הראשון שיזין את הבקשה במלואה במערכת "מטרות" (ראה **פרק טז' סעיף 31.3**)

"משפטן" (כנציג ציבור בוועדה) **–** בעל תואר ראשון לפחות במשפטים ,הבקיא בפרטי המשפט הרלוונטיים לתחומי רפואה ,זכויות החולה ואתיקה. (סעיף 35 הנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם, מאי 2020)

"משקיף" - אדם שאיננו נמנה עם חברי הועדה וצוות רכזות ועדת הלסינקי, נמצא בישיבות הועדה (או חלקן) (כולל נציג גוף הבקרה).

משתתף *(Subject/ Trial Subject)* – אינדיבידואל, הנוטל חלק במחקר הרפואי אם כמטופל ע"י מוצר המחקר או כמשתתף בקבוצת הביקורת. (סעיף 1.57 הנוהל הבינלאומי ההרמוני להליכים קליניים נאותים– ICH E6 GCP(R2) Guidelines

אדם המועמד להשתתף או שנתן הסכמתו להשתתף במחקר רפואי (סעיף 36 הנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם, מאי 2020)

"משתתפים העלולים להיות חשופים ללחץ או ניצול" - ראה הגדרת "אוכלוסייה מיוחדת" (סעיף 37 בנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם, מאי 2020).

מתאם/מת מחקר (Study Coordinator) – איש/אשת מקצוע האחראי/ת על תפעול המחקר. הזרוע הביצועי (למעט ביצוע החלק הקליני של המחקר) והאדמיניסטרטיבי.
(בהנחיה זו ייעשה בד"כ שימוש במונח "מתאמת" כשהכוונה למתאמים משני המינים).

מתורגמן - כל אדם (כולל חוקר, מתאמת וכו') הקורא את שפת טופס ההסכמה, דובר את שפת המשתתף ואינו העד הבלתי תלוי. (על פי הערת שוליים 6 לסעיף 4.5.2 בפרק 2 לנוהל משרד הבריאות התש"ף – 2020).

נ

"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 הנוהל הבינלאומי ההרמוני להליכים קליניים נאותים– ICH E6(R2) GCP Guidelines)

ניגוד עניינים (Conflict Of Interest) – מצב שבו לחוקר הראשי או לאחד החוקרים, יש זיקה "כלכלית" ו/או אישית או משפחתית או כל זיקה אחרת שאינה עניין רפואי או מדעי ישיר במחקר. באופן ספציפי, כל קשר כלכלי אישי של החוקר עם היזם, ללא מגבלת סכום (ראה גם הגדרת **"זיקה").**

"ניטור" – פעולת הבקרה המתבצעת כמעקב שוטף בזמן אמת על התקדמותו של הניסוי רפואי בבני-אדם, הבאה להבטיח שדרך התנהלותו, ביצועו ,תיעודו ואופן דיווחו יהיו על-פי פרוטוקול הניסוי, נוהלי העבודה הקבועים (SOPs), ההליכים הקליניים הנאותים (GCP), האישור שניתן לביצוע הניסוי והוראות כל דין הנוגעות לעניין. (סעיף 1.38 הנוהל הבינלאומי ההרמוני להליכים קליניים נאותים – ICH E6(R2) GCP Guidelines, (נוהל 144/01 נוהל פיקוח ובקרה על ניסויים רפואיים בבני אדם 2017)

ניסוי גנטי – ניסוי רפואי בו נלקחת דגימה ביולוגית ממנה מופק DNA של אדם לשם אפיון והשוואה של רצפים של DNA לצורך קבלת מידע גנטי, כחלק מתוכנית הניסוי ולצורך המחקר בלבד. (חוק מידע גנטי וחלק מסעיף 38 הנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם, מאי 2020)

הניסוי הגנטי יכול שיהיה **ניסוי גנטי -** ניסוי בו נבדק גן ספציפי אחד או יותר או **מחקר כלל גנומי** – מחקר בו נבדקות קבוצות גנים או הגנום כולו, לרבות שימוש בטכנולוגיות מתקדמות כגון EXOME , WGS וכו' (סעיף 8.3 בדף ההסבר לחוברת ד' – חבילת מסמכים להגשת בקשה לניסוי רפואי גנטי נוהל לניסויים רפואיים בבני אדם פבר, 2016.
(הנחיות כלליות לגבי מחקרים גנטיים מפורטות גם בנספח 6 (סעיף 6.2) לנוהל 2016).

ראה גם את ההגדרה ל"ניסוי פרמקוגנטי"

"ניסוי משולב" – ניסוי רפואי בו נבדקים (בו זמנית) שניים או יותר של סוגי מוצרי מחקר. בין שמדובר במוצרי מחקר נפרדים מסוגים שונים אולם הם ניתנים בטיפול במשולב (לדוגמא שילוב של תכשיר ואמ"ר Drug – Device Combination) או מוצר מחקר המורכב מכמה סוגי מוצרים (לדוגמא תומכן המפריש חומר תרופתי Eluting Stent).

ניסוי פאזה I - (**Phase I study**) – מחקר קליני ראשון באנשים. המחקר מבוצע בדר"כ על קבוצת אוכלוסייה קטנה (20-80 איש) של מתנדבים בריאים. מטרת המחקר בשלב זה לקבוע את בטיחות מינון הטיפול והשפעות מינון התרופה / מוצר ביולוגי על מטבוליזם, רעילות, ותופעות לוואי כדי לקבוע את טווח הבטיחות ואופן השימוש הנכון במוצר המחקר. עליה במינון במכוון עד להופעת תופעות לוואי ראשונות.

ניסוי פאזה II - (Phase II study) – מחקר קליני מבוקר ראשון בקבוצת חולים, המבוצע על קבוצת אוכלוסייה מוגבלת בהיקפה (100-300 איש) של חולים בהתוויה מסויימת עבורה מיועד השימוש המוצר המחקר. מטרת המחקר לקבוע את בטיחות ובעיקר יעילות השימוש במוצר המחקר, לקבוע את המינון האופטימלי לטיפול ולבחון בתקופת המעקב שהוגדרה את תופעות הלוואי וסיכונים אפשריים והתועלת הקלינית לחולה. מחקרי פאזה II מיצרים את המידע הנדרש לבנייה נכונה של המחקר שיקיף אוכלוסייה מירבית גדולה.

ניסוי פאזה III - (Phase III study) - מחקר קליני באנשים, המבוצע על קבוצת אוכלוסייה גדולה והמונית של חולים (מאות – אלפים) בהתוויה מסויימת עבורה מיועד השימוש המוצר המחקר. בדר"כ מבוצעים מחקרי פאזה III כניסוי רב מרכזי המקיף מספר רב של מרכזים רפואיים ולעיתיים אף בפיזור עולמי על מנת להרחיב את המגוון הגנטי המשתתף בניסוי. מטרת המחקר לקבוע את השפעות המינון שנבחר לטיפול בהתוויה עבורה מיועד השימוש במוצר המחקר המיועד לשיווק לתועלת הקלינית (בחינת יעילות) לתופעות לוואי וסיכונים אפשריים (בחינת בטיחות). מחקר זה מיצר את הבסיס העיקרי הנדרש ע"י הרשויות הרגולטוריות לרישומו ולהוכחת ההצהרות שבתווית המוצר.

ניסוי פאזה IV - (Phase IV study / Post marketing study) - מעקב קליני ממושך באנשים, המבוצע על קבוצת חולים בהתוויה מסויימת לאחר שהתכשיר או המכשיר הרפואי אושרו לשימוש ושיווק בשוק החופשי. מטרת המחקר לעקוב אחר פעילות החומר / המכשיר, תופעות לוואי ותקלות מוכרות או לא ידועות, לעיתים מתבצע לפרקי זמן ממושכים מעבר לאלו שאפיינו את הניסויים הקליניים בשלב המחקר והפיתוח.

"ניסוי פרמקוגנטי" – מחקר רפואי בתכשיר שבו נלקחת דגימה ביולוגית ומופק DNA לצורך קבלת מידע גנטי, כחלק מתוכנית הניסוי ולצורך המחקר בלבד. (סעיף 38 הנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם, מאי 2020)

ראה גם את ההגדרה ל**"ניסוי גנטי"**

"ניסוי רפואי / מחקר רפואי / ניסוי קליני" – ניסוי רפואי בבני-אדם, כמוגדר בתקנות ובאמנת הלסינקי. מטרותיו של מחקר רפואי בבני אדם, הן לשפר טיפול, אבחון ומניעה של מחלות, וכן לתרום להבנת האתיולוגיה והפתוגנזה של מחלות או מצבים רפואיים.

א. שימוש במוצר מחקר, בניגוד לאישור שניתן לאותו שימוש לפי חיקוק, או כאשר השימוש האמור אינו מקובל בישראל לצרכים שמבוקש לייעדו להם ,או שטרם נוסה בישראל, ויש בו או שמייעדים אותו להשפיע על בריאותו, גופו או נפשו של אדם או של עובר, או חלק מהם , לרבות המערך הגנטי.

ב. ביצוע כל הליך, פעולה או בדיקה בבן אדם ,שאינם מקובלים – שאינם נהוגים בפרקטיקה הרפואית או המקצועית.

(תקנות בריאות העם 1980, סעיף 39 הנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם, מאי 2020)

"ניסוי רפואי לא התערבותי" – מחקר בו, במהלך טיפול הניתן למשתתף בניסוי, נאספים נתונים על הטיפול ותוצאותיו, ובלבד שהטיפול מקובל למצבו של המשתתף בניסוי וניתן לו על פי החלטת מטפל, בלא שתוכנית 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" – ניסוי רפואי הכרוך בפרוצדורה חדשה (שאינה נהוגה בפרקטיקה הרפואית או המקצועית ואינה כרוכה בשימוש במוצר מחקר) או בלקיחת דם ו/או דגימות ביולוגיות או במאגרי דגימות ביולוגיות או בשאלונים או **ניסוי לא התערבותי** ועוד. (סעיף 41 הנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם, מאי 2020)

"ניסוי רפואי מיוחד" – ראה "סווג אישור מיוחד"

"ניסוי רפואי שאינו מיוחד" – ראה "סווג אישור לא מיוחד"

"נציג של אדם" – הוריו של קטין או אפוטרופוס הממונה לפי הוראות **חוק הכשרות המשפטית והאפטרופסות, תשכ"ב – 1962.** (סעיף 42 הנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם, מאי 2020)

O

"סודיות" – מניעת גילוי לאדם שאינו מורשה ,מידע אודות הפרטים המזהים של משתתף בניסוי (**חוק זכויות החולה וחוק הגנת הפרטיות**). כמו כן ,מניעת גילוי מידע שהינו קניינו של יזם הניסוי הרפואי.

(סעיף 1.16 הנוהל הבינלאומי ההרמוני להליכים קליניים נאותים – ICH E6(R2) GCP Guidelines, סעיף 43 הנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם, מאי 2020)

"סיווג אישור מיוחד" – ניסוי רפואי בבני אדם הנערך באחת הדרכים המפורטות בתוספת הרביעית **לתקנות בריאות העם (ניסויים רפואיים בבני אדם), התשמ"א – 1980** ונכלל ברשימה המופיעה **בנוהל 14 של משרד הבריאות - פרק 1.** ניסוי זה אינו נדרש לאישור נוסף של משרד הבריאות. (תקנות בריאות העם 1980, סעיף 45 הנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם, מאי 2020).

"סווג אישור 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'**). (סעיף 44 הנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם, מאי 2020).

ע

"עד בלתי תלוי" (Impartial Witness) **–** אדם,שאינו קשור למחקר בכל דרך ושאינו נתון להשפעה של מבצעי הניסוי (למשל, מלווה או קרוב משפחה של המשתתף). העד הבלתי תלוי נוכח בהליך ההסכמה וקורא את טופס ההסכמה או כל מידע כתוב אחר הנמסר למשתתף או לאפוטרופסו. (סעיף 1.26 הנוהל הבינלאומי ההרמוני להליכים קליניים נאותים –ICH E6(R2) GCP Guidelines, סעיף 46 הנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם, מאי 2020).

במחקר בו משתתפים מספר בני משפחה, בן משפחה אינו יכול להיות עד אם הוא משתתף בעצמו במחקר (הוא בבחינת "תלוי").

פ

"פעולת תיקון ומניעה" (*Correction and Preventive Action*) – תוכנית לפעולות נקודתיות למניעת ליקויים ולתיקון ליקויים שנמצאו ודווחו והינם טעוני תיקון ושיפור. תוכנית זו כוללת לוח זמנים לביצוע. באחריות המבוקר לאתר את שורש הליקוי ו/או הגורם לליקוי ולהכין תוכנית לתיקון ומניעת הישנות הליקוי או ליקויים דומים. (נוהל 144/01 נוהל פיקוח ובקרה על ניסויים רפואיים בבני אדם 2017).

פרוטוקול הניסוי – מסמך מפורט כתוב, המתאר את תוכנית המחקר ומטרותיו, את מבנהו המתוכנן, ארגון הניסוי, תוכנית מפורטת של כל העומד להתבצע, המתודיולוגיה והשיטות הסטטיסטיות בהן יהיה שימוש. כמו כן מציג הפרוטוקול בדר"כ את הרקע והרציונל לביצוע הניסוי. הפרוטוקול ערוך על פי הפורמט המתואר בפרק 6 להנחיות הנוהל הבינלאומי להליכים קליניים נאותים-ICH E6 GCP(R2) Guidelines. (סעיף 1.44 הנוהל הבינלאומי ההרמוני להליכים קליניים נאותים– ICH (E6(R2) GCP Guidelines)

"פרוטוקול הניסוי" – מסמך כתוב המתאר את תכנית המחקר וכולל את כלל הנושאים הנדרשים כמפורט בהנחיות לנהלים קליניים נאותים (GCP) לתכשיר או ב- ISO 14155 לציוד רפואי. (סעיף 47 הנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם, מאי 2020).

"פרט מזהה" – אחד מאלה: שם פרטי ושם משפחה, מספר זהות, מספר מזהה אחר שניתן על ידי רשות שלטונית או כל פרט מידע אחר הכולל מאפיינים ייחודיים של אדם אשר בפני עצמם יכולים להעיד באופן חד משמעי על זהותו. (סעיף 48 הנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם, מאי 2020).

צ

"ציוד רפואי/אמ"ר" – כל אחד מהמפורטים להלן, ולמעט תכשיר כהגדרתו **בפקודת הרוקחים [נוסח חדש] תשמ"א – 1981:** מכשיר המשמש לטיפול רפואי וכן מכשיר או תוכנת מחשב הנדרשים להפעלת מכשיר כאמור; לעניין זה "מכשיר" – לרבות אביזר, חומר כימי, מוצר ביולוגי או מוצר ביוטכנולוגי, או קיט דיאגנוסטי; עדשות מגע, מכשיר חשמלי הפולט קרינה מיוננת או בלתי מיוננת המשמש בטיפול קוסמטי. (סעיף 49 הנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם, מאי 2020)

"ציוד רפואי אמ"ר מוכר" – ציוד רפואי רשום להתוויה רפואית שנתקיים בו אחד מאלה:

(א) ציוד רשום ומשווק כהגדרתו **בחוק ציוד רפואי תשע"ב 2012**

(ב) ציוד רשום ומשווק בארה"ב (מאושר ע"י ה- FDA) באיחוד האירופי (יש לו CE MARK) או ברשות הקנדית

(ג) ציוד רפואי שאינו טעון רישום בפנקס האמ"ר, על פי התוספת השנייה סעיף 2 (ב) **בחוק ציוד רפואי תשע"ב 2012**
(סעיף 50 הנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם, מאי 2020)

ק

"קטין" – אדם שטרם מלא ולו 18 שנה[1]. קטין שמלאו לו 16 שנים יש לקבל הסכמתו לצורך לקיחת דגימה גנטית בהתאם לתנאי **חוק מידע גנטי, תשס"א – 2000.** (סעיף 51 הנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם, מאי 2020)

ר

"רופא בלתי תלוי" - רופא שאינו חלק מצוות המחקר אולם הוא מכיר את פרוטוקול הניסוי (הוא יכול להיות מאותה מחלקה אם יו"ר העדה אישר זאת).
תפקידו אינו לתת הסכמה אלא לאשר את מצב החולה והתאמתו וחיוניותו למחקר. על פי נוהל סעיף 4.4.3 בפרק 2 בנוהל ניסויים רפואיים בבני אדם התש"ף -2020).

רופא מומחה (במחקר) **-** כשיש ספק לגבי כשירותו של המשתתף לתת הסכמה מדעת וידוע לחוקר שלא מונה נציג למשתתף , על החוקר לקבל הערכה של פסיכיאטר/גריאטר/נוירולוג/רופא מומחה בתחום הרלוונטי, שהוא **בלתי תלוי במחקר או חוקר.**
תפקידו לתת חוות דעת כתובה, חתומה ומתוארכת, המאשרת את כשירות המשתתף שתתועד ב**רשומה** טרם ביצוע הליך ההסכמה על פי נוהל סעיף 4.5.3 בפרק 2 בנוהל ניסויים רפואיים בבני אדם התש"ף -2020).

"רוקח בכיר" (כחבר בוועדה) – בעל רישיון לעסוק ברוקחות בארץ וניסיון של 5 שנים או מנהל שירותי הרוקחות במוסד הרפואי. (סעיף 52 הנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם, מאי 2020)

"רשומת מחקר" – מידע רפואי ואישי אודות המשתתף הנאסף במהלך מחקר המתעד בדרך של רישום או צילום, או בכל דרך אחרת, לרבות **הרשומה הרפואית** ללא הפרטים המזהים של המשתתף. (סעיף 53 הנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם, מאי 2020)

"רשומה רפואית" – מידע לפי **חוק זכויות החולה** המתעד בדרך של רישום או צילום, או בכל דרך אחרת, לרבות התיק הרפואי של המטופל שבו מצויים מסמכים רפואיים אודותיו. (סעיף 54 הנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם, מאי 2020)

[1] לפי חוק הכשרות המשפטית והאפוטרופסות, התשכ"ב 1962

"רשימת ממצאים" – סיכום אי ההתאמות שניצפו ע"י המבקר בבקרה. סווג חומרת הממצאים נעשה בהתאם להנחיות הבינלאומיות (EUDRALX Vol 10) ראה את הסיווגים תחת ההגדרה למונח ממצא (סווג ממצאי בקרה על פי נוהל 144/01 נוהל פיקוח ובקרה על ניסויים רפואיים בבני אדם 2017)

ש

שאלון ליזם (טופס 5) – מסמך עזר אותו ממלא היזם, במטרה להוות כלי עזר לועדת הלסינקי במ.ר. "רבין" במתן החלטה לסווג המחקר כ"מחקר מיוחד"/מחקר שאיננו מיוחד" (מתבסס על **התוספת הרביעית בתקנות ונוהל 14 פרק 1**).
היזם יגיש המלצתו במסמך רשמי (הטופס אינו באתר משרד הבריאות).
(סעיף 4.1.8 בפרק 3 בנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם – התש"ף – 2020)

שאלון במחקר פרמקוגנטי - מסמך עזר אותו ממלא היזם במטרה להוות כלי עזר לועדת הלסינקי במתן החלטה **לסווג** מחקר שהינו גנטי במהותו כ"מחקר מיוחד"/מחקר שאיננו מיוחד".

שם המחקר - שם בעברית, המבטא את כל הפרמטרים העיקריים הנבדקים במחקר.
במחקר רטרוספקטיבי, שם המחקר יכלול המילה: "רטרוספקטיבי".
במחקר תצפיתי, השם יכלול המילה: "תצפיתי" .
החוקר רשאי להוסיף גם שם המחקר באנגלית.
חייבת להיות הלימה בין השמות בשתי השפות.

"שימוש משני" - שימוש במידע בריאות לכל צורך שאיננו טיפול רפואי. שימוש זה אינו כולל שימוש הנדרש לצרכי התנהלות שוטפת ופעילות תומכת - טיפול (לרבות בקרה, ניהול, תפעול ותכנון שירותים עתידיים וכן למידה וסטטיסטיקה שוטפת בתוך ארגון הבריאות או דיווח המתחייב מכוח הדין). (סעיף 55 הנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם, מאי 2020)

ת

"תופעת לוואי" – **Adverse Drug Reaction (ADR)** או **Adverse Device Effect (ADE)** – ראה הגדרות אירועים חריגים בניסוי רפואי.

"תיקון / שינוי לפרוטוקול" (***Protocol Amendment***) – תיאור בכתב של שינויים או הבהרות פורמליות לפרוטוקול. דין שינויים בפרוטוקול כפרוטוקול עצמו ואין להטמיעם בפועל טרם קבלת אישור ועדת הלסינקי המוסדית או העליונה על פי העניין. (סעיף 1.45 הנוהל הבינלאומי ההרמוני להליכים קליניים נאותים – ICH E6 GCP(R2) Guidelines)

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

"תועלת ישירה למשתתף" – מצב בו הטיפול הרפואי שניתן במסגרת המחקר עשוי להעניק טיפול יעיל, בטוח או נוח יותר מהטיפול השגרתי המקובל. כולל במקרים בהם קיימת קבוצת ביקורת לניסוי שאולי לא תקבל את הטיפול המחקרי. (סעיף 57 הנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם, מאי 2020)

"תכשיר ביולוגי" – תכשיר המופק מן החי בשיטות קונבנציונליות או ביוטכנולוגיות כדוגמת חיסונים, מוצרי פלסמה, חלבונים רקומביננטים, נוגדנים מונוקלונליים והורמונים. (סעיף 58 הנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם, מאי 2020)

"תרפיות מתקדמות" - תכשירים ביולוגיים רפואיים המורכבים מגנים ו/או מתאים. בהגדרה זו נכללים:

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

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

ג. **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.

ד. **מוצר רפואי משולב - המכיל בנוסף לכל אחד מאלה גם אביזר/ים רפואי/ים.**

(סעיף 59 הנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם, מאי 2020)

"תת ועדת הלסינקי" – ועדה בלתי תלויה שממונה על-ידי יו"ר ועדת הלסינקי המוסדית ויהיו בה 3 חברים לפחות, מתוכם לפחות שניים מבין חברי ועדת הלסינקי. תפקיד תת הוועדה הוא לסייע לוועדת הלסינקי לבחון ולהחליט במקומה לגבי מחקר בנתונים קיימים ושאלונים. ועדת הלסינקי רשאית גם לשמש כתת וועדה (חוזר המנהל הכללי משרד הבריאות 15/06 - "תת ועדת הלסינקי לאישור מחקר שאינו ניסוי רפואי בבני אדם", סעיף 60 הנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם, מאי 2020)

"Letter of Authorization" - (מכתב הרשאה) - מחויבות ה-CRO ליזם לגבי סטנדרטיים מקצועיים של ביצוע המחקרים ואחריות הנדרשת בכל מחקר המבוצע ע"י CRO בשם יזם.

דרוש גם בהגשה הראשונית וגם במקרה של שינוי יזם/שינוי נציג יזם.

CRO - Clinical Research Organization - גוף המנהל ומבצע ניסויים רפואיים - אדם או ארגון (מסחרי, אקדמי או אחר) אשר שירותיו נישכרו בידי היזם על מנת לבצע אחת או יותר מחובותיו או תפקידיו של היזם במחקר הרפואי. (סעיף 1.20 הנוהל הבינלאומי ההרמוני להליכים קליניים נאותים – ICH E6(R2) GCP Guidelines)

Note To File - הערות לתיק המחקר. נכתבות על מנת לזהות בעיה בהתנהלות במחקר הקליני, להבחין בשורש הבעיה שזוהתה, לזהות את הפעולה המתקנת שבוצעה כדי למנוע חזרה של הבעיה ולתעד כי הפעולה שבוצעה אכן פתרה את הבעיה.
הערה לתיק מחקר צריכה להיות מודפסת על נייר לוגו של כותב המסמך.
ההערה יכולה להיכתב בעברית או באנגלית.

SSL – Site Signature Log טופס האצלת סמכויות מהחוקר הראשי לאנשים מורשים מטעמו, בעלי הכשרה מתאימה, למלא משימות הקשורות למחקר. על החוקר הראשי ועל המואצלים לחתום ולרשום שמם בראשי תיבות. יש לתארך מועד ההאצלה ותאריך סיום הפעילות במחקר.

SUSAR - Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction תופעת לוואי רצינית (SADR) שהיא בלתי צפויה, או התפתחה באופן שאינו מקובל, שהובחנה במהלך הניסוי הקליני

וקיים קשר בינה לבין מוצר המחקר, בין שמדובר במוצר התרופה או במקבילה שלו (חומר אקטיבי אחר או פלצבו). (הוראת הנציבות האירופית לדיווח אירועים חריגים ממחקרים קליניים 2011/C 172/01).

(ראה הגדרות אירועים חריגים בניסוי רפואי פרק ט': ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" – "המשך מעקב" הוועדה, אחר דיווחי בטיחות).

פרק ג': מסמכים ישימים

5. ריכוז המסמכים היישימים:

להלן ריכוז המסמכים הישימים המהווים את התשתית המשפטית/חוקתית לכתיבת נוהל זה. הרשימה מכילה חקיקה ראשית, חקיקת משנה (תקנות, צווים) נהלים וחוזרי מנכ"ל משרד הבריאות שפורסמו במדינת ישראל ו/או נהלים בינלאומיים שאוזכרו במסמכים רשמיים שפורסמו בנהלי משרד הבריאות במדינת ישראל בהקשר לעריכת ניסויים קליניים והגשת בקשות לאישור מחקר קליני בסוגי מוצר מחקר שונים. בכל מקרה של סתירה בין האמור בנוהל פנימי זה של מ.ר. "רבין" לבין תוכנם של המסמכים הישימים ההנחיות הקובעות הן הנחיות משרד הבריאות הבאות לידי ביטוי במסמכים אלו ובהעדרם הנהלים הבינלאומיים המקובלים בתחום זה.

לשם הנוחיות רוכזו המסמכים הישימים לפי נושאי תוכן –

<u>נהלים בינלאומיים לביצוע מחקר קליני בבני אדם:</u>

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

<u>חקיקה ראשית וחקיקת משנה במדינת ישראל:</u>

- פקודת בריאות העם 1940
- 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

- תקנות בריאות העם (ניסויים רפואיים בבני אדם), התשמ"א - 1980.
- הצהרת הלסינקי (הגרסה בתוספת לתקנות בריאות העם – 1980)
- פקודת הרוקחים התשמ"א - 1981
- חוק הגנת הפרטיות התשמ"א - 1981
- תקנות הרוקחים (תכשירים רפואיים), התשמ"ו - 1986
- 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 הגנת הפרטיות (העברת מידע אל מאגרי מידע שמחוץ לגבולות המדינה) תשס"א – 2001
- חוק חתימה אלקטרונית התשס"א - 2001
- תקנות איסור התערבות גנטית (שיבוט אדם ושינוי גנטי בתאי רביה) (סמכויות הוועדה המייעצת), התשס"ו - 2006
- תקנות הרוקחים (תנאי ייצור נאותים לתכשירים), התשס"ט - 2008
- חוק הסדרת מחקרים במחוללי מחלה ביולוגיים, התשס"ט - 2008
- תקנות מידע גנטי (עריכת בדיקה גנטית לקרי משפחה, תיעוד ושמירת תוצאותיה) התש"ע 2010
- חוק ציוד רפואי התשע"ב – 2012
- 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
- תקנות בריאות העם (שמירת רשומות) התשל"ז

<u>נהלים וחוזרי מנכ"ל במדינת ישראל (בחלוקה לנושאים):</u>

ניסויים קליניים – פרוצדורה

- נוהל 14 - הנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם, בהתאם לתקנות בריאות העם (ניסויים רפואיים בבני אדם, התשמ"א, 1980), על תוספותיהן ותיקוניהן סעיפים 5-11,19 , נספח 1 ונספח 6 שלא הועברו לנוהל החדש ונותרו 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 ותיקוניהן התשנ"ט 1999), נוהל משרד הבריאות - גירסה 02 מאי 2020 המכיל:

  פרק הגדרות ומסמכים ישימים

  פרק 1 – פעילות וועדת הלסינקי 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 – גירסת 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
  - 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 **Q&A01 164/01** – שאלות ותשובות על נוהל דווח ומעקב על מידע בטיחותי במהלך ניסויים רפואיים – 03.02.2019
- נוהל 107 – הנחיות היק"ר לתהליך רישוי העיסוק בתחום הקנביס לשימוש רפואי
- 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 **Q&A02** – שאלות ותשובות לנוהל 14 לניסויים רפואיים בבני אדם - 20.01.2021
- מסמך שאלות ותשובות **Q&A03** – שאלות ותשובות לנוהל 14 לניסויים רפואיים בבני אדם - 14.11.2021
- חוזר המנהל הכללי משרד הבריאות 15/2006 - תת ועדת הלסינקי לאישור מחקר שאינו ניסוי רפואי בבני אדם.
- חוזר המנהל הכללי משרד הבריאות 22/2006 - "המנהל "המאשר ניסוי רפואי בבית-החולים.
- חוזר המנהל הכללי, משרד הבריאות 13/2018 - "כללים להתקשרות בעלות אופי מסחרי של מוסדות בריאות" (מבטל את כל קודמיו)
- חוזר המנהל הכללי, משרד הבריאות 01/2018 - "שימושים משניים במידע בריאות".
- חוזר המנהל הכללי, משרד הבריאות 02/2018 - "שיתופי פעולה המבוססים על שימושים משניים במידע בריאות".

2. חוזר המנהל הכללי, משרד הבריאות 09/2019 - "אמות המידה לניהול רשומת מטופל במערכת הבריאות". (למעט מסמך מס' 16, נוהל לניסויים רפואיים בבני אדם – התש"ף – 2020 – לפי פרק ההגדרות ורשימת המסמכים הישימים)

-
- הודעת משרד הבריאות על "רישום הניסוי באתר ה- " NIH הוחלף ברישום הניסוי באתר My Trials של משרד הבריאות" מאי 2017 (סימוכין 51761917)
- הודעת משרד הבריאות "כתב עמדה נושאים שלא ידרשו דיווח לוועדה" מה-29.08.17 (סימוכין 400171317).
- הודעת משרד הבריאות לגבי ניסויים קליניים בתחום הפרמקוגנטיקה – פברואר 2018
- הודעת משרד הבריאות "אישור המחקרים אשר מתבקשים לפרסום באתר הניסויים הקליניי My Trials" מה- 06.08.2019
- הודעת משרד הבריאות "דגשים לגבי הגשת בקשות חדשות" – מכתב המחלקה לניסויים קליניים מה- 15.05.2019
- הבהרה על הכניסה לתוקף של הנוהל לניסויים רפואיים (מאי 2020) ובפרט נוסח הסכמה מדעת. מכתב המחלקה לניסויים קליניים מתאריך ה- 30.06.2020
- בדיקת מסמכי הניסוי כחלק מביקורת GCP שיגרתית – בפרט בהטמעת נוהל 14 בגירסת 2020 – מכתב המחלקה לניסויים קליניים מה- 25.11.2020 (סימוכין 450858120)
- גבולות השימוש במערכת אופק / איתן למטרות מחקר – מכתב מנהלת יחידת הבקרה לניסויים קליניים במשרד הבריאות מתאריך 26.11.2020 (סימוכין 451691620).
- הפרוטוקול הגנטי במחקר פרמקוגנטי - מכתבה של רכזת הועדה העליונה מתאריך 21.12.20

טיפול בחולה הבודד / תקנה 29 / טיפול דחוף / טיפול חמלה

- 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.
- חוזר המנהל הכללי משרד הבריאות 19/2007 אישור תכשיר רפואי על-פי תקנה 29 לתקנות הרוקחים (תכשירים), התשמ"ו - 1986
- חוזר המנהל הכללי משרד הבריאות 25/2010 - 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) לעניין תקנה 29 תשע"ו - 2016

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

- חוזר המנהל הכללי משרד הבריאות 8/2000 - קסנוטרנספלנטציה
- חוזר המנהל הכללי משרד הבריאות 2/2002 - מוצרים רפואיים המכילים תאים סומטיים חיים ממקור הומני.
- חוזר המנהל הכללי משרד הבריאות 25/2010 - 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 01/2005 הנחיות הוועדה העליונה לניסויים רפואיים בבני אדם להקמה ושימוש במאגרי דגימות גנטיות
- חוזר המנהל הכללי משרד הבריאות 17/2007 תיקון חוזר מנכ"ל 01/05 בנושא הנחיות הוועדה העליונה לניסויים רפואיים בבני אדם להקמה ושימוש במאגרי דגימות גנטיות
- חוזר המנהל הכללי משרד הבריאות 13/2010 - נוהל חדש בעניין שינוי מסלול אישור בקשות מחקר לבדיקות לזיהוי גן למחלות מונוגניות משפחתיות
- חוזר מנהל רפואה 38/2010 - 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 הועדה העליונה מתאריך 21.12.20
- 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)

- חוזר המנהל הכללי, משרד הבריאות 01/2018 - "שימושים משניים במידע בריאות".
- חוזר המנהל הכללי, משרד הבריאות 02/2018 - "שיתופי פעולה המבוססים על שימושים משניים במידע בריאות".
- 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 1/2012 במשרד הבריאות "הוועדה של משרד הבריאות להעברת מידע בין גופים ציבוריים"
- נוהלי אבטחת מידע של משרד הבריאות: נוהל א' 18.1.2 – הנחיות אבטחת מידע למחקר רפואי, נוהל א' 8.2 – 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 הקאנביס – 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 guidelines (Q), Efficacy guidelines (E)
- נוהל EX-012/01 (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 ואספטיות
- נוהל EX-014/03 הצהרת QP בנושא תנאי ייצור נאותים לחומרי גלם פעילים של תכשירים רפואיים

נהלי איכות באיחוד האירופי לפיתוח תרופות / אמ"ר / ותרפיות מתקדמות

<u>הנוהל האירופאי לתנאי יצור נאותים (לתכשירים):</u>

- EudraLex Volume 4: Good Manufacturing Practices (GMP) guidelines, Annex 13 – Manufacture of investigational medicinal products

<u>הנחיות להכנת IMPD לתכשירים ניסיוניים של EMA באיחוד האירופי</u>

- EMA/CHMP/QWP/545525/2017 -
  Guideline on the requirements for the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials

<u>הנחיות להכנת IMPD לתכשירים ניסיוניים ביולוגיים של EMA באיחוד האירופי</u>

- EMA/CHMP/BWP/534898/2008
  Guideline on the requirements for quality documentation concerning biological investigational medicinal products in clinical trials

<u>מידע נידרש בתיק איכות אודות פיתוח מוצר מחקר המכיל תאים ורקמות ו/או טיפול גני:</u>

הנחיות בנושא רגולציה של מוצרים ותכשירים רפואיים מבוססי תאים ורקמות ותכשירים לריפוי גני (עדכון) 2016 (נוהל המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה ISCP_25012016)

- CPMP/BWP/3088/99 Note for Guidance on the Quality, Preclinical and Clinical Aspects of Gene Transfer Medicinal Products.
- EMEA/CHMP/410869/2006- Guideline On Human Cell-Based Medicinal Products
- EMA/CAT/571134/2009 - Reflection paper on stem cell-based medicinal products

<u>הנחיות בינלאומיות למערכת איכות לאמ"ר:</u>

- ISO 13485: Medical devices, Quality management systems – Requirements for regulatory purposes

<u>הנחיות בינלאומיות בנושא שינויים באמ"ר ובמערכת האיכות:</u>

- NBOG BPG 2014-3 - Guidance for manufacturers and Notified Bodies on reporting of Design Changes and Changes of the Quality System

<u>מסמכי הנחיות עיקריים של המחלקה לניסויים קליניים במשרד הבריאות</u>:

- הודעת יו"ר הוועדה העליונה לגבי שיתוף נחקרים/ חולים שאינם כשירים לתת הסכמה מדעת בניסויים ומחקרים רפואיים – מכתב מתאריך ה- 17.3.2014
- הודעת משרד הבריאות על "רישום הניסוי באתר ה- NIH הוחלף ברישום הניסוי באתר My Trials של משרד הבריאות" מאי 2017 (סימוכין 51761917)
- "כתב עמדה נושאים שלא ידרשו דיווח לוועדה" מה- 29.08.17 (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- 15.05.2019
- הודעת המחלקה לניסויים קליניים בדבר אישור פירסום המחקרים באתר הניסויים הקליניים My Trials של משרד הבריאות – מה- 06.08.2019
- הבהרה על הכניסה לתוקף של הנוהל לניסויים רפואיים (מאי 2020) ובפרט נוסח הסכמה מדעת. מכתב המחלקה לניסויים קליניים מתאריך ה- 30.06.2020
- בדיקת מסמכי הניסוי כחלק מביקורת GCP שיגרתית – בפרט בהטמעת נוהל 14 בגירסת 2020 – מכתב המחלקה לניסויים קליניים מה- 25.11.2020 (סימוכין 450858120)
- גבולות השימוש במערכת אופק / איתן למטרות מחקר – מכתב מנהלת יחידת הבקרה לניסויים קליניים במשרד הבריאות מתאריך 26.11.2020 (סימוכין 451691620).
- הפרוטוקול הגנטי במחקר פרמקוגנטי - מכתבה של רכזת הועדה העליונה מתאריך 21.12.20

<u>שונות:מסמכי הנחיות של שב"כ בנושא מחקרים קליניים (כספי מענקים, מחיקת מידע ממכשור וכו')</u>

נוהל הכללית ניהול כספי מענקים, תרומות וקרנות 04-04-06 15.8.21.

נוהל שירותי בריאות כללית 02-01-01 מניעת ניגוד עניינים (עדכון 16/12/07).

נוהל תהליך בקשה ואישור לשימוש בנתונים של הכללית 03-08-01 מ-23.6.15 כולל עדכון מ-20.2.18.

עדכון עקרונות כלליים להפעלה ושימוש בתשתית חדר מחקרים מ-9/5/22.

נוהל הפעלת יחידה מרחבית למחקר בנתונים 05-08-01 מ-9.9.20.

נוהל זכויות חתימה המחייבות את שירותי בריאות כללית כלפי חוץ 01-01-01 מ-23.9.19 כולל עדכון מ-8.3.21.

הנחית שירותי בריאות כללית : מחיקת מידע רפואי ממכשיר המשמש לצורך מחקר מיום 7/2/21.

<u>שונות: נהלים שונים בנושא מוצר המחקר</u>

נוהל משרד הבריאות מס' 16: אישור "רוקח אחראי" לניהול בית-מרקחת/חדר תרופות

חוזר מנהל רפואה 5/2017 טיפול בתרופות ציטוטוקסיות – הנחיות

נוהל הודעה על פגם – החזרת תכשיר מן השוק RECALL, מס' 3 מיום 8.8.13

<u>שונות: נהלים שונים בנושא אתיקה</u>

- אתיקה רפואית כללים וניירות עמדה בעריכת פרופ' נעם רכס 2014
- הקוד האתי של הכללית -פרופ' אסא כשר 2022

http://homenew.clalit.org.il/sites/Communities/Code-of-Conduct/Pages/default.aspx

נהלים פנימיים במ.ר. "רבין"

- נוהל מעורבות המעבדות במחקרים קליניים – חוקר יוזם מ-26/12/16 של מרכז רפואי "רבין".
- נוהל דיווח וטיפול באירועים חריגים 320-08-01-03 גרסה 5 מ-1/5/22.
- נוהל מ.ר. "רבין" 320-01-01-02 גרסה 4 מ-25/3/19 שעניינו: "מדיניות ההסכמה מדעת"
- נוהל מ.ר. "רבין" 320-05-01-24 מ-10.04.21 שעניינו: "אישור ומעקב אחר טיפול חמלה בבית החולים".

פרק ד': אחריות הנהלה במ.ר. "רבין"

6. מטרה:

מטרת הנוהל בפרק זה היא קביעת תחומי והיקף האחריות של הנהלת מ.ר. "רבין" בקביעת מדיניות הארגון בתחום המחקר הקליני בבני אדם ויישומה במחקרים המתבצעים בביה"ח.

מדיניות זו מחויבת לעמידה בדרישות הבינלאומיות והמקומיות כפי שבאים לידיי ביטוי בחוקים ובתקנות ובנהלי משרד הבריאות על מנת להגן על המשתתפים בניסוי ולהבטיח שזכויותיהם, בטיחותם, בריאותם ורווחתם, ובכלל זה סודיות ופרטיותם של המשתתפים במחקר תשמרנה וכן שהמידע שייאסף במחקר יהיה אמין ומתועד כנדרש.

6א'. כללי

מרכז רפואי "רבין" הינו מרכז שלישוני, מרכז על לטראומה , מרכז על לאשפוז חריף, ומסונף לבית הספר לרפואה ע"ש סאקלר של אוניברסיטת תל-אביב.
נושאי האקדמיה ומחקר מופיעים בחזונו של המרכז ומשכך, מהווים מחויבות של הנהלת המרכז להתייחסות, השקעה, קדום , פתוח והרחבה רציפים ועקביים.
במרכז הרפואי מתבצעים מחקרים תחומיים ובין תחומיים מהשלב הבסיסי דרך השלב התרגומי למחקר הקליני.
במרכז הרפואי נמצאים חוקרים מובילים ובכירים במגוון נושאים שונים (מרכזי מצוינות) , הם נמצאים בקשר עם מרכזי מחקר נוספים בארץ בעולם, ומביאים לפתחינו מלגות מחקר תחרותיות וכן כנסים של חברות מקצועיות לאומיות ורב לאומיות.
המרכז שם לעצמו למטרה להוביל בארץ בהיקף המחקרים הקליניים ומהווה אבן שואבת לחברות הפארמה והציוד הרפואי.
הנהגת ביה"ח קובעת ומקדמת קוד להתנהגות אתית ומקצועית.
הנהגת ביה"ח מפרסמת, בכתב ובע"פ בתוך ביה"ח את מחויבותה להגן על משתתפי מחקר בבני אדם ולתמוך בקוד התנהגות אתית ומקצועית.

רשות המחקר על מרכיביה, בראשות חבר הנהלה, מהווה את הזרוע הביצועית של הנהלת המרכז.

לרשות המחקר נהלים משל עצמם:

נוהל תהליך בקשה ואישור לשימוש בנתונים של הכללית 01-08-03 מ-23.6.15 כולל עדכון מ-20.2.18.

"עדכון עקרונות כלליים להפעלה ושימוש בתשתית חדר מחקרים" מ-9/5/22.

נוהל הפעלת יחידה מרחבית למחקר בנתונים 01-08-05 מ-9.9.20.



הנהלת מרכז רפואי "רבין" חרטה על דגלה את נושא
"Investigator oversight responsibilities" (**"מעורבות חוקר ראשי"**).
החוקר הראשי אחראי על כל הנעשה במחקר החל משלב ההחלטה על קבלת מחקר ועד הגשת דו"ח הסיום .

7. הצהרת מדיניות ועקרונות מחייבים בביצוע ניסויים קליניים במרכז רפואי "רבין":

הנהלת בית החולים מחוייבת לניהול המחקרים על פי החוקין והנהלים הרלבנטיים ומחוייבת לניהול המחקרים על פי כללי אתיקה מקצועית.

הנהלת מרכז רפואי "רבין" מקדמת ומעודדת ביצוע מחקרים קליניים היזומים ע"י חוקרים מהמרכז הרפואי "רבין" ו/או מחקרים היזומים ע"י ארגון חיצוני למוסד הרפואי ומספקת את התשתית הנדרשת לביצוע המחקר.

הנהלת המרכז הרפואי "רבין" מתחייבת לקיים וליישם את המחקרים המתבצעים במוסדות הרפואיים שתחת אחריותה תוך הקפדה על קיום התנאים הבאים:

7.1. תכנית מחקר ביצוע אתי של המחקר בכפוף לכל דין - המחקר יבוצע בכפוף לדרישות הבינלאומיות, בהתאמה לדרישות **הנוהל ההרמוני הבינלאומי להליכים קליניים נאותים** ICH E6 Good Clinical Practice (GCP) Guidelines 1996 -, E6(R2) - תוך יישום עקרונות **הצהרת הלסינקי** 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** העדכני המפורסם באתר המחלקה לניסויים קליניים של משרד הבריאות וההנחיות הנילווים לו המתפרסמים מעת לעת ומסמכי **אתיקה רפואית כללים וניירות עמדה בעריכת פרופ' נעם רכס 2014 והקוד האתי של הכללית -פרופ' אסא כשר 2022** (המסמך כולל סעיפים הנוגעים בצורה עקיפה לעיסוק במחקר (סודיות, שמירה על בריאות המטופל ועוד).

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 החשובים ביותר, ויעלו בחשיבותם על כל תועלת למדע או לחברה ללא כל קשר **ליזם המחקר**.

לפיכך, באחריות המנהל המאשר את הניסוי מ.ר. "רבין" לוודא את קיומו של חוזה מחקר **וביטוח הולם** של היוזם או של מ.ר. "רבין" (על פי הנדרש **בנוהל משרד הבריאות לניסויים רפואיים בבני אדם**) למשתתפי ועורכי הניסוי.

על החוקר להתייחס כרופא לכל ממצא בעל משמעות קלינית, שהתגלה תוך כדי מחקר.

7.3. אישור ועדת הלסינקי – במ.ר. "רבין" לא ייערך ניסוי רפואי בבני-אדם, אלא אם אושר על ידי **ועדת הלסינקי** של מ.ר. "רבין" ו/או ע"י **וועדת הלסינקי מרכזית / עליונה** / **ארצית לניסויים רב מרכזיים שאינם מיוחדים** במשרד הבריאות ו/או ע"י **הוועדה המרכזית**

לניסויים רב מרכזיים בשירותי בריאות כללית וכן על ידי **מנהל המוסד הרפואי** במ.ר. "רבין" בהתאם לסיווג המחקר והכללים שנקבעו **בתקנות בריאות העם 1980 על תוספותיהן ותיקוניהן התשנ"ט 1999, ובנוהל משרד הבריאות לניסויים רפואיים בבני אדם** העדכני המפורסם באתר המחלקה לניסויים קליניים של משרד הבריאות ובנוהל זה.

7.4. גיוס משתתפים למחקר - משתתפי המחקר יגויסו על בסיס הקריטריונים להכללה / אי הכללה שפורטו ב**פרוטוקול המחקר** שאושר ע"י **ועדת הלסינקי** של מרכז רפואי "רבין". יובהר למשתתף ובני משפחתו כי הכללתו במחקר מחייבת לקבל את הסכמתו להשתתף במחקר (**ראה סעיף 7.5**). הכללת משתתפים הנמנים על **אוכלוסייה מיוחדת** יעשה תוך קיום דרישות הבטיחות הנוספות הנדרשים בעת גיוסו של משתתף שכזה או במקרה של ניסוי רפואי באוכלוסייה מיוחדת ייבחן אם הניסוי נחוץ לקידום הבריאות של אוכלוסייה זו ואינו יכול להיערך באוכלוסייה אחרת במקומה.
במידה שמשתתפים בניסוי הרפואי ,לרבות אנשי צוות ביה"ח, עלולים להיות חשופים ללחץ או השפעה בלתי הוגנים להשתתף בניסוי הרפואי - ינקטו אמצעים מתאימים כדי למנוע לחץ או למזער השפעה כאמור, ותיבחן נחיצות הניסוי באוכלוסייה זו כולה או בחלקה.

7.4.1. השתתפות עובדי ביה"ח במחקר

7.4.1.1. ניתן לשתף עובדי מרכז רפואי "רבין", במחקרים הכוללים שאלונים ו/או איסוף נתונים קליניים , באופן אנונימי.

7.4.1.2. אם המחקר כולל פעילות חודרנית (כגון ביצוע ביופסיה , צינתור ודגימות דם ממתנדבים בריאים/חולים) או מתן טיפול רפואי ניסיוני , עובד מרכז רפואי "רבין" אינו יכול להשתתף במחקר, בו החוקר הראשי נמצא אתו ביחסי עבודה.

7.4.1.3. במקרים חריגים (למשל: מחלה נדירה בה חולה איש הצוות), הליך ההסכמה ייעשה ע"י **חוקר בלתי תלוי** (בד"כ רופא). **(**בלתי תלוי ב<u>מחקר</u> ולא בלתי תלוי בחוקר הראשי**)**, לאחר שועדת הלסינקי במרכז רפואי "רבין" אישרה זאת מראש.
(הרופא הבלתי תלוי - מוגדר כחוקר משנה, האצלת סמכויותיו מצומצמת לנושא ההכללה הנ"ל).
הפניה בבקשה זו לועדת הלסינקי, תיעשה תוך שמירת אנונימיות של המשתתף.

7.4.1.4. במקרים בהם יגויס איש צוות שלא על פי נוהל זה, על החוקר הראשי לדווח על כך מידית ליו"ר ועדת הלסינקי. בסמכות יו"ר ועדת הלסינקי להחליט האם למרות החריגה מהנוהל , ניתן להמשיך במחקר (באופן כללי), האם אותו משתתף רשאי להמשיך להשתתף במחקר והאם דרושות סנקציות נוספות (דיווח להנהלהוכיוצ"ב).

7.4.2. הכללת בן משפחה של חוקר – עקרונית, אין לגייס בני משפחה של חוקר בו הוא משמש חוקר ראשי או משנה או במחקר הנערך במחלקה בה אותו חוקר עובד.
במקרים חריגים (מחלה נדירה וכד'), יש לבקש ולקבל <u>אישור יו"ר מראש</u>, לגיוס חולה שהוא בן משפחה.
לצורך סעיף זה בן משפחה יוגדר כקרוב דרגה ראשונה.
לאחר קבלת האישור, הליך ההסכמה ייעשה ע"י <u>חוקר רשום אחר</u> שאינו קרוב משפחה.

האצלת הסמכויות לחוקר הנ"ל תוגבל לגייס ולבצע הליך החתמה רק לבני המשפחה של חוקר אחר ולא יינתנו לו כל סמכויות נוספות.

7.4.3. מחקר בשיתוף הצבא הכולל העברת נתונים הכוללים פרטים מזהים לצה"ל - יש לקבל גם את אישור ועדת הלסינקי של הצבא.
העברת נתונים בין גופים (צה"ל ובי"ח) כפופה לפרק ד' ב**חוק הגנת הפרטיות התשמ"א-1981** ו**לתקנות הגנת הפרטיות (תנאי אחזקת מידע ושמירתו וסדרי העברת מידע בין גופים ציבוריים) התשמ"ו – 1986**.
דרוש שייכתב בפרוטוקול ובטופס ההסכמה, הליך הצפנת הנתונים (כספת וכיוצ"ב).
(אם לא מדובר במחקר איסוף נתונים בלבד, יש לבחון האם המחקר הופך ל"לא מיוחד" עקב גיוס אוכלוסיית החיילים שהיא "אוכלוסייה מיוחדת").

גיוס חיילים למחקר שאינו נעשה בשיתוף הצבא ואינו קשור לשירות הצבאי (כולל אנשי קבע) – רק באישור כתוב של שלטונות צה"ל (קרפ"ר או בא כוחו).
אין צורך לקבל אישור ועדת הלסינקי של צה"ל.
אם חייל מתגייס למחקר במסגרת ביה"ח, סיווג המחקר ("מיוחד"/"לא מיוחד" – אינו משתנה).

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 והמשתתף ו/או נציגו החוקי קרא את טופס ההסכמה מדעת לניסוי הרפואי. הסכמה להשתתפות בניסוי הרפואי תינתן בכתב, על גבי טופס הסכמה מדעת, המכיל את כל המידע הנדרש בפרק 2 **בנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם** העדכני המפורסם באתר המחלקה לניסויים קליניים של משרד הבריאות שאושר על ידי **ועדת הלסינקי** במ.ר."רבין" לאותו ניסוי כנדרש **בנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם** העדכני. טופס הסכמה מדעת ייחתם הן על ידי המשתתף והן על ידי החוקר, וע"י עד בלתי תלוי / רופא בלתי תלוי על פי הצורך. העתק הטופס החתום יימסר לידי המשתתף. הליך ההסכמה יתועד ברשומה הרפואית ובתיק המשתתף במחקר.

7.6. הקצאת משאבים ותשתית לביצוע המחקר - יובטח כי **היזם** (במקרה של חברה מסחרית, גוף אקדמי או גוף חיצוני למוסד הרפואי) **החוקר הראשי, ומ.ר. "רבין"**מסוגלים ומתחייבים להקצות את המשאבים הנדרשים לביצוע נאות של הניסוי הרפואי, לרבות התקציב הנדרש, כוח אדם מיומן וציוד נדרש על מנת לבצע את **פרוטוקול המחקר**.

7.7 ניהול מוצר המחקר – לא ייערך ניסוי רפואי בבני-אדם, במ.ר. "רבין" אלא לאחר שהוסדרו כל הדרישות המתחייבות מה**נוהל לניסויים רפואיים בבני אדם** העדכני המפורסם באתר המחלקה לניסויים קליניים של משרד הבריאות ונהלי שירותי בריאות כללית על פי אופיו של מוצר

המחקר (תכשיר / אמ"ר / תאיים / חומרים ביולוגיים). בהתאמה לאופיו של מוצר המחקר ינוהל מוצר המחקר באישור בית המרקחת המוסדי במ.ר. "רבין" (תכשיר), באישור "כללית הנדסה רפואית" (אמ"ר), אישור אחראי בטיחות (חומרים רעילים / מסוכנים) אישור הוועדה המוסדית במ.ר. "רבין" למחקר במחוללי מחלות (פתוגנים מחוללי מחלות) או אישור האחראי לאבטחת מידע בשירותי בריאות כללית על פי העניין. בכל מקרה של מחקר בתכשיר, יצורו, אחזקתו ואחסונו יתבצעו בהתאם להנחיות והנהלים בתחום ה- GMP והשימוש בו יהיה בהענות לפרוטוקול. בנוסף, על פי דרישת **נוהל EX-012 יבוא וייצור מוצרים ניסיוניים במדינת ישראל** יבחן הצורך בחוזה איכות בין יזם המחקר לבין מ.ר. "רבין".

7.8. התקשרות מסחרית - בכל מקרה של התקשרות מסחרית עם ארגון חיצוני למוסד הרפואי יוודא **מנהל מ.ר. "רבין"** כי אין באופי ההתקשרות המסחרית עם החוקר הראשי ועם מ.ר. "רבין" בו נערך הניסוי הרפואי כדי לפגוע בביצוע הולם של הניסוי הרפואי, ובפרט שאין בתגמול שמקבל החוקר הראשי או המשתתף כדי להוות תמריץ אסור העשוי 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"** (ראה **פרק יג' – ועדת הלסינקי מוסדית מ.ר. "רבין" – יחסי הגומלין למול הנהלת בית החולים**).

7.9. חוזה מחקר - בכל מקרה של התקשרות מסחרית עם ארגון חיצוני למוסד הרפואי, ייחתם **חוזה מחקר** בין הצדדים בו יובהר כי **יזם** המחקר אחראי ל**ניטור** המחקר ולאיכות ואמינות הנתונים הנאספים בו. כמו כן, יפרט חוזה המחקר את תחומי האחריות של כל צד בביצוע המחקר. בכל מקרה בו הואצלו ע"י **יזם** המחקר סמכויות ביצוע וניהול המחקר ל- **CRO** יפרט החוזה מול ה- **CRO** את תחומי האחריות והחובות המוטלים על ה- **CRO** בביצוע המחקר (ראה תבנית לחוזה מחקר שהוכנה ע"י היועצת המשפטית לענין ניסויים קליניים בשירותי בריאות כללית **נספח א' לפרק יג' – ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" – יחסי הגומלין למול הנהלת בית החולים**).

7.10. חוזה איכות - בכל מקרה של מחקר פאזה שלישית, , ייחתם חוזה 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, איחסון, ניפוק, השמדה וכיוב'. חוזה איכות ייחתם פעם אחת בין יזם מחקר למ.ר. "רבין" ויחול על כל ניסוי המתבצע ביזמת אותו יזם מול ביה"ח. (ראה תבנית לחוזה איכות שהוכן ע"י היועצת המשפטית לענין ניסויים קליניים בשירותי בריאות כללית **נספח ב' לפרק יג' – ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" – יחסי הגומלין למול הנהלת בית החולים**).

7.10.א'.1. המנהל וועדת הלסינקי במרכז רפואי "רבין", יוודאו כי אין בתגמול שמקבלים <u>החוקרים</u> כדי להוות תמריץ אסור העשוי לסכן את אמינות המחקר.

7.10.א' 2. המנהל וועדת הלסינקי במרכז רפואי "רבין", יוודאו כי <u>המשתתפים</u> אינם מקבלים תשלום למעט מחקרים ב-I Phase.

7.10.ב'. היבטים הכלכליים של מחקר הם באחריותה ובסמכותה של **ועדת התקשרויות המוסדית והארצית** אך ההיבט האתי של החלטה לגבי אישור התגמול למשתתפים בריאים (Phase I) יידון גם בועדת הלסינקי במרכז רפואי "רבין".

7.11.צוות המחקר - החוקר הראשי חייב להיות עובד מ.ר. "רבין" **(ראה סעיפים 11.3.2 ו-11.3.3 לפרק** ו ': "ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" –סמכויות הוועדה, הליכי הגשת בקשה חדשה למחקר וקליטת הבקשה לדיון").

חוקרי המשנה שיכללו במחקר ידווחו גם הם לוועדת הלסינקי המוסדית במ.ר. "רבין" כפי שנדרש ב**נוהל משרד הבריאות לניסויים רפואיים בבני אדם** העדכני המפורסם באתר המחלקה לניסויים קליניים של משרד הבריאות ויקבלו את אישורה להשתתפותם במחקר. ינקטו צעדים מתאימים כדי למנוע לחץ, השפעה בלתי הוגנת, או זיקה פוסלת (כגון שותפות המקנה מניות/אופציות, קירבה משפחתית וכו') על חוקר כדי למנוע ממנו לבצע מחקר שאינו רשאי או מתאים לו. במחקר שהוגדר כמחקר שאינו ניסוי רפואי החוקר הראשי יכול שיהיה גם איש מקצוע בכיר בעל תואר שני ומעלה במקצועות הבריאות.

7.11.2 כל עובד שמתחיל לעבוד במ.ר. "רבין", ללא קשר לעבודתו בצוות מחקר, חותם על סודיות כלפי שירותי בריאות כללית.
כתחליף לכך, כל <u>אדם שאינו עובד במרכזים ה רפואיים "רבין"/"שניידר" ו"בית רבקה"</u>, (כולל מתנדב וסטודנט שאינו עובד המרכז) חייב לחתום על **טופס התחייבות לשמירת סודיות** על מנת שיוכל לראות חומר קליני מזוהה [ראה דוגמת **נוסח טופס התחייבות לשמירת סודיות** בנספחים לפרק זה].
עליו לחתום על טופס שיוגש לאישור הועדה (יש לתייק העתק חתום ומאושר של הטופס בתיק חוקר).
ככלל חוקר שאינו עובד מרכז רפואי "רבין" (כולל סטודנט שאינו עובד המרכז), אינו רשאי לבצע הליך הסכמה או לבוא במגע עם משתתפים בניסוי אלא אם כן קיבל אישור פרטני לכך מיו"ר ועדת הלסינקי. **(אישור פרטני כולל הגשת <u>בקשה מפורשת</u>).**

הבהרה:

על שותף למחקר (למשל חוקר ממעבדה באוניברסיטה) לחתום על טופס התחייבות לשמירת סודיות (הרציונל: למרות שהדגימות מקודדות, בגלל סודיות תוכן המחקר עליו לחתום).

<u>נציג חברה</u> שיש לה <u>הסכם</u> עם ביה"ח, <u>אינו צריך לחתום</u> (ההתחייבות מעוגנת בחוזה), למעט במקרים שיש לנציג <u>אינטראקציה עם החולים</u> בביה"ח או בבית המשתתפים.

לעיתים מספיק שהאחראי על קב' נציגי חברה (למשל: אחראי בנושא שימוש באמ"ר המחקר על מספר מדריכים או מנהל מעבדה חיצונית עבור עובדיו), יחתום על טופס סודיות עבור כלל צוותו.

מי שאינו עובד במרכזנו - חייב לחתום גם אם עבד פעם. המחויבות שלו פגה עם עזיבתו את המוסד.

עובד "בלינסון" שמבצע מחקר ב"שניידר" והפוך, אינו צריך לחתום על סודיות (הרציונל: הוא כבר חתם בכניסתו לעבודה ויש אפשרות לבקרה לבצע בקרה על עבודתו).

במחקר בו **נציג חברה נוכח בפעולה המחקרית** (למשל: עובד מעבדה במכון חיצוני) או שהוא טכנאי שמבצע פעולה כגון: "הרכבת" מוצר המחקר (בד"כ אמ"ר),דרוש אישור פרטני של הנהלת מ.ר. "רבין", כמו בכל סיטואציה קלינית לא מחקרית בה איש שאינו עובד בית חולים נוכח בפעולה רפואית. על התהליך יחולו הכללים המקובלים של מ.ר. "רבין" לגבי השתתפות אדם חיצוני בפעילות רפואית.

הדרוש לעבודת "לא עובד מרכזנו":

- להתייחס לכך בפרוטוקול (מידע עבור הועדה).
- חתימת ה"לא עובד" על טופס סודיות (כולל איסור ביצוע הליך הסכמה).
- האצלת סמכויות.
- **במחקר פרוספקטיבי -** להתייחס לכך בטופס ההסכמה (עם או בלי תת הסכמה).
- במחקר הכולל **נוכחות גורם חיצוני** - אישור הנהלה (ה"מנהל" החותם על **טופס 7**), ללא קשר למחקר אלא לגבי עצם הימצאות אדם זר במתקני ביה"ח.

7.12. הכשרה מקצועית - הנהלת מ.ר. "רבין" תחתור להעלאה מתמדת של המקצוענות והמיומנות בקרב סגל המחקר ותוודא כי צוות המחקר מיומן לביצוע הניסוי הרפואי על פי הנדרש ב**פרוטוקול המחקר**.

ועדת הלסינקי במ.ר. "רבין" תוודא כי **החוקר הראשי וחוקרי המשנה** הינם בעלי הכשרה מתאימה לביצוע הניסוי כולל הכשרה בכללים והנהלים הבינלאומיים המחייבים בביצוע מחקר קליני על פי תקן ה-**GCP** כנדרש ב**נוהל משרד הבריאות לניסויים רפואיים בבני אדם** העדכני המפורסם באתר המחלקה לניסויים קליניים של משרד הבריאות. במ.ר. "רבין" ינוהל מעקב מתועד אחר ההכשרה בתחום זה של סגל המחקר. כמו כן, נדרש החוקר הראשי במחקר לוודא כי בכל מקרה של האצלת סמכות לביצוע פעולות במחקר לאחר בצוות המחקר, הוא הוכשר לביצוע התפקיד שהוטל עליו והינו בעל ההשכלה, ידע וניסיון הנידרשים לשם כך.

7.12.1 כל חוקר ראשי, חוקר משנה ומתאמת מחקרים בניסוי קליני בבני אדם (כולל במחקר רטרוספקטיבי) חייבים להיות בוגרי קורס **GCP** המאושר ע"י יו"ר הועדה, כתנאי להגשת מחקר.

מואצל סמכויות שאינו חוקר משנה
כדי לאסוף נתונים (ולא להיות חוקר) , מספיקה האצלת סמכויות ואז אין צורך בקורס GCP.
דוגמא: יתכן מצב שבו איש צוות מחקר מבצע ביופסיה סטנדרטית ולא נסיונית.
הכירורג הוא רק "קבלן" לביצוע פעולה כירורגית שגרתית ומספיקה האצלה. אין חובה שיהיה חוקר משנה.

הכללים המנחים להכרה בקורס GCP הם שהקורס יכסה את כל מרכיבי וכללי ה-GCP והרגולציה האחרונה בארץ (כעת נוהל 2020), ואת כללי הביו אתיקה.

הקריטריונים לקורס GCP

- קורס פרונטלי או בזום (ולא קורס אינטרנטי או מוקלט)
- הקורס יכיל את כללי הGCP ואת כללי נוהל משרד הבריאות לפי נוהל 2020
- ייערך מבחן מסכם בסיום הקורס
- הקורס מכיל לפחות 20 שעות (חלק פרונטלי וחלק קריאה בבית)

על חוקר חדש (פתיחת "יוזר" חדש ב"מטרות"), להמציא תעודת בוגר קורס GCP שתוקפה עד 5 שנים טרם מועד הגשת המחקר.

תוכנת **"מטרות"** בנויה כך שעל כל חוקר הנכנס לראשונה לתוכנה לעבור בציון 100 מבחן בנושא עקרונות ה-GCP.

קורות חיים של החוקר הראשי המוגשים לועדה, צריכים לכלול תיעוד לקורס GCP (כולל מועד הקורס) יש לפרט הניסיון המחקרי של החוקר. ניתן להגיש CV מקוצר.
תעודת GCP – מספיק להגיש פעם אחת (אח"כ התעודה מתויקת בקלסר תעודות GCP במזכירות ועדת הלסינקי)
CV – יש להגיש מחדש בכל הצעת מחקר.

ועדת הלסינקי עורכת עד שלושה **ימי עיון** בשנה.
ימי העיון מיועדים לחוקרים ולמתאמות. יתבצע בהם רענון הנהלים תוך הדגשים על כללים של ביצוע נכון של מחקרים קליניים.
נערכים מפגשים עתיים של מתאמות המחקר בביה"ח, לצורך עדכון ורענון.

הכשרות מיוחדות: לקיחת דמים ומדידת סימנים חיוניים (לחץ דם וכו')
אחיות – יש צורך בהאצלת סמכויות ספציפית **ללקיחת דמים** אך אין צורך ב-CV.
כל אדם שלוקח דמים ואינו רופא, צריך **אישור הרשאה ללקיחת דמים** בתיק חוקר.

כל איש צוות שלקיחת דמים אינה בתחום עיסוקו, נדרש להיות בעלת **<u>הרשאה</u> ללקיחת דם (**באמצעות **הכשרה רשמית).**
יש צורך בהאצלת סמכויות ספציפית ללקיחת דמים .
יש לתעד ההדרכה (Training) ולתייקה בתיק החוקר.

מתאמת מחקר שאינה רופאה או אחות ואחד מתפקידיה במחקר הוא **<u>מדידת סימנים חיוניים</u>**, יש צורך בהאצלה ספציפית לכך. יש לתעד ההדרכה (Training) ולתייקה בתיק החוקר **(ראה נספח תיעוד הדרכת לחץ דם וא.ק.ג למתאמת** בסוף פרק זה**).**

נוטלי דמים אינם צריכים להיות בעלי תעודת GCP ואין צורך שקורות חייהם יתויקו בתיק חוקר.
אם לקיחת הדם למחקר נעשות במסגרת הרוטינה (גם אם מוסיפים מס' סמ"ק מאושרים למחקר), ניתן לוותר על האצלת סמכויות עבורם.
אם יבצעו פעולה ייחודית למחקר (למשל: הקזת דם), יש להאציל להם סמכויות.

מופעלים הנהלים המקובלים ללקיחת דמים ולפעולות נוספות, במ.ר. "רבין".

פעולות מחקר שהינן בגדר עבודה שגרתית (הרכבת עירוי, נטילת דגימות דם וכיוצ"ב) ניתן <u>להאציל סמכויות</u> **לאיש צוות בכיר (לדוגמא: אחות אחראית,** רופא בכיר**)** שיגיש קורות חיים (ללא חובת GCP). ע"י ההאצלה, ועדת הלסינקי מאשרת גם לצוות שבניהולם לבצע פעולות אלו ללא צורך בדלגציה פרטנית.

כשהמחקר <u>כולל מתן תכשיר (בכל צורות המתן: IM , PO וכד')</u>, מכיוון והאחות נותנת תכשיר, עליה להכיר הפרוטוקול כולל ידע על תופעות לוואי צפויות של התכשיר.
עליה להיות ב-Initiation כולל תיעוד לכך או שתתועד הדרכה "פרטנית" שנעשתה לה (כולל הדרכה ע"י החוקר הראשי).

במחקר הכולל <u>מתן מוצר מחקר בניתוח מחקרי</u> על אחות ה"רחוצה" וה"מסתובבת" המחקר להכיר את מוצר המחקר.

7.13. הגנה על סודיות ופרטיות המידע הנאסף – על הנהלת מ.ר. "רבין" חלה האחריות והחובה להגן על פרטיות משתתפי המחקר והמידע הרפואי והאחר הקשור בהשתתפותם במחקר. כל מידע הנוגע לניסוי רפואי בבני אדם, שיש בו כדי להביא לחשיפת זהות ואו 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**.

7.13.1. העברת נתונים מחוץ למרכז רפואי "רבין", תיעשה בכפוף לכל הכללים והנהלים של מרכז שירותי בריאות כללית.

7.13.2 סעיף זה המתייחס ל**ניגוד עניינים** ול**זיקה** ב- SOP זה של מרכז רפואי "רבין", הינו מענה לדרישת סעיף **ג6.** שענינו: **"סודיות והיעדר ניגוד עניינים"** ולסעיף **ג7.** שענינו: **"זיקה"**, ב**נספח 1** לנוהל משרד הבריאות.

7.13.2.1. כל חברי ועדת הלסינקי, עובדי מזכירות הלסינקי, נציגי ההנהלה והגוף המבקר הקשורים להלסינקי, חייבים לחתום על **טופס היעדר ניגוד עניינים.**

7.13.2.2. בטופסי הגשת מחקר יש לציין **זיקה** או היעדר זיקה. במקרה שיש זיקה יש לפרט את הזיקה (בעל מניות, יועץ וכו').

הבהרה:
יש לדווח גם על זיקה של מנהל מחלקה שאינו חוקר .

במידה ונוצרת "זיקה" במהלך המחקר, על החוקר לדווח על כך מידית (**טופס 12** –"שינויים אחרים") ולפעול בהתאם לכתוב בפרק זה.

החוקר (הראשי/חוקר המשנה) יחתום על טופס ניגוד עניינים ובו יפורט סוג הזיקה/סוג ניגוד העניינים. (מילוי הצהרה ב' בנספח מס' 2 ל**נוהל שירותי בריאות כללית 01-01-02 מניעת ניגוד עניינים (עדכון 16/12/07)**.

7.13.2.3. הנהלת ביה"ח תחליט האם ניגוד העניינים מונע מהחוקר להיות חלק מהמחקר.
הקריטריונים העיקרים המנחים את ההנהלה בהחלטה זו הם האם איש צוות המחקר (בניגוד למחויבותו וחובתו לפעול לטובת הציבור והמוסד), עלול לנצל את הזיקה לרווח אישי כלכלי או אחר.
אם המנהל יחליט כי החוקר או כל אדם אחר הקשור למחקר, אינו מנוע מלשמש כחוקר במחקר, הוא רשאי להגדיר תנאים להשתתפותו כחוקר במחקר.

- אם אדם נתן הרצאה לחברה –בד"כ ניתן יהיה לאשרו כחוקר (ואולי אפילו חוקר ראשי) . זו זיקה שולית אם בכלל.
- אם אדם נתן ייעוץ לחברה – ברוב המקרים לא מתאים שהוא יהיה חוקר ראשי. בד"כ הוא יכול להיות חוקר משנה.
- אם אדם הוא **בעל מניות** –הוא **לא יכול להיות לא חוקר ראשי ולא חוקר משנה** (זה למעשה "רווח אישי כלכלי").

דוגמאות להצבת תנאים:
- בעל הזיקה לא יכול להיות לא חוקר ראשי ולא חוקר משנה.
- בעל הזיקה יכול להיות חוקר משנה אך נאסר עליו להציג המחקר בישיבת הועדה (אם נושא הזיקה ידוע מראש לפני ישיבת הועדה).
- בעל הזיקה אינו יכול לגייס ו/או לבצע הליך הסכמה ו/או או להוציא משתתף מהמחקר.

- על בעל הזיקה נאסר להיות מעורב בהחלטות העשויות להשפיע על תוצאות הניסוי.

יש לכתוב התנאים הספציפיים במחקר, ב**טופס 7 ו-7א',** בסעיף **תנאים והגבלות.**

7.13.2.4. בבקשת ההארכה, כל חוקר שחתם על טופס ניגוד עניינים ואושר לו לחקור, ידווח האם ניגוד העניינים ממשיך ובהתאם, ההנהלה תעריך מחדש האם הניגוד מונע מהחוקר להמשיך במחקר או שהמשך עבודתו יותנה במילוי תנאים שיפורטו בהחלטה.
במרכז רפואי "רבין", זיקה נמשכת עד שנה לאחר גמר המחקר, והיא מתייחסת לחוקר, אשתו וילדיו עד גיל 18.
"זיקה" - הכוונה גם לתשלום המיזם המותנה בתוצאות לזכות, ל"קניין רוחני" במוצר המחקר, לבעלות/מניות/אופציות וכו' של היזם. כל זיקה כספית שתעלה על $50,000,וכן תשלומים נוספים מהיזם בערך כולל של $25,000 ומעלה (על ייעוץ, הרצאות וכיו"ב).**(ראה גם הגדרות "זיקה" ו"ניגוד עניינים" בפרק ההגדרות).**

7.14. ביקורת ומעקב - הנהלת מ.ר. "רבין" תקבע גם את יו"ר גוף הביקורת המוסדי שהקמתו מחויבת על פי הנדרש **בנוהל 144/01 נוהל פיקוח ובקרה על ניסויים רפואיים בבני אדם 2017**. כמו כן, תקבע הנהלת המוסד בתיאום עם **ועדת הלסינקי** של מ.ר. "רבין" את מתכונת הבדיקות ותדירותן בהתייחס לאופי ומספר הניסויים המבוצעים במ.ר. "רבין". נושאי הבדיקה ותוצאותיה ידווחו באופן שוטף ל**וועדת הלסינקי** המוסדית בה חבר גם רופא המשמש כנציג ההנהלה (על פי **תקנות בריאות העם (ניסויים רפואיים בבני אדם) התשמ"א 1980**) ולהנהלת מ.ר. "רבין" ותקופתית לאגף הרוקחות המחלקה לניסויים קליניים במשרד הבריאות.

בנוסף לפעילות גוף הביקורת המוסדי במ.ר. "רבין", פועל על פי החלטת הנהלת "שירותי בריאות כללית" / חטיבת בתי חולים בתיאום עם משרד הבריאות, **השירות המרכזי לבקרת ניסויים קליניים** המקיים בקרה מדגמית ופיקוח על הניסויים הקליניים בבתי החולים של "שירותי בריאות כללית". באחריות גוף זה גם לקבוע בהתאמה ל**תקנות בריאות העם (ניסויים רפואיים בבני אדם) התשמ"א 1980 ונוהל משרד הבריאות לניסויים רפואיים בבני אדם** העדכני המפורסם באתר המחלקה לניסויים קליניים של משרד הבריאות את "התורה" והנהלים לפעילות **ועדת הלסינקי** המוסדית הבוחנת ומאשרת את הניסויים בבני אדם ומפקחת על ביצועם במוסד הרפואי ואת הנהלים לביקורת בתחום הניסויים הקליניים במוסדות הרפואיים של שירותי בריאות כללית **(ראה פרק י"ז הבקרה והפיקוח על הניסויים הרפואיים במ.ר. "רבין").**

יחידת הבקרה במרכז רפואי "רבין", תפרסם תקופתית במכתב: **"דגשים לפעילות תקינה וערנון ידע"** , את **הממצאים החוזרים** שנמצאו בבקרות ומה נעשה לגביהם.

7.15. ממשק הניסויים הקליניים לפעולות רגילות של ביה"ח

7.15.1. על מגויסים למחקר, חלים כל הכללים החלים על חולים רגילים.
כל כללי מרכז רפואי "רבין" **כולל לגבי זיהוי מטופל, חומרים טוקסיים, ציוד ותרופות** **ונוהל מ.ר. "רבין" 320-01-01-02 גרסה 4 מ-25/3/19** שעניינו: **"מדיניות ההסכמה מדעת"** תקפים גם לגבי מחקר .

במקרה של סתירה בין **נוהל 320-01-01-02 לנוהל משרד הבריאות לניסויים רפואיים בבני אדם התש"ף – 2020**, נוהל משה"ב יגבר. במקרה של סתירה בין **נוהל-320-01-01** ל- SOP זה, **נוהל-320-01-01** יגבר.

במחקרי אמ"ר - על מזכירות ועדת הלסינקי לדווח באופן שוטף **לנציג ההנהלה האחראי על תחום הטכנולוגיות הרפואיות** על כל מחקר אמ"ר שאושר (**טופס 7**).

7.15.2. תופעות לוואי שחלות עליהן **כללי ניהול סיכונים** של מרכז רפואי "רבין" (בהתאם **לנוהל דיווח אירועים חריגים 320-08-01-03 גרסה 5 מ-1/5/22** (להלן: **"נוהל דיווח וטיפול באירועים חריגים"**), ידווחו ע"י ועדת הלסינקי לניהול סיכונים.
כמו כן ידווח לניהול סיכונים על כל מקרה של SAE, מתן תרופה לא נכונה או במינון לא נכון.
הגוף המבקר יעביר למחלקת **ניהול סיכונים** את הסיכום של ממצאים **קריטיים** שהיו מועברים לניהול סיכונים, אלו אירעו בשגרה הקלינית **(ראה פרק י"ב).**

אירועים זיהומיים שחלים עליהם **כללי דיווח ליחידה לבקרת זיהומים** של מרכז רפואי "רבין", ידווחו ע"י החוקר ליחידת בקרת הזיהומים.

7.16. במרכז רפואי "רבין", תיעשה **הערכת עובדים** לכל העוסקים במחקר, על פי נוהל משאבי אנוש.
הערכת עובד למבקרת המחקרים, תיעשה ע"י ה"מנהל".
הערכה עובד לרכזת הועדה, תיעשה ע"י יו"ר ועדת הלסינקי.
הערכה עובד לצוות מזכירות ועדת הלסינקי, תיעשה ע"י רכזת הועדה.
המנהל הישיר של כל מתאמת מחקר, ייעשה לה הערכת עובד.

7.17. מרכז רפואי "רבין" מפעיל **אתר אינטרנט** בו מופיעה רשימת המחקרים הפעילים ההתערבותיים.
העדכון ייעשה פעם בששה חודשים. האתר יופעל באחריותו של הממונה על כך מטעם **ראש רשות המחקר**.
(כמו כן מופעל אתר כזה באתר משרד הבריאות (**MOH**) (**MyTrials**) **(ראה סעיף 21.6.4.11 בפרק יא':"כתב הסכמה מדעת והליך הסכמה").**

באתר נמצא **מידע לציבור** המפרט את זכויות המשתתף במחקר והכללים האתיים הבסיסיים של מחקר קליני. כמו כן נמצאים שם קישורים לאתרים העוסקים במחקר קליני.

ה"מידע לציבור" כולל בין היתר אינפורמציה אודות **אוכלוסייה מיוחדת** (ראה הגדרה 1 בפרק ההגדרות).
שילוב אוכלוסיות אלו במחקרים, נעשה לאחר דיון מיוחד ומעמיק ומחייב אישור של משרד הבריאות על מנת למנוע השפעה בלתי רצויה על המשתתפים הפוטנציאליים במחקר.

באתר יימצא גם קישור לאתר רישום המחקרים של משרד הבריאות (MOH).

נספחים לפרק ד'

נספח א' - נוסח הסכם שמירת סודיות (אינו עובד מרכזנו)
נספח ב' - הצהרת מתרגם
נספח ג' - תיעוד הדרכת לחץ דם וא.ק.ג למתאמת

פרק ה':
ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" – מינוי, מבנה וסדרי עבודת הוועדה

7. מטרה:

מטרת הנוהל בפרק זה לקבוע את הכללים לדרכי המינוי של חברי הוועדה המוסדית במ.ר. "רבין", הרכב הועדה המוסדית בביה"ח, מניינה החוקי, ולקבוע נהלים לסדרי עבודת הוועדה.

8. שיטה:

9.1 מינוי ועדה מוסדית במ.ר. "רבין":

9.1.1. **מנהל המוסד הרפואי במ.ר. "רבין"**, הממנה את חברי הוועדה במוסדו, יוודא ייצוג מגדרי ומגזרי הולם בהתאם לנסיבות ולציבור החולים הנהנה משירותי המוסד הרפואי מ.ר. "רבין".

מנהל המרכז הרפואי "רבין" חותם על כתבי המינוי של כלל חברי ועדת הלסינקי מכל בתי החולים אותם משרתת הועדה ("רבין", "שניידר" "בית רבקה") לאחר אישור מוקדם של מנהלי בתי החולים "שניידר" ו"בית רבקה", לגבי כהונת עובדי אותו בי"ח, כחברי ועדה.
(הבהרה: בסעיף זה המנהל הוא מנהל המרכז הרפואי בלבד ולא ה"מנהל" מואצל הסמכויות לכהן כמנהל לענייני אישור מחקרים).

9.1.2. המינוי לחבר ועדה (ראה דוגמא **בנספח א'** לפרק זה) 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.

9.1.3. משנגמרה תקופת המינוי הראשונה של חבר ועדה היא ניתנת להארכה לתקופות כהונה נוספות ע"י מנהל המוסד הרפואי במ.ר. "רבין".

9.1.4. מנהל המוסד הרפואי במ.ר. "רבין", ימנה את יו"ר הועדה ומ"מ ליו"ר, מבין חברי הוועדה.

9.1.5. מנהלי המוסדות הרפואיים במ.ר. "רבין","שניידר" ו"בית רבקה" ימנו את נציגי ההנהלה החברים בוועדה.

9.1.6. נציג ההנהלה החבר בוועדה לא יכהן כ**"מנהל" לאישור הניסויים הרפואיים**, במ.ר. "רבין". (**חוזר המנהל הכללי משרד הבריאות 22/06 - "המנהל" המאשר ניסוי רפואי בבית החולים**).

9.1.7. כל חבר וועדה יחתום על נוסח **הסכם שמירת סודיות והעדר ניגוד עניינים** (ראה דוגמא ב**נספח ב'** לפרק זה).

9.1.8. העתקי האסמכתאות להכשרתו וניסיונו של חבר וועדה (**סעיף 9.2.1**), כמו גם חתימתו על **הסכם שמירת סודיות והעדר ניגוד עניינים** (ראה דוגמא ב**נספח ב'**) ישמרו בתיק יסוד הוועדה (ראה **פרק טו': ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" – סידרי תיעוד, תיוק, ניהול מסמכי המחקר במערכת מקוונת, ארכיב וגניזה,סעיף 29.2.1**).

9.1.9. חבר וועדה המבקש להתפטר ממנה יודיע על כך חודש מראש בכתב, למנהל המרכז הרפואי הרלבנטי וליו"ר הוועדה.

9.2 הרכב הוועדה המוסדית במ.ר. "רבין":

9.2.1. חברי הוועדה יחדיו יהיו בעלי הכישורים והמומחיות לבחון ולהעריך את הצעות המחקר מהבחינה המדעית, הרפואית והאתית של הבקשות לניסויים רפואיים בבני אדם, וכל אחד מחבריה חייב להיות מי שעבר הכשרת ייעודית בנושא **"הליכים קליניים נאותים"** (קורס GCP). יו"ר הוועדה רשאי לדרוש הכשרה זו או הכשרה תואמת אחרת גם מנציגי הציבור החברים בוועדה.

הדרכת חברי ועדת הלסינקי:

כל חבר חדש בועדת הלסינקי יעבור הדרכה ע"י יו"ר הועדה ו/או ע"י רכזת הועדה.

ההדרכה כוללת:

- נוהל משרד הבריאות
- איך בודקים מחקר- הערות נפוצות על טופס הסכמה ופרוטוקול
- ביו-אתיקה של מחקרים בהשתתפותם של בני אדם
- דיווחי SAE וחריגות מהפרוטוקול
- ישיבות ועדת הלסינקי- כל כמה זמן מתכנסת, ההרכב שלה, דגשים, ייעודיים ב"רבין" מחקר "מיוחד" ו"לא מיוחד", הקף פעילות הוועדה.

חברי ועדת הלסינקי מקבלים חומר הדרכה בכתב.
הוכן שאלון לסוקר שמועבר לכל חברי ועדת הלסינקי.
עדכונים ניתנים לפי הצורך בתחילת ישיבת הועדה.

9.2.2. מנהל המוסד הרפואי במ.ר. "רבין", קבע את הרכבה של **ועדת הלסינקי המוסדית** על בסיס ההרכב שהותווה בתוספת השנייה **לתקנות בריאות העם (ניסויים רפואיים בבני אדם) התשמ"א 1980** והוא רשאי להוסיף להרכב זה חברים על פי שיקול דעתו ואופי המחקרים במוסד ובלבד שקיים בסיס בנהלים הבינלאומיים ובנהלים וההנחיות של משרד הבריאות לניסויים רפואיים בבני אדם לחברותם בוועדה.

9.2.3. הרכב **ועדת הלסינקי המוסדית** במ.ר. "רבין" יהיה כאמור **בסעיף 9.2.2** ויכלול:

א. על פי **תקנות בריאות העם 1980 ועדת הלסינקי המוסדית** תמנה 7 חברים לפחות והרכב הועדה יכלול תמיד:

- **נציג ציבור: משפטן**, ו/או **איש דת**
- לפחות **3 רופאים בכירים מהמוסד** - מנהלי מחלקות או בעלי תואר פרופסור- חבר באוניברסיטה מוכרת ולפחות אחד מהם מומחה לרפואה פנימית. אחד מהם ימונה ליו"ר הועדה.
- **רופא אחד - נציג ההנהלה.**

ב. **רוקח בכיר**, בעל ניסיון של 5 שנים לפחות / נציג בית המרקחת המוסדי – "כדי שבמכלול השיקולים של הוועדה יבואו לידי ביטוי המיומנות המקצועית של הרוקח בכל ניסוי בו נבחן תכשיר (רשום או שאינו רשום)". [על בסיס מכתב ראש שירותי האשפוז 16.09.1990 / נוהל משרד הבריאות מאי 2020]

ג. **מומחה לאוכלוסייה פגיעה** (מיוחדת) – הבקיא בתחומים הקליניים, האתיים והפסיכוסוציאליים של אוכלוסייה זו (לחילופין רשאית הוועדה להתייעץ עם מומחה אד- הוק) [על בסיס הנוהל הבינלאומי ICH(E7) במחקר קליני באוכלוסייה גריאטרית ועל בסיס ICH(E11) במחקר קליני בקטינים].

ד. **נציג מומחה בעל תואר PhD בנושאי המחקר ממקצועות הבריאות** (סיעוד, גנטיקה קלינית, ריפוי בעיסוק, פיזיותרפיה, קלינאות תקשורת, תזונה וכדומה).על בסיס **חוזר המנהל הכללי משרד הבריאות 15/06 - "תת ועדת הלסינקי לאישור מחקר שאינו ניסוי רפואי בבני אדם"**

ה. **מומחה בהיבטים אתיים או בבטיחות המוצר או המחקר** (הנדסה רפואית, ביוסטטיסטיקה, עבודה סוציאלית וכו'). [על בסיס נוהל משרד הבריאות מאי 2020]

ו. **מומחה בביוסטטיסטיקה –** הנדרש לוודא קיומו של מנגנון **"התממה"** ולאישור מחקרים **בשימושים משניים במידע בריאות.** [על בסיס **חוזר המנהל הכללי, משרד הבריאות 01/2018 - "שימושים משניים במידע בריאות"**]

9.2.4. ליו"ר הועדה ולנציג ההנהלה בוועדה, ימונו ממלאי מקום מבין חברי הועדה.

9.2.5. אין מגבלה על מספר החברים בוועדה, **ומנהל המוסד הרפואי** במ.ר. "רבין" רשאי לצרף חברים לוועדה בהתאמה להיקף הפעילות המחקרית במוסד הרפואי, אולם רצוי לשמור על איזון מקצועי הדומה להרכב שנכתב בתקנות.

9.2.6. מנהל המוסד הרפואי במ.ר. "רבין"/ יו"ר הועדה יוודאו שכל חבר ועדה עבר הכשרה ייעודית בנושא **הליכים קליניים נאותים** של ניסויים בבני אדם.

9.2.7. **משקיפים –** בדיוני הוועדה יכול שיהיו נוכחים גם משקיפים, בהם גם מנהל מ.ר. "רבין", רכז הוועדה ו/או עוזרי/ רכז, נציג גוף הבקרה המוסדי במ.ר. "רבין", "בית רבקה" ו"שניידר" וכד', אולם הם לא יכללו במניין החוקי של הוועדה והם אינם בעלי זכות הצבעה.

9.2.8. **מומחים –** היה וזומנו להופיע **בישיבת הוועדה** מומחים בתחום המחקר הנדון בוועדה, או שהוא נסקר על ידיהם (ראה **סעיף 99.**), הם לא יכללו במניין החוקי של הוועדה והם אינם בעלי זכות הצבעה.

9.2.9. לעניין הדיון בפניות לוועדה שעניינם **מחקר שאינו ניסוי רפואי (חוזר המנהל הכללי משרד הבריאות 15/06 - "תת ועדת הלסינקי לאישור מחקר שאינו ניסוי רפואי בבני אדם")** רשאי **מנהל המוסד הרפואי** במ.ר. "רבין", לקבוע כי במוסד שבניהולו תוקם **"תת ועדה"** (ראה **סעיף 9.7**) או שגם נושאים אלו ידונו בפני ועדת הלסינקי בהרכבה הרגיל.

9.7.1. אם נקבע ע"י מנהל המוסד הרפואי במ.ר. "רבין" שתוקם **"תת ועדה"** כאמור ב**סעיף 9.2.9** יהיו מבנה הוועדה, מינוי חבריה וסמכויותיה כמפורט ב**סעיף 9.7** לפרק זה בנוהל. במקרים בהם נושאי הדיון ב**"תת ועדה"** ידונו בפני ועדת הלסינקי בהרכבה הרגיל הם ידונו תוך התייחסות לדרישות הדין (ראה **פרק ז' – ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין"– סידרי הדיון וההחלטה סעיף 13.2**).

9.3 הקמת / עדכון הרכב ועדה מוסדית חדשה:

9.3.1. הנהלת המוסד הרפואי במ.ר. "רבין" המבקשת למנות ועדת הלסינקי תשלח הודעה ללשכת המשנה למנכ"ל על פי ההנחיות **שבנספח 1 לפרק 1 לנוהל משרד הבריאות לניסויים רפואיים בבני אדם – מאי 2020** המפורסם באתר המחלקה לניסויים קליניים של משרד הבריאות.

9.3.2. במכתב הרשמי יצוינו חברי הוועדה שסיימו את תפקידם וכן חברי הוועדה שנוספו, בצרוף הטבלה המפורטת **שבנספח 1 לפרק 1 לנוהל משרד הבריאות לניסויים רפואיים בבני אדם – מאי 2020** המפורסם באתר המחלקה לניסויים קליניים של משרד הבריאות. כמו כן תכיל הפנייה הצהרה על התחייבות הוועדה לעמידה בהנחיות המשרד לפעילות הוועדה ואת העתק כתב המינוי האחרון.

9.3.3. הרכב הוועדה ייבדק בלשכת המשנה למנכ"ל ורק לאחר הנפקת **כתב מינוי** חתום ע"י המשנה למנכ"ל משרד הבריאות תחל הוועדה לפעול בנושא ניסויים רפואיים בבני אדם. תוקף האישור נקבע ל- 24 חודשים מיום הנפקתו ועותק מכתב המינוי יישלח להנהלת המוסד ו/או רכז הוועדה המוסדית במ.ר. "רבין".

9.3.4. **עדכון הרכב הוועדה** - בקשה לשינוי בהרכב הוועדה המוסדית תוגש אחת לשנה (במקרים חריגים, כאשר קיים חשש להתכנסות שלא בפורום החוקי (ראה **סעיף 9.6**) תינתן אפשרות לחידוש כתב המינוי בתכיפות גבוהה יותר.

9.3.5. עדכון ההרכב יבוצע כמפורט ב**סעיף 9.3.2**

9.4 רכז ועדה מוסדית במ.ר. "רבין":

9.4.1. לוועדת הלסינקי המוסדית במ.ר. "רבין" ימונה **רכז ועדה** קבוע בעל הכשרה, מיומנות וניסיון בתחום הניסויים הקליניים האחראי לטיפול בהיבטים האדמיניסטרטיביים של פעילותה (ראה **סעיף 9.4.5**).

רכז הועדה ייעזר ב**עוזרי רכז** .

סמכויות עוזרי הרכז זהות לאלו של הרכז (למעט תפקיד ניהול צוות הרכזים שהינו ייעודי וייחודי לרכז).

בכל מקום בו כתוב ב-SOP זה **רכז הועדה** המשמעות: רכז/עוזר רכז.

9.4.2. העתקי האסמכתאות להכשרתו וניסיונו של רכז הוועדה, כמו גם חתימתו על **הסכם שמירת סודיות והעדר ניגוד עניינים** (ראה דוגמא **בנספח ב'** לפרק זה) ישמרו בתיקו האישי בביה"ח ובתיק היסוד של וועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" (ראה **פרק טו' - ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" – סדרי תיעוד, תיוק, ניהול מסמכי המחקר במערכת מקוונת, ארכיב וגניזת מסמכים**

9.4.3. הנהלת המוסד הרפואי במ.ר. "רבין" תודיע על המינוי לחוקרים ולמחלקה לניסויים קליניים במשרד הבריאות ו/או כל שינוי במינוי לתפקיד זה.

9.4.4. רכז הוועדה המוסדית במ.ר. "רבין" ינהל דף קשר מלא ומעודכן של כל חברי הוועדה ופרטי ההתקשרות עימם בכל אמצעי הקשר הזמינים העומדים לרשותם.

9.4.5. **רכז הוועדה המוסדית במ.ר. "רבין"** ינהל את פעילות הוועדה בין היתר בתחומים הבאים:

- כתיבה ועדכון נהלי עבודה תקניים (SOPs) לעבודת הוועדה במרכז הרפואי במ.ר. "רבין".
  (תפקיד זה יתבצע במ. ר. "רבין" ע"י הרכז או מבקר הניסויים הקליניים).
- ריכוז הפניות לוועדה - בדיקת ראשונית של איכות המידע המוגש (על פי דרישות **פרק 3 לנוהל משרד הבריאות לניסויים רפואיים בבני אדם – מאי 2020**), דיווחים בכל שלבי המחקר, והעברתו לבחינת היו"ר או הוועדה;
- הכנת החומר לדיוניה, הכנת והפצת מסמך סדר היום לישיבת הוועדה (מסמך תוכנת **"מטרות" - מצע לדיון**)
- זימון חוקרים, יזמים, מומחים ואחרים על פי העניין להופיע בפני הוועדה (משלוח הודעה על מועד כינוס הוועדה ושעת התייצבותם)
- ניהול התכנסות הוועדה ושמירה על מניינה החוקי, ווידוי נושא ניגוד העניינים של חברי הוועדה לנושאים העולים לדיון, תיעוד התכנסויותיה והחלטותיה,
- ניהול והכנת מסמך תוכנת **"מטרות" - פרוטוקול הדיון** במהלך הדיון, השלמתו ועידכונו לאחר הדיון
- הפצת החלטות הוועדה וניהול הקשר ומערכת יחסי הגומלין מול החוקרים ובכלל זה הנחיית החוקרים לתיקון ו/ או להשלמות המידע, בכל שלבי המחקר כולל שינוי חבילת הגשה.

- לאחר אישור המחקר, ריכוז ומעקב אחר השלמת הדרישות לשם קבלת אישור **מנהל המוסד הרפואי במ. ר. "רבין"** לעריכת הניסוי (**טופס 7 -** [אישור מנהל המוסד הרפואי לביצוע הניסוי הרפואי]).
- ניהול הפעילות למול כל הגורמים השונים הנזקקים לשירותיה, כולל גורמים חיצוניים למוסד הרפואי (חברות, CRO, מוסדות אקדמיים) הנהלת המוסד הרפואי במ.ר. "רבין", המבקר הפנימי לניסויים קליניים בביה"ח, הגוף המבקר ניסויים קליניים בשירותי בריאות כללית.
- העברת החומר הנדרש על פי החלטת יו"ר הוועדה (**ראה סעיף 9.9**) למומחים / יועצים חיצוניים, החתמתם על הסכמי סודיות וניגוד עניינים וניהול מעקב על קבלת חוות דעתם למועד הישיבה שנקבע
- ניהול הפעילות הנידרשת למול המחלקה לניסויים קליניים במשרד הבריאות והעברה שוטפת של בקשות הנידרשות לטיפול בוועדות במשרד הבריאות ו/או דיווחים שוטפים הנידרשים להעברה למשרד הבריאות באמצעות המימשק המאובטח של מערכת "מטרות"
- מעקב אחר השלמת הפעולות הנידרשות כחלק מההתקשרות בין היזם למ.ר. "רבין" ובהם חוזה מחקר, נספח כלכלי, ביטוח
- ניהול הפעילות הנדרשת לשם שמירת הניהול התקין של הוועדה (כגון נהלי עבודה, מערכת איכות, מערכות המחשוב, מערכת התיעוד והגניזה של הוועדה וכו')

9.4.6. רכז הועדה המוסדית במ.ר. "רבין" ישתדל להשיב לפונים לוועדה המוסדית על פניות שאינן מצריכות את כינוס הוועדה מהר ככל האפשר על פי אופי הפנייה, בפרק זמן שלא יעלה על 7 ימי עבודה (במוסדות הרפואיים בהם קיימת מערכת חתימה דיגיטאלית) או 10 ימי עבודה (במוסדות הרפואיים בהם עדין לא קיימת מערכת חתימה דיגיטאלית). רכז הוועדה אחראי לכך שהחלטות הוועדה לאחר דיון בוועדה יופצו לחוקר הראשי וליזם בכתב תוך 15 ימי עבודה ממועד ישיבת הוועדה.

9.5 סדרי עבודת הוועדה במ.ר. "רבין" (כללי):

9.5.1. ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" פועלת בהתאם **לתקנות 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.

9.5.2. דרכי עבודתה, דיוניה והחלטותיה של ועדת הלסינקי המוסדית במ.ר. "רבין מגובים ב**נהלי עבודה קבועים** (SOPs) זה שיובאו לידיעת החוקרים בביה"ח והפונים לשירותיה. נוהל העבודה המוסדי, מתבסס על SOP גרסה 009 של שירותי בריאות כללית **מיום ... ויכסה** את מכלול הנושאים שפורטו **בנספח 1 לנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם פברי 2016**.

9.5.3. מנהל המוסד הרפואי במ.ר. "רבין" ו/או יו"ר ועדת הלסינקי רשאי להוסיף פרקים ונושאים לנוהל העבודה הקבוע של הוועדה בהתאם למדיניות ביה"ח.

9.5.4. נוסח ההצהרה בדבר עקרונות פעולתה של ועדת הלסינקי המוסדית במ.ר. "רבין", כאמור **בסעיף 9.5.1**, באנגלית, כשהיא חתומה ע"י יו"ר הוועדה תימסר על פי דרישה

לכל הפונים לשירותיה, תעודכן (תאריך) מידי כל שנת עבודה ותופיע **באתר האינטרנט** של ביה"ח.

9.5.5. **פרסום**:
רשימת כל חברי ועדת הלסינקי המוסדית במ.ר. "רבין" תפורסם בפומבי, לאחר אישור מנכ"ל משרד הבריאות, לידיעת החוקרים בביה"ח והפונים לשירותיה ותופיע גם ב**אתר האינטרנט** של מ.ר. "רבין".

9.5.6. רשימת החברים שהיו מעורבים בדיון לאישור מחקר חדש (**ראה פרק ז' – ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" – סידרי הדיון וההחלטה סעיף 13.4.4**), כשהיא חתומה ע"י יו"ר הוועדה תימסר על פי דרישה לחוקר הראשי או ליזם שפנה לשירותיה
(סעיף 6.3 הנוהל הבינלאומי ההרמוני להליכים קליניים נאותים– ICH E6 GCP(R2) Guidelines).

9.5.7. עבודת הוועדה הינה חסויה וכל חבריה חתומים כאמור על הסכם שמירת סודיות והעדר ניגוד עניינים (ראה **סעיף 9.1.7 - 9.1.8 ונספח ב'** לפרק זה).
(אדם שאושר לו להיות נוכח בדיון הועדה כ**משקיף**, יחתום על טופס שמירת סודיות).

9.5.8. חברי ועדה שאינם יכולים להשתתף בדיון יודיעו מראש לרכז הוועדה על כוונתם להעדר מהדיון.

9.5.9. מנהל המוסד הרפואי במ.ר. "רבין" / יו"ר ועדה רשאי לקבוע את תדירות ישיבות הוועדה אולם היא תתכנס בדרך כלל בתדירות שלא תפחת מישיבת ועדה פעם בחודש.

9.5.10. הוועדה תקבל את החלטותיה בישיבות שמועדיהן ידועות מראש תוך הקפדה על קיום המניין החוקי הנדרש להחלטותיה (**סעיף 9.6**).

9.5.11. מועד ישיבות הוועדה לשנת עבודה קלנדרית יקבע מראש ויפורסם (עד לסוף חודש נובמבר מידי שנה) לידיעת החוקרים והנדרשים לשירותיה (כולל ב**אתר האינטרנט** של מ.ר. "רבין"/ שירותי בריאות כללית).

9.5.12. כינוס הועדה יתקיים באולם ישיבות קבוע שיקבע בביה"ח ויובא לידיעת החוקרים והיזמים מקרב סגל החוקרים במ.ר. "רבין" ו/או היזמים.
ב"שעת חירום" (קורונה וכיוצ"ב), ניתן לקיים ישיבות ב- ZOOM או ב-TEAMS.

9.5.13. יו"ר ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין", רשאי לזמן דיון ועדה במועד השונה מהישיבות שנקבעו מראש (דיון אד הוק) , לדיון בנושאים דחופים שעל סדר יומו (ובכלל זה גם תוצאות בקרה, פנייה דחופה של חוקר בביה"ח וכו'). במקרים אלו יעשה מאמץ לפרסם את מועד הישיבה מוקדם ככל הניתן.

9.5.14. היה ונוצר הכרח לזימון הועדה כאמור **בסעיף 9.5.13** יודא יו"ר הועדה במ.ר. "רבין" את קיומו של המניין החוקי (קוורום) הנדרש לישיבותיה הסדירות על פי הענין (**ראה סעיף 9.6**).

9.5.15. נוהל העבודה הקבוע של ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" יגדיר את הנושאים שהם בסמכות האישור של יו"ר הוועדה (ראה **פרק ז' - ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" – סדרי דיון וההחלטה סעיף 13.6**).

9.5.16. החלטות הוועדה יתועדו בכתב תוך ציון המסמכים שנבחנו, תאריכי אישור / הארכה / דחייה וכו' (ראה **פרק ז' - ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" – סדרי דיון וההחלטה סעיף 13.4**).

9.6 מנין חוקי לישיבות הוועדה:

9.6.1. החלטה על ניסוי רפואי חדש תינתן לאחר דיון בנוכחות של לפחות חמישה מחברי הוועדה שיהוו מנין חוקי (קוורום) לישיבותיה, ובהם 3 רופאים (כולל יו"ר הועדה (או ממלא מקומו), רופא פנימי, ונציג ההנהלה, נציג ציבור, בניסויים בהם נבחן תכשיר ייכלל גם **הרוקח** החבר בוועדה.

9.6.2. על מנת לאפשר בקרה על חוקיות קבלת ההחלטות הוועדה ירשם הפורום שנכח באישור מחקר חדש לצד כל מחקר שנדון בוועדה / פר הפרוטוקול שנדון בוועדה.

9.6.3. הנהלת המוסד הרפואי במ.ר. "רבין" ו/או יו"ר הועדה רשאים לקבוע בנוהל המוסדי את הפורום הנדרש להעברת הערות לוועדה הארצית לניסויים קליניים רב מרכזיים של משרד הבריאות **[נוהל 168]** או לוועדה לניסויים רב מרכזיים בשירותי בריאות כללית לעניין החלטות על **מחקר רב מרכזי**

9.6.4. לעניין מניין חוקי של **"תת ועדת הלסינקי"** – ראה סעיף **9.8**

9.6.5. הנהלת המוסד הרפואי במ.ר. "רבין" ו/או יו"ר הועדה רשאים לקבוע בנוהל המוסדי את דרך הטיפול באישורים וההחלטות הנוספות הניתנות ע"י הוועדה המוסדית בביה"ח, (כלומר, האם נדרשת התכנסות הוועדה כולה או האם ניתן לקבל החלטה בפורום מצומצם יותר) לדוגמא במקרים של: בדיקה האם נענו כל דרישות הוועדה והתקבל המידע המלא, תיקונים לאחר אישור בהתנייה, הארכת תוקף הניסוי, שינויים במסמכי הניסוי, שינוי בצוות המחקר, דיווחי בטיחות).

9.7 תת וועדת הלסינקי במ.ר. "רבין" לעניין מחקר שאינו ניסוי רפואי:

9.7.2. החליט **מנהל המוסד הרפואי** במ.ר. "רבין" על הקמת **"תת ועדה"** לדיון בפניות לוועדה שעניינם **מחקר שאינו ניסוי רפואי** כאמור **בסעיף 9.2.9** ימנה יו"ר ועדת הלסינקי המוסדית בביה"ח "תת ועדה" בת 3 חברים לפחות, מתוכם לפחות שניים יהיו מבין חברי **ועדת הלסינקי המוסדית** במ.ר. "רבין".

9.7.3. הרכב תת הועדה יכלול: [על בסיס **חוזר המנהל הכללי משרד הבריאות 15/06 - "תת ועדת הלסינקי לאישור מחקר שאינו ניסוי רפואי בבני אדם"**)]

- רופא המכהן כנציג ההנהלה
- נציג ציבור

- נציג מומחה - שהוא איש מקצוע בכיר בעל תואר PhD, בנושאי המחקר ממקצועות הבריאות (סיעוד, גנטיקה קלינית, ריפוי בעיסוק, פיזיותרפיה, קלינאות תקשורת, תזונה וכד').
- או **מומחה בהיבטים אתיים או בבטיחות המוצר או המחקר** (הנדסה רפואית, ביוסטטיסטיקה, עבודה סוציאלית וכו'). [על בסיס נוהל משרד הבריאות מאי 2020]
- ו/או נציגים הנדרשים לאישור שימוש משניים במידע בריאות [על בסיס נוהל משרד הבריאות מאי 2020]

9.7.4. יו"ר ועדת הלסינקי המוסדית במ.ר. "רבין" ימנה יו"ר ל**"תת הועדה"** מבין חבריה.

9.7.5. מינויי **תת ועדה** אינו נידרש לאישור משרד הבריאות.

9.7.6. לעניין עיקרי הדיון בישיבות **"תת ועדה"** (ראה **פרק ז' – ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" – סידרי הדיון וההחלטה סעיף 13.2).**

9.8 מנין חוקי לישיבות "תת וועדת הלסינקי" במ.ר. "רבין":

9.8.1. לפחות שלושה מחברי הועדה, ובהם נציג ההנהלה שהוא רופא, נציג צבור, וחבר הוועדה שהוא איש מקצוע בכיר בעל תואר PhD כאמור **בסעיף 9.7.2** יהוו מנין חוקי (קוורום) לישיבותיה.

9.9 העברת חומר למומחים / יועצים חיצוניים:

9.9.1. יו"ר הוועדה רשאי לקבוע כי בנושאים ספציפיים, לפי הצורך, מחקר שהוגש לוועדה יעבור הערכה ויקבל חוות דעת (בנוסף לסוקר שמונה למחקר או בלי שמונה סוקר למחקר) ע"י מומחה / יועץ בתחום (מתוך המוסד הרפואי או מחוצה לו).

9.9.2. ההחלטה לפנייה ליועץ חיצוני יכולה להתקבל ע"י יו"ר הועדה לפני הדיון בוועדה / תת וועדה או כהחלטה בעקבות הדיון בבקשה.

9.9.3. בכל מקרה של פנייה כאמור ב**סעיף 9.9.1** יוחתם היועץ החיצוני על הסכם סודיות והעדר ניגוד עניינים כתנאי להעברת החומר לעיונו וחוות דעתו [ראה **נספח – ב' נוסח הסכם שמירת סודיות והעדר ניגוד עניינים**].

9.9.4. עובדת העברת החומר לקבלת חוו"ד חיצונית תימסר ל**חוקר הראשי** ע"י רכז הוועדה, טרם שליחת החומר.

9.9.5. חוות דעתו של היועץ החיצוני תימסר לוועדת הלסינקי המוסדית במ.ר. "רבין" בכתב.

9.9.6. יו"ר הוועדה במ.ר. "רבין" יחליט אם להסתפק בחוו"ד היועץ בכתב או באם לפנות אליו ולבקשו להופיע בפני מליאת הועדה.

9.9.7. בסמכות יו"ר הוועדה לקבוע את גובה התשלום שישולם ליועץ חיצוני שהחומר הועבר לחוות דעתו.

9.9.8. יועצים חיצוניים שהשתתפו בדיון אינם רשאים להשתתף בהצבעה לקבלת החלטה.

נספחים לפרק ה':

נספח א' - נוסח כתב מינוי לחבר ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" (נספח 1 לפרק 1 נוהל משהב"ר)

נספח ב' - נוסח הסכם שמירת סודיות והעדר ניגוד עניינים
נספח ג' - נוסח הסכם שמירת סודיות (משקיף)

פרק ו':
ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" – סמכויות הוועדה, הליכי הגשת בקשה חדשה למחקר וקליטת הבקשה לדיון.

5. מטרה:

מטרת הנוהל בפרק זה לקבוע את סמכויותיה ותפקידיה של וועדת הלסינקי מוסדית / תת וועדה במ.ר. "רבין", לפרט את הליך הגשת בקשה חדשה למחקר וקליטת בקשה חדשה לדיון.

6. שיטה:

11.1 סמכויות ותפקידי הוועדה המוסדית במ.ר. "רבין":

11.1.1. ועדת הלסינקי מוסדית פועלת במ.ר. "רבין" על-בסיס הנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם, בהתאם לתקנות **בריאות העם (ניסויים רפואיים בבני אדם), התשמ"א, 1980**, על תוספותיהן ותיקוניהן **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 ואת **דרישות ה- SOP של שב"כ גרסה 009 15.5.22).**

11.1.2. הועדה המוסדית במ.ר. "רבין" דנה בהצעות מחקר **לניסויים רפואיים** בבני אדם ובמוסד הרפואי בו נקבע שהיא תתפקד גם כ**"תת ועדה"** (**ראה פרק ה' – ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" : מינוי, מבנה וסדרי עבודת הוועדה סעיף 9.2.2**) גם בבקשות **למחקר שאינו ניסוי רפואי** המתייחסות לשאלונים, איסוף נתונים לצרכי מחקר, הצעות מחקר בתחום מדעי הבריאות, מחקרים **במידע בריאות** ו/או **שימושים משניים במידע בריאות** ומאשרת אותן.
(הערה: גרסת תיקוף שאלונים מתורגמים לא יאושר במ.ר. "רבין" כמחקר נפרד, אלא רק כחלק ממחקר).

11.1.3. אשור הוועדה יהווה תנאי מוקדם הנדרש לאישור הסופי של מנהל המוסד הרפואי בביה"ח (**ראה פרק יג' - ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" – יחסי הגומלין למול הנהלת בית החולים**). 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 **[נוהל 168]** על פי העניין במימשק המאובטח שבין מערכת "מטרות" במוסד הרפואי מ.ר. "רבין" למערכת המצויה בשימוש משרד הבריאות (**ראה פרק יד' - ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" – יחסי הגומלין למול משרד הבריאות**).

11.1.4. ועדת הלסינקי במ.ר. "רבין" רשאית לאשר או לדחות כל בקשה לניסוי רפואי/מחקר בבני אדם, שהובא לאישור הוועדה.

11.1.5. סמכויות וועדת הלסינקי במ.ר. "רבין" לאשר מחקר פרמקוגני / גנטי מפורטים בנפרד **בפרק י' – הגשת בקשה חדשה לניסוי רפואי**, **סעיף 19.8**.

11.1.6. על בסיס רמת הסיכון לה נחשפים החולים המשתתפים בניסוי, רשאית הוועדה לדרוש הכנסת שינויים וביצוע תיקונים **בפרוטוקול המחקר** ובכלל זה לדרוש שינויים בקריטריונים להכללה/ אי הכללה, הוספת בדיקות רלוונטיות, שינוי בתדירות הניטור, במספר החולים שיגויסו שבעקבותם יידרש דיווח תקופתי אודות המתרחש בניסוי, הקמת DSMB (כולל במחקר פנימי) ו/או במתן אישור למחקר לתקופה קצרה יותר מזו שבאישור שנתי.

11.1.7. ועדת הלסינקי במ.ר. "רבין" רשאית לדרוש ביצוע תיקונים ושינויים בפרוטוקול המחקר על בסיס שיקולים מדעיים הנידרשים לטיוב תוכנית המחקר (שינוי מבנה המחקר, גודל המדגם וכו').

11.1.8. ועדת הלסינקי במ.ר. "רבין" רשאית לדרוש ביצוע תיקונים בנוסח כתב ההסכמה מדעת, לבקש שינויים במידע שימסר למשתתפים לצורך הגנה על זכויותיהם, בטיחותם ורווחתם. כמו גם לדרוש תרגומים לשפות זרות של נוסח כתב ההסכמה מדעת ו/או הוספת נוסח מיוחד של כתב ההסכמה לאוכלוסיית קטינים.

11.1.9. ועדת הלסינקי מוסדית רשאית לפטור את מגיש הבקשה מהצורך **בכתב הסכמה מדעת** במקרה של מחקר המתבצע בדגימות או מידע מותממים. מתן הפטור מותנה בביצוע ההתממה ע"י איש צוות מתוך ארגון הבריאות בו מתבצע המחקר, בעל הרשאה מתאימה. (**סעיף 4.3.2.10** – **שבפרק 1 לנוהל משרד הבריאות לניסויים רפואיים בבני אדם – מאי 2020**)

פטור מהסכמה מדעת יינתן רק על סמך בקשתו של החוקר.

.

הבהרה: אם מתוכנן לעשות שימוש מתוכנן בדגימות של פציינט (כמו משליה שזורקים,מדם טבורי, מדגימות מי שפיר המגיעות למעבדה, ממסתם ישן שנזרק וכד'), או שחלק מהמחקר יהיה על חומר שכבר נמצא בפתולוגיה, עקרונית, יש לבצע הליך הסכמה (כולל על הדגימות הישנות), והמחקר אינו רטרוספקטיבי.
החוקר רשאי לבקש פטור מהליך הסכמה באמצעות הגשת בקשה מנומקת.

11.1.10. ועדת הלסינקי במ.ר. "רבין" רשאית לפטור את מגיש הבקשה מהצורך **בכתב הסכמה מדעת** בכתב (למעט במחקרים גנטיים) במקרים בהם נשקפת סכנה למשתתף במחקר מחשיפת מידע מזהה אודותיו או סיכון המוגבר בשל האופן בו ישמרו הנתונים הנאספים במחקר. (**סעיף 4.3.2.9** – **שבפרק 1 לנוהל משרד הבריאות לניסויים רפואיים בבני אדם – מאי 2020**)

11.1.11. ועדת הלסינקי במ.ר. "רבין" רשאית לאשר את המחקר באישור מותנה – קרי לאפשר את ביצוע המחקר אם השלמת דרישותיה לביצוע שינויים ב**פרוטוקול המחקר** ו/או בכתב ההסכמה מדעת ו/או בכל מסמך נוסף שהוגש לאישור הוועדה (שאלונים לחולה, וכו').

11.1.12. ועדת הלסינקי במ.ר. "רבין" רשאית לקבוע שמחקר אשר נידרש לשינויים/תיקונים יאושר כאמור ב**סעיפים 11.1.7 – 11.1.8** באישור מותנה או שיחזור לדיון בוועדה.

11.1.13. ועדת הלסינקי במ.ר. "רבין" רשאית לאשר את הארכת המחקר לתקופה נוספת באישור מותנה – קרי להתנות את קיום המחקר בקבלת דיווח ביניים לאחר גיוס מספר חלקי כלשהו של משתתפים במחקר, קבלת דיווח ביניים לאחר השלמת שלב כלשהו בביצוע המחקר ודרישות נוספות שאושרו בדיון הוועדה.

11.1.14. ועדת הלסינקי במ.ר. "רבין" רשאית לבטל או להשהות אישור קודם שניתן על ידה לביצוע מחקר רפואי שלא עמד בתנאי עריכת הניסוי או שבקשת הארכה לתקופה נוספת הוגשה באיחור ניכר (**ראה פרק ח' – "המשך המעקב" של הוועדה אחר שינויים במהלך אישור המחקר, שינוים ודיווחים שונים במהלך הניסוי הרפואי, הגשת בקשה להארכה**).

11.1.15. הועדה רשאית לשנות את סיווג המחקר שהוגש לאישורה ולקבוע שהניסוי שהוגש לאישורה הינו "**ניסוי רפואי המסווג כניסוי "שאינו מיוחד"** כהגדרתו **בסעיף 44** בפרק ההגדרות של **נוהל משרד הבריאות לניסויים רפואיים בבני אדם - מאי 2020** המחייב את העברת החומר לדיון ב**וועדת הלסינקי המרכזית** או **בוועדה העליונה** או **בוועדה הארצית לניסויים קליניים רב מרכזיים [נוהל 168]** במשרד הבריאות על פי העניין (**ראה פרק יד' - ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" – יחסי הגומלין למול משרד הבריאות**).

11.1.16. **ועדת הלסינקי במ.ר. "רבין" ~~מוסדית~~** רשאית להמליץ בפני **מנהל בית החולים** על אישור/ דחייה של ביצוע מחקר שאושר בוועדה לניסויים רב מרכזיים בשירותי בריאות כללית ו/או בוועדה הארצית לניסויים קליניים רב מרכזיים במשרד הבריאות, במרכז הרפואי שלה בהתאם להחלטת הוועדה הארצית וללא שינוי במסמכי הניסוי שאושרו.

11.1.17. **ועדת הלסינקי** במ.ר. "רבין" **מוסדית רשאית לאשר חריגות מנוהל משרד הבריאות** (כמו למשל: אחסון מוצר המחקר במחלקה בה מתבצע המחקר ולא בבית המרקחת המוסדי במ.ר. "רבין", חתימת הורה בודד בהתקיים הנסיבות המתירות זאת,) ו/או שינויים במסמכי ההגשה השונים ובכתבי ההסכמה מדעת (ראה **פרק יא' – כתב ההסכמה מדעת והליך ההסכמה סעיף 21.3**). (ראה **פרק ח': "ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" – "המשך מעקב" הוועדה אחר שינויים ודיווחים שונים בעת אישור ובמהלך הניסוי הרפואי, הגשת בקשה להארכה ו/או הודעה על סיום/הפסקת ניסוי" סעיף 15.2.5 ט'**).

11.1.18. ועדת הלסינקי במ.ר. "רבין" רשאית להעביר את החומר לקבלת חוות דעת מקצועית מיועץ חיצוני שאינו נמנה על חברי הוועדה (**ראה פרק ה' - ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" – מינוי, מבנה, סמכויות וסדרי עבודת הוועדה סעיף 9.9**).

11.1.19. **ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין"** מחוייבת להמשיך ולפקח על הניסויים הרפואיים שאושרו על ידה ועל ידי **מנהל המוסד הרפואי** והיא תעקוב אחר ביצוע הנחיותיה, והדיווחים המועברים אליה ע"י החוקר הראשי (**ראה פרק ח' - ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" – "המשך המעקב" אחר שינויים ודיווחים במהלך המחקר** ו/או **פרק ט' - ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" – "המשך המעקב" אחר דיווחי בטיחות**).

11.1.20. **ועדת הלסינקי המוסדית** במ.ר. "רבין" תהיה שותפה יחד עם הנהלת המוסד הרפואי בקביעת תוכנית המבדקים שיבוצעו ע"י "הגוף המבקר" של מ.ר. "רבין",בקרב הניסויים הרפואיים שאושרו על ידה. היא תדון בממצאי המבדק ותדווח עליהם לשירות המרכזי לבקרת ניסויים קליניים בהנהלת שירותי בריאות כללית ולאגף הרוקחות במשרד הבריאות. כמו כן רשאית הועדה להזמין ביצוע מבדק ע"י השירות המרכזי לבקרת ניסויים קליניים שבהנהלת הכללית (**ראה פרק יז' - הבקרה והפיקוח על הניסויים הרפואיים**).

תוצאות הבקרה המוסדית (**להלן "הדו"ח הפרטני"**), ידווחו באופן שוטף **ליו"ר ועדת הלסינקי** ולהנהלת המוסד הרפואי במ. ר. "רבין", והעתק יימסר **לחוקר הראשי** ולמנהל מחלקתו.

11.1.21. **ועדת הלסינקי המוסדית** במ.ר. "רבין" נושאת באחריות, כחלק מהליך אישור המחקר, לוודא את קיום דרישות אבטחת המידע הייחודיות הנידרשות במחקר העושה **"שימוש משני" "במידע בריאות"** (ראה **פרק י' – הגשת בקשה חדשה לעריכת ניסוי רפואי, סעיף 19.9**).

11.1.21.א'. פעם בשנה ועדת הלסינקי תדווח להנהלת ביה"ח את מספר המחקרים וסוג המחקרים שנדונו ואת תוצאות הדיונים.

11.1.22. **ועדת הלסינקי המוסדית** במ.ר. "רבין" תקיים מתכונת דיווחים קבועה מול אגף הרוקחות – המחלקה לניסויים קליניים, במשרד הבריאות אודות פעילותה, החלטותיה וממצאיה (**ראה פרק יד' – ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" – יחסי הגומלין למול משרד הבריאות**).

11.2 סמכויות ותפקידי "תת הוועדה" המוסדית במ.ר. "רבין" :

11.2.1. חברי **"תת הוועדה"** יאשרו 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".

11.2.2. בסמכויותיה "תת הוועדה" נהנית מכלל הסמכויות שפורטו **בסעיף 11.1.1, וכן בסעיפים 11.1.18 – 11.1.3,** מעצם היותה חלק מ**ועדת הלסינקי המוסדית** של מ.ר. "רבין".

11.3 קליטת בקשה חדשה לדיון בוועדה המוסדית במ.ר. "רבין"- כללי:

כל מחקר בבני-אדם וכל טיפול לא מקובל שלא במסגרת מחקר, חייבים בהגשה לועדת הלסינקי במ.ר. "רבין".

בי"ח "בילינסון" ו"השרון" הינם מרכז רפואי אחד ולכן מחקר המתנהל באגפים שונים של אותו מערך הוא מחקר אחד, אם מדובר באותו חוקר ראשי. אם לא –זה שני מחקרים שונים.
ב"דף החתימות" בסוף ההגשה יחתום מנהל המחלקה/המערך .

באישור מנהל (טופס 7) – יחתום מנהל ביה"ח לפי שייכותו של החוקר ("רבין"/"שניידר"/"בית רבקה").

במחקר בו מנהל ביה"ח הוא החוקר הראשי, מנהל ביה"ח ואדם הכפוף לו אינם רשאים לחתום על טופס 7.

במחקר בו מנהל ביה"ח הוא היזם, זו החלטה מקומית (בתיאום עם ההנהלה והייעוץ המשפטי של שירותי בריאות כללית) ולא החלטה של משרד הבריאות, מי יחתום על **טופס 7 ו-7 א'.**
על מנהל-יזם, לחתום על טופס "ניגוד עניינים" (בדומה לחוקר בעל זיקה).
דוגמאות לאפשרות החלטה מקומית לגבי הגורם החותם על **טופס 7 ו-7א'**:

- ב"בילינסון" - מנהל מ.ר. "רבין".
- ב"השרון"- מנהל "בילינסון" לענייני הלסינקי (אין בינו לבין מנהל "השרון" יחסי כפיפות).

מחקר של חוקר ממ.ר. "רבין" בשיתוף בי"ח "שניידר"/" בית רבקה"
דרושה (בד"כ) הגשה נפרדת בין היתר כי מנהל המוסד במרכז זה, שונה ממנהל "רבין".
חריג: (בד"כ עקב התנגדות החברה לפצל המחקר לשני אתרי מחקר).

תאושר הגשה ע"י חוקר ראשי אחד בלבד (או מ"רבין" או מ"שניידר"/"בית רבקה") עבור פרוטוקול משותף לשני אתרי המחקר בבתי חולים שונים.
ב**פרוטוקול** תהיה התייחסות לביצוע המחקר בשני האתרים כולל חוקרי משנה מביה"ח השני.
יש להגיש טופסי הסכמה לבגירים ובד"כ לקטינים ו/או לחסויים.

המחקר יירשם פעמיים בישיבה , יופקו 2 החלטות ועדה (חשיבות בהיבט הכלכלי, בקרה, מעקב וכו').

על מנהלי 2 בתי החולים לאשר בחתימתם:

- **טופס 4.**
- חוזה.
- טופסי **7** ו-**7 א'**.

מחקר של חוקר מבי"ח "בילינסון" בשיתוף בי"ח "השרון"
על **טופס 7** יחתום כל אחד ממנהלי בתי החולים.
על הארכה, מספיק שיחתום רק אחד המנהלים.

במחקר בו **החוקר מבי"ח אחד ואיסוף הנתונים/החולים נעשה מבי"ח אחר** שלא שייך לועדת הלסינקי של מ. ר. "רבין" (למשל: "וולפסון"):

- **בפרוטוקול** יובהר מהיכן נלקחים הנתונים.
- יש צורך להגיש הגשה גם לועדת הלסינקי בביה"ח השני.
- בסוף הבקשה אם המחקר הינו "**רב מרכזי**", יש למלא טבלת מחקר: **רב מרכזי** (+ כל הרלבנטי למחקר רב מרכזי).

כשחוקר מ"רבין", מעוניין לעשות **מחקר בקהילה/מחוץ לביה"ח** עליו להגיש הצעת המחקר **לועדת הלסינקי קהילה.**

במקרים נדירים, בו יאושר להגיש המחקר כאן, דרושים:

- יירשם ב**פרוטוקול** (רצוי בהבלטה), היכן ייערך המחקר.
- סוגית הביטוח.
- מנהל המוסד הרלבנטי בו ייערך הניסוי (למשל: מנהל בית האבות, מנהל מרכז ספורט), יחתום ב"דף החתימות" להגשה, כמנהלי המחלקה בה מתבצע המחקר.

11.3.1. הגשת בקשה חדשה לאישור מחקר בבני אדם לוועדת הלסינקי המוסדית במ.ר. "רבין" תעשה על פי הנהלים שפורסמו ע"י משרד הבריאות (**הנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם, בהתאם לתקנות בריאות העם (ניסויים רפואיים בבני אדם), התשמ"א, 1980 על תוספותיהן ותיקוניהן התשנ"ט 1999, ובנוהל משרד הבריאות לניסויים רפואיים בבני אדם** העדכני (מאי 2020) המפורסם באתר המחלקה לניסויים קליניים של משרד הבריאות ועל פי המפורט ב-**SOP** של שירותי בריאות כללית גרסה 009 מיום 15.5.22 **(ראה פרק י' - הגשת בקשה חדשה לעריכת ניסוי רפואי).**

בהמשך, בכל בקשה לועדה, יש לצרף את כל ההתכתבויות ו/או הדיונים הקודמים

הנוגעים לבקשה זו על מנת שליו"ר הועדה יהיה כל המידע הקודם, בעת מתן ההחלטה

הנוכחית).

11.3.2. הגשת בקשה חדשה לאישור מחקר בבני אדם לוועדת הלסינקי במ.ר. "רבין" במחקרים הכוללים התערבות ב**מוצר מחקר**, כהגדרתו בסעיף 23 בפרק ההגדרות **שבנוהל משרד הבריאות לניסויים רפואיים בבני אדם מאי 2020**, תעשה רק ע"י ה**חוקר הראשי** שהוא **רופא מורשה** או רופא שיניים מורשה כהגדרתו בנוהל זה ושהינו עובד מ.ר. "רבין". לכל מחקר יקבע **חוקר ראשי** אחד בלבד.

11.3.3. הגשת בקשה לתת וועדת הלסינקי במ.ר. "רבין" במקרים של **מחקר שאינו ניסוי רפואי (חוזר המנהל הכללי משרד הבריאות 15/06 -"תת ועדת הלסינקי לאישור מחקר שאינו ניסוי רפואי בבני אדם")**. תעשה ע"י **חוקר ראשי** מתחום מקצועות הבריאות, בתנאי שהינו בעל תואר שני לפחות (גם אם אינו MD או DMD), והוא בעל הידע המקצועי והניסיון, המכשירים אותו לבצע מחקר כמפורט בבקשה.
(למשל מחקר בפיזיותרפיה הכולל התערבות, ה- PI חייב להיות רופא).

11.3.4. בכל מקרה, לא תתקבלנה פניות בכתב או בע"פ מחברות מסחריות שלא דרך **החוקר הראשי** האחראי למחקר.

11.3.5. המועד האחרון להגשת בקשות לאישור הוועדה הינו עד שבועיים (14 יום) לפני מועד ההתכנסות המתוכנן של הוועדה. על אף האמור בסעיף זה רשאית ועדת הלסינקי במ.ר. "רבין" להחמיר בדרישות ולהאריך את פרק הזמן הנידרש להגשה לפני מועד הישיבה בוועדה, אולם חובה על הוועדה לפרסם את מועדי התכנסות הוועדה ומועדי ההגשה ב**אתר האינטרנט** של הוועדה (**אתר האינטרנט** של רשות המחקר במ.ר. "רבין").

11.3.6. על אף האמור **בסעיף 11.3.5** רשאי יו"ר הוועדה לאשר באופן חריג שיבוץ לדיון בוועדה של בקשה למחקר חדש שהוגשה בזמן הקצר מהתקופה הנידרשת

11.3.7. רכז הוועדה יבדוק על פי הנדרש בתקנות ו**בנוהל משרד הבריאות לניסויים רפואיים בבני אדם מאי 2020**, את תכולת חבילת ההגשה שהגיש החוקר הראשי למחקר חדש תוך שימת לב לדברים הבאים:

(א) סוג **מוצר המחקר** (תכשיר, אמ"ר, תאים ורקמות, טיפול גני, תוסף תזונה, קוסמטיקה, מזון וכו') הערה: מזון, תוסף תזונה, קוסמטיקה הנבדקים בניסוי קליני לשם ביסוס פעילות בהתוויה כלשהיא יראו אותם כתכשיר לכל דבר וענין.

(ב) אופיו של המחקר העומד להתבצע (לדוגמא מחקר התערבותי, מחקר גנטי, מחקר ללא מוצר מחקר, מחקר בנתונים קיימים ושאלונים וכו'.

(ג) מאפיינים ייחודיים ב**פרוטוקול המחקר** כגון (המחקר מתבצע **באוכלוסיה מיוחדת**, כולל ביצוע ביופסיה, איסוף דגימות למחקר עתידי וכד').

11.3.8. רכז הוועדה יבדוק על פי הנדרש בתקנות ו**בנוהל משרד הבריאות לניסויים רפואיים בבני אדם מאי 2020**, את תכולת חבילת ההגשה שהגיש החוקר הראשי למחקר חדש

ויודא כי הבקשה שהוגשה, מלאה ותואמת את דרישות ההגשה למחקר מסוגו (ראה **פרק י' – הגשת בקשה חדשה לניסוי רפואי**) וכוללת:

1) פרוטוקול מחקר
2) חוברת לחוקר
3) נוסח כתב הסכמה
4) תיק איכות (במקרה של מחקר בתרפיות מתקדמות, תכשירים ביולוגיים סטריליים, מחקר קנביס).
5) שאלונים, מבחנים וכו' (המצויינים ב**פרוטוקול המחקר**) שיימסרו למשתתף במחקר למילוי על ידו
6) חבילת טפסים מקומיים שהופקה במערכת "מטרות"
7) קורות חיים ותעודת GCP עבור חוקר ראשי (תעודת GCP נדרשת אם טרם הוגשה לועדה במחקר אחר).
8) המסמכים הנדרשים להתקשרות מול היזם (חוזה מחקר, ביטוח, חוזה איכות, תקציב מחקר, מסמכי איכות של מוצר המחקר ראה **פרק יג' – ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" : יחסי הגומלין למול הנהלת בית החולים, סעיף 25.3.2**)

11.3.9. נמצא שהבקשה מלאה (קיימת התאמה לרשימת המסמכים המופיעה **טופס 9** [רשימת מסמכי הבקשה שהגיש החוקר הראשי] ועונה על כל הדרישות למילוי הטפסים), ~~ו~~יחתום רכזת~~ו~~ הועדה בתחתית **טופס 9** [רשימת מסמכי הבקשה שהגיש החוקר הראשי] ו~~ו~~יקלוט את הבקשה כמשובצת לדיון בתוכנת "מטרות". **טופס 9** [רשימת מסמכי הבקשה שהגיש החוקר הראשי] החתום יועלה למסמכי המחקר ב"מטרות".

11.3.10. במקרה של שאר הפניות לוועדה שאינן בקשות למחקר חדש ראה **פרק ח' - ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" – "המשך מעקב" הוועדה אחר שינויים ודיווחים שונים בעת אישור ובמהלך במהלך הניסוי הרפואי, הגשת בקשה להארכה ו/או הודעות על סיום / הפסקת הניסוי** ו/או **פרק ט' - ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" – "המשך המעקב" אחר דיווחי בטיחות**.

11.3.11. בקשות ופניות מכל סוג שהוא שלא יוגשו במלואן בהתאם לנהלים וההנחיות ש**נוהל משרד הבריאות לניסויים רפואיים בבני אדם – מאי 2020** ובנוהל המוסדי של מ.ר. "רבין" לא יתקבלו, לא ידונו, ויוחזרו לשולח.

11.3.12. ועדת הלסינקי המוסדית במ.ר. "רבין" תבחן כל בקשה המוגשת לה תוך פרק זמן סביר (עד חודשים) ממועד הגשתה.

11.4 פעולות רכז הוועדה בעת קליטת בקשה חדשה:

11.4.1. לצורך הדיון בוועדה המוסדית במ.ר. "רבין" יגיש החוקר הראשי לרכז הוועדה על פי סוג **מוצר המחקר** ו/או אופיו של המחקר המתוכנן, לפחות 2 עותקים מלאים וחתומים (או מספר אחר הנדרש ע"י הוועדה) של חבילת ההגשה, שהוכנה על פי דרישות **פרק 3 בנוהל משרד הבריאות לניסויים רפואיים בבני אדם – מאי 2020.** העותקים המוגשים פיסית, זהים לקובץ האלקטרוני של טפסי ההגשה והקבצים המצורפים שהוזנו בתוכנת "מטרות" כבקשה חדשה למחקר (ראה **פרק י' – הגשת בקשה חדשה לעריכת ניסוי רפואי**) והופקו באמצעות תוכנת "מטרות". **ועדת הלסינקי המוסדית במ.ר. "רבין"** רשאית לדרוש עותקים נוספים על פי צרכיה.

11.4.2. בעת ההזנה של בקשה חדשה למערכת "מטרות" במ.ר. "רבין", הבקשה תקבל קוד זיהוי אוטומטי ממערכת "מטרות" המורכב מ: קוד אותיות סימול בית החולים – מס' זיהוי לבקשה ושנת הגשה במבנה:

[קוד זיהוי המוסד הרפואי] YY / 9999 - 0

11.4.3. להלן קודי הזיהוי של בתי החולים במ. ר. "רבין":

שם המרכז הרפואי	קוד סימול
"בילינסון", "השרון" "שניידר" "בית רבקה"	**RMC** **R**abin **M**edical **C**enter

11.4.4. קוד הזיהוי של מחקר המוגש לוועדה לניסויים רב מרכזיים בשירותי בריאות כללית (ראה **פרק טז'**) יהיה:

C - קוד המחקר

11.4.5. קוד זיהוי זה ילווה את הבקשה לאורך כל תקופת המחקר (מתחילתו ועד לסיומו). כמו כן ישמש קוד זה לזיהוי המחקר גם בטופס כתב ההסכמה (ראה **פרק י' – הגשת בקשה חדשה לעריכת ניסוי רפואי**), בהזנת המחקר לאתר המחקרים הרפואיים הפומבי הפתוח לציבור (אתר משרד הבריאות בישראל My Trials או אתרים בינלאומיים כגון אתר ה- NIH בארה"ב Clinicaltrials.gov או אתר האיחוד האירופי) ובכל פנייה או דיווח עתידי לוועדה על החוקר הראשי לציין קוד זה בפנייתו.

11.4.5. א'. בכל פנייה לוועדה (יו"ר ומזכירות)/לגוף הבקרה במ.ר. "רבין" יש לרשום בכותרת המייל

את **מספר המחקר.**

בגוף המייל יש לרשום בצורה ברורה את הבקשה והרציונל.

11.4.6. רכז הוועדה המקבל את הפנייה למחקר חדש, יבדוק את שלמות חבילת ההגשה ואת תקינות המסמכים המוגשים והתאמתם לדרישות **טבלה 1** ב**פרק 3 שבנוהל משרד**

הבריאות לניסויים רפואיים בבני אדם – מאי 2020 לסוג **מוצר המחקר** ו/או אופיו של המחקר המתוכנן. (ראה פירוט וטבלה בסעיף 19.2.5)

11.4.7. בבדיקת חבילת ההגשה למחקר חדש יושם דגש על:

הטפסים יוגשו בעברית, פרט ל**טפסי 4 ו-5** שניתן להגיש באנגלית כאשר ה**יזם מסחרי** כפי שיפורט בהמשך פרק זה.

הטפסים כתובים בלשון זכר מטעמי נוחות. ממלאי הטפסים רשאים לערוך שינוי בנושא זה לפי העניין (למשל במחקר על נשים הרות, יש לנסח בלשון נקבה בלבד).

א. הגשת חבילת הגשה מליאה הכוללת את כלל המסמכים הנדרשים בציון גירסת ותאריך המסמך (תוך הקפדה על בדיקה לגבי האפשרות של הצורך בהגשת בקשה למחקר משולב (ראה **פרק י' – הגשת בקשה חדשה לעריכת ניסוי רפואי, פיסקה 19.7**)

ב. על מילוי מלא של כל הפרטים הנדרשים בטפסי ההגשה ובכלל זה:

בטופס 1 – טופס הבקשה לניסוי רפואי

(0) תקציר הפרוטוקול

(1) תיאור בקשות מנומקות לחריגה מהנוהל

(2) תיאור שינויים שבוצעו בטפסי ההגשה המפורטים

(3) תיאור כל מוצרי המחקר שבשימוש (כולל אלו של קבוצת הביקורת: פלצבו / חומר השוואתי)

(4) חתימות כלל החוקרים המשתתפים בצוות המחקר

(4א') חתימת מנהלי המחלקות הרלבנטיים.

(4ב') במחקר רטרו עם מחלקות רבות (ללא פניה לחדר מחקר) – על כל מנהלי המחלקות מהם נלקחים נתוני חולים לחתום.

(4ג') במחקר בו איסוף הנתונים יתבצע דרך **חדר מחקר**, מספיקה חתימת מנהל המחלקה של החוקר.

(5) צירוף המסמכים הנדרשים לגיבוי מוצר המחקר (אנליזה, GMP וכו') .

בטופס 2,3 – כתב ההסכמה

(6) תקינות (פורמט) כתב ההסכמה המוגש (מחיקת סעיפים לא רלוונטים וכו')

(7) להסב את תשומת ליבו של יו"ר הוועדה / הסוקר לפגמים מהותיים בנוסח כתב ההסכמה

(8) קיום פסקאות נדרשות בעת מחקר בקטינים המבקש אישור החתמת הורה בודד / מחקר המחייב רופא בלתי תלוי / עד בלתי תלוי וכו'

(10) לעקוב אחר הצורך בהגשת תרגומים לשפות זרות

(11) תקינות אישורי תרגום נלווים כאשר מוגשים כתבי הסכמה מתורגמים לשפות זרות

טופס 4 – התחייבות יזם המחקר

(12) תקינות הטופס מבחינת הלימה את הסעיפים שנמחקו בכתב ההסכמה

(13) אישור תרגום במקרה שהטופס מוגש באנגלית

(14) חתימת החוקר הראשי והיזם

טופס 9 – הצהרת היזם על מסמכי ההגשה

(15) ציון כל הפרטים הנדרשים אודות המחקר כולל מידע נוסף אודות שאלונים, ספרות, תוויות מחקר וכו'

טופס 11 – מכתב לרופא המשפחה

(16) ציון כל הפרטים הנדרשים אודות המחקר ובעיקר סעיף הקונטרא אינדיקציות במחקר העושה שימוש בתכשיר
במקרים הרלבנטיים, ב**טופס 11** יש לכתוב גם מהו <u>הטיפול המקובל</u> (ולא רק מהו הטיפול המחקרי).

החוקר רשאי לבקש **פטור משליחת טופס 11.**

במקרה כזה, אם הועדה אישרה הפטור, יש לדאוג כי ב"מטרות" יימחק **טופס 11** .

<u>בחלק הראשון</u> של האישורים, טופס 11 לא ייכתב ברשימת המסמכים.

ב"<u>תנאים והגבלות</u>" ייכתב הפטור משליחת המכתב לרופא המטפל.

ג. בדיקת ראשונית של נכונות סיווג המחקר **כמחקר "מיוחד"** או **מחקר "שאינו מיוחד"** על בסיס **טופס 5** [שאלון ליזם – כלי עזר לסיווג המחקר] ו/או מכתב הסבר לסיווג הניסוי שהגיש היזם.

(17) אישור תרגום במקרה שהטופס מוגש באנגלית

ד. בדיקה לגבי המידע הקיים בוועדה אודות הכשרת החוקרים במחקר בנוהל ה- GCP

ה. נדרשת הקפדה מיוחדת בעת בדיקת עמידה בדרישות ההגשה כאשר המחקר הינו מחקר **באוכלוסייה מיוחדת**/ **מחקר גנטי** / מחקר בתרפיות מתקדמות / מחקר במוצרי קנביס / מחקר העושה **שימוש משני בנתוני בריאות** (ראה **פרק י' – הגשת בקשה חדשה לעריכת ניסוי רפואי**).

ו. במקרים בהם החוקר הראשי אינו רופא יבדק האם אופי המחקר (ניסוי שאינו ניסוי רפואי במחקרי **תת ועדה**) מאפשר זאת והאם נידרש רופא שיהיה אחראי לניסוי.

ז. קיומה של אסמכתא להעברת התשלום בעבור דמי הטיפול (ראה **פרק יג' – ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" – יחסי הגומלין למול הנהלת בית החולים סעיף 25.9.5**)

11.4.8. רכז הוועדה יוודא ניהול גירסאות ותאריך לכל המסמכים הנדרשים לכך המוגשים לוועדה (פרוטוקול הניסוי, חוברת לחוקר, טופס הסכמה מדעת, **טופס 11** [מכתב לרופא המטפל], **טופס 12** [טופס דיווח שינויים], **טופס 13** [דיווח אירוע חריג], **טופס 14** [פטירת משתתף בניסוי ברפואי] (מס' אירוע ומהדורה לגבי הטפסים המופקים באמצעות תוכנת "מטרות")

11.4.9. רק חבילת הגשה מלאה העונה לדרישות, תוחתם לאחר שנבדקה על ידי רכז הוועדה על גבי **טופס 9** [הצהרת היזם על מסמכי ההגשה]

11.4.10. במקרה שהבקשה שהוגשה איננה עומדת בדרישות ההגשה ו/או חסרה מסמכים חיוניים רכז הוועדה יעמוד בקשר עם החוקר הראשי / היזם וינחה אותם לגבי התיקונים וההשלמות הנדרשים על מנת לאפשר את הגשת הבקשה לדיון. יש לתעד במערכת "מטרות" את החוסרים/התיקונים הנדרשים לאישור המחקר.

11.4.11. לאחר הזנת הפנייה למערכת הממוחשבת, בדיקת ואישור רכז הוועדה את החומר כאמור **בסעיף 11.4.6-11.4.9** ישונה סטאטוס הבקשה במערכת "מטרות" **ל"שובץ לדיון"** ותופק **הודעה קליטה** המציינת את מספר הבקשה ומועד הדיון הקרוב של הוועדה בה היא תידון. בנוסף במידה והחלטת יו"ר הוועדה היא שנדרשת השתתפות החוקר הראשי בהצגת המחקר ישלח מייל לחוקר הראשי / נציג היזם (ראה **סעיף 11.5.4**).

הצגת המחקר בפני חברי הוועדה תיערך ע"י החוקר הראשי.

11.4.12. רכז הוועדה ישמור העתק מלא אחד מחבילת ההגשה שהוגשה לצרכיה המינהליים של הוועדה (ראה **פרק טו' - סדרי תיעוד, תיוק ניהול מסמכי המחקר במערכת מקוונת, ארכיב וגניזת מסמכים**) ויפיץ את ההעתקים הנותרים של הבקשה במלואם בהתאם להנחיות יו"ר הוועדה (יש להגיש כל מחקר באמצעות הממשק המאובטח שבין מערכת "מטרות" במ.ר. "רבין" למערכת המצויה בשימוש משרד הבריאות).

11.4.13. רכז הוועדה יקיים באופן שוטף התייעצות עם יו"ר הוועדה לגבי הבקשות החדשות שהוגשו לוועדה בה ידונו: סווג המחקר **כמחקר "מיוחד"** או **מחקר "שאינו מיוחד"**, הצורך ב**הגשה מקבילה** (ראה **סעיף 11.7**) לגבי מחקרים בסיווג **"מחקר שאינו מיוחד"** ו/או במקרים של הגשת **מחקר רב מרכזי** הצורך בהעברת החומר לדיון בוועדה הארצית לאישור ניסויים רב מרכזיים במשרד הבריאות או בוועדה לניסויים רב מרכזיים בשירותי בריאות כללית.

11.4.14. על בסיס אישור יו"ר הוועדה לסיווג המחקר כ**"מחקר שאינו מיוחד"** (ראה **סעיף 11.7.4**) ו/או הגשות של **מחקר רב מרכזי** המיועדות להעברה לדיון בוועדה הארצית לאישור ניסויים רב מרכזיים במשרד הבריאות (ראה **סעיף 27.3**) או בוועדה לניסויים רב מרכזיים בשירותי בריאות כללית (ראה **סעיף 31.3**) יפנה רכז הוועדה לחוקר הראשי / **יזם** לבקשת דרישה לקבצים אלקטרוניים על החסן נייד (דיסק און קיי) או מתן הנחיות להעברת החומר למייל המתאים במשרד הבריאות או בשירותי בריאות כללית בהתאמה.

החסן נייד זה, יועבר על ידי מזכירות הועדה למשרד הבריאות.
על הדיסק און קי, להכיל את כל מסמכי המחקר (כולל העמודים החתומים).

11.4.15. רכז הוועדה יעביר לסוקר ו/או היועץ החיצוני שיקבע ע"י יו"ר הוועדה (ראה **סעיפים 11.5.2** ו - **11.5.5**) העתק מלא של חבילת ההגשה בצירוף שאלון לחבר ועדה לבחינת ניסוי רפואי **(נספח 3 בנוהל משהב"ר, ראה נספח א').** יש לשים לב שבמחקרים בהם קיימים שאלונים / סקרים וכו' הניתנים לחולה למילוי על ידו תבניות השאלונים / סקרים יכללו גם הם בחומר ההגשה וימסרו לסוקר ו/או היועץ החיצוני שמינה יו"ר הוועדה.

11.5 פעולות יו"ר הוועדה בעקבות קליטת בקשה חדשה:

11.5.1. יו"ר הוועדה במ.ר. "רבין" יאשר טרם הדיון בוועדה את סיווג המחקר **כמחקר "מיוחד"** או **מחקר "שאינו מיוחד"**, על בסיס **טופס 5** [המלצה לסיווג הניסוי] ו/או מכתב ההסבר שהגיש ה**יזם**, בהקבלה לעץ הסיווג ב**נוהל משרד הבריאות לניסויים רפואיים בבני אדם פרק 3 – מאי 2020** (ראה **פרק י' – הגשת בקשה חדשה לעריכת ניסוי רפואי סעיף 19.6)** כמו כן יאשר בטווח של עד 48 שעות מהגשתם את העברת המחקרים בסיווג **"מחקר שאינו מיוחד" בנוהל הגשה מקבילה** (ראה **סעיף 11.7**) לוועדה המרכזית / עליונה במשרד הבריאות ו/או הגשות של **מחקר רב מרכזי** המיועדות להעברה לדיון ב**וועדה הארצית לניסויים רב מרכזיים** במשרד הבריאות או בוועדה לניסויים רב מרכזיים בשירותי בריאות כללית. אם זאת, גם המחקרים בסיווג **מחקר "שאינו מיוחד"** שהועברו למשרד הבריאות יידונו בישיבת **ועדת הלסינקי המוסדית במ.ר. "רבין"** (ראה **פרק ז' – ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" – סדרי דיון והחלטה**).

11.5.2. יו"ר הוועדה יקבע למחקר שהוגש לפחות סוקר (רפרנט) אחד מבין חברי הוועדה.

11.5.3. בשום מקרה לא יקבע סוקר (רפרנט) לבחינת פרטי בקשה למחקר, שבו הסוקר נוטל חלק.

11.5.4. יו"ר הוועדה רשאי לקבוע כי המחקר יעבור הערכה ויקבל חוות דעת (בנוסף לסוקר שמונה למחקר או בלי שמונה סוקר למחקר) ע"י מומחה / יועץ בתחום (מתוך המוסד הרפואי או מחוצה לו) בהתאם לדרישות שפורטו **בפרק ה' – ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" : מינוי, מבנה וסדרי עבודת הוועדה, סעיף 9.9.**

11.5.5. הסוקר ו/או היועץ החיצוני יבחן את פרטי המחקר לעומקם, יסכם את מימצאיו המפורטים ומסקנותיו בכתב ויציגם ליו"ר הוועדה ו/או לכלל חברי הוועדה בישיבתה המתוכננת.

11.5.6. בסמכות יו"ר הועדה במ.ר. "רבין" להחליט האם חבר ועדה שנקבע כסוקר (רפרנט) למחקר ספציפי יקבל בנוסף לכל חבילת ההגשה שהוגשה למחקר הנדון ועד לאישור המחקר ע"י הוועדה גם את כל הדיווחים הנוספים (דיווחי בטיחות, ו/או דיווחים רגולטוריים שעל היזם לדווח גם בשלב אישור המחקר). החומר יועבר לסוקר זמן סביר

מראש לפני הדיון בוועדה. יו"ר הוועדה רשאי לבקש את חוו"ד הסוקר על אירועים ו/או ממצאי בקרה שדווחו מהמחקר לאחר שהחל או שהיו"ר יבדוק מסמכים אלו בעצמו.

11.5.7. על אף האמור ב**סעיף 11.5.4**, **חוקר ראשי** (או יזם) המבקש להשתתף בדיון הוועדה ולהציג את עמדתו (ולא הוזמן לישיבה) יודיע על כך לרכז הועדה בכתב עד 5 ימים לפני הדיון המתוכנן ועל יו"ר הוועדה להתייחס לבקשתו.

11.6 הכנת החומר לדיון הוועדה:

11.6.1. רכז הוועדה יפיץ לפני כל דיון **מסמך סדר יום** (**"מצע לדיון"** המופק בתוכנת "מטרות") של ישיבת הוועדה המתוכננת ו**חומר נילווה** הקשור לנושאים שעל סדר היום לחברי הוועדה המתוכננים להשתתף בתאריך הדיון.

11.6.2. סדר היום יכלול פירוט מלא של מכלול הנושאים לדיון על פי הסדר הבא:

<u>פניות חדשות / השלמת חומר</u>:
- בקשות חדשות לאישור **ניסוי / מחקר רפואי**,
- בקשות שנדונו בדיונים קודמים בוועדה וטרם אושרו ונקבע לגביהן הגשה "לדיון חוזר" או שנקבע לגביהן "אישור מותנה" (והשלמת החומר/ התיקונים הנדרשים הושלמו) והם טרם אושרו ע"י יו"ר הוועדה

<u>פניות לדיון במחקרי **"תת הוועדה"**</u> (כאשר אלו נדונים במסגרת הוועדה במלואה – ראה **סעיף 9.2.9)**
- בקשות חדשות לאישור **"מחקר שאינו ניסוי רפואי"**
- בקשות שנדונו בדיונים קודמים בוועדה וטרם אושרו ונקבע לגביהן הגשה "לדיון חוזר"
- בקשות שנדונו בדיונים קודמים בוועדה ונקבע לגביהן "אישור מותנה" (והשלמת החומר / התיקונים הנדרשים הושלמו) – נדרש לאישור על ידי יו"ר

<u>בקרת ניסויים קליניים</u>
- דיווחים אודות ממצאי ביקורת פנימית חריגים במיוחד שבוצעו במחקרים פעילים
- דיווחים אודות ממצאי ביקורת חיצונית חריגים במיוחד שבוצעו במחקרים פעילים

<u>נושאים אחרים שבדעת יו"ר הוועדה לעלות לדיון</u>

11.6.3. **מסמך סדר יום** יכלול לגבי כל בקשה שהוגשה את הנתונים הבאים:
- קוד המחקר שניתן לו במערכת הממוחשבת
- שם מלא של **פרוטוקול המחקר**
- שם החוקר הראשי
- סיווג המחקר כ**"מחקר מיוחד"**, **"מחקר שאינו מיוחד"**
- סיווג המחקר (על פי אופי מוצר המחקר)
- שם **מוצר המחקר**

- ציון בקשות / הערות מיוחדות של מגיש הבקשה לחריגה מנוהל משהב"ר ושינויים בטפסי שבוצעו בטפסי הבקשה
- שם חבר הוועדה שמונה כסוקר לבחינת הבקשה

11.6.4. **מסמך סדר יום** יהווה בסיס להכנת **פרוטוקול ישיבת הוועדה** במהלך הישיבה.

11.6.5. החומר הנלווה שיימסר לכל חברי הוועדה יכלול את תקציר **פרוטוקול המחקר**, **טופס 1** [בקשה לאישור מחקר רפואי בבני אדם] וטופס כתב ההסכמה של הבקשות החדשות שהוגשו לוועדה, וכן כל חומר נוסף על פי קביעת יו"ר הוועדה.

בדיון תינתן אפשרות לחברי הועדה המסתייגים להעלות את טיעוניהם.

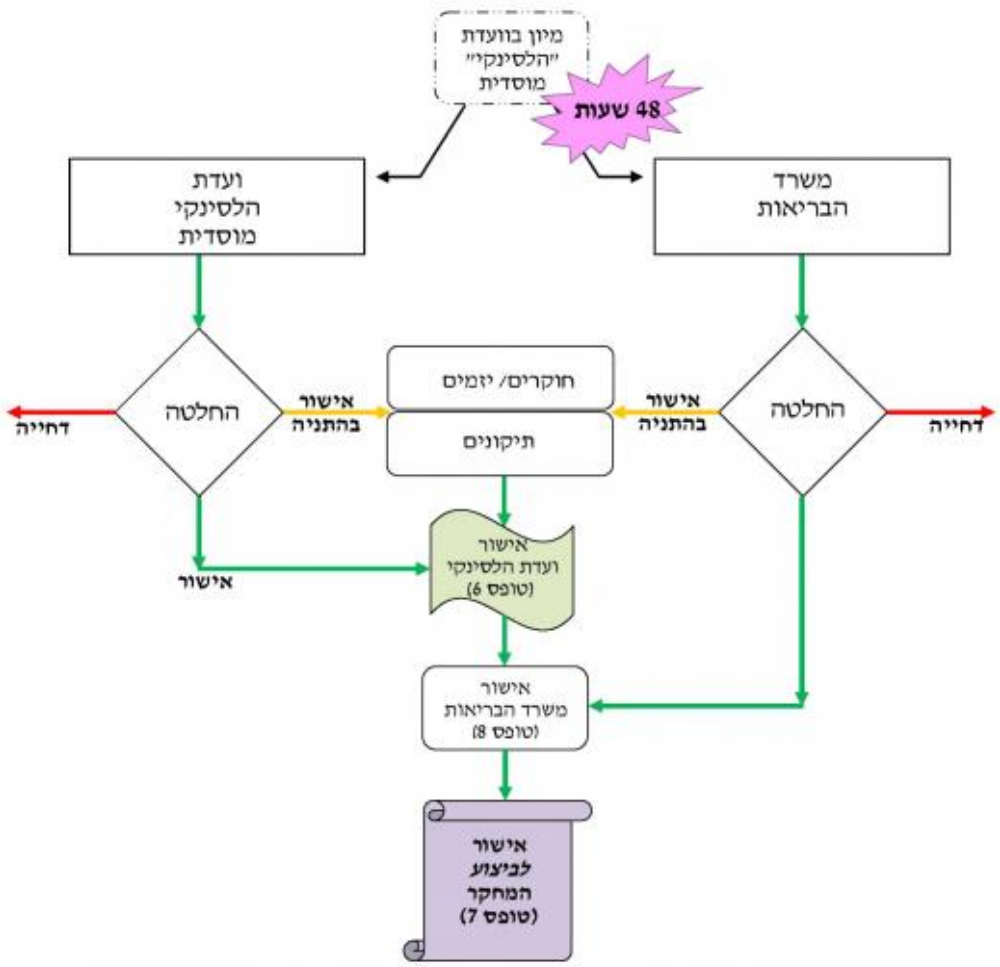
חבר ועדה המצוי ב**ניגוד עניינים** לנושא הנדון רשאי לענות לשאלות חברי הועדה אודות הנושא הנדון אולם יעזוב את החדר ולא ישתתף בדיון אודות הנושא הנדון ובהצבעה אודותיו.

11.7 הליך הגשה מקבילה:

11.7.1. לאחר שיו"ר הוועדה במ.ר. "רבין" אישר את סיווגם של בקשות חדשות לניסויי קליני בתכשיר או אמ"ר כ**"מחקר שאינו מיוחד"** הנדרש לאישור נוסף של משרד הבריאות, יעביר רכז הוועדה את חומר ההגשה המלא בתוך 48 שעות מקבלתו באופן מקוון ל**וועדה המרכזית / העליונה** במשרד הבריאות כדי לאפשר את קיום הדיון בבקשה במקביל ב**וועדת הלסינקי המוסדית במ.ר. "רבין"** וב**וועדת הלסינקי העליונה** במשרד הבריאות (ראה תרשים טיפול בהליך הגשה מקבילה).

11.7.2. העברת החומר כעותק אלקטרוני של הבקשה ל**וועדת הלסינקי העליונה** / מרכזית במשרד הבריאות תתבצע באמצעות המימשק המאובטח שבין מערכת "מטרות" במוסד הרפואי למערכת המצויה בשימוש משרד הבריאות.

11.7.3. בהיזון החוזר שבין ממשקי מערכת "מטרות" יתקבל ב**וועדת הלסינקי המוסדית במ.ר. "רבין"** אישור קליטת החומר במשרד הבריאות הכולל את מספר הבקשה במשרד הבריאות.



11.7.4. בנוסף להעברת העותק האלקטרוני ל**וועדת הלסינקי המרכזית / העליונה** במשרד הבריאות במימשק המאובטח שבמערכת "מטרות", יפנה רכז הוועדה ל**יזם** ויבקש ממנו להעביר עותק מלא של חבילת קבצי ההגשה באמצעות משלוח החסן נייד (דיסק און קיי) וכן בנוסף עותק קשיח של חבילת ההגשה (או 2 עותקים קשיחים במחקר **בתרפיות מתקדמות**) לוועדה במשרד הבריאות.

לאחר תיאום עם רכזות הוועדות במשרד הבריאות ניתן גם להעביר חומר למיילים הבאים:

במקרה שמדובר במחקר **בתכשיר** ישלח החומר לכתובת:
clinicaltrials.pharm@MOH.HEALTH.GOV.IL

במקרה שמדובר במחקר **באמ"ר** או **בתרפיות מתקדמות** ישלח החומר לכתובת:
clinical.trials.devices@MOH.HEALTH.GOV.IL

במקרה שמדובר במחקר **גנטי או מחקר בתחום הפיריון** ישלח החומר לכתובת:
מדור ועדת הלסינקי
לשכת המדען הראשי

משרד הבריאות – ירושלים

11.7.5. הגשת החומר כקבצים אלקטרוניים בהחסן נייד או כאמור ב**סעיף 11.7.4** מחייבת להקפיד על אירגון הקבצים המועברים בספריה ו/או בקבצים נפרדים שלכל אחד מהם שם המזהה אותו היטב (למשל: פרוטוקול מחקר גירסה 001, חוברת לחוקר גירסה 001, כתב הסכמה גירסה 001, טופס 1, טופס 4, וכו'). גודל כל אחד מהקבצים המועברים לא יעלה על 7 מגה בייט.

11.7.6. בכל המקרים בהם הועבר חומר למשרד הבריאות במימשק מערכת "מטרות" חובה על רכז הוועדה לוודא ששבידיו אסמכתא להעברת החומר ושהחומר שנשלח הגיע ליעדו.

11.7.7. **וועדת הלסינקי המוסדית במ.ר. "רבין"** תשלח את החלטתה (סיכום הדיון בבקשה שהוגשה **טופס 6** [אישור ועדת הלסינקי המוסדית לביצוע הניסוי]) למשרד הבריאות מייד לאחר הדיון בוועדה.

11.7.8. אם נדרשים תיקונים על ידי **וועדת הלסינקי המוסדית במ.ר. "רבין"** , התיקונים יבוצעו רק לאחר קבלת הערות **וועדת הלסינקי המרכזית / העליונה** במשרד הבריאות כך שתשובת היזם תתקבל בפעם אחת בלבד.

11.7.9. היזם יעביר לוועדה (באמצעות החוקר) את המסמכים המתוקנים (ובהם סימון ברור של השינויים והתיקונים) העונים לדרישות הוועדה יחד עם **ט' 12** [בקשה לשינויים בניסוי הרפואי] המצביע על הגשת החומר ל**וועדת הלסינקי המוסדית** בביה"ח. התשובה מהיזם תוגש במכתב רשמי. המסמכים המתוקנים יצורפו למכתב המפרט את השינויים במסמכי הניסוי.

11.7.10. ניתן להגיש תיקונים / השלמות / הבהרות למסמכי המחקר בתשובה לפניית הוועדה יותר מפעם אחת על פי הנידרש לשם אישור הניסוי.

11.7.11. לאחר שהתקבלו התיקונים / השלמות / הבהרות מהיזם, ובמחלקה לניסויים קליניים במשרד הבריאות התקבל אישור וועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" לניסוי (**טופס 6** [אישור ועדת הלסינקי המוסדית לביצוע הניסוי]) שבו צויינו גירסאות מסמכי הניסוי שהוגשו, באם אושר המחקר במשרד הבריאות, תשלח המחלקה לניסויים קליניים במשרד הבריאות את אישור **וועדת הלסינקי המרכזית / העליונה** (**טופס 8** [אישור משרד הבריאות לביצוע הניסוי הרפואי]) במקרה של ניסוי רפואי בתכשיר או אמ"ר או מכתב אישור למחקר במקרה של ניסוי רפואי בתרפיות מתקדמות למוסד הרפואי .

בקשת לאישור הוצאת נתונים השייכים לשירותי בריאות כללית

במרכז רפואי "רבין" קיימת **רכזת פרויקטים של קבצי מידע גדולים (Data Mining)**. הפניה אל הרכזת וביצוע הוצאת הנתונים, יעשו בהתאם ל**נוהל הוצאת נתונים לצרכי מחקר** של מ. ר. "רבין" והטפסים הייעודיים בנוהל זה

מחקרים בהם מועברים דגימות/סליידים/סרטונים מקודדים ללא טופס הסכמה נדרשים לאישור נוסף של הוועדה להוצאת נתונים של הכללית.

נספחים לפרק ו':

נספח א' - דוגמה לשאלון לחבר ועדה בבחינת ניסוי רפואי (נספח 3 לנוהל משהב"ר)

פרק ז':
ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" – סדרי הדיון וההחלטה

12. מטרה:

מטרת הנוהל בפרק זה לקבוע את סדרי הדיון בוועדה, הליך קבלת ההחלטות, וסדר הפעולות המתחייב מההחלטות הוועדה.

13. שיטה:

13.1 הדיון בוועדת הלסינקי במ.ר. "רבין":

13.1.1. הוועדה תתכנס במועד שנקבע מראש באולם הישיבות שנקבע לקיום הדיון ואליו זומנו חברי הוועדה והמבקשים להופיע בפניה (ראה **פרק ה' – ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין": מינוי, מבנה וסדרי עבודה סעיפים 9.5.10-9.5.12**).

13.1.2. יו"ר הועדה יוודא את קיומו של המניין החוקי (קוורום) הנדרש לשם קיום הישיבה (ראה **פרק ה' – ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין": מינוי, מבנה וסדרי עבודה סעיף 9.6**) ויכריז על תחילת הדיון.

13.1.3. מאחר ולא תמיד כל חברי הוועדה נוכחים לאורך כל הדיון וקיימת לעיתים תחלופה בין המשתתפים בשלבים השונים של הדיון יש לוודא את קיומו של מנין חוקי (ראה **פרק ה' – ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין": מינוי, מבנה וסדרי עבודה סעיף 9.6**) בכל שלב של שינוי בנוכחות המשתתפים בישיבה.

13.1.4. הדיון בוועדה ינוהל על ידי יו"ר הוועדה ובהעדרו ע"י ממלא מקומו ויתבצע על פי **מסמך סדר יום** (**"מצע לדיון"** המופק בתוכנת "מטרות") שהוכן מראש והופץ ע"י רכז הוועדה.

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

13.1.6. במחקרים הנדונים, בנוסף לסוקר, החוקר הראשי ו/או ה**יזם** (אם הוזמן והופיע) יציג את נושא המחקר ויענה לשאלות חברי הוועדה.

13.1.7. הסוקר/ סוקרים של כל אחת מהבקשות החדשות שהוגשו ו/או היועץ החיצוני שנתבקש לחוות דיעה, יציג את המחקר שסקר ואת חוות דעתו אודות המחקר המוצע.

13.1.8. כבסיס לדיון הערכת הסיכונים והתועלת הצפוייה למשתתף ישמשו בבחינת המידע הנתונים שפורטו על ידי מגיש הבקשה במסמכי הבקשה השונים שהוגשו לוועדה ובכלל זה:

א. המידע **בחוברת לחוקר**, אודות מוצר המחקר והערכת בטיחותו למשתתף בניסוי

ב. המידע **בפרוטוקול המחקר** אודות מבנה המחקר, הפרוצדורות המבוצעות ותוכנית המעקב

ג. הערכת תרומתו הצפויה של המחקר המוצע והטיפול **במוצר המחקר** ליכולת לספק טיפול במחלתו של המשתתף במחקר כמו גם לתרום לידע הקיים ברפואה.

13.1.9. ועדת הלסינקי המוסדית במ.ר."רבין" תיבחן בדיון את המידע הנדרש לאישור **הניסוי הרפואי** על פי העקרונות המפורטים ב**פרק 1 בנוהל משרד הבריאות לניסויים רפואיים בבני אדם - מאי 2020.**

13.1.10. הוועדה תאשר עריכת ניסוי רפואי בבני אדם, אם חברי הועדה שוכנעו, כי מתקיימים התנאים שלהלן ותנאים נוספים לפי שיקול דעתם. הדיון בוועדה יתבסס ויתמקד בנושאים הבאים:

א. המחקר ייתבצע בהתאם לעקרונות האתיים כפי שנקבעו בהצהרת הלסינקי.

ב. על הוועדה במ.ר. "רבין" לבצע הערכת סיכונים צפויים ולבחון את הסיכון ואי הנוחות, הכרוכים בניסוי למשתתף בו; מול היתרונות למשתתף בניסוי ולחברה (society). המחקר יכול להתבצע רק כאשר היתרונות מצדיקים את הסיכון ואת אי נוחות הכרוכים בו .

ג. הסיכונים הצפויים למשתתף בניסוי יהיו קטנים ככל שניתן ,הודות לשימוש בשיטות מחקר נכונות ובהליכים שכבר בוצעו בבני אדם או בבעלי חיים.

ד. הזכויות ,הבטיחות והרווחה של המשתתף במחקר הם השיקולים החשובים ביותר ויעלו על כל שיקול מדעי או חברתי.

ה. המידע הרפואי והמדעי הקיים עד כה (קליני ולא קליני) על מוצר המחקר או ההליך המחקרי, מספק ותומך בביצוע הניסוי.

ו. הניסוי מבוסס מדעית ומתואר בבירור בפרוטוקול המפרט את כל ההליכים שיבוצעו במחקר.

ז. טיפול רפואי והחלטות רפואיות על משתתפים בניסוי יהיו באחריות חוקר בניסוי שהוא רופא מורשה או רופא שיניים מורשה על פי הענין (**פקודת הרופאים, התשל"ז - 1976**) שהינו עובד בי"ח.

ח. כל אדם המעורב בניסוי, יהיה בעל הכשרה מתאימה לביצוע תפקידו, בעל מיומנות וניסיון, לביצוע משימותיו במחקר.

ט. המחקר יתנהל בהיענות לפרוטוקול הניסוי ולאחר שקיבל את אישור מנהל המוסד הרפואי במ.ר. "רבין".

י. כי מובטח שהסכמה מדעת הוגנת, צריכה להתקבל מכל משתתף טרם הכללתו בניסוי.

יא. הוועדה תשמור על זכויותיהם, בטיחותם ורווחתם של **כל** המשתתפים במחקר ואלה יישמרו לכל אורך הניסוי.

יב. במידה שהמשתתפים בניסוי הרפואי (כולם או חלקם), עלולים להיות חשופים ללחץ או השפעה בלתי הוגנים להשתתף בניסוי הרפואי, הועדה וידאה כי ננקטו אמצעים מתאימים כדי למנוע לחץ או למזער השפעה כאמור.

יג. האישור לשתף **"אוכלוסיות מיוחדות"** בניסויים יינתן כאשר הניסוי נחוץ לקידום הבריאות של אותה אוכלוסייה ואינו יכול להיערך באוכלוסייה אחרת במקומה.

יד. המידע והנתונים מהניסוי יתועדו ,יטופלו ויאורכבו באופן המאפשר דיווח, עיבוד ואימות מדוייק לכל אורך שלבי המחקר ולאחריו. המידע יכול להישמר בעותק נייר או כמידע אלקטרוני העומד בדרישות האיכות והחקיקה המקומית.

טו. יש לשמור על חסיון המידע הנאסף על המשתתפים במחקר.

טז. ייצור, אחזקה ואחסון של מוצר המחקר יתבצע בהתאם להנחיות הנהלים בתחום ה-GMP ודרישות נוהל EX012/01 . השימוש בו יעשה בהיענות לפרוטוקול (ראה התייחסות לנושא יצור ב- GMP **בסעיף 3** מסמך **שאלות ותשובות 14/Q&A 02**).

יז. יש ליישם מערכת לאבטחת איכות בכל היבט של הניסוי.

13.1.11. ועדת הלסינקי המוסדית במ.ר. "רבין" תיבחן בדיון את המידע שהוגש לוועדה לשם אישור **הניסוי הרפואי** על פי ההנחיות המפורטות ב**פרק 1 ופרק 3 בנוהל משרד הבריאות לניסויים רפואיים בבני אדם מאי 2020 (ראה גם פרק י' – הגשת בקשה חדשה למחקר)** בחינת החומר שהוגש תתמקד במידע הבא:

א. אישור סיווג המחקר – 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 ש**בפרק 6 בנוהל ה- GCP**

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. הוועדה תוודא כי תכנית הניסוי כוללת מנגנון מסודר לניטור הניסוי (מחקר יזום ע"י גורם מסחרי)

על בסיס רמת הסיכון לה נחשפים החולים המשתתפים בניסוי רשאית הועדה לדרוש שינויים בתדירות הניטור או במועדי הדיווח התקופתי אודות המתרחש בניסוי.

ועדת הלסינקי במ.ר. "רבין", מאשרת לעתים **שינוי פרוטוקול** שיוגש **כתוספת מקומית.**

ו. **הסכמה מדעת –** הוועדה תבחן כי טופס כתב ההסכמה מדעת הנמסר למשתתפים במחקר (<u>גם כאשר מתורגם מטופס מקור מחו"ל</u>) הינו בתבנית הטופס הסטאטוטורי 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 אפוטרופוס) וכולל את תמצית כל המידע הנדרש, ועונה לדרישות הפורמט כמפורט **בפרק 2 נוהל משרד הבריאות לניסויים רפואיים בבני אדם - מאי 2020.**

ז. הוועדה תבחן האם המידע הכלול **בטופס ההסכמה** מכסה את כל הפרוצדורות המתוארות ב**פרוטוקול המחקר** והאם אין סתירות בין תוכנו לתוכן **פרוטוקול המחקר**.

ח. הוועדה תוודא כי נוסח הטופס אינו כולל סעיפים הפוגעים בזכויות המשתתף בניסוי (כגון: הגבלת כיסוי ביטוחי)

ט. הוועדה תבחן האם המידע הכלול **בטופס ההסכמה** מתייחס לחלופות הטיפוליות הזמינות למשתתפים במהלך הניסוי ולאחר סיום הניסוי.

י. בכל מקרה של תשלום למשתתפים / החזר הוצאות, הוועדה תוודא שהנושא מופיע בטופס ההסכמה מדעת ושהסכום המופיע בטופס ומנגנון התשלום זהים לאלו שאישרה הוועדה (ראה **סעיף 13.1.15**). **(ראה פרק כ"ב- ביצוע המחקר בפועל במ.ר. "רבין").**

יא. בכל מקרה של מחקר פרמקו-גנטי או מחקר המבקש לעשות שימוש בנתונים עתידיים הוועדה תוודא כי הפסקאות הרלוונטיות מולאו כנדרש או לחילופין נמחקו במחקר בהם הם אינן רלוונטיות.

יב. הוועדה לא תאשר טופס הסכמה מדעת שכולל יותר מ-15 עמודים אלא באישור מיוחד של יו"ר הוועדה או ממלא מקומו.

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

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

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

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

יז. בנוסף לבחינת רכז הוועדה את החומר שהוגש (ראה **פרק ו' – ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר."רבין" – סמכויות הוועדה, הליכי הגשת בקשה חדשה וקליטת הבקשה לדיון, סעיף 11.4.7**) ואת טפסי ההגשה תוודא הוועדה (באמצעות הסוקר שמונה לבחינת הבקשה) כי:

בטופס 1 – טופס הבקשה לניסוי רפואי צוינו:

(1) תיאור בקשות מנומקות לחריגה מהנוהל

(2) תיאור שינויים שבוצעו בטפסי ההגשה המפורטים

טופס 4 – התחייבות יזם המחקר

(1) תקינות הטופס מבחינת הלימה את הסעיפים שנמחקו בכתב ההסכמה

13.1.12. ועדת הלסינקי המוסדית במ.ר. "רבין" רשאית לאשר פטור מהצורך בכתב הסכמה / הליך הסכמה או לאפשר שימוש בגירסאות מקוצרות לכתב ההסכמה במקרים המפורטים **בפרק יא – כתב ההסכמה והליך ההסכמה סעיפים 21.14 - 21.12**.

13.1.13. ועדת הלסינקי המוסדית במ.ר. "רבין" תיבחן בדיון ותאשר או תידחה את כל אחת מהבקשות המיוחדות לחריגה מנוהל משרד הבריאות והמופיעים ב**טופס 1** שהגיש היזם.

13.1.14. במקרה של בקשה לאפשר את אחסון מוצר המחקר, במחלקה בה מתבצע הניסוי הרפואי תאשר הוועדה את הבקשה רק על בסיס ביקור פיזי של הרוקח האחראי של בית המרקחת של ביה"ח במחלקה בה מתבצע המחקר ועל בסיס אישורו בכתב כי במחלקה בה מבוקש לאחסן את מוצר המחקר מתקיימים התנאים המאפשרים את אחסון מוצר המחקר על פי הדרישות. (ראה טופס בקשה ואישור רוקח אחראי **כנספח א'**).

(ראה גם בפרק י"ט שענינו:" טיפול בתרופות מחקר ובאמ"ר מחקרי במ.ר. "רבין").

13.1.15. ועדת הלסינקי המוסדית במ.ר "רבין" תיבחן בדיון ותאשר או תידחה את גובה התשלום ומנגנון התשלום שביקש היזם לתת למשתתפים במחקר פאזה ראשונה כפי שתוארו כאמור בכתב ההסכמה מדעת.

13.1.16. הוועדה תוודא כי המשתתף לא נידרש 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 המחקר (ראה **פרק ח' – "המשך המעקב" של הוועדה במ.ר. "רבין" אחר שינויים במהלך אישור המחקר, שינוים ודיווחים שונים במהלך הניסוי הרפואי, הגשת בקשה להארכה, סעיף 15.2.5 יג'**).

13.1.17. הוועדה תוודא שהחוקרים המשתתפים **בניסוי רפואי** בבני אדם הינם בעלי הכשרה מתאימה לביצוע הניסוי הקליני, בעלי מיומנות וניסיון בתחומם, על הוועדה לבקש לקבל את קורות החיים ו/או העתק תעודת ה- GCP של צוות החוקרים במחקר.

13.1.18. הוועדה תוודא כי **היזם, החוקר הראשי, והמוסד הרפואי** מ.ר. "רבין" מסוגלים ומתחייבים להקצות את המשאבים הנדרשים לביצוע נאות של הניסוי הרפואי, לרבות כוח אדם מיומן וציוד נדרש.

13.1.19. הוועדה תוודא כי אין באופי ההתקשרות המסחרית עם החוקר הראשי ועם המוסד הרפואי מ.ר. "רבין" כדי לפגוע בביצוע הולם של הניסוי הרפואי.

13.1.20. החלטות יו"ר הוועדה (**סעיף 13.6**) יהיו חלק מסיכום הדו"ח החודשי של הישיבה באמצעות **מסמך סדר היום**.

13.1.21. הוועדה תדון ב**"שינויים מיוחדים"** שבסמכות הוועדה לאשרם – כאשר נקבע שהנושא יחזור לדיון חוזר בוועדה.

13.1.22. בדיון תינתן אפשרות לחברי הוועדה המסתייגים להעלות את טיעוניהם.

13.1.23. חבר ועדה המצוי בניגוד עניינים לנושא הנדון רשאי לענות לשאלות חברי הוועדה אודות הנושא הנדון אולם יעזוב את החדר ולא ישתתף בדיון אודות הנושא הנדון ובהצבעה אודותיו. עובדת אי השתתפותו בדיון ובהצבעה ירשמו בפרוטוקול הישיבה.

13.1.24. בוועדות הלסינקי מוסדיות כגון: ועדת הלסינקי במ.ר. "רבין", בהם הוחלט שגם נושאי מחקר שאינו מחקר רפואי שבסמכות **"תת ועדת הלסינקי"** יידונו בהרכב הוועדה המוסדית (**סעיף 9.2.9**) הוועדה תבחן את הבקשה במחקרים מסוג זה על בסיס ההנחיות ב**סעיף 13.2**.

13.2 הדיון ב"תת וועדה":

13.2.1. תת ועדת הלסינקי המוסדית במ.ר. "רבין" רשאית לבחון בדיון את המידע הנדרש לאישור מחקר שאינו ניסוי רפואי על פי העקרונות המפורטים ב**פרק 1 בנוהל משרד הבריאות לניסויים רפואיים בבני אדם - מאי 2020.**

13.2.2. תת הוועדה במ.ר. "רבין" לא תאשר עריכת ניסוי שאינו ניסוי רפואי בבני אדם, אלא אם שוכנעה להנחת דעתה, כי מתקיימים התנאים שלהלן (סע' 5 ב**חוזר המנהל הכללי משרד הבריאות 15/06 - "תת ועדת הלסינקי לאישור מחקר שאינו ניסוי רפואי בבני אדם")**:

א. מטרת המחקר היא לימוד ,שיפורו קידום הידע המדעי ותהליכים בתחום המקצועי בו הוא נערך;

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

ג. המחקר מתוכנן בצורה מדעית, המאפשרת מענה לשאלה הנבדקת ומתואר בצורה ברורה, מפורטת ומדויקת בתוכנית המחקר.

ד. היתרונות הצפויים למשתתף או לחברה מצדיקים את אי הנוחות העלולה להיגרם למשתתף;

ה. האינטראקציה עם המשתתף נעשית תוך מטרד מזערי ככל שניתן למשתתף, ואיסוף המידע אודותיו נעשה באופן הפוגע במידה הקטנה ביותר האפשרית בפרטיותו.

ו. החוקר הראשי הינו בעל תואר שני לפחות (אם אינו MD או DMD), ובעל הידע המקצועי והניסיון, המכשירים אותו לבצע מחקר כמפורט בבקשה.

ז. המשתתפים במחקר יבחרו ללא אפליה ובהתאמה לכללי ההכללה ואי-ההכללה שנקבעו בתוכנית המחקר.

ח. טופס ההסכמה מדעת כולל את כל הפרטים הנדרשים

ט. ניתן פירוט של דרכי השמירה על פרטיות במחקר.

י. אין בהליך המחקר ובביצועו משום פגיעה במשתתף או בזכויותיו לפי כל דין.

יא. היה ומשתתפים במחקר עלולים להיות חשופים ללחץ או השפעה בלתי הוגנים להשתתף במחקר – ננקטו אמצעים מתאימים כדי למנוע לחץ או למזער השפעה כאמור.

13.2.3. אישרה "**תת הועדה**" במ.ר. "רבין" בקשה למחקר, בו מבוקש לאסוף מידע מתוך רשומות רפואיות, סיעודיות וסוציאליות בלבד, ללא מעורבות של מטופלים, ותוך הקפדה על התממה (אנונימיזציה) מלאה של המידע, רשאית תת הוועדה לפטור את החוקר מהחובה לקבלת הסכמה מדעת מהמטופלים ובלבד שהחוקר הראשי הוא מבית חולים אוניברסיטאי המסונף לפקולטה לרפואה שהוכרה לפי חוק המועצה להשכלה גבוהה, התשי"ח – 1958.

13.2.4. בנוסף על האמור **בסעיף 13.2.2** פעילות והחלטות **"תת הועדה"** כפופים **לסעיפים 13.1.10 –13.1.11** בנוהל זה, מעצם היותה חלק מ**ועדת הלסינקי המוסדית במ.ר. "רבין"**.

13.3 קבלת החלטות - הצבעה:

13.3.1. החלטות הוועדה יתקבלו בכפוף לסמכויותיה שפורטו בנוהל זה (**ראה פרק ו' - ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" – סמכויות הוועדה, הליכי הגשת בקשה חדשה וקליטת הבקשה לדיון סעיף 11.1**).

13.3.2. בסיום הדיון בכל אחד מהמחקרים החדשים שהוגשו ו/או הנושאים שעל סדר יומה יבקש יו"ר הוועדה מהנוכחים להצביע על הצעת ההחלטה.

13.3.3. החלטות הוועדה מתקבלות ברוב של קולות החברים הקבועים או ממלאי המקום הקבועים (ליו"ר הועדה, נציג ההנהלה וחברי ועדה אחרים) בוועדה והנוכחים בדיון. בהעדר רוב לא יאושר המחקר הקליני ו/או כל פנייה אחרת שהופנתה לאישור הוועדה.

13.3.4. רכז הוועדה יתעד את תוצאות ההצבעה (מס' המצביעים בעד, מס' המצביעים נגד, ואת מס' הנמנעים בהצבעה). כמו כן יתועדו ההסתייגויות שהועלו ע"י מי מחברי הוועדה.

13.3.5. יועצים חיצוניים (כאמור ב**פרק ה' – ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין": מינוי, מבנה וסדרי עבודת הוועדה סעיף 9.9**) שהשתתפו בדיון אינם רשאים להשתתף בהצבעה לקבלת החלטה.

13.3.6. חבר ועדה המצוי בניגוד עניינים לנושא הנדון לא ישתתף בהצבעה לקבלת ההחלטה בנושא הנדון.

13.3.7. החלטות הוועדה יהיו מנומקות ויועברו לידיעת החוקר הראשי / היזם בכתב.

13.3.8. אישור הוועדה לקיום המחקר מוגבל לתקופה של שנה (מיום חתימת מנהל המוסד הרפואי במ.ר. "רבין" על **טופס 7** [אישור המנהל לביצוע הניסוי הרפואי]) במקרה של **ניסוי רפואי** או **טופס 17** [אישור המנהל לביצוע למחקר רפואי] אולם הוא ניתן להארכה על בסיס פניית החוקר הראשי בניסוי, בטווח שבין שלושה חודשים לפני פקיעת תוקף האישור שניתן ועד חודש לפני פקיעת התוקף (ראה **פרק ח' - ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" – "המשך מעקב" הוועדה אחר שינויים ודיווחים שונים בעת אישור ובמהלך הניסוי הרפואי, הגשת בקשה להארכה ו/או הודעות על סיום / הפסקת הניסוי, סעיף 15.2.5 י'.**

13.3.9. הוועדה רשאית לבטל את האישור שניתן למחקר או לדון בבקשת הארכת המחקר כמחקר חדש בדיון המליאה המלא של הוועדה במקרים בהם בקשת הארכה לא הוגשה במועד. (**ראה פרק ח' - ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" – "המשך מעקב" הוועדה אחר שינויים ודיווחים שונים בעת אישור ובמהלך הניסוי הרפואי, הגשת בקשה להארכה ו/או הודעות על סיום / הפסקת הניסוי, סעיף 15.2.5 משנה י'**).

13.3.10. הוועדה רשאית לבטל את האישור שניתן למחקר במקרים בהם המחקר לא עמד בתנאי עריכת הניסוי (על בסיס מידע שהגיע לוועדה ו/או על בסיס נתוני מבדק שבוצע במחקר).

13.4 פרוטוקול הדיון בוועדה:

13.4.1. רכז הוועדה אחראי לסיכום מהלך הישיבה בפרוטוקול דיון מפורט לצד כל אחד מהנושאים שמופיעים במסמך סדר היום שהוכן לישיבה ("**מטרות" - מצע לדיון**) (ראה **פרק ה' – ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין": מינוי, מבנה וסדרי עבודת הוועדה, סעיף 9.4.5**).

13.4.2. סדר היום שהוכן לקראת הישיבה, הכולל את מכלול הנושאים שעל סדר יומה של הוועדה מתגבש במהלך הישיבה ולאחריה למסמך **פרוטוקול הדיון** המלא המהווה סיכום לכלל ההתרחשויות בדיון בוועדה ולהחלטותיה.

13.4.3. במהלך הישיבה תוכן טיוטה ראשונית של **פרוטוקול הדיון** והיא תושלם לאחר הישיבה למסמך הסופי והמלא (עיבוד תמלילי ישיבה, נתוני/ החלטות יו"ר / נתוני המערכת הממוחשבת שהוזנו במהלך הישיבה וכו').

13.4.4. פרוטוקול הדיון יפרט לצד כל אחד מהנושאים שעל סדר היום את האינפורמציה הבאה:

א. **רשימת נוכחים –** רשימה שמית מלאה של כל הנוכחים בדיון בציון שמם ותפקידם: חברי הוועדה, יועצים, חוקרים ראשיים, אורחים שהוזמנו, וכו'.

ב. **נעדרים –** ציון שמות חברי הועדה הקבועים שהוזמנו לדיון ונעדרו ממנו (במידת הצורך תצוין סיבת ההעדרות).

ג. **תיאור הדיון –** לצד כל אחד מהמחקרים / נושאים שבמסמך סדר היום (ראה **פרק ה' – ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין": מינוי, מבנה וסדרי עבודת הוועדה, סעיף 9.4.5**) יתוארו המחקרים והנושאים שהועלו ע"י מי שמונה כסוקר לבקשה, פרטי תקציר המחקר, ומסמכי הבקשה שהוגשו, השיקולים שהנחו את הוועדה בהחלטתה, המלצות יועצים חיצוניים, נימוקי הוועדה לבקשתה להכנסת שינויים בפרוטוקול המחקר, כתב הסכמה מדעת וכו'.

ד. **הסתייגויות –** בכל מקרה בו הביעו חברי ועדה הסתייגות מדעת חברים אחרים בוועדה היא תצוין בפירוט.

ה. **החלטה –** ניסוח מלא של החלטת הוועדה מסמך **"החלטת הוועדה"** המופק בתוכנת "מטרות" והנשלח לחוקר הראשי ולנציג היזם.

ו. **ניסוי רפואי שאינו מיוחד –** ציון מפורש והתייחסות הוועדה לגבי הניסויים שסווגו **כניסוי רפואי שאינו מיוחד** שאין הוועדה רשאית לקבל החלטה בעניינם והם הועברו לדיון ב**וועדת הלסינקי המרכזית / העליונה** במשרד הבריאות על בסיס נוהל הגשה מקבילה (ראה **פרק ו' – ועדת הלסינקי מוסדית – סמכויות הוועדה, הליכי הגשת בקשה חדשה וקליטת הבקשה לדיון, סעיף 11.7**)

ז. **אי השתתפות בדיון / הצבעה בשל ניגוד עניינים –** כל מקרה בו נדרש חבר ועדה לצאת מהחדר ולא לקחת חלק בדיון/ הצבעה.

ח. **תוצאות ההצבעה –** עבור כל אחד מהנושאים שעל סדר היום. כולל סה"כ מצביעים בעד, סה"כ מצביעים נגד ונמנעים.

13.4.5. רכז הוועדה יתעד את **פרוטוקול הדיון** המלא. כמו כן הוא רשאי להסתייע בתרשומות ו/או בהקלטת רשם קול לתיעוד מהלך הישיבה.

13.4.6. **פרוטוקול הדיון** המושלם ייבדק וייחתם לאחר עריכתו הסופית על ידי יו"ר הוועדה. (ראה **פרק יג' – ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" – יחסי הגומלין למול הנהלת בית החולים.**

13.5 טיפול בהחלטות הוועדה/תת ועדה:

13.5.1. פרוטוקול הישיבה מהווה בסיס להכנת מסמך **"החלטת הוועדה"** המופק בתוכנת "מטרות" והחלטת הוועדה הנשלחת על גבי **טופס 6** [אישור ועדת הלסינקי המוסדית לביצוע הניסוי] או **טופס 16** [אישור תת ועדת הלסינקי למחקר רפואי] שישלח במקרה של **"מחקר מיוחד"** ל**מנהל המוסד הרפואי** במ.ר. "רבין", ל**חוקר הראשי** מגיש הבקשה **וליזם**.

13.5.2. **טופס 6** [אישור ועדת הלסינקי המוסדית לביצוע הניסוי] או **טופס 16** [אישור תת ועדת הלסינקי למחקר רפואי] על פי העניין יציין במפורש את היות הניסוי **"מחקר מיוחד"** שבסמכות מנהל המוסד הרפואי במ.ר. "רבין" לאשרו ללא צורך באישור נוסף של משרד הבריאות, 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.
ועדת הלסינקי (ו/או ה"מנהל"), רשאית לכתוב הגבלה באישורי ועדה ו/או מנהל, בסעיף "הערות הועדה/תנאים והגבלות" למשל עקב מסוכנות המחקר: "יש לדווח דיווח ביניים לאחר ש-3 המשתתפים יסיימו הטיפול בתרופת המחקר (ולא לאחר 3 גיוסים)". במקרה כזה אין לעכב הטיפול בחולה הרביעי אך החלק המחקרי יכול להתחיל רק לאחר אישור הועדה על דו"ח הביניים וכו').

13.5.3. בנוסף לפרטים שצויינו ב**סעיף 13.5.2** יפורטו ב**טופס 6** [אישור ועדת הלסינקי המוסדית לביצוע הניסוי] או **טופס 16** [אישור תת ועדת הלסינקי למחקר רפואי] על פי העניין את החלטת הוועדה לאשר או לדחות כל אחד מהשינויים והחריגים לנוהל משרד הבריאות שצויינו ע"י מגיש הבקשה כגון (השינויים אינם מוגבלים לדוגמאות אלו בלבד):

- שינויים בנוסח כתב ההסכמה (ראה פירוט לדוגמאות לנושאים נפוצים על בסיס **פרק 2 – הסכמה מדעת סעיף 4.7 בנוהל משרד הבריאות לניסויים רפואיים בבני אדם - מאי 2020** ראה **פרק יא' – כתב ההסכמה מדעת והליך ההסכמה סעיף 21.3**).
- בקשה לאישור חתימה על כתב הסכמה ע"י הורה בודד (ראה **פרק יא' – כתב ההסכמה מדעת והליך ההסכמה סעיף 21.7.13**).
- בקשה לאישור פטור מהליך הסכמה או שימוש בהליך הסכמה מקוצר בנסיבות של טיפול חירום רפואי או דחיפות רפואית (ראה **פרק יא' – כתב ההסכמה מדעת והליך ההסכמה סעיף 21.12-21.13**).
- בקשה לאחסון מוצר המחקר במחלקה בה מתבצע הניסוי הרפואי ולא בבית המרקחת המוסדי (ראה **סעיף 13.1.14**)

13.5.4. במקרים בהם דרשה הוועדה ביצוע תיקונים ב**פרוטוקול הניסוי** ו/או בכתב ההסכמה מדעת יפנה רכז הוועדה **לחוקר הראשי** ו**ליזם** בכתב ויידע אותם אודות התיקונים הנדרשים.

13.5.5. על פי **סעיף 4.8.2** ב**פרק 1 – בנוהל משרד הבריאות לניסויים רפואיים בבני אדם - מאי 2020** וועדת הלסינקי תדון בבקשה להארכת תוקף הניסוי הרפואי. לאחר שהוועדה מאשרת את הארכת תוקף הניסוי אישור הוועדה להארכת תוקף הניסוי יועבר למנהל המוסד הרפואי על גבי **טופס 6א'** [אישור ועדת הלסינקי להארכת תוקף

ביצוע ניסוי רפואי] או **טופס 16א'** [אישור תת ועדת הלסינקי להארכת מחקר רפואי] על פי העניין (**ראה פרק ח' - ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" – "המשך מעקב" הוועדה אחר שינויים ודיווחים שונים בעת אישור ובמהלך במהלך הניסוי הרפואי, הגשת בקשה להארכה ו/או הודעות על סיום / הפסקת הניסוי, סעיף 15.2.5 סעיף משנה י'**).

13.5.6. כמו כן, הוועדה תדון בשינויים שבוצעו במסמכי המחקר, בדיווחי בטיחות ובהודעות על סיום / הפסקת ניסוי הנדרשים לאישורה אם אלו לא אושרו ע"י יו"ר הוועדה (**ראה פרק ח' - ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" – "המשך מעקב" הוועדה אחר שינויים ודיווחים שונים בעת אישור ובמהלך במהלך הניסוי הרפואי, הגשת בקשה להארכה ו/או הודעות על סיום / הפסקת הניסוי** וכן **פרק ט' – ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" – "המשך מעקב" הוועדה אחר דיווחי בטיחות).**

13.5.7. רכז הוועדה יעביר בנוסף לאישור הוועדה או בעקבות פניית החוקר הראשי ו/או היזם, מסמך המפרט את רשימת שמות המשתתפים בדיון באישור המחקר תוך ציון מפורש להיעדרות מהדיון ומההצבעה בכל מקרה, בו מי מהנוכחים היה במצב של ניגוד עניינים.

13.5.8. בכל מקרה של בקשות לניסויים רפואיים שאושרו על ידה שבסמכות מנהל המוסד הרפואי במ.ר. "רבין" לאשרן ללא אישור נוסף של משרד הבריאות (**"מחקר מיוחד"**) יועברו החלטות ועדת הלסינקי המוסדית בביה"ח על גבי **טופס 6** [אישור ועדת הלסינקי המוסדית לביצוע הניסוי] או **טופס 16** [אישור תת ועדת הלסינקי למחקר רפואי] על פי העניין למנהל המוסד הרפואי במ.ר. "רבין" על מנת שזה ינפיק את **טופס 7** [אישור המנהל לביצוע הניסוי הרפואי] או **טופס 17** [אישור מנהל לביצוע מחקר רפואי] בהתקיים התנאים הנדרשים על פי אופיו של היזם העומד מאחורי המחקר (ראה **פרק יג' –ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" –יחסי הגומלין למול הנהלת בית החולים).**

13.5.9. בכל מקרה של **"מחקר שאינו מיוחד"** יועברו החלטות ועדת הלסינקי המוסדית במ.ר. "רבין" על גבי **טופס 6** [אישור ועדת הלסינקי המוסדית לביצוע הניסוי] יחד עם חבילת חומר ההגשה המועבר ל**וועדה המרכזית / העליונה** במשרד הבריאות בירושלים. (ראה **פרק יד' – ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" – יחסי הגומלין למול הנהלת בית משרד הבריאות**).

13.5.10. **<u>למען הסר ספק, קבלת אישור ועדת הלסינקי אינו מהווה אישור לתחילת המחקר!</u>** יש להמתין לקבלת **טופס 7** [אישור המנהל לביצוע הניסוי הרפואי] או **טופס 17** [אישור מנהל לביצוע מחקר רפואי] על פי העניין (ראה **פרק יג' – ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" – יחסי הגומלין למול הנהלת בית החולים**, **סעיף 25.2-25.3**).

13.5.10.1 על <u>החוקר</u> לוודא שקיימת התאמה מלאה בין המסמכים שהגיש לועדה לאישור (כולל פטורים שונים), לבין הכתוב באישור.

13.6 סמכות ההחלטה של יושב ראש ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין":

13.6.1. יו"ר **ועדת הלסינקי מוסדית** במ.ר. "רבין" רשאי בתוקף תפקידו לקבל החלטות במגוון נושאים הקשורים לפעילות הוועדה (החלטת יו"ר), כולל בקשות לאישור שינויים במחקר קליני שאושר קודם לכן, אישור דיווחים שונים מהמחקר וכן בנושאים דחופים בהם המענה חייב להינתן בחלון זמן קצר או בשל דחיפות הטיפול המתחייבת בנושא. במסגרת זו אם כי **לא מוגבל לנושאים ברשימה** זו יכללו הנושאים הבאים:

א. מינוי סוקר (אחד לפחות), לבקשה ו/או הפנייה שהוגשה לוועדה.

ב. שיבוץ בקשה לדיון על אף שהוגשה בזמן הקצר משבועיים לפני ישיבת הוועדה.

ג. אישור הגדרת סטאטוס המחקר כ**"מחקר מיוחד"** או **"מחקר שאינו מיוחד"**

ד. הגדרת המחקר כ**"מחקר שאינו ניסוי רפואי"** והחלטה על העברת הפנייה לדיון ב**"תת הוועדה"**.

ה. אישור מחקרים ללא מוצר מחקר או מחקר רטרוספקטיבי בנתונים קיימים ושאלונים שהם מחקר המתבסס על נתונים לא מזוהים מתיקים רפואיים (בתנאי שאין מדובר במחקר העושה שימוש משני במידע בריאות).

ו. אישור תיקונים ל**פרוטוקול מחקר** על פי דרישת הוועדה מדיון קודם.

ז. אישור תיקונים לכתב הסכמה מדעת על פי דרישת הוועדה מדיון קודם.

ח. אישור תיקונים לפרוטוקול מחקר על פי דרישת הוועדה המרכזית / העליונה במשרד הבריאות במחקרים שנקבעו כ"מחקר שאינו מיוחד" והועברו להחלטתה.

ט. אישור תיקונים לכתב הסכמה מדעת על פי דרישת הוועדה המרכזית / העליונה במשרד הבריאות במחקרים שנקבעו כ"מחקר שאינו מיוחד" והועברו להחלטתה.

י. אישור שינויים שהוגשו במסמך תיקונים והשלמות לפרוטוקול המחקר המתבצע בפועל (אמנדמנט). זאת כאשר השינוי המוצע אינו משנה את אופי המחקר המקורי שהוגש ואינו מגדיל במידה משמעותית את ההסתברות לסיכון למשתתף בניסוי, אינו פוגם בערכו המדעי של המחקר, ואינו גורם לפגיעה בזכויותיהם, בטיחותם, בריאותם ורווחתם של המשתתפים במחקר.

יא. שינוי חוקר ראשי ו/או שינוי חוקרי משנה המעורבים במחקר.

יב. יו"ר הוועדה רשאי להחליט כי תיקונים/ שינויים אדמיניסטרטיביים כגון שינוי בא כח היזם, שינויי כתובת, פרטי קשר וכו' יעודכנו במערכת והם אינם נידרשים לאישור הוועדה **(ראה הכתוב לאחר סעיף 13.6.1 כ"ו).**

יג. החלטה על העברת חומר הבקשה לחוו"ד יועץ חיצוני.

יד. אישור להעברת מוצר המחקר ישירות למחלקה בה מתנהל הניסוי שלא דרך בית המרקחת של מ.ר. "רבין" (מותנה בקיומו של אישור רוקח אחראי להסכמתו לאחסון שלא בבית המרקחת המוסדי – ראה **נספח א'**).

טו. טיפול בהודעה על מקרה פטירה במהלך מחקר רפואי / בקשה להקמת וועדת בדיקה **לפי נוהל 164** ע"י מנהל המוסד הרפואי.

טז. נושאים דחופים כגון מתן טיפול בנוהל 29ג', טיפול חמלה / טיפול דחוף.

יז. אישור דיווחי חריגות מפרוטוקול המחקר.

יח. אישור דיווחי בטיחות שדווחו מהמחקר.

יט. הארכת תוקף מחקר (מותנה בכך שהבקשה שהוגשה להארכת תוקף עונה על דרישות **פרק 1 - נוהל משרד הבריאות לניסויים רפואיים בבני אדם - מאי 2020**).

כ. החלטה על קבלת בקשה להארכת תוקף מחקר גם אם הוגשה בזמן הקצר מהנדרש בנוהל משרד הבריאות ובלבד שמדובר בזמן סביר.

כא. אישור דיווח אודות סיום המחקר .

כב. פטור מהצורך בהסכמה מדעת במקרה של ניסוי רפואי במצב חירום רפואי או בהתקיים מצב של דחיפות רפואית לטיפול המאפשר הליך הסכמה קצר בע"פ (בהתקיים דרישות **פרק 2 - לנוהל משרד הבריאות לניסויים רפואיים בבני אדם - מאי 2022)**

כג. הוספת נושאים דחופים לסדר היום של דיון ועדה קרוב.

כד. אישור דוחות מבדקי בקרת GCP במחקרים המתבצעים במוסד הרפואי המועברים לידיעת המחלקה לניסויים קליניים במשרד הבריאות

כה. אישור השתתפות אותו משתתף/ים בשני מחקרים שונים במקביל.

כו. היו"ר ימנה לפי שיקול דעתו ועדת בדיקה לפי נוהל 164 במקרים שאינם מוות (למשל אשפוז).
במקרים אלו יישלח מכתב בו ייכתב בין היתר תוך כמה זמן על הועדה לשלוח דו"ח מסכם של עבודתה וכד'.

כז. לעצור מחקר או להורות על הפסקתו טרם עת או על השעיית חוקר מלהיות חוקר ראשי.

האצלת סמכויות מיו"ר הועדה לרכז, תוכלנה להתקיים בנושאים הבאים:

במ.ר. "רבין", שינויים אדמיניסטרטיביים ולוגיסטיים הקשורים לניסוי הרפואי, כגון:

- שינוי שם נציג היזם, שינוי כתובת או מס' טלפון של היזם.
- הגשת תרגומים של טפסי הסכמה, שאלונים ויומנים.
- גריעת חוקרי משנה.

למען הסר ספק נציין כי במ.ר. "רבין" יו"ר הועדה לא יאציל לרכז סמכויות בנושאים הבאים:

- הוספה של חוקרי משנה .
- חוברת לחוקר שמוגשת ללא עדכון של טפסי הסכמה
- אישור סיומי מחקר.

13.6.2. על אף האמור **בסעיף 13.6.1** רשאי יו"ר הוועדה להחליט כי הנושא שהועבר להחלטתו יעלה לדיון בישיבת הוועדה הקרובה.

נספחים לפרק ז':

נספח א' - אישור רוקח אחראי וועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" לאיחסון מוצר המחקר במחלקה בה מתבצע הניסוי הרפואי
נספח ב' - תבנית מסמך סדר היום
נספח ג' - תבנית פרוטוקול הדיון
נספח ד' - נוסח הסכם שמירת סודיות והעדר ניגוד עניינים ליועץ חיצוני לועדה

פרק ח':
ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" – "המשך מעקב" הוועדה אחר שינויים ודיווחים שונים בעת אישור ובמ הלך הניסוי הרפואי, הגשת בקשה להארכה ו/או הודעה על סיום / הפסקת ניסוי

במקרה של פניות שאינן בקשות למחקר חדש כגון: הגשת תיקונים אותם ביקשה הועדה בפרוטוקול

המחקר ו/או בהסכמה מדעת, בקשות לשינוי פרוטוקול הניסוי, שינוי והחלפת חוקרים, דיווח אודות תופעות לוואי, אירועי פטירה וכו' (**ראה פרק י' - הגשת בקשות להארכה ו/או שינויים באישור קיים, דיווחים במהלך הניסוי הרפואי**) תתייעץ **רכזת הועדה** עם יו"ר הועדה לגבי אופי הטיפול וקליטת הפניה: האם לטיפול ע"י יו"ר הועדה בלבד, העברה לסוקר שנקבע למחקר לחוות דעתו, לדיון במליאת הועדה או לידוע הועדה בישיבתה.

14. מטרה:

מטרת הנוהל בפרק זה לקבוע את סמכויותיה של וועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" / תת וועדה, וחלוקת התפקידים בין רכז הוועדה ליושב ראש הוועדה בכל הקשור לחובת הוועדה לעקוב אחר ביצוע שינויים שדרשה כחלק מאישור המחקר ו/או מחובתה ל"המשך מעקב" (Continuing Review) לאחר אישור המחקר אחר שינויים באישור קיים, דיווחים שונים במהלך הניסוי הרפואי, הגשת בקשות להארכה ו/או הודעות על סיום / הפסקת ניסוי.

15. שיטה:

שינויים ותיקונים במסמכי ההגשה יכולים להגיע לוועדה ביוזמת היזם ו/או החוקר הראשי או כמענה לדרישות הוועדה במהלך הדיונים לאישור הבקשה או לאחר שהאישור למחקר כבר ניתן תוך כדי ביצוע המחקר ונדרשים לאישור הוועדה מתוך חובתה להמשך מעקב (Continuing Review) אחר מחקרים אותם היא אישרה.

15.1 שינויים ותיקונים במסמכי ההגשה במהלך אישור המחקר:

15.1.1. על מנת לבצע שינויים במסמכי ההגשה שהוגשו לוועדה ביוזמת היזם והחוקר הראשי לפני דיון בוועדה, יתכן ותידרש פנייה לרכז הוועדה ל"פתוח לעריכה" את המחקר ש"שובץ לדיון" בתוכנת "מטרות".

15.1.2. ההחלטה על "פתיחת המחקר לעריכה" מחייבת את רכז הוועדה לבחון:
א. את סוג השינויים שבדעת היזם ו/או החוקר הראשי לבצע במסמכי המחקר (הגשת גרסה חדשה למסמכי המחקר: פרוטוקול, חוברת לחוקר, כתב הסכמה או השלמת חומר שלא הועבר בהגשה הראשונית כגון הוספת מסמך הנחיות לשימוש, תוויות, שאלון, מאמר וכו').
ב. האם החומר אודות המחקר כבר הועבר לסוקר / בוחן חיצוני.

15.1.3. אם החומר אודות המחקר כבר הועבר לסוקר / בוחן חיצוני ומדובר בשינוי למסמכי המחקר (פרוטוקול, חוברת לחוקר, כתב הסכמה) החלטה חיובית לפתיחת המחקר לעריכה עוצרת את התהליך שהחל ומתחילה אותו מחדש למול החומר החדש שהוגש.

15.1.4. אם מדובר בהשלמת חומרים, זו ניתנת לביצוע באמצעות **טופס 12** [בקשה לשינויים בניסוי הרפואי] ידאג רכז הוועדה להעביר את החומרים הנוספים שצורפו לחומרי המחקר לידי הסוקר / בוחן חיצוני.

15.1.5. לגבי הפניות שהוגשו לוועדה ביוזמת היזם והחוקר הראשי יבדוק רכז הוועדה את תקינות מסמכי השינויים ו/או התיקונים במסמכי ההגשה שהוגשו לוועדה ביוזמת ה**יזם** והחוקר על בסיס הדרישות שצויינו ב**פרק ו' - ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" – סמכויות הוועדה, הליכי הגשת בקשה חדשה וקליטת הבקשה לדיון, סעיפים 11.4.6.- 11.4.7.**

15.1.6. לגבי הגשת תיקונים במסמכי המחקר (שינויים בפרוטוקול המחקר ו/או בכתב ההסכמה) והשלמות מידע אותם ביקשה הוועדה יבדוק רכז הוועדה האם החומר שהוגש עונה לדרישות הוועדה. רכז הוועדה יעדכן ויתייעץ עם יו"ר הוועדה לגבי אופי הטיפול, האם לאשר את המחקר או להעביר לחוו"ד הסוקר / היועץ החיצוני ולהמתין לאישורו, או להעביר לדיון הוועדה הקרוב באם במקור נקבע שהמחקר מיועד "לדיון חוזר בוועדה".

15.1.6.1 **זמן טיפולו של חוקר בתיקוני הצעת מחקר** מיום הדיון בועדת הלסינקי ועד אישורו, לא יעלה על **3** חודשים. במקרים חריגים, יש לבקש בקשה מיוחדת מנומקת מיו"ר הועדה ולקבל אישורו להארכת התקופה.

15.2 מעקב אחר דיווחים / שינויים במהלך המחקר:

15.2.1. כל שינוי במסמכי הבקשה **לניסוי הרפואי** בין שמדובר ב**"ניסוי מיוחד"** ובין שמדובר ב**"ניסוי שאינו מיוחד"** יוגשו ע"י החוקר הראשי ל**וועדת הלסינקי המוסדית במ.ר. "רבין"** בציון תאריך השינוי / דיווח ובצירוף המסמכים הרלוונטיים.

15.2.2. לגבי כל שינוי / דווח שיוגש לוועדה במהלך המחקר, יבדוק רכז הוועדה האם הדיווח שהוגש ע"י החוקר הראשי עונה לדרישות כמתחייב מהנחיות משרד הבריאות שפורסמו **בנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם מאי 2020, בהתאם לתקנות בריאות העם (ניסויים רפואיים בבני אדם, התשמ"א, 1980)** (ראה **פרק ח' – "המשך המעקב" של הוועדה אחר שינויים במהלך אישור המחקר, שינוים ודיווחים שונים במהלך הניסוי הרפואי, הגשת בקשה להארכה**).

15.2.3. במקרה של פניות כגון: הגשת תיקונים לפרוטוקול המחקר, החוברת לחוקר, שינויים בכתב ההסכמה מדעת, שינוי והחלפת חוקרים, דיווחי חריגות תקופתיים מפרוטוקול המחקר, ו/או שינויים אדמיניסטרטיביים (כגון שינוי בא כח היזם, שינויי כתובת, פרטי קשר וכו') המוגשים לוועדה במהלך המחקר, יפעל רכז הוועדה על בסיס נוהל נוהל עבודה זה הקובע אלו שינויים אינם מחייבים אישור והם לידיעת הוועדה, אלו שינויים הם בסמכות האישור של יו"ר הוועדה במ.ר. "רבין" (ראה **פרק ז' – ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" – סידרי הדיון וההחלטה סעיף 13.6**), או יתייעץ עם יו"ר הוועדה לגבי אופי הטיפול וקליטת הפניה: האם לטיפולו, לטיפול יו"ר הוועדה בלבד, העברה לחוות דעתו של הסוקר שנקבע למחקר, או לדיון הקרוב במליאת הוועדה.

15.2.4. כמו כן יתייעץ רכז הוועדה עם יו"ר הוועדה לגבי סטאטוס השינוי האם מדובר בשינוי שבסמכות יו"ר הוועדה לאשרו או בשינוי הנדרש גם לאישור משרד הבריאות. במקרה של שינויים בניסויים שסווגו כניסוי **"שאינו מיוחד"** הוועדה רשאית לטפל ולאשר שינויים אדמייסטרטיביים ודיווחים שוטפים מהמחקר למעט שינויים הנידרשים לאישור המחלקה לניסויים קליניים במשרד הבריאות המפורטים ב**פרק יד' – ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" – יחסי הגומלין למול משרד הבריאות, סעיף 27.6.**

15.2.5. להלן התייחסות פרטנית לקליטת שינויים במסמכי המחקר ודיווחים במהלך המחקר המדווחים לוועדת הלסינקי המוסדית במ.ר. "רבין":

א. שינויים לפרוטוקול המחקר – שינויים לפרוטוקול המחקר יוגשו ע"י החוקר הראשי כ- Protocol Amendment באמצעות **טופס 12** [בקשה לשינויים בניסוי הרפואי] החתום ע"י החוקר הראשי. הטופס יפרט את השינויים במסמך תוך ציון מס' הפסקה / כותרת הפסקה בפרוטוקול – הפנייה לעמוד בפרוטוקול והסיבה לביצוע השינוי.

ל- **טופס 12** [בקשה לשינויים בניסוי הרפואי] שמוגש לוועדה חובה לצרף את מסמך ה- Protocol Amendment המפרט באופן פרטני ו"בסימון עקוב אחר שינויים" את השינויים שבוצעו בפרוטוקול. כמו כן חובה להתייחס בהגשת Protocol Amendment האם השינויים במחקר מחייבים גם גרסת כתב הסכמה חדש.

אם קבלת הבקשה יוודא רכז הועדה את תקינות **טופס 12** [בקשה לשינויים בניסוי הרפואי] שהוגש ואת המצאות ותקינות המסמכים הנלווים הנדרשים (מסמך השינויים לפרוטוקול, ובמקרה הצורך נוסח כתב הסכמה עדכני המשקף את השינויים בפרוטוקול המחקר).

ב. הגשת פרוטוקול המחקר גרסה חדשה – הגשת גרסה חדשה לפרוטוקול המחקר מוגשת או על פי נוהלי היזם (SOPs) בדר"כ לאחר שינוי מהותי או הצטברות של

מספר Protocol Amendments או בעקבות דרישה של יו"ר ועדת הלסינקי. הבקשה לאישור פרוטוקול בגרסה חדשה תוגש ע"י החוקר הראשי באמצעות **טופס 12** [בקשה לשינויים בניסוי הרפואי] החתום ע"י החוקר הראשי.

ל**טופס 12** [בקשה לשינויים בניסוי הרפואי] שמוגש לוועדה חובה לצרף את מסמך הפרוטוקול (חתום ע"י הצדדים ומתוארך על ידם ב"דף החתימות") שיציין את העובדה שהוא כולל את הטמעת ה- Protocol Amendments שאושרו בעבר ו/או תיקונים נוספים. במקרה שכזה יש לבקש גרסה של הפרוטוקול החדש מסומנת ב"עקוב אחר שינויים" למול הגרסה האחרונה של הפרוטוקול שאושר. באם הוכנסו תיקונים נוספים על אלה שאושרו בעבר ב- Protocol Amendment חובה להתייחס גם במקרה זה לאם השינויים במחקר מחייבים גם גרסת כתב הסכמה חדש.

ב(1).תקציר הפרוטוקול

תקציר הפרוטוקול הוא אחד ממסמכי ההגשה הראשונית. אין לעדכנו בעת הגשת גרסת פרוטוקול מעודכנת.

ג. שינויים בכתב הסכמה מדעת – בין שמקורם בשל דרישות הוועדה כחלק מהתנאים לאישור המחקר או בין שהשינויים לכתב ההסכמה הוגשו ע"י היזם/ החוקר הראשי או צורך בתיקון נוסח כתב ההסכמה בשל הגשת מסמך Protocol Amendment הבקשה לאישור כתב ההסכמה בגרסה חדשה תוגש ע"י החוקר הראשי באמצעות **טופס 12** [בקשה לשינויים בניסוי הרפואי] החתום ע"י החוקר הראשי.

ל**טופס 12** [בקשה לשינויים בניסוי הרפואי] שמוגש לוועדה חובה לצרף את מסמך כתב ההסכמה כגרסה מסומנת (אזורים שעברו שינוי יובלטו בסימון צבע + גרסה נקייה של כתב ההסכמה שיימסר למשתתף במחקר הכולל את עדכון הערת השוליים בתחתית כתב ההסכמה).

באם לגרסה הקודמת לשינוי בכתב ההסכמה היו גרסאות שתורגמו לשפות זרות נוספות, על רכז הוועדה לעקוב אחר רציפות עדכון הגרסאות המתורגמות או לקבל הסבר מהיזם/ החוקר הראשי מדוע הופסק השימוש בגרסאות אלו.

ד. 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 ע"י החוקר הראשי באמצעות **טופס 12** [בקשה לשינויים בניסוי הרפואי] החתום ע"י החוקר הראשי.

טופס 12 [בקשה לשינויים בניסוי הרפואי] שמוגש לוועדה יציין במפורש את סוג כתב ההסכמה (**טופס 2 , טופס 3.1, טופס 3.2**),את גרסת המסמך ואת השפה אליה תורגם. ל**טופס 12** [בקשה לשינויים בניסוי הרפואי] שמוגש לוועדה חובה לצרף את מסמך כתב ההסכמה מדעת בשפה אליה תורגם ואת המסמכים הדרושים לצורך אישור כתב ההסכמה המתורגם כפי שיפורט להלן.

רכז הוועדה יוודא את קיום הדרישות המאפשרות ליו"ר הוועדה לאשר את תרגום כתב ההסכמה מדעת שהוגש:

א. בהערת השוליים של כתב ההסכמה המתורגם יופיעו פרטי המקור ממנו תורגם הטופס.

ב. למסמך שהוגש יצורף, מסמך **אישור תרגום** (Translation Certificate) מטעמו של הגורם שביצע את התרגום, בין שמדובר בחברת תרגומים מסחרית או בפרילנסר העוסק בתרגום.

במקרה שהתרגום בוצע ע"י פרילנסר העוסק בתרגום שביצע את התרגום יוגשו מסמכים המאשרים את כישוריו לבצע את התרגום (תעודת בוגר קורס תרגום בינלאומי).
(ראה סעיף 21.4.6).

ה. שינויים בחוברת לחוקר – במחקרים הנמשכים למעלה משנה (בעיקר בשלב פאזה ראשונה או שנייה) על היזם להגיש עדכון לחוברת לחוקר רני אחת לשנה כחלק מהבקשה להארכת תוקף המחקר או בסמוך לה. מסמך החוברת לחוקר המעודכן יוגש בדומה לנדרש לגבי עדכון פרוטוקול המחקר. הבקשה לאישור גרסה חדשה של חוברת לחוקר תוגש ע"י החוקר הראשי באמצעות **טופס 12** [בקשה לשינויים בניסוי הרפואי] החתום ע"י החוקר הראשי.

ל**טופס 12** [בקשה לשינויים בניסוי הרפואי] שמוגש לוועדה חובה לצרף את מסמך החוברת לחוקר החדש המכיל בתחילתו את סיכום השינויים שנוצרו במסמך למול הגרסה הקודמת שאושרה. גם במקרה זה חובה להתייחס לשאלה האם השינויים במסמך מחייבים גם גרסת כתב הסכמה חדש (בעיקר אם היו שינויים בנושאים הקשורים לבטיחות המתן של מוצר המחקר / הרחבת רשימת תופעות לוואי חדשות הקשורות במוצר המחקר וכו').

אם אמנם כלל העדכון התייחסות לתופעות לוואי חדשות של מוצר המחקר יש לעדכן גם את **טופס 11** [מכתב לרופא המשפחה].

ה.1. שינויים במסמכי הגשה נוספים כגון: מודעה ו/או שאלונים
הבקשה לאישור גרסה חדשה של **מודעה ו/או של שאלונים** תוגש ע"י החוקר הראשי באמצעות **טופס 12** [בקשה לשינויים בניסוי הרפואי] החתום ע"י החוקר הראשי.
בטופס 12 יש לציין את גרסת המסמך ואת השפה אליה תורגם.

ו. שינויים בצוות המחקר – החלפת חוקר ראשי – החלפת חוקר ראשי (הנושא באחריות לביצוע המחקר, כגון במקרים של: מות החוקר הראשי, שינוי ממלא התפקיד במחלקה, חופשת לידה או יציאה לשבתון או יציאה לחו"ל לתקופה ממושכת וכו') לתקופה העולה על **14 שבועות**, אינו רק דיווח שינויים במחקר והוא מחייב מספר פעולות על מנת להעביר את האחריות לביצוע המחקר מקודמו לחוקר הראשי החדש.

במקרים החריגים בו החוקר הראשי עוזב את ביה"ח אך מעוניין להישאר חוקר משנה:
במחקר פרוספקטיבי - חוקר ראשי שנמצא תקופה ארוכה מחוץ לביה"ח (יותר

מ-14 שבועות), לא יכול להיות חוקר ראשי או חוקר משנה.

במחקר רטרוספקטיבי – הוא לא יכול להיות חוקר ראשי אך יכול להיות חוקר משנה.
בנוסף לבקשה על כך בטופס **12** יש להגיש גם **טופס התחייבות לשמירת סודיות.**
ב-SSL יואצלו לו סמכויות מהחוקר המחליף ויוגדרו תפקידיו החדשים במחקר.

בשני סוגי המחקרים, במחקר חוקר-יוזם, הוא יכול להישאר היזם.

לדיווח של החוקר הראשי המוגש באמצעות **טופס 12** [בקשה לשינויים בניסוי הרפואי] החתום ע"י החוקר הראשי המקורי המודיע על השינוי יש לצרף:

(1) שינוי לחוזה המחקר – המודיע על העברת האחריות לביצועו לחוקר ראשי חדש – המסמך חייב להחתם ע"י כל הגורמים הנדרשים לחתימה על חוזה המחקר (היזם, החוקר הראשי, מנהל בית החולים או בא כוחו לעניין אישור הניסויים הקליניים).

ו/או אפשר להשאיר את החוזה המקורי אך יש להגיש לועדה נספח המציין את החלפת החוקר הראשי וכי החוקר החדש נכנס לנעלי החוקר הקודם ונוטל על עצמו את כל התחייבויות החוזה כאילו הוא היה חתום עליו מלכתחילה וזאת ממועד ההחלפה.
אם החברה מחליטה כי במקום נספח היא מחתימה את החוקר החדש על אותו חוזה –אין צורך להעביר זאת ובלבד שמצורפת הצהרה מטעם החברה לפיה מדובר באותו נוסח של הסכם וכי רק הוחלף שם החוקר.

(2) עדכון **טופס 1** [בקשה לאישור מחקר רפואי בבני אדם] - חתימת החוקר הראשי החדש על הצהרת החוקר הראשי ועל דף החתימות של **טופס 1**.

במקרים שהפרוטוקול השתנה מאז ההגשה המקורית שנעשתה ע"י החוקר הקודם, התקציר המקורי למעשה אינו רלבנטי (הטופס מוגש עקב דרישות ה-SOP של שב"כ).

יש לכתוב **בטופס 12**:

"בטופס 1 המוגש לצורך בקשת החלפת חוקר ראשי, מוגש תקציר פרוטוקול זהה לתקציר שהוגש בהגשה המקורית. התקציר אינו רלבנטי. המחקר יתבצע על פי הפרוטוקול המלא בגרסה האחרונה שאושרה" (או ניסוח דומה).

טופס 1 יוגש כשהוא חתום ע"י כל חוקרי המשנה.
ניתן לפטור מהגשת חתימות של כל חוקרי המשנה על **טופס 1** פעם נוספת, בתנאי שמצרפים מסמך בו החוקר הראשי מצהיר כי רשימת חוקרי המשנה לא השתנתה וכי הוא עדכן את כולם שמעתה והלאה, הוא החוקר הראשי במחקר.

(3) עדכון **טופס 4** [התחייבות יזם המחקר] - חתימת החוקר הראשי החדש וכל הגורמים הנוספים הנדרשים לחתימה על **טופס 4** (היזם, מנהל בית החולים או בא כוחו לעניין אישור הניסויים הקליניים).

(4) עדכון **טופס 11** [מכתב לרופא המשפחה] עדכון הטופס בפרטיו של החוקר הראשי החדש.

(5) קובץ **קורות חיים** והעתק **תעודת GCP** המעידים על הכשרותו.

(6) דף חתימות ה**פרוטוקול** של הגרסה הפעילה עליה חתם החוקר הראשי החדש (חתימה ותאריך החוקר החדש) (כנ"ל אם קיים דף חתימות בחוברת לחוקר)

(7) הגשת **גרסה מעודכנת לכתב ההסכמה** ששונה בה שם החוקר הראשי , שונה מספר הטלפון הזמין 24/7, מספר הטלפון של החוקר החדש וכיוצ"ב (כנ"ל אם קיימים דף מידע למשתתף הכולל את שם החוקר,ASSENT, טופסי הסכמה מתורגמים וכיוצ"ב).

בנוסף לנ"ל, במקרה זה, ידרש החוקר הראשי החדש להעביר ליזם / CRO (לא מוגש לוועדת הלסינקי) גם:

(8) במחקר המתבצע תחת IND שהוגש בארה"ב ל- FDA יש להעביר ליזם עדכון FDA form 1572, וחתימה על מסמכי העדר זיקה כספית ליזם FDA form 3454,3455

(9) כל טופס נוסף (כגון שאלונים, פניה טלפונית וכו') בו מוזכר שם החוקר הראשי.

(10) אם החלפת החוקר הראשי נעשית לפני שיש אישור ועדה – יש להגיש **טופס 9** חדש.

(11)החוקר החדש צריך לדאוג ששמו יופיע על כל המסמכים הקשורים למחקר (כולל **קרנות המחקר).**

(12) **במחקרי חוקר-יוזם,** בד"כ יש לבקש גם **החלפת יוזם** ולקבל אישור להחלפה.

ראשית יש להגיש בקשת החלפת החוקר. רק לאחר השינוי, יש להגיש את המסמכים עם שם החוקר החדש.

לאחר אישור החוקר החדש

במחקר **"לא מיוחד",** יש לדווח למשרד הבריאות על החלפת החוקר הראשי.

יש לבצע העברה פיזית של תיק המחקר בנוכחות 2 החוקרים הראשיים (המקורי והחדש) ומתאמת המחקר.

בתיק החוקר :
עקרונית דרוש טופס האצלת סמכויות חדש מהחוקר החדש לכלל החוקרים.

אם כללי ה- **SOP** של החברה היוזמת שונים מהכתוב לעיל, מספיק לעדכן בטופס SSL ולהוסיף חתימה של חוקר החדש ליד חתימת החוקר הקודם.

בדף ההאצלה המקורי, יש לרשום תאריך סיום לחוקר הראשי.
אין להשמיד טופס SSL הישן.

יש **להחתים את כל המשתתפים הפעילים** על **טופס ההסכמה החדש**

היעדרות חוקר הראשי לתקופה של עד 14 שבועות
במידה והחוקר הראשי נעדר לתקופה של **עד 14 שבועות,** לא חייבים לבצע החלפת חוקר.
למרות שההיעדרות היא לתקופה קצרה, יתכן ויהיו דיווחי SAEs או הגשת **טופסי 12** באופן דחוף.
יש לשלוח מייל הודעה לועדה בצירוף מסמך סרוק של SSL ובו האצלת סמכויות נרחבת (כולל לדווח על SAE וכד') לתקופת ההיעדרות.

חוקר משנה מואצל סמכויות, יחתום על טופסי ההגשה השוטפים למחקר (SAEs, הארכות, שינויים).
יש לציין בטופס השינויים כי הגורם שחתם הוא חוקר המשנה.
לאחר חזרת החוקר, יש לדאוג להחתים את החוקר הראשי על מסמך שיוגש לועדה המציין כי הוא עודכן בכל האירועים שהיו בהיעדרו (יש לציין את תקופת ההיעדרות ולרשום את כל מספרי האירועים ב"מטרות" שהיו בתקופה זו על גבי המסמך).

דרושה האצלה לכל מחקר ומחקר. לא ניתן להגיש מסמך אחד גורף.
בתיק חוקר יש לעדכן את טופס האצלת הסמכויות ולהגיש צילום טופס ה-SSL לועדה.

ז. **שינויים בצוות המחקר – הוספת חוקר משנה –** הוספת חוקר משנה תבוצע באמצעות **טופס 12** [בקשה לשינויים בניסוי הרפואי] החתום ע"י החוקר הראשי המודיע על השינוי יש לצרף:

(1) עדכון **טופס 1** [בקשה לאישור מחקר רפואי בבני אדם] - חתימת חוקר המשנה החדש על דף החתימות של **טופס 1** שעליו חתם גם החוקר הראשי.

במקרים שהפרוטוקול השתנה מאז ההגשה המקורית, התקציר המקורי אינו רלבנטי. יש לכתוב **בטופס 12**:

"בטופס 1 המוגש לצורך הוספת חוקר משנה, מוגש תקציר פרוטוקול זהה לתקציר בהגשה הראשונה. התקציר אינו רלבנטי. המחקר יתבצע על פי הפרוטוקול המלא בגרסה האחרונה שאושרה" (או ניסוח דומה).

לאחר אישור הועדה, בתיק חוקר יש לעדכן ב- SSL את ההאצלות לחוקרים החדשים.

(2) העתק תעודת GCP המעידה על הכשרתו.

ח. שינויים בצוות המחקר – גריעת חוקר משנה

1.יש להודיע לועדה על עזיבתו (**טופס 12** ייחתם ע"י הרכזת).
2.יש לגרוע אותו כחוקר ב"מטרות".
3.ב"תיק חוקר" - יש לעדכן טופס האצלת סמכויות על סיום עבודת החוקר.
ניתן להגיש הודעה גורפת בה יוזכרו כל המחקרים בהם הנ"ל חוקר משנה.
(אין טופס 12 "גלובלי" ב"מטרות" ולכן יש לכתוב טופס 12 לגבי **אחד המחקרים** ולצרף את דו"ח כלל המחקרים שהבקשה רלבנטית.
לאחר אישור הרכזת, על מתאמת המחקר לתייק אישור לטופס 12 הנ"ל, בכל מחקרי המחלקה.

כשאיש צוות שאינו חוקר (מתאמת, אחות מחקר) **מפסיקים לעבוד** במחקר:
ב"תיק חוקר" - יש לעדכן טופס האצלת סמכויות על סיום עבודת החוקר.

פרישת חוקר ראשי לגמלאות
יש להגיש **בקשה להחלפת חוקר ראשי**.
הישארות הגימלאי כחוקר ראשי עד סיום המחקרים (מחקרים פעילים/מחקרים שטרם אושרו), מחייבת לקבל **אישור מיוחד** מיו"ר הועדה ומה**"מנהל"**.

החלפת מנהל המחלקה
בעת פרישת מנהל מחלקה לגמלאות, יש להחתים את מנהל המחלקה החדש, על רשימת **דו"ח מחקרי המחלקה** מ"מטרות" (על הדו"ח לכלול מחקרים פעילים ומחקרים שהוגשו וטרם קיבלו אישור מנהל) ולהגיש המסמך לועדה **(טופס 12).**
(אין טופס 12 "גלובלי ב"מטרות" ולכן יש לכתוב טופס 12 **לגבי אחד המחקרים** ולצרף את דו"ח כלל המחקרים לבקשה זו).
לאחר אישור היו"ר, על מתאמת המחקר לתייק אישור יו"ר לטופס 12 הנ"ל, בכל מחקרי המחלקה.

קליטת דיווח על "שינויים אחרים":

שינוי שם המחקר
אם השינוי, אינו סמנטי אלא משמעותו שינוי בפרוצדורות המחקר:
1. טופס 12 צריך להיות מאד מפורט.
2. הגשת בקשה מלאה חדשה (כולל "דף חתימות" חדש).
על החוקר לבדוק שכל האישורים התקבלו עם שם המחקר החדש.

גם אם שינוי שם המחקר הוא סמנטי בלבד, יש לשנות כל מסמך בו מופיע שם המחקר (למשל פרוטוקול, טופס הסכמה, **טופס 11** וכו') אך אין צורך בהחתמת החוקרים על "דף החתימות" ב**טופס 1** (מיותר בשינוי סתמי של שם המחקר) או **טופס 4** חדש במחקרי חברה.
בשינוי סמנטי, אין צורך לשלוח **טופס 11** מעודכן לרופא המטפל.

במחקר רטרו'
יש לשנות שם המחקר ב"מטרות".
על החוקר להגיש פרוטוקול עם שם המחקר החדש.
יש לוודא שבאישורים יופיע שם המחקר הנכון.
(הרכזות מנפיקות NTF לגבי שינוי שם המחקר, לגבי האישורים עד כה. באישורי ההארכות הבאים, יופיע השם החדש).

במחקר פרוספקטיבי
כשהשם משתנה, בנוסף לכתוב לגבי רטרו', יש לשנות כל המסמכים בהם השם מופיע.

מענק

- חוזה המענק.
- ה. כלכלי .

הגדלת מספר המשתתפים:

- יש להגיש הבקשה ב**"מטרות"** בלשונית: "דווח אירועים ובקשות לשינויים" באירוע: **"הגדלת מספר המשתתפים".**
- כל בקשה לשינוי במספר המשתתפים, צריכה להתבטא בכל המסמכים שכוללים מס' משתתפים.
- במקרה בו הגדלת מספר המשתתפים גוררת הגדלת הכלכלי (כולל מקרים שהכלכלי הראשון הוגש כשהתקציב היה 0 $) יש להגיש גם קובץ כלכלי מעודכן. (**ראה גם פרק כ"א).**
- **חוזה + ביטוח** - יש לדאוג שהחוזה והביטוח יכללו מספר המשתתפים החדש (במידה ומס' המשתתפים צוין במסמכים הקודמים).

הוספת מחלקה

- פרוטוקול מעודכן (היכן יתבצע המחקר).
- החוקר רשאי (אך לא חייב) להוסיף חוקר משנה מהמחלקה החדשה.
- יש לצלם "דף החתימות הישן" ,להחתים עליו את מנהל המחלקה הנוספת ולהוסיף את העמ' הראשון של **טופס 1** ואת עמ' החתימות החדש **לטופס 12** . (אין צורך להחתים שוב חוקרים/מנהל המחלקה האחרים).
  אין צורך בשינוי טופס ההסכמה, למעט במקרים מיוחדים.

שינוי יזם

במחקר בו היוזם חברה

אם בהודעה על השינוי יש גם **הצהרה** לפיה היוזם החדש לוקח על עצמו את **מלוא ההתחייבויות של היוזם הקודם** על פי ההסכם אשר נחתם זה מכבר **(לרבות חובותיו על פי טופס 4)**, אין צורך בהסכם חדש וכו'.

קבלת ההתחייבויות הנ"ל, צריכה להיות ברורה.

- **טופס 1** - לא דרושה חתימה של כל חוקרי המשנה.
- **טופס 4.**

שינוי שם החברה היוזמת

אם מדובר רק בשינוי שם, זו לא יישות משפטית אחרת (שכן הח.פ או הח.צ, שזו למעשה כמו תעודת הזהות של החברה – אינו משתנה) אפשר להסתפק בקבלת תעודת שינוי שם רשמית (**מכתב הודעה רשמי מאת החברה** בדבר שינוי השם בליווי **תעודה מרשם החברות** המצביעה על השינוי כאמור) וטופס הסכמה בו יופיע שם החברה החדש.

החלפת ב"כ יוזם (="נציג")

אישור מהחברה שמסכימה להחלפה.

אין צורך לשנות **טופס 1** ו**טופס 4**.

אין צורך לשנות **טופס 5** כי הוא רלבנטי לשלב ההגשה ולא לשלב השינויים.

החלפת יצרן

יש להגיש נתוני בטיחות.

(אין צורך לשנות **טופס 1** ו**טופס 4**).

שינוי כתובת יזם

בכל המסמכים בהם מופיעה כתובת היזם (כגון: חוזה/תעודת ביטוח/**טופס 4**) יש לבצע עדכון.

הוספת שאלונים למחקר לאחר אישור מנהל

- פרוטוקול מעודכן.
- טופס הסכמה מעודכן (עדכון המשתתף שיש שאלונים, באילו ביקורי מחקר יהיה עליו למלא אותם וכו').
- הגשת השאלון (מס' גירסה ותאריך).

ט. **קליטת דיווחים (תקופתיים) אודות חריגות מפרוטוקול המחקר –** הדרישה להודעה לוועדת הלסינקי במ.ר. "רבין" על חריגות מפרוטוקול הניסוי מעוגנת **בנוהל ה- GCP בסעיפים 3.3.8, 4.5.3** וכן **בסעיף 3** ב**טופס 7** [אישור המנהל לביצוע הניסוי הרפואי]

וסעיף 2 ב**טופס 17** [אישור מנהל המוסד הרפואי לביצוע מחקר רפואי] והיא מתבצעת לרוב על בסיס נוהל העבודה (SOP) של היזם ו/או ה- CRO המנהל את המחקר.

יש להפריד בין הליך **<u>דיווח תקופתי</u>** (במ.ר. "רבין" הדיווח יתבצע אחת לחצי שנה) אודות חריגות מפרוטוקול המחקר שהוגדרו כ- Protocol Deviations והמדווחים כתלות באורך המחקר. במחקרים הנמשכים למעלה משנה או במחקרים קצרים בהם דיווח זה מוגש בסיום המחקר. לעומת, **<u>מיידי</u>** אודות חריגות מפרוטוקול המחקר שהוגדרו כ- Study violation והחייבים להיות מדווחים לוועדה בתוך 48 שעות מהרגע שנודע לחוקר הראשי על התרחשותם והם אינם "ממתינים" לדיווח תקופתי.

הדיווח יבוצע באמצעות **טופס 12** [בקשה לשינויים בניסוי הרפואי] החתום ע"י החוקר הראשי המודיע על החריגות שאליו יש להוסיף על פי הצורך את מסמכי הגיבוי הרלוונטיים.

גם אם לא היו Study deviations יש להגיש דיווח תקופתי על כך (לפחות אחת לחצי שנה) , על מנת שהוועדה תבין שלא מדובר בדיווח שנשכח.

דיווחי חריגה מפרוטוקול, יש לבצע בלשונית "<u>דיווח על חריגה מפרוטוקול</u>" ב"מטרות" (ולא ב"שינויים אחרים").
אם החריגה מעבר למקרה בודד, יש לציין בכמה מקרים (מתוך כמה) חריגה זאת התרחשה.
על יו"ר הועדה לשקול במקרים של ריבוי דיווחי חריגה מפרוטוקול, צורך בבקרה.

אם לחריגה יש <u>משמעותיות נוספות</u>, כגון ניהול סיכונים, סיכון למשתתף, יש לדווח <u>תוך שבוע</u> לוועדת הלסינקי.

דיווח על חריגה מהפרוטוקול /NTF

NTF בא להבהיר התרחשות כלשהי במחקר (כולל תיקון נתונים) .
הוא <u>אינו בא לתעד חריגה</u> מנוהל אולם הוא בהחלט יכול להסביר חריגה (Deviation) שחוזרת על עצמה לאורך כל המחקר וחייבת להיות מדווחת ככזו.

נזכיר כי יש לדווח על **חריגה מפרוטוקול** גם במחקרים הפנימיים.

על פי אופי הנושא שאותו בא ה-NTF להבהיר, ייקבע מי חותם עליו. דוגמאות:

- על תיקון נתונים במחקר - כל אחד מחוקרי המחקר או מתאם המחקר והמנטר רשאים לחתום
- תיקון והסבר לגיוס שאינו תואם קריטריוני הכללה - החוקר שגייס את החולה או החוקר הראשי
- הבהרה לגבי שילוח דוגמאות – מתאם המחקר
- NTF שמעדכן SAE , ייחתם רק ע"י החוקר הראשי
- NTF לגבי עובדות – מי שהיה עד לעובדות הנ"ל

י. **קליטת בקשה להארכת תוקף המחקר –**הודעת **"תזכורת להארכת תוקף המחקר"** מופקת מתוכנת "מטרות" ונשלחת לחוקר הראשי כ- 3 חודשים לפני מועד פג התוקף של האישור הקיים. על החוקר הראשי להכין דו"ח ביניים להתקדמות הניסוי הרפואי כנדרש ב**נוהל משרד הבריאות לניסויים רפואיים בבני אדם - מאי 2020 (פרק 1 - סעיף 4.8.2).**

דו"ח הביניים כולל את <u>הנתונים המצטברים</u> עד מועד הדיווח עם <u>דגש על מה שקרה בשנה</u> האחרונה. בכל שלבי ביצוע המחקר, יש לוודא כי מספר המשתתפים שגויסו בפועל <u>אינו עולה</u> על מספר המשתתפים שאושרו.

על הדו"ח לכלול:

א. מספר הבקשה במוסד הרפואי ובמשרד הבריאות.

ב. מועד גיוס המשתתף הראשון.

ג. מספר המשתתפים שגויסו עד כה במוסד הרפואי .אם טרם גויסו משתתפים יש לציין זאת ואת הסיבה לכך.

מספר המשתתפים **שאושר ע"י הועדה:** המספר שהחוקר ביקש בטופס 1,אושר וצויין בטופס 6 ,7 (ובהארכות)
(במחקר בו צפוי שחולים רבים (או תיקים במחקר רטרוספקטיבי) "ייפלו" ב-Screening, יש <u>לבקש מראש</u> מספר גדול יותר של משתתפים ולנמק הצורך בכך).

מספר משתתפים שגויסו עד כה: מספר המגוייסים (כל מי שחתם על הסכמה).
<u>הבהרה:</u> מי שחתם על הסכמה ונמצא כ- Screen Failure גם אם הוא לא השתתף בפרוצדורות נוספות במחקר, נמנה כמשתתף שגויס למחקר.
במחקר רטרוספקטיבי – מספר התיקים <u>שנסקרו</u> (כולל תיקים שבפועל לא השתמשו בנתונים מהם.

ד. מס' המשתתפים שעברו רנדומיזציה: מספר בפועל, לאחר סינון/רנדומיזציה.

במחקר רטרוספקטיבי – יש לכתוב: "לא רלבנטי".

אם לא ניתן לרשום כך ב"מטרות", יש לרשום: "מס' התיקים שנסקרו").

ה. 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).

ו. אירועים חריגים **שנצפו במרכז** בתקופת הדיון (לפי נהלי אגף הרוקחות: **נוהל 6 עבור תכשירים רשומים בארץ או נוהל 164 עבור תכשירים ניסיוניים).**

יש לרשום את מספר ה- SAE שקרו <u>בשנה האחרונה</u> (יש להפריד SAE מוות ,אשפוז, או SAES אחרים).

ז. מספר המשתתפים שהפסיקו.

ח. מספר המשתתפים שהוצאו והסיבה להוצאתם.

ט. מועד משוער של סיום גיוס המשתתפים או סיום הניסוי.

י. נימוק לבקשה להארכת תוקף הניסוי הרפואי.

לצד הבקשה להארכת תוקף המחקר יוודא רכז הוועדה:

א. האם נידרש להפעיל סנקציה בגין איחור בהגשת הבקשה להארכת תוקף המחקר כפי שמופיע **בפרק ז' – ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" – סידרי הדיון וההחלטה סעיף 13.3.9**

ב. האם תקופת פוליסת הביטוח מכסה את התקופה שתאושר בהארכת המחקר

במקרים הרלבנטיים, האם תקופת אישור האמ"ר מכסה את התקופה שתאושר בהארכת המחקר.

בבקשת הארכה ב"מטרות" הוסף במ.ר. "רבין" המשפט: **"הריני מצהיר/ה בזאת שכל הביטוחים והאישורים הנוספים שניתנו למחקר זה תקפים".**

כל חוקר שחתם על טופס ניגוד עניינים ואושר לו לחקור, ידווח האם ניגוד העניינים ממשיך ובהתאם, ההנהלה תעריך מחדש האם הניגוד מונע מהחוקר להמשיך במחקר או שהמשך עבודתו יותנה במילוי תנאים שיפורטו בהחלטה.

ג. האם הוגש דו"ח תקופתי לציון החריגות מהפרוטוקול (ראה **סעיף 15.2.5 ט'**)

ד. האם במקרה הצורך על פי הנסיבות הוסדר המשך טיפול בסיום המחקר למשתתפי המחקר (ראה ראה **סעיף 15.2.5 יג'**)

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.

יו"ר הועדה מאשר הארכות תוקף של מחקרים קיימים ומדווח עליהם במועד מאוחר יותר לוועדה.

בהתאם לאישור זה של הוועדה המוסדית יפיק רכז הוועדה את **טופס 7א'** [אישור המנהל להארכת תוקף ביצוע הניסוי הרפואי] ויעבירו לחתימת מנהל המוסד הרפואי במ.ר. "רבין" או מי שמונה להיות המנהל לאישור הניסויים הקליניים, **פרק יג' – ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" – יחסי הגומלין למול הנהלת בית החולים, סעיף 25.4.4**. כאשר מדובר במחקר בנתונים קיימים או שאלונים (מחקרים בסמכות תת הוועדה) הארכת המחקר תתבצע ב**טופס 16א'** [אישור תת ועדת הלסינקי להארכת מחקר רפואי] ו**טופס 17א'** [אישור המנהל להארכת תוקף ביצוע המחקר הרפואי].

מחקר של חוקר מבי"ח "בילינסון" בשיתוף בי"ח "השרון"
על **טופס 7** יחתום כל אחד ממנהלי בתי החולים.
על הארכה, מספיק שיחתום רק אחד המנהלים.

מחקר שלא הוגשה לגביו בקשת הארכה במועד/או שלא עמד בתנאי עריכת הניסוי, ייסגר ע"י הועדה.

על החוקר לשלוח דו"ח סיום למחקר הישן. אם הוא מעוניין, החוקר רשאי להגיש בקשה חדשה.

אם לא בוצעה הארכה במועד, מערכת "**מטרות**" סוגרת אוטומטית את המחקר.

ב"מטרות" סימון צבע התוקף, משתנה לירוק (תזכורת להארכה) ולאדום (המחקר פג תוקף).

יא. בקשות לאישור פרסום מידע אודות המחקר – טופס 10 [נוסח לפרסום מודעת גיוס משתתפים לניסוי רפואי בבני-אדם באמצעי תקשורת המוניים] בוטל ב**נוהל משרד הבריאות לניסויים רפואיים בבני אדם - מאי 2020.** זאת, בשל ההבנה כי כל עוד המידע המתפרסם לציבור באמצעי התקשורת ההמוניים אינו חורג מהמידע

הנדרש לפרסום אודות המחקר באתרים הפומביים (כגון: **My Trials, clinicaltrials.gov**) אין צורך בקבלת אישור לפרסום.

במ. ר. "רבין" יש להגיש לועדה **מודעת פרסום לגיוס חולים /לבריאים** כשיש כוונה להשתמש במודעת גיוס.

נוסח הפרסום יוגש באמצעות **טופס 10** [נוסח לפרסום מודעת גיוס משתתפים לניסוי רפואי בבני-אדם באמצעי תקשורת המוניים] בהתאם לדרישות ב**נוהל משרד הבריאות לניסויים רפואיים בבני אדם התשע"ו – 2016** (**ראה נוסח המודעה בנספח בסוף פרק ח' – "ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" –המשך מעקב" הוועדה אחד שינויים ודיווחים שונים בעת אישור ובמהלך הניסוי הרפואי, בקשה להארכה ו/או הודעה על סיום/הפסקת ניסוי"**).

הגשת

(ראה גם **פרק יג' - ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" – יחסי הגומלין למול הנהלת בית החולים, סעיף 25.3 ד'**).

רכזת הועדה תבדוק שנוסח מודעת הפרסום לגיוס חולים שהוגשה תואם את (עקרונית, ללא איורים להמחשה).

יו"ר הועדה יבחון המודעה ויחליט אם לאשרה אם לאו.

הוספת איורים תאושר בצמצום, רק אם זה נדרש להמחשת המחקר (יש לבקש

זאת

או בבקשה לחריגה מהנוהל או ב**טופס 12** בהתאם לשלב בו נדרשת מודעה).

ב**טופס 10** הסטטוטורי **בנוהל התשע"ו - 2016** (הנוהל הישן), יש שדה למס'

טלפון.

החוקר רשאי לכתוב גם כתובת מייל ולעשות שימוש באמצעי התקשורת השונים (רשתות חברתיות וכו').

יב. קליטת דיווח על סיום מתוכנן של המחקר – לאחר סיום כל הפרוצדורות של פרוטוקול המחקר במטופל האחרון שגויס למחקר, יגיש החוקר הראשי **דו"ח סיום** בתוכנת "מטרות" לוועדת הלסינקי במ.ר. "רבין" , כנדרש ב**נוהל משרד הבריאות לניסויים רפואיים בבני אדם - מאי 2020 פרק 1 סעיף 4.8.4.1**.

תום גיוס - אין צורך לדווח (רק סיום המחקר).

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 לאספקת מוצר המחקר (שמירה על רצף טיפול).

ד. סיכום האירועים החריגים שנצפו במרכז בתקופת הניסוי.

ה. מספר המשתתפים שהפסיקו/הוצאו והסיבה להוצאתם.

ו. ציון מקום שמירת חומר המחקר.

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 ולועדת הלסינקי של מ.ר. "רבין" **(**ראה גם **פרק יד' - ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" – יחסי הגומלין למול משרד הבריאות).**

פעולות נוספות הדרושות בסיום מחקר:

- הודעה ל-**MOH** על הסיום.
- ב-SSL יש לרשום סיום עבודת צוות המחקר.

סיום מחקר עבור משתתף ספציפי:

- תיעוד הסיום ב-F/U (Follow Up) בתיק הרפואי.
- עדכון ה"ההודעה למערכת" ב"קמליון" (יש לבדוק שההתראה (POP UP), הוסרה).

חוקר שעוזב את ביה"ח, יחתים את רכז ועדת הלסינקי במסגרת "טופס עזיבה" .

המשך מתן מוצר המחקר לאחר סיום הניסוי

יג. פנייה להמשך טיפול בסיום המחקר – במקרים בהם לדעת החוקר הראשי יש מקום להפעיל את התחייבות ה**יזם** להמשך טיפול לאחר סיום המחקר (**סעיף 6** ב**טופס 4** [התחייבות יזם המחקר]), יגיש החוקר הראשי הצעת מחקר ביוזמתו ל**וועדת הלסינקי המוסדית** במ.ר. "רבין".

הבקשה תוגש לוועדת הלסינקי המוסדית במ. ר. "רבין" ובמקביל על החוקר הראשי להסדיר עם ה**יזם** את המשך אספקת **מוצר המחקר** לתקופת המשך הטיפול.

בהגשה זו החוקר הוא היוזם. לא ייגבו דמי טיפול בגין ההגשה.

ההחלטה לגבי המשך מתן מוצר המחקר נתונה בידי ועדת הלסינקי של מ. ר. "רבין" לחוקר הראשי ול**יזם** שמורה זכות עירעור על החלטה זו למנהל הכללי של משרד הבריאות או למי שהוסמך על ידו לעניין זה.

עותק של פרוטוקול "טיפול במעקב" יימסר גם ליזם.
הערה: לחברה אין אחריות כיזם. היא מספקת התכשיר.יש לה אחריות כייצרן וכו'.

שם המחקר יכלול הכותרת: "המשך טיפול ב_____, בחולים שסיימו המחקר ב _____ (למעשה שם המחקר הראשון), שמספרו _____" (או כותרת דומה).
מסמכי ההגשה (פרוטוקול, טופס ההסכמה וכו') צריכים להיות דומים לבקשת מחקר רגילה אך משקפים שהמחקר ענינו מתן טיפול המשך טיפול וכו'.
הפרוטוקול ייכתב על פי הדרישות לכתיבת הפרוטוקול (ראה **פרק י' – הגשת בקשה חדשה לעריכת ניסוי רפואי סעיף 19.5** (8).
כתב הסכמה מדעת מתאים למחקר ההמשך.

בטופס ההסכמה ובטופס **4**, יש למחוק את הסעיפים הקשורים למתן מוצר המחקר ל- 3 שנים.

בהלסינקי כלכלי: אם נדרש מעקב מעבדתי, אישפוזים, טיפול אמבולטורי בסיבוכים וכיוצ"ב, יש לציין ע"ח מי הבדיקות.

חוברת לחוקר : בד"כ אין צורך בחוברת לחוקר.
דרושה הגשת חוברת כזו, אם בינתיים יש חוברת לחוקר מתקדמת יותר.

ביטוח – ניתן אוטומטית ע"י ביה"ח כמו בכל במחקרי חוקר-יוזם.

מכתב התחייבות או **אישור** מאת החברה לפיו היא מספקת את מוצר המחקר בהתאם להתחייבותה על פי **טופס 4** ועל פי המלצת החוקר ואישור ועדת הלסינקי של מ.ר. "רבין".

הליכי האישור יתבצעו כמו בכל מחקר אחר.

בנוסף, ראה **סעיף 25.6** ב**פרק יג' - ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" – יחסי הגומלין למול הנהלת בית החולים** -"מחויבות המוסד הרפואי במקרים בהם אושר המשך טיפול בסיום הניסוי".

חשוב לזכור כי אם במהלך הניסוי המוצר ירשם בארץ וייכנס לסל ובניסוי הוכללו משתתפים בעלי נתינות זרה, אנשים ללא מעמד אזרחי, פליטים וכד' (שאינם זכאים לקבל את המוצר בסבסוד) נדרשת היערכות כל הגורמים לכך שגם משתתפים אלה ימשיכו לקבל את המוצר לתקופה של 3 שנים כדי לשמור על רצף טיפולי כפי שנקבע באישור הוועדה. **(ראה פרק יא' – "כתב ההסכמה מדעת והליך ההסכמה" סוף סעיף 21.15 לעניין גיוס אדם שאינו בעל אזרחות ישראלית)**.

המחקר יתנהל כמו **מחקר רגיל**:
Accountability- מתן התכשיר הוא חובה חוקית של היזם אך עדיין הוא מוגדר כמחקר (ביוזמת חוקר) ולכן כל כללי המחקר חלים עליו כולל ביצוע "מאזן" תרופות.

שליחת **מכתב לרופא המטפל** (**טופס 11**) .

רישום ב- MOH- הרציונל לרישום ב- MOH (בין היתר): יידוע משתתפים פוטנציאליים על קיום המחקר.
המחקר בשלב זה (טיפול המשך), אינו "פתוח" לכולם. מחקר ההמשך נועד למי שהשתתף במחקר המקורי.
יש להתייחס למחקר **כסוג של טיפול חמלה** ולכן אין צורך ברישום באתר **MyTrials**).

יד. קליטת דיווחים – החוקר הראשי מחויב להמשיך ולדווח לוועדת הלסינקי של מ.ר. "רבין" על כל האירועים החריגים ותופעות הלוואי שאירעו במהלך טיפול ההמשך על פי הדרישות **בפרק ט' - ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" – "המשך המעקב" של הוועדה, אחר דיווחי בטיחות** (כולל דיווח לחברה) , מילוי CRF בהתאם לפרוטוקול החדש וכו'. כמו כן מחויב החוקר הראשי לדווח ל**יזם** ולוועדת הלסינקי של מ.ר. "רבין" לפחות אחת לשנה על התקדמות הטיפול בדו"ח ביניים כפי שנידרש **בסעיף 15.2.5 סעיף משנה י'** לפרק זה כמו גם להגיש דו"ח לגורמים אלו בסיום תקופת טיפול ההמשך.

טו. קליטת פנייה יזומה על הפסקת המחקר (לפני תום המועד המתוכנן) – הפסקת מחקר / **ניסוי רפואי** אפשרית ע"י כל אחד מהגורמים שהיו מעורבים באישורו או ביצועו. לפיכך יכול ליזום את ההודעה: **היזם**, **החוקר הראשי**, **ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין"**, ומשרד הבריאות.

בכל המקרים הנ"ל בהם הופסק הניסוי לפני הסיום המתוכנן על פי פרוטוקול המחקר, ידווח על כך לכל שאר הגורמים המעורבים באישור הניסוי וביצועו (יזם הניסוי, חוקר ראשי, הנהלת המוסד הרפואי במ.ר. "רבין", משרד הבריאות).

במקרים בהם הפסקת הניסוי היא ע"י **היזם**, ו/או **החוקר הראשי**, יגיש החוקר הראשי באמצעות **טופס 12** [בקשה לשינויים בניסוי הרפואי] החתום ע"י החוקר הראשי, מכתב מפורט שלו או מכתב הסבר מה**יזם** המבקש להפסיק את הניסוי הכולל את המידע הבא:

א. מספר הבקשה במוסד הרפואי מ.ר. "רבין" ובמשרד הבריאות.

ב. מספר המשתתפים שגויסו במ.ר. "רבין". 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. תוכנית להמשך טיפול / מעקב אחר המטופלים במחקר שהופסק.

במקרה זה תכלול שרשרת הדיווח בכתב אודות הפסקת הניסוי את הגורמים המפורטים בטבלה מטה.

יזם הדיווח	**שרשרת הדיווח (הודעה ל- >>>)**		
יזם הניסוי	חוקר ראשי >>>>>>>> משרד הבריאות (אם היה מעורב באישור הניסוי)	יו"ר ועדת הלסינקי במ.ר. "רבין" >>>	בית מרקחת מוסדי במ.ר. "רבין" *
החוקר הראשי	יזם הניסוי יו"ר ועדת הלסינקי במ.ר. "רבין" >>>>>	בית המרקחת המוסדי במ.ר. "רבין" *	

* במקרים בהם הוא מעורב בהכנת מוצר המחקר, ניפוקו ו/או נחתם חוזה איכות מולו

ועדת הלסינקי במ.ר. "רבין" תבחן ותעריך את המידע המתקבל בהודעת הגורם שיזם את הפסקת הניסוי לפני הסיום המתוכנן על פי פרוטוקול המחקר, ובעיקר תתייחס להיבטים של: תוכנית המשך טיפול והמעקב אחר המטופלים להם הופסק הטיפול הניסיוני.

15.2.6. אם **ועדת הלסינקי המוסדית במ.ר. "רבין"** הורתה על הפסקת המחקר (בין שמדובר בעצירה זמנית או מוחלטת) היא תודיע על כך בכתב לכל שאר הגורמים המעורבים באישור הניסוי וביצועו (יזם הניסוי, חוקר ראשי, הנהלת המוסד הרפואי במ.ר. "רבין", משרד הבריאות). ההודעה תכלול הסבר מפורט על החלטת הוועדה להפסיק את הניסוי והנחיות לביצוע לחוקר הראשי.

15.2.6.1. במקרה של הפסקת **"מחקר מיוחד"** שאושר ע"י **מנהל המוסד הרפואי** במ.ר. "רבין", אין לידע את משרד הבריאות – אגף הרוקחות מדור ניסויים קליניים, למעט במקרים בהם הפסקת הניסוי היתה על רקע של בעיות בטיחות מיוחדות כגון **אירוע חריג רציני** (SAE).

15.2.6.2. על החוקר לשלוח דיווח התקדמות (דו"ח ביניים כמו בהארכה) עד לנקודת הזמן בו הועדה הורתה על סגירה ובו עליו גם להצהיר כי ידוע לו שאסור לו לפרסם את תוצאות המחקר.
על מזכירות הועדה לסגור המחקר.
על הועדה להחליט מה ייעשה עם המשתתפים הפעילים.

15.2.7. הוועדה רשאית להפוך את החלטתה אודות הפסקת המחקר אלא אם הוחלט אחרת ע"י משרד הבריאות.

15.2.8. במקרה שהחוקר הראשי לא מילא אחר חובתו להגיש דו"ח ביניים במועד כחלק מהבקשה להארכת תוקף המחקר כנדרש **בסעיף 15.2.5 סעיף משנה י'**, והמחקר עדיין נמשך וטרם הסתיים, רשאי יו"ר **ועדת הלסינקי המוסדית במ.ר. "רבין"** לדרוש שהבקשה להארכת תוקף הניסוי תוגש כבקשה חדשה (ראה **פרק ז' – ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" – סידרי הדיון וההחלטה סעיף 13.3.9**).

15.2.9. במקרים בהם הוכללו משתתפים בניסוי, או נאסף מידע במסגרת הניסוי בתקופה שלמחקר לא היה אישור תקף (**15.2.5 סעיף משנה י'**) ו/או ביטוח תקף, תחליט הוועדה מה יעשה במקרים אלו לגבי המשך המחקר ומה יעשה במידע שנאסף.

15.2.10. במקרים המפורטים ב**סעיף 15.2.9** ו/או בעקבות דו"ח בקרה המצביע על חריגות קריטיות ו/או מהותיות בביצוע המחקר רשאי יו"ר ועדת הלסינקי המוסדית במ.ר. "רבין" לנקוט בצעדים כולל הוראה על הפסקת המחקר כאמור ב**סעיף 15.2.6** להלן.

מעבר משתתף לאתר מחקר אחר (חוקר עוזב את ביה"ח והמשתתפים עוברים לטיפול המחקרי במרכז אליו הוא עובר, מעבר דירה של משתתף, קורונה וכו')
זו זכות בסיסית של משתתף במחקר.

כל חומר המחקר המקורי (SD) , נשאר ב"רבין" (לתקופת השמירה המתחייבת בדין).

- אם המשתתף מבקש צילום המסמכים השייכים להשתתפותו – המשתתף יכול לקבל את צילום חומר המחקר ממח' רשומות (יש לתעד את בקשתו לצילום החומר).
- יש לתעד את סיום ההשתתפות, לרשום בלוגים שהמשתתף יצא ועבר למרכז אחר ולדווח על כך בבקשות ההארכה ובדו"ח סיום.
- **טופס 12** בנושא המעבר.
  יש לציין את קוד המשתתף ולא את פרטיו
  יש לדווח מי החוקר הראשי שמקבל את המשך הטיפול והמעקב .
- אישור כי שני החוקרים מתאמים ביניהם את מעבר כל המידע על המטופל (אם **חוקר עוזב** את ביה"ח והמשתתפים מעוניינים לעבור אתו להמשך המחקר, לבי"ח אחר, אין בכך צורך).
- רצוי לצרף טופס הסכמה חדש עליו המשתתף חתם במרכז הרפואי אליו הוא עבר.

נספחים לפרק ח':

נספח א' - נוסח מודעה (טופס 10 – נוהל 2016)

פרק ט':
ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" – "המשך מעקב" הוועדה, אחר דיווחי בטיחות

16. מטרה:

מטרת הנוהל בפרק זה לקבוע את סמכויותיה של וועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" / תת וועדה, וחלוקת התפקידים בין רכז הוועדה ליושב ראש הוועדה בכל הקשור לחובת הוועדה ל"המשך מעקב" (Continuing Review) אחר דיווחי הבטיחות השונים המדווחים בתקופת ביצוע המחקר.

17. שיטה:

מתוך חובתה להמשך מעקב (Continuing Review) אחר מחקרים אותם היא אישרה תעקוב הוועדה אחר דיווחי בטיחות מהמחקר המתבצע במ.ר. "רבין" ו/או דיווחי בטיחות תקופתיים המוגשים לוועדה ע"י היזם כאשר מדובר במחקר רב מרכזי (בארץ או בחו"ל) על פי המתחייב **מתקנות בריאות העם (ניסויים רפואיים בבני אדם) התש"מ 1980** על פי הדרישות המפורטות ב**נוהל 164/01 – דיווח ומעקב על מידע בטיחותי במהלך ניסויים רפואיים בבני אדם.**

נוהל 164 מתייחס למוצרי מחקר שאינם רשומים במדינת ישראל (תכשירים, אמ"ר ותרפיות מתקדמות).הכוונה למוצרים שטרם נרשמו, או מוצרים שנרשמו אך נעשה בהם שימוש באופן שונה מהשימוש הרשום, ו כאשר השימוש הוא להתוויה חדשה, או כאשר השימוש בו נועד לרכוש מידע נוסף על השימוש הרשום, לרבות משלבי טיפול. כמו כן, יש לדווח על אירועים חריגים שהתרחשו כתוצאה **מפרוצדורות רפואיות** המהוות חלק מתוכנית הניסוי, לרבות פרוצדורות מקדימות למתן מוצר המחקר.

17.1 דיווחי בטיחות מהמחקר - שרשרת הדיווח:

החוקר הראשי:

17.1.1. **החוקר הראשי** ידווח **ליזם** ול**וועדת הלסינקי המוסדית** במ.ר. "רבין" בהתאם להנחיות כתובות של ה**יזם** (ו/או הנחיות הפרוטוקול) ועל פי המפורט **בסעיפים ב' – ג'** בפרק זה בנוהל.

17.1.2. החוקר הראשי יתעד ברשומה הרפואית (Source Document) את כל האירועים החריגים שארעו למשתתפים בניסוי שבאחריותו. החוקר יבצע הערכה לגבי מידת הרצינות (seriousness) של האירוע והערכה של הסיבתיות לקשר האפשרי למוצר

המחקר (או למוצר ההשוואה). החוקר המבצע את הסקירה הרפואית יתעד זאת ברשומה הרפואית של כל משתתף וברשומות איסוף הנתונים של המחקר.

17.1.3. החוקר הראשי המקבל דיווחים מהיזם, יקרא אותם, יחווה דעתו על אירועים בהם קיים לדעתו קשר אפשרי למוצר המחקר (או למוצר ההשוואה) ויעבירם עם חוות דעתו לוועדה המוסדית במ.ר. "רבין".

יו"ר הועדה יתארך חתימת החלטתו.

יזם המחקר:

17.1.4. **יזם המחקר** (מסחרי, חוקר במרכז הרפואי או במוסד האקדמי / מלכ"ר) ידווח **לחוקר הראשי ולמשרד הבריאות – המחלקה לניסויים קליניים** על פי המפורט ב**סעיפים ב' – ג'** בפרק זה בנוהל.

17.1.5. היזם יפעל בהתאם להנחיות הנהלים הבינלאומיים להערכה מתמדת של בטיחות השימוש במוצרי המחקר וניהול איכות הניסויים שבאחריותו.

17.1.6. על היזם לוודא שמתקיים תיעוד מתאים של אירועי הבטיחות שכולל את המידע הנדרש לביצוע הערכת החומרה והסיבתיות של האירועים החריגים. היזם יבצע הערכה לגבי מידת הרצינות (seriousness) של האירוע, הערכה של הסיבתיות לקשר האפשרי למוצר המחקר או למוצר ההשוואה ויבחן האם האירוע היה צפוי (anticipated/expected) באופיו, חומרתו ובתדירות הופעתו בהסתמך על המידע הקיים. הערכת היזם תתבצע באופן בלתי תלוי במסקנות החוקר המדווח. היזם יתעד את מסקנותיו ואת מסקנות החוקר גם במקרים של אי הסכמה.

ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין":

17.1.7. **ועדת הלסינקי המוסדית** במ.ר. "רבין" תדווח **לחוקר הראשי** על החלטות הוועדה בהמשך לדיווחים שהתקבלו מהמחקר ולמשרד הבריאות בהתאם להנחיות **נוהל 164/01 – דיווח ומעקב על מידע בטיחותי במהלך ניסויים רפואיים בבני אדם** ועל פי המפורט **בסעיף ד'** לפרק זה בנוהל.

א. דגשים לדיווחי בטיחות במחקר:

17.1.8. חשוב להבהיר כי לוחות הזמנים המופיעים להלן בכל הקשור לדיווחי בטיחות במחקר המפורטים בסעיפים הבאים הינם על בסיס ימים קלנדריים. ספירת הימים לדיווחי הבטיחות מתחילה מהרגע שהחוקר דיווח אודות האירוע ליזם המחקר.

17.1.9. לשם סיווג נכון של האירוע המדווח כאירוע חריג (AE), אירוע רציני (SAE), או דיווח כאירוע המסווג כ-SUSAR /USADE מומלץ להסתייע בנוסף להגדרות שבפרק הגדרות לנוהל גם בעץ קבלת ההחלטות לסיווג ודיווח אירועי בטיחות (ראה בעמוד הבא).

17.1.10. לכלל דיווחי הבטיחות המפורטים בסעיף ב' בפרק זה, הוועדה תאפשר קבלת דיווחים גם על גבי טופסי דיווח של היזם בשפה האנגלית בקובץ המצורף ל **טופס 13** [טופס הודעת החוקר על SAE שאירע למשתתף בניסוי רפואי].

17.1.11. במ.ר. "רבין", יש להגיש SAE, רק אם החולה עבר רנדומיזציה.
אם אדם חתם על טופס - אך הוא נפטר/אושפז לפני התחלת הטיפול
או אם החולה חתם, הוכרז Screen Failure ואח"כ התאשפז, אין צורך בדיווח .

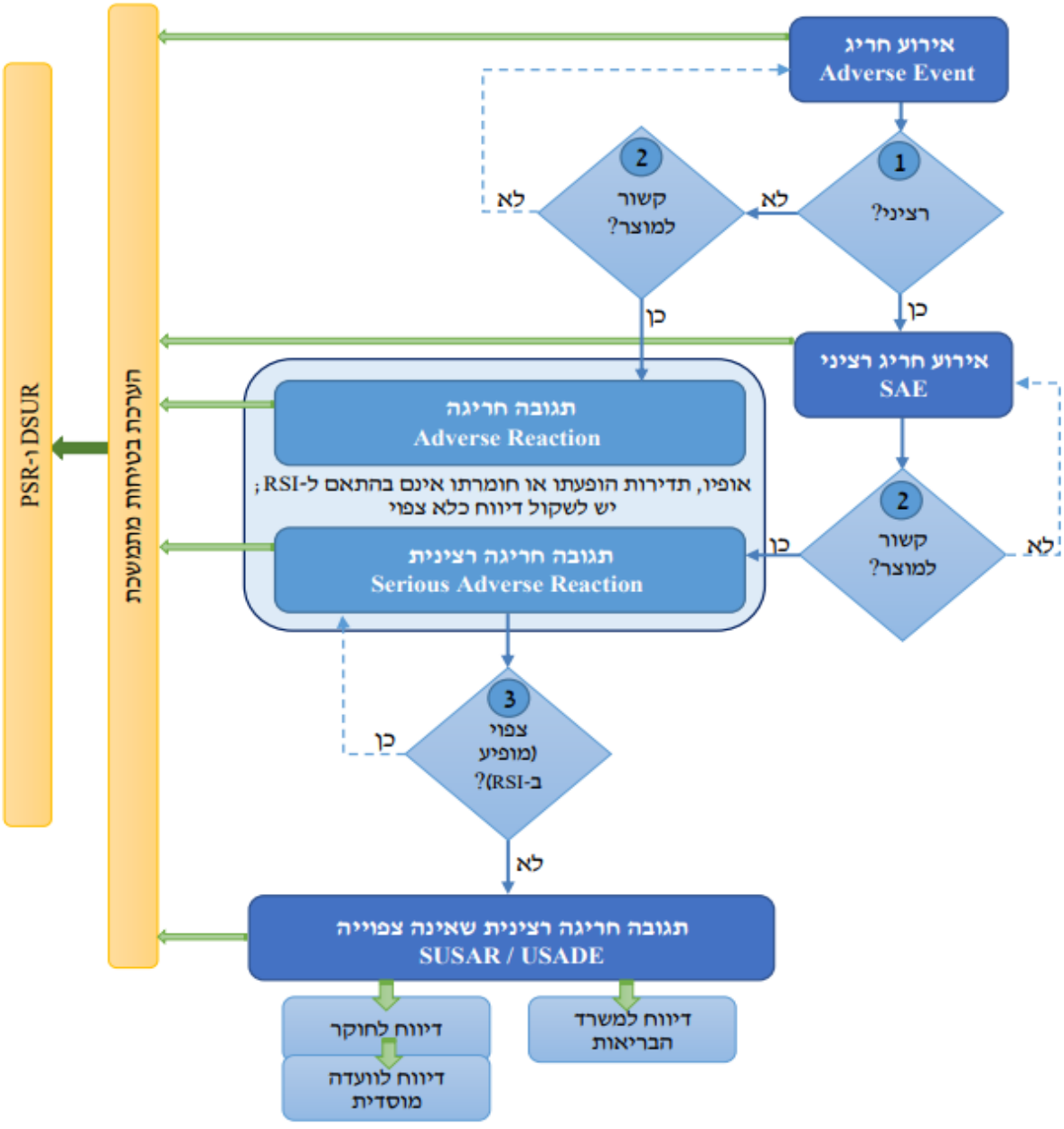
17.1.13 יש לדווח על SAE (מוות או אחר) כל עוד **המטופל משתתף במחקר** ומקבל טיפול (בצורה פעילה או במעקב).
מטופל שסיים קבלת הטיפול הוא במעקב בלבד, לא מצריך דיווח אם עברו 30 יום מרגע סיום נטילת התרופה, ושלא נפטר מתופעת לוואי שהיא related.

יש לדווח SAE גם על תופעת לוואי רשומה ומקובלת של התרופה (הכתובה בחוברת לחוקר , עלון לצרכן וכדומה) .

17.1.14. אם מדווחים באיחור, יש להגיש גם דיווח על חריגה מהנוהל.

17.1.15 **אשפוז** –במ.ר. "רבין" אין שיקול דעת לחוקר. עליו לדווח על כל אשפוז (כולל ניתוח אלקטיבי) גם אם לדעתו אין קשר. בדיווח אשפוז יש להקפיד להגיש מכתב סיכום האשפוז עליו רשום קוד המשתתף ולמחוק את רישום פרטיו.

נספח 1 – תיאור איסוף המידע, הסיווג והדיווח על אירועים חריגים



PSR – Periodic Safety Report; **DSUR** – Development Safety Update Report; **RSI** – Reference Safety Information.

שאלות 1 ו-2, הערכות המתבצעות ע"י החוקר הראשי והיזם. **שאלה 3**, לרוב, ההערכה מתבצעת ע"י היזם.

ב. קליטת דיווחים מאירועי בטיחות שאירעו במ.ר. "רבין" בו מתבצע המחקר:

17.2 קליטת דיווח במקרה מוות:

במחקר בחסות יזם מסחרי:

17.2.1. **החוקר הראשי** יעביר את הדיווח אודות אירוע מוות ליזם המחקר ולרכז וועדת הלסינקי המוסדית במ.ר. "רבין" על גבי טפסי היזם ו/או על גבי **טופס 13** [טופס הודעת החוקר על SAE שאירע למשתתף בניסוי רפואי], מיידית תוך 48 שעות מהרגע שהאירוע הובא לידיעתו בכפוף לנאמר ב**סעיף 17.2.4**.
יש לדווח על כל מוות שאירע בתקופת המחקר גם אם אינו קשור למחקר (UNRELATED).
דיווח SAE מוות יעשה תוך 48 שעות מהרגע בו נודע לחוקר על המקרה.
אם לא ניתן לדווח לוועדה בפרק הזמן הזה דיווח מלא, בדרך המקובלת, יש לבצע לפחות דיווח ראשוני חלקי במועד, בכל דרך (במסמך קשיח או בהודעה אלקטרונית ליו"ר הועדה במ. ר. "רבין").
בדיווח ראשוני זה יש להסביר מדוע לא היה ניתן להגיש את הדיווח המלא בזמן.
יש להשלים הדיווח לאחר מכן כשתתברר התמונה המלאה, בהקדם האפשרי.

במקרה של דיווח באיחור, יש לנמק מדוע הוגש הדיווח באיחור.

17.2.2. החוקר ידווח **ליזם המחקר** ול**וועדת הלסינקי המוסדית** במ.ר. "רבין" על כל מידע חדש הנוגע לעניין באמצעות דיווחי המשך (SAE follow up reports) בהתאם להנחיות היזם ו/או דרישת וועדת הלסינקי המוסדית בביה"ח.

17.2.3. על ה**יזם** לבצע הערכה ראשונית לגבי הקשר האפשרי למוצר המחקר וכן הערכה האם האירוע צפוי (anticipated/expected) ויעביר חזרה לחוקר את החלטתו על מקרה המוות במרכזו (רק כאשר ייקבע כי מדובר ב-SUSAR /USADE בתוך 7 ימים מההודעה על מקרה המוות).

17.2.4. החוקר יעביר לוועדה המוסדית במ.ר. "רבין" את החלטת היזם על גבי **טופס 13** [טופס הודעת החוקר על SAE שאירע למשתתף בניסוי רפואי], או דו"ח אחר של היזם מיד לאחר שנקבע כי מדובר ב- SUSAR / USADE אם לא התקבלה החלטה כזו בתוך 7 ימים, החוקר יתעד כי הוחלט שלא מדובר ב SUSAR / USADE והוא יעביר זאת לידיעת הוועדה כולל חוות דעתו על סיווג המקרה.
טופס 13 דיווח מוות - יוגש לועדה ללא פרטי המשתתף או ת.ז
במידה ויו"ר הועדה יחליט על צורך
בועדת בדיקה לפי נוהל 164, מזכירות הועדה תבקש ממתאמת המחקר את פרטי המטופל.
לאחר חתימה על **טופס 14**, הטופס עם פרטי המשתתף, לא יסרקו למערכת "מטרות", אלא רק **לטופס 13.**
בכל מקרה פרטים אישיים אלו לא יסרקו למערכת "מטרות".
מזכירות ועדת הלסינקי תצלם את החומר, תשחיר את פרטי מס' תעודת זהות והשם ותשאיר רק את הקוד. אח"כ החומר ייסרק ל"מטרות". הטופס המקורי

ישמר בתיק המחקר בהלסינקי .

חולים עם מחלה סופנית בלבד: במקרה מוות, לא ידווח אם החולה נפטר מעל 30 ימים מנטילת תרופת המחקר והחוקר הראשי קובע באופן ברור שלדעתו אין כל קשר בין מתן התרופה והמוות.

במחקר בחסות יזם-חוקר/ אקדמיה / מלכ"ר:

17.2.5. **החוקר הראשי** יעביר את הדיווח אודות אירוע מוות לרכז וועדת הלסינקי המוסדית במ.ר. "רבין" על גבי טפסי היזם ו/או על גבי **טופס 13** [טופס הודעת החוקר על SAE שאירע למשתתף בניסוי רפואי], מיידית תוך 48 שעות מהרגע שהאירוע הובא לידיעתו. הדיווח יכלול את חוות דעתו של החוקר על המקרה. (ראה טבלת לוח זמנים לדיווחי החוקר), בכפוף לנאמר ב**סעיף 17.2.8**.

17.2.6. החוקר ידווח ל**וועדת הלסינקי המוסדית** במ.ר. "רבין" על כל מידע חדש הנוגע לעניין באמצעות דיווחי המשך (SAE follow up reports) (ראה טבלת לוח זמנים לדיווחי החוקר).

17.2.7. באחריות החוקר להיות בקשר עם היצרן או **בעל הרישום** של מוצר המחקר לדווח לו על מקרה המוות ולקבל ממנו את המידע הבטיחותי העדכני ביותר אודות מוצר המחקר. על בסיס מידע זה על החוקר לבצע הערכה ראשונית לגבי הקשר האפשרי למוצר המחקר וכן הערכה האם האירוע צפוי .(anticipated/expected)

17.2.8. כשמדובר באירוע המוגדר כ- SUSAR / USADE הוא יעביר את המידע שיתקבל מהיצרן או בעל הרישום של המוצר לידיעת הוועדה במ.ר. "רבין" כולל חוות דעתו על סיווג המקרה (ראה גם טבלת לוח זמנים לדיווחי החוקר).

17.3 קליטת דיווח במקרה של אירוע מסכן חיים:

במחקר בחסות יזם מסחרי:

17.3.1. **החוקר הראשי** יעביר את הדיווח אודות אירוע מסכן חיים ליזם המחקר ולרכז וועדת הלסינקי המוסדית במ.ר. "רבין" על גבי טפסי היזם ו/או על גבי **טופס 13** [טופס הודעת החוקר על SAE שאירע למשתתף בניסוי רפואי], בהקדם האפשרי או על פי לוח הזמנים שקבע היזם (בפרוטוקול המחקר או על פי נוהלי היזם) מהרגע שהאירוע הובא לידיעתו (ראה טבלת לוח זמנים לדיווחי החוקר), בכפוף לנאמר ב**סעיף 17.3.4**

17.3.2. החוקר ידווח **ליזם המחקר** ול**וועדת הלסינקי המוסדית במ.ר. "רבין"** על כל מידע חדש הנוגע לעניין באמצעות דיווחי המשך (SAE follow up reports) בהתאם להנחיות היזם (בפרוטוקול המחקר או על פי נוהלי היזם), (ראה גם טבלת לוח זמנים לדיווחי החוקר).

17.3.3. על היזם לבצע הערכה ראשונית לגבי מידת הרצינות של האירוע, הקשר האפשרי למוצר המחקר וכן הערכה האם האירוע צפוי (anticipated/expected) ויעביר חזרה לחוקר את החלטתו על מקרה המוות במרכזו (רק כאשר ייקבע כי מדובר ב SUSAR /USADE) בתוך 7 ימים מההודעה על התרחשות אירוע מסכן חיים (ראה טבלת לוח זמנים לדיווחי החוקר).

17.3.4. החוקר יעביר לוועדה המוסדית במ.ר. "רבין" את החלטת היזם על גבי **טופס 13** [טופס הודעת החוקר על SAE שאירע למשתתף בניסוי רפואי], או דו"ח אחר של היזם מיד לאחר שנקבע כי מדובר ב- SUSAR / USADE (ראה טבלת לוח זמנים לדיווחי החוקר). אם לא התקבלה החלטה כזו בתוך 7 ימים, החוקר יתעד כי הוחלט שלא מדובר ב SUSAR / USADE ולכן אין צורך להעביר זאת לידיעת הוועדה. אולם החוקר רשאי לדווח לוועדה אם לדעתו סיווג המקרה שונה.

במחקר בחסות יזם-חוקר/ אקדמיה / מלכ"ר:

17.3.5. **החוקר הראשי** יעביר את הדיווח אודות אירוע מסכן חיים לרכז וועדת הלסינקי המוסדית במ.ר. "רבין" על גבי טפסי היזם ו/או על גבי **טופס 13** [טופס הודעת החוקר על SAE שאירע למשתתף בניסוי רפואי], בתוך 7 ימים מהרגע שהאירוע הובא לידיעתו. הדיווח יכלול את חוות דעתו של החוקר על המקרה (ראה טבלת לוח זמנים לדיווחי החוקר), בכפוף לנאמר ב**סעיף 17.3.8**

17.3.6. החוקר ידווח ל**וועדת הלסינקי המוסדית במ.ר. "רבין"** על כל מידע חדש הנוגע לעניין באמצעות דיווחי המשך (SAE follow up reports) (ראה טבלת לוח זמנים לדיווחי החוקר).

17.3.7. באחריות החוקר להיות בקשר עם היצרן או **בעל הרישום** של מוצר המחקר לדווח לו על האירוע מסכן חיים שארע במרכזו ולקבל ממנו את המידע הבטיחותי העדכני ביותר אודות מוצר המחקר. על בסיס מידע זה על החוקר לבצע הערכה ראשונית לגבי הקשר האפשרי למוצר המחקר וכן הערכה האם האירוע צפו (anticipated/expected).

17.3.8. כשמדובר באירוע המוגדר כ- SUSAR / USADE הוא יעביר את המידע שיתקבל מהיצרן או **בעל הרישום** של המוצר לידיעת הוועדה כולל חוות דעתו על סיווג המקרה (ראה טבלת לוח זמנים לדיווחי החוקר).

17.4 קליטת דיווח על SAE במקרה שאינו מוות או אירוע מסכן חיים:

במחקר בחסות יזם מסחרי:

17.4.1. **החוקר הראשי** יעביר את הדיווח אודות אירוע המסווג כ- SAE ליזם המחקר ולרכז וועדת הלסינקי המוסדית במ.ר. "רבין" על גבי טפסי היזם ו/או על גבי

טופס 13 [טופס הודעת החוקר על SAE שאירע למשתתף בניסוי רפואי], בהקדם האפשרי או על פי לוח הזמנים שקבע היזם (בפרוטוקול המחקר או על פי נוהלי היזם) מהרגע שהאירוע הובא לידיעתו (ראה טבלת לוח זמנים לדיווחי החוקר) בכפוף לנאמר ב**סעיף 17.4.4**

17.4.2. החוקר ידווח **ליזם המחקר** ול**וועדת הלסינקי המוסדית במ.ר. "רבין"** על כל מידע חדש הנוגע לעניין באמצעות דיווחי המשך (SAE follow up reports) בהתאם להנחיות היזם (בפרוטוקול המחקר או על פי נוהלי היזם), (ראה טבלת לוח זמנים לדיווחי החוקר).

17.4.3. על **היזם** לבצע הערכה ראשונית לגבי מידת הרצינות של האירוע, הקשר האפשרי למוצר המחקר וכן הערכה האם האירוע צפוי (anticipated/expected) ויעביר חזרה לחוקר את החלטתו על אירוע ה- SAE במרכזו (רק כאשר ייקבע כי מדובר ב SUSAR /USADE) בתוך 15 ימים מההודעה על אירוע SAE (ראה טבלת לוח זמנים לדיווחי החוקר).

17.4.4. החוקר יעביר לוועדה המוסדית במ.ר. "רבין" את החלטת היזם על גבי **טופס 13** [טופס הודעת החוקר על SAE שאירע למשתתף בניסוי רפואי], או דו"ח אחר של היזם מיד לאחר שנקבע כי מדובר ב- SUSAR / USADE (ראה טבלת לוח זמנים לדיווחי החוקר). אם לא התקבלה החלטה כזו בתוך 15 ימים, החוקר יתעד כי הוחלט שלא מדובר ב SUSAR / USADE ולכן אין צורך להעביר זאת לידיעת הוועדה. אולם החוקר רשאי לדווח לוועדה אם לדעתו סיווג המקרה שונה.

במחקר בחסות יזם-חוקר/ אקדמיה / מלכ"ר:

17.4.5. **החוקר הראשי** יעביר את הדיווח אודות אירוע המסווג כ- SAE לרכז וועדת הלסינקי המוסדית במ.ר. "רבין" על גבי טפסי היזם ו/או על גבי **טופס 13** [טופס הודעת החוקר על SAE שאירע למשתתף בניסוי רפואי], בתוך 15 ימים מהרגע שהאירוע הובא לידיעתו. הדיווח יכלול את חוות דעתו של החוקר על המקרה (ראה טבלת לוח זמנים לדיווחי החוקר), בכפוף לנאמר ב**סעיף 17.4.8**

17.4.6. החוקר ידווח ל**וועדת הלסינקי המוסדית במ.ר. "רבין"** על כל מידע חדש הנוגע לעניין באמצעות דיווחי המשך (SAE follow up reports) (ראה טבלת לוח זמנים לדיווחי החוקר).

17.4.7. באחריות החוקר להיות בקשר עם היצרן או **בעל הרישום** של מוצר המחקר לדווח לו על האירוע המסווג כ- SAE שארע במרכזו ולקבל ממנו את המידע הבטיחותי העדכני ביותר אודות מוצר המחקר. על בסיס מידע זה על החוקר לבצע הערכה ראשונית לגבי הקשר האפשרי למוצר המחקר וכן הערכה האם האירוע צפוי (anticipated/expected).

17.4.8. החוקר יעביר את המידע שיתקבל מהיצרן או **בעל הרישום** של המוצר לידיעת הוועדה בביה"ח כולל חוות דעתו על סיווג המקרה (ראה טבלת לוח זמנים לדיווחי החוקר).

17.4.9. לוחות הזמנים לדיווח לוועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" (ראה טבלה מטה) מתחילים מהרגע שהארוע דווח ע"י החוקר ליזם הניסוי.

לוחות זמנים לדיווחי החוקר אודות אירוע בטיחות המסווג כאירוע רציני

סוג היזם	סוג ה-SAE	לו"ז דיווח ליזם	לו"ז דיווח לוועדה	לו"ז דיווחי המשך לוועדה
מסחרי	מוות	בהקדם האפשרי ולפי הנחיות היזם [עד 48 שעות]	עד 48 שעות	7 ימים מההודעה על המקרה במרכז
	מסכן חיים	בהקדם האפשרי ולפי הנחיות היזם	—	7 ימים ורק כאשר נקבע כי מדובר ב-USADE/SUSAR
	SAE שאינו מוות או מסכן חיים	בהקדם האפשרי ולפי הנחיות היזם	—	15 ימים ורק כאשר נקבע כי מדובר ב-USADE/SUSAR
חוקר/אקדמיה/מלכ"ר	מוות	—	עד 48 שעות	—
	מסכן חיים	—	7 ימים	—
	SAE שאינו מוות או מסכן חיים	—	15 ימים	—

ג. קליטת דיווחים מאירועי בטיחות שאירעו במרכזים אחרים המשתתפים במחקר (בארץ או בחו"ל) ו/או בעקבות החלטות רשויות רגולטוריות בחו"ל:

17.5 דיווחי בטיחות נוספים המחויבים בדיווח לוועדה במ.ר. "רבין":

17.5.1. הדיווחים המפורטים תחת סעיף זה בנוהל, ידווחו ל**וועדת הלסינקי המוסדית במ.ר. "רבין"** או למחלקה לניסויים קליניים במשרד הבריאות במקרה של מחקר שסווג כ**"מחקר שאינו מיוחד"** לאחר הגשת הבקשה לאישור מחקר רפואי גם טרם קבלת האישור לביצוע המחקר במהלך הליך האישור לניסוי.
הגשה של דיווחי בטיחות לפני אישור מנהל- אם המידע החדש מוסיף או משנה משהו בהבנה של המחקר יש להגיש את הדיווח טרם אישור מנהל. אם המידע החדש אינו מהווה שינוי מהותי והוא לא משפיע על ההחלטה לאשר את המחקר, ניתן להגישו גם אחרי הוצאת אישור מנהל.

17.5.2. לכל הדיווחים המפורטים בסעיף זה, יצרף החוקר הראשי סיכום שלו אודות השינויים והממצאים בנושא הבטיחות והשלכתם על המידע שיש למסור למשתתפי המחקר (בין שגויסו או שיגויסו) וכן לוח זמנים למסירת המידע ואופן הפנייה למשתתפים.

17.5.3. במקרה שהמידע שנימסר מחייב את עדכון טופס ההסכמה מדעת תצורף גם גרסת כתב הסכמה מעודכנת כמפורט ב**פרק ח' - ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" – "המשך מעקב" הוועדה אחר שינויים ודיווחים שונים בעת אישור ובמהלך במהלך הניסוי הרפואי, הגשת בקשה להארכה ו/או הודעות על סיום / הפסקת הניסוי, סעיף 15.2.5 ג'**.

17.5.4. להלן פירוט הדיווחיים הנוספים לוועדת הלסינקי המוסדית במ.ר. "רבין" (ראה טבלת לוח זמנים לדיווחי בטיחות נוספים שבאחריות החוקר לדווח לוועדה)

א. **עדכון מידע בטיחותי ב- Reference Safety Information (RSI) –** בין שמדובר בעדכון המידע בחוברת לחוקר (IB) או בעדכון עלון הרישום של המוצר (SmPc) לאחר שאושר **במדינה מוכרת**. המסמך המעודכן יישלח לוועדה בתוך 15 ימים מיום קבלת המידע מהיזם.

ב. **הודעה לצוות הרפואי** שפרסם היצרן, או רשות בריאות **במדינה מוכרת**, או מידע חדש שפורסם בספרות המקצועית הרפואית שיש לו השלכות על בטיחות של מוצר המחקר והשימוש בו בבני אדם. הכוונה למידע הכולל איסור, הגבלה או אזהרה שקשורה לבטיחות המשתתפים במחקר. ההודעה תשלח לוועדה בתוך 15 ימים מיום קבלת המידע מהיזם.

ג. **מסקנות ועדת ניטור בטיחות לניסוי הרפואי** (DSMB, DMC) בה הוחלט על שינויים בפרוטוקול שהם בעלי השפעה על בטיחות המטופלים או החלטה על הפסקת ניסוי או היכולת להמשיך בו תשלחנה לוועדה בתוך 15 ימים מיום קבלת המידע מהיזם.

ד. **ממצאים חדשים הקשורים 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.

ה. **החלטה עקרונית של רשות רגולטורית ב-מדינה 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.

ו. **דיווחים תקופתיים (Periodic line listings)** - הדו"ח יכיל רשימה מרוכזת של אירועי ה- SUSAR/USADE 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".

לוחות זמנים לדיווח אירועי בטיחות נוספים שבאחריות החוקר לדווח לוועדה

סוג המסמך/ מידע	לו"ז דיווח לוועדה	האם נדרש גם טרם אישור?	מידע נוסף
עדכון ב-RSI (IB או SmPC) לאחר שאושר במדינה מוכרת	15 ימים	כן	סיכום השינויים
הודעה לצוות הרפואי או מידע חדש שפורסם בספרות המקצועית בעלי השלכות על בטיחות השימוש בבני אדם	15 ימים	כן	סיכום המידע הבטיחותי
מסקנות ועדת הבטיחות	15 ימים	כן	סיכום ההחלטה
ממצאים חדשים העשויים להשפיע על בטיחות	15 ימים	כן	סיכום המידע הבטיחותי
החלטה עקרונית של רשות רגולטורית ממדינה מוכרת	7 ימים	לא	
דיווחים תקופתיים (תשמר הסמיות)	כל 6 חודשים	לא	

ד. הטיפול בדיווחי בטיחות ע"י ועדת הלסינקי המוסדית במ.ר. "רבין"

17.6 הערכת המידע המתקבל, החלטה ותיעוד החלטות הוועדה:

17.6.1. יו"ר הוועדה / ועדת הלסינקי י/תבחן ויעריך את המידע המתקבל מהחוקר ו/או יזם בדיווחי הבטיחות. יו"ר הוועדה (רשאי להתייעץ עם חברי ועדה נוספים) יבחן את מאזן הסיכון מול התועלת שבמידע שיתקבל ואת השפעתו על בטיחות משתתפי המחקר ועל המשך מהלך הניסוי ויחליט בכל מקרה לגבי המשך המחקר שאושר על ידי הוועדה.

17.6.2. החלטת יו"ר הוועדה תתייחס גם לדחיפות הביצוע של החלטתו ודרך עדכון משתתפי המחקר שהוכללו בניסוי.

17.6.3. יו"ר הוועדה יתעד את החלטתו על גבי **טופס 13** [טופס הודעת החוקר על SAE שאירע למשתתף בניסוי רפואי], שישלח חזרה חתום ע"י יו"ר הוועדה לחוקר.

17.6.4. במקרה חירום, כאשר נידרש לעדכן את משתתפי המחקר בדחיפות, רשאי יו"ר הוועדה להורות על עדכון בעל פה של משתתפי הניסוי ולא להמתין לקבלת עדכון לטופס כתב ההסכמה מדעת.

17.6.5. הוועדה תשמור את הדיווחים המתקבלים ואת ההחלטות לגבי כל הניסויים שבאחריותה על פי הדרישות לתיעוד ושמירת מסמכים שב**פרק טו' – ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין": סדרי תיעוד, תיוק, ניהול מסמכי המחקר במערכת מקוונת, ארכיב וגניזה**.

17.6.6. ועדת הלסינקי המוסדית במ.ר. "רבין" תפעל לגבי דיווחי הבטיחות על פי הנידרש ב**נוהל 164/01 – דיווח ומעקב על מידע בטיחותי במהלך ניסויים רפואיים בבני אדם** של משרד הבריאות המיושם בנוהל עבודה זה שיהיה זמין גם לעובדי המוסד הרפואי ובעלי התפקידים המעורבים בעריכת ניסויים, כמו גם ליזמי המחקרים או נציגיהם (CROs) ומשרד הבריאות.

17.7 טיפול הוועדה במ.ר. "רבין" בדיווח אודות מקרה מוות:

17.7.1. **במקרה שאין קשר / סבירות נמוכה לקשר –** במקרה שיו"ר הוועדה במ.ר. "רבין" שבחן את המידע שהתקבל מהחוקר / יזם המחקר הגיע למסקנה כי אין קשר או שקיימת סבירות נמוכה לקשר בין מקרה המוות למוצר המחקר או להליך המחקר הוא יתעד את החלטתו שתכלול גם החלטה לגבי המשך המחקר על גבי **טופס 13** [טופס הודעת החוקר על SAE שאירע למשתתף בניסוי רפואי], שישלח חזרה לחוקר חתום ע"י יו"ר הוועדה.

17.7.2. **במקרה שקיים קשר / יש סבירות גבוהה לקשר / לא ניתן לשלול קשר –** במקרה שיו"ר הוועדה במ.ר. "רבין" שבחן 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 הוא יבצע את הפעולות הבאות:

א. יודיע מיד ל**מנהל המוסד הרפואי במ.ר. "רבין"** שעליו למנות צוות בדיקה למקרה המוות (ראה **פרק יג' – ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" : יחסי הגומלין למול הנהלת בית החולים סעיף 25.8.1 ב'**). באחריות רכז הוועדה במ.ר. "רבין" לוודא כי כל החומר הקשור בארוע המוות וחומר נוסף הנדרש אודות המחקר יועבר לצוות הבדיקה שהוקם.

ב. על פי הצורך, ההודעה ל**מנהל המוסד הרפואי** תלווה בהתייעצות שיקיים יו"ר הוועדה עם היחידה לניהול סיכונים במוסד הרפואי ועם החוקר הראשי. (בהתאם לדרישות **נוהל דיווח אירועים חריגים 320-08-01-03 גרסה 5 מ-1/5/22**).

אירועים חייבי דיווח לפי כללי ניהול סיכונים, (כגון SAEs, סטייה מהותית מהפרוטוקול וכד') ידווחו ע"י ועדת הלסינקי לניהול סיכונים
כמו כן סיכומים של **וועדות בדיקת מקרי מוות** לפי נוהל 164, יועברו ליחידה לניהול סיכונים אם יש בהם בעיית ניהול סיכונים וסיכום של **ממצאים קריטיים בבקרות מחקרים** שנוגעים לבטיחות המטופל (**ראה גם פרק י"ז**).

ג. יו"ר הוועדה רשאי להורות על עצירת גיוס משתתפים למחקר עד לסיום הבירור.

ד. צוות הבדיקה שהוקם ידון במקרה בתוך 14 ימים מהבאת המקרה לידיעת מנהל המוסד הרפואי במ.ר. "רבין".

ה. החלטת צוות הבדיקה תתועד בחלק א' של **טופס 14** [פטירת משתתף בניסוי הרפואי - דו"ח צוות הבדיקה] אליו יש לצרף העתק **טופס 13** [טופס הודעת החוקר על SAE שאירע למשתתף בניסוי רפואי] של מקרה המוות.

על ועדת הבדיקה להתייחס להמשך/עצירה המחקר.

אם ועדת הבדיקה מונה יותר מחבר אחד וחוות דעתם אינה אחידה, על כל אחד מהם לנמק מסקנותיו.

ו. החלטת צוות הבדיקה, חוות דעתו של החוקר הראשי (והתייחסות היזם במקרה שהאירוע הוגדר כ- SUSAR/USADE) בייחס לקשר האפשרי שבין מקרה המוות למוצר המחקר או להליך המחקר יובאו לדיון בפני ועדת הלסינקי במ.ר. "רבין" בישיבתה הקרובה (בטווח של עד 7 ימים) או בהרכב מצומצם שיכלול את ההרכב המצומצם כפי שמוגדר בהגדרת המניין החוקי לישיבת הוועדה (ראה **פרק ה' – ועדת הלסינקי מוסדית** במ.ר. "רבין": **מינוי, מבנה וסדרי עבודת הוועדה, סעיף 9.6**). על הוועדה לקבל החלטה לגבי המשך הניסוי / עצירת הניסוי / גיוס משתתפים חדשים למחקר או כל החלטה אחרת בנסיבות העניין.

ז. הדיון והחלטת הוועדה יתועדו בחלק ב' של **טופס 14** [פטירת משתתף בניסוי הרפואי - דו"ח צוות הבדיקה] שיועבר חתום ע"י יו"ר הוועדה למנהל המוסד הרפואי במ.ר. "רבין" (ראה **פרק יג' – ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין": יחסי הגומלין למול הנהלת בית החולים סעיף 25.8.1 ב'**) ולחוקר הראשי.

ח. במקרה שהוחלט כי קיים קשר בין מקרה המוות למוצר המחקר או להליך המחקר והמקרה הוגדר כ- SUSAR/USADE יועבר דיווח גם למשרד הבריאות (ראה **פרק יד' – ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין": יחסי הגומלין למול משרד הבריאות, סעיף 27.7.2**).

הדיון וההחלטה של ועדת הלסינקי, יתועדו בפרוטוקול הישיבה.

17.8 טיפול הוועדה במ.ר. "רבין" בדיווח אודות מקרה SAE שאינו מוות:

17.8.1. **במקרה שאין קשר / סבירות נמוכה לקשר –** במקרה שיו"ר הוועדה שבחן את המידע שהתקבל מהחוקר / יזם המחקר הגיע למסקנה כי אין קשר או שקיימת סבירות נמוכה לקשר בין האירוע המסווג כ- SAE למוצר המחקר או להליך המחקר הוא יתעד את החלטתו שתכלול גם החלטה לגבי המשך המחקר על גבי **טופס 13** [טופס הודעת החוקר על SAE שאירע למשתתף בניסוי רפואי], שישלח חזרה לחוקר חתום ע"י יו"ר הוועדה.

17.8.2. **במקרה שקיים קשר / יש סבירות גבוהה לקשר / לא ניתן לשלול קשר –** במקרה שיו"ר הוועדה שבחן את המידע שהתקבל מהחוקר / יזם המחקר הגיע למסקנה כי שקיים קשר / יש סבירות גבוהה לקשר / לא ניתן לשלול קשר בין האירוע המסווג כ- SAE למוצר המחקר או להליך המחקר הוא יבצע את הפעולות הבאות:

א. יו"ר הוועדה במ.ר. "רבין" יציג את חוות דעתו ומסקנתו לגבי האירוע כולל חוות דעתו של החוקר הראשי (והתייחסות היזם במקרה שהאירוע הוגדר כ- SUSAR/USADE) בייחס לקשר האפשרי שבין האירוע המסווג כ- SAE למוצר המחקר או להליך המחקר בפני ועדת הלסינקי בישיבתה הקרובה (בטווח של עד 7 ימים) או בהרכב מצומצם כפי שמוגדר בהגדרת המניין החוקי לישיבת הוועדה (ראה **פרק ה' – ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין": מינוי, מבנה וסדרי עבודת הוועדה, סעיף 9.6**). על הוועדה לקבל החלטה לגבי המשך הניסוי /

עצירת הניסוי / גיוס משתתפים חדשים למחקר או כל החלטה אחרת בנסיבות העניין.

ב. הדיון והחלטת הוועדה יתועדו בחלק ב' של **טופס 14** [פטירת משתתף בניסוי הרפואי - דו"ח צוות הבדיקה] שיועבר חתום ע"י יו"ר הוועדה במ.ר. "רבין" לחוקר הראשי ולמנהל בית החולים (ראה **פרק יג' – ועדת הלסינקי מוסדית : יחסי הגומלין למול הנהלת בית החולים סעיף 25.8**).

ג. במקרה שהוחלט כי קיים קשר בין האירוע המסווג כ- SAE למוצר המחקר או להליך המחקר והמקרה הוגדר כ- SUSAR/USADE יועבר דיווח גם למשרד הבריאות (ראה **פרק יד' – ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין": יחסי הגומלין למול משרד הבריאות, סעיף 27.7.2**).

17.9 טיפול הוועדה במ.ר. "רבין" בדיווחי בטיחות שאירעו במרכזים אחרים המשתתפים במחקר (בארץ או בחו"ל) שהתקבלו מהחוקר:

17.9.1. יו"ר הוועדה / ועדת הלסינקי י/תבחן ויעריך את המידע המתקבל מהחוקר ו/או **יזם** בדיווחי הבטיחות הנ"ל כמפורט **בסעיף 17.6**

17.9.2. במקרים בהם הוגש מידע זה טרם קבלת האישור למחקר או הארכת תוקף אישור המחקר יהווה מידע זה חלק משיקולי הוועדה לאישור המחקר הארכת תוקף האישור ו/או דרישה לעדכון המידע הבטיחותי בכתב ההסכמה.

17.10 דיווחי בטיחות של מוצר רשום בישראל במחקרי פאזה 4 (Post marketing study) או כאשר המוצר משמש כמוצר השוואה במחקר קליני

(רוב הסעיף נכתב על פי מסמך 164/Q&A01 - שאלות ותשובות משרד הבריאות על נוהל 164).

17.10.1. דיווחי בטיחות אודות מוצר רשום בישראל (תכשיר, מוצר ביולוגי כולל תרפיות מתקדמות) הנבחן בניסויי פאזה 4 (Post Marketing Study) ידווחו למחלקה לניהול סיכונים ומידע תרופתי בהתאם להוראות אגף הרוקחות: **נוהל 6 - דיווח תופעות לוואי ומידע בטיחות חדש**. כאשר המוצר הרשום מסווג כאמ"ר הדיווח יועבר לאגף האמ"ר.

17.10.2. במקרים בהם המוצר הרשום בישראל משולב עם טיפול חדש (Combination therapy) בניסוי קליני הדיווח יהיה למחלקה לניסויים קליניים כפי שנידרש עבור תכשיר חדש ב**נוהל 164/01 – דיווח ומעקב על מידע בטיחותי במהלך ניסויים רפואיים בבני אדם**

17.10.3. במקרים בהם המוצר הרשום בישראל משמש כמוצר השוואה (Comperator) בניסוי קליני למול תכשיר חדש דיווחי הבטיחות יהיו כלהלן:

א. כאשר יזם המחקר הוא בעל הרישום – יש לפעול על פי הנאמר **בסעיף 17.10.1**

ב. כאשר יזם המחקר הוא חוקר – באחריותו לדווח לבעל הרישום (על פי הדרישות **בסעיפים 5.1.22, 5.1.3.2, 5.1.4.2** ב**נוהל 164/01**)

ג. כאשר יזם המחקר אינו בעל הרישום – הדיווח יהיה על פי הנאמר ב**סעיף 17.10.2** בציון הערה האם הועברה הודעה לבעל הרישום.

17.11 דיווחי בטיחות המתייחסים למוצר ה- Placebo שבשימוש במחקר קליני

17.11.1. דיווחי בטיחות אודות מוצר ה- Placebo שבשימוש במחקר הקליני ידווחו למחלקה לניסויים קליניים

17.12 במקרים הבאים **אין צורך לדווח SAE** :
במחקרים **לא התערבותיים** (לדוגמה: מחקרים תצפיתיים, שאלונים או רטרוספקטיביים)

במחקר **התערבותי** בו לוקחים דם או דגימות פתולוגיות ("ללא מוצר מחקר") .

17.13. הטיפול ב- AEs:
לעיתים גם על AE יש לדווח לועדת הלסינקי של מ.ר. "רבין".
אירוע חריג. למשל: משתתף שעבר MRI מחקרי, הגיב לחומר הניגוד, נפל, שבר האף אך לא אושפז.
במ. ר. "רבין" יש לדווח על תופעת לוואי שאינה חמורה אך בעקבותיה המשתתף הוצא מהמחקר (מחקר חברה/ביוזמת חוקר).
יש לרשום ב- Enrolment Log שהמשתתף הוצא והסיבה.
בבקשת הארכה ובדו"ח הסיום , חובה לדווח לגבי מספר המשתתפים שהוצאו והסיבה.

17.14. דיווח תופעות לוואי במחקרים וניהול סיכונים

במקרה והאירוע נגרם ע"י המחקר ועשוי גם לכלול הפעלת הביטוח אז יש לדווח גם לניהול סיכונים.
הדיווח ייעשה ע"י החוקר שידווח לניהול סיכונים וגם לועדת הלסינקי.
ועדת הלסינקי תעביר הדיווח לניהול סיכונים.

17.15. דיווח על בת זוג הרה
לא SAE אך מחייב דיווח **טופס 12** ב"שינויים אחרים".

17.16. פגם במוצר המחקר

בהתאם לנוהל פגמים של משרד הבריאות ולפי לוח הזמנים המופיע בו (**נוהל הודעה על פגם – החזרת תכשיר מן השוק RECALL, מס' 3 מיום 8.8.13**), יש לדווח לועדת הלסינקי במרכז רפואי "רבין", על כל בעיה באחזקה, טיפול או יצור המוצר (תכשיר או מכשיר) בין אם זה פגם שהתרחש במרכז הרפואי "רבין" או אינפורמציה חיצונית אשר הגיעה מהיצרן או מנציגו הרשמי.

פרק י': הגשת בקשה חדשה לעריכת ניסוי רפואי במ.ר. "רבין"

החלטתם של חברי **ועדת ההלסינקי המוסדית** במ.ר. "רבין" או הוועדה לניסויים רב מרכזיים בשירותי בריאות כללית ובמידת הצורך במחקר המסווג כ**"מחקר שאינו מיוחד"** החלטתם של חברי **ועדת הלסינקי המרכזית / העליונה** במשרד הבריאות לאישור או דחיית הבקשה למחקר, נשענת באופן מוחלט על חבילת האינפורמציה והמידע שמעביר החוקר הראשי לידיה. לידהם?

לפיכך, נדרשת חבילת אינפורמציה זו להיות מליאה, מקיפה ועניינית ולספק את מלוא המידע הנדרש הן **בנוהל הבינלאומי ההרמוני להליכים קליניים נאותים -ICH E6 GCP Guidelines** והן ב**תקנות בריאות העם (ניסויים רפואיים בבני אדם) התש"מ 1980** על עדכוניהן כפי שפורסמו ב**נוהל משרד הבריאות לניסויים רפואיים בבני אדם - מאי 2020** . מחקר גנטי יידרש בנוסף לאלו גם לעמוד בדרישות הייחודיות הנובעות מ**חוק מידע גנטי תשס"א – 2000.**

באופן זה יתאפשר לחברי ועדות הלסינקי, לבצע את הערכת הסיכונים והתועלת למשתתפים בניסוי ולבחון מול הקריטריונים שנקבעו את סיווג המחקר כ**"מחקר מיוחד"** או **"מחקר שאינו מיוחד"** המגדיר את ועדת ההלסינקי שבסמכותה לדון בבקשה ואת נושאי הדיון באישור למחקר הרפואי על בסיס המידע שהוגש.

18. מטרה:

מטרת הנוהל בפרק זה להסדיר את מבנה ותוכן חבילת המידע ואת אופן הגשת הפנייה הראשונה ל**וועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין"**/ מרכזית / עליונה על מנת לאפשר בחינה מעמיקה של הבקשה ודיון בוועדה לשם קבלת אישור לביצוע ניסוי / מחקר רפואי בבני אדם. עמידה בדרישות אלו מטרתה להגן על המשתתפים בניסוי ולהבטיח שזכויותיהם, בטיחותם, ורווחתם של המשתתפים תישמרנה וכן שהמידע שייאסף בניסוי יהיה אמין ומדויק.

19. שיטה:

19.1 עקרונות מנחים להכנת חבילת הגשה לאישור ניסוי רפואי בבני אדם:

19.1.1. הבקשה לניסוי רפואי בבני אדם (למעט הגשות למחקר רב מרכזי המוגש לוועדה לניסויים רב מרכזיים בשירותי בריאות כללית) תוגש ע"י **יזם המחקר** באמצעות **החוקר הראשי לוועדת הלסינקי מוסדית** שבמ.ר." רבין" בו עובד החוקר הראשי ובו עומד להתבצע הניסוי.

19.1.2. היקף המידע הנדרש כדי לאפשר את הערכת הסיכונים והתועלת למשתתפים בניסוי מבוסס על אופיו וסוג הניסוי המתוכנן. מבחינים בין ניסויים רפואיים בהם נעשה שימוש במוצר מחקר והכוללים:

א. **ניסוי בתכשיר –** ניסוי העושה שימוש במוצר מחקר המסווג כ"תכשיר" בין שמדובר במחקר העושה שימוש בתכשיר חדש או מחקר העושה שימוש בתכשיר רשום בשונה מהרישום (כולל מוצר קוסמטי, תוסף תזונה ומזון שניתנה להם התוויה טיפולית). ראה גם מחקר **פרמקוגנטי** תחת הגדרות המחקר הגנטי מטה.

(פירוט בנושא תוסף תזונה וצמחי מרפא, ראה בהמשך פרק זה בסעיף 19.6.1 א'.6.).

ב. **ניסוי באמ"ר –** ניסוי העושה שימוש במוצר מחקר המסווג כ"מכשיר רפואי/אמ"ר" בין שמדובר במחקר העושה שימוש באמ"ר חדש או מחקר העושה שימוש באמ"ר רשום בשונה מהרישום / או שהוכנס בו שינוי.

ג. **ניסוי במוצר תרפיות מתקדמות –** ניסוי העושה שימוש במוצר מחקר המסווג כטיפול תאי, או טיפול גני.

וניסויים רפואיים ללא מוצר מחקר ובהם:

ד. **ניסוי גנטי –** הינו ניסוי בו נבדקים שינויים במבנה המערך הגנטי של האדם. תחת הגדרה זו יש להבחין בין **ניסוי גנטי -** ניסוי בו נבדק גן ספציפי אחד או יותר (יותר (בדר"כ הקשור למחלה מוכרת). **מחקר כלל גנומי** – מחקר בו נבדקות קבוצות גנים או הגנום כולו, לרבות שימוש בטכנולוגיות מתקדמות כגון , WGS EXOME וכו' וגם מחקר **פרמקוגנטי / פרמקוגנומי** – שהוא מחקר גנטי או כלל גנומי המערב שימוש בתכשיר, שמטרתו להבין באמצעות הגנטיקה/ שינויים גנטיים את ההשפעה הפרמקולוגית (בטיחות ויעילות) של תכשיר.

ה. **ניסוי ללא מוצר מחקר –** הינו ניסוי שבו אין טיפול או אין עניין בטיפול הניתן למשתתף אולם במסגרת הניסוי נבחנת בפרוצדורה חדשה (שאינה נהוגה בפרקטיקה הרפואית או המקצועית ואינה כרוכה בשימוש במוצר מחקר). כמו כן נאספים נוזלי גוף ו/או רקמות (כולל ביופסיות) מהמשתתפים לצרכי מחקר, או שנעשה שימוש במאגרי דגימות ביולוגיות (סרומיים במקפיא, בלוקים הסטולוגיים וכו').

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

במחקר הכולל **שאלונים** הבודקים **נושאים בתחום בריאות הנפש**, הועדה עשויה לדרוש שיהיה חוקר משנה מתחום בריאות הנפש במידה ותתגלה בעיה, המשתתף יופנה ע"י החוקר הראשי ו/או ע"י המומחה בתחום בריאות הנפש לטיפול.
נושאים אלו ייכתבו בפרוטוקול ובטופס ההסכמה.

19.1.3. לכל סוג ניסוי מהמפורטים מעלה הוגדרה "חבילת הגשה" (Submission package) הכוללת את כל המסמכים הנדרשים להגשה לוועדת הלסינקי במ.ר. "רבין" לשם אישור המחקר (ראה **סעיפים 19.4-19.2** להלן).

19.1.4. סמכות הדיון בבקשה ואישור הניסוי הרפואי בבני אדם בוועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" או בוועדת הלסינקי המרכזית / העליונה במשרד הבריאות, נקבעת על בסיס סיווג המחקר כ**"מחקר רפואי מיוחד"** או כ**"מחקר רפואי שאינו מיוחד"**. סיווג מחקר זה מכתיב את מסלול ואופן העברת החומר שהוגש לוועדת הלסינקי (ראה **סעיף 19.6 להלן**).

19.2 הכנת חבילת הגשה לאישור ניסוי רפואי בבני אדם:

19.2.1. בין שיזם הניסוי הוא חברה מסחרית (**יזם** - Sponsor) או גוף קבלני לביצוע מחקרים קליניים (**CRO**) או ה**חוקר הראשי** (**יזם - חוקר** Sponsor-Investigator) חבילת ההגשה תוגש על פי הנחיות משרד הבריאות שפורסמו ב**נוהל 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**.

19.2.2. לצד מרכיבי חבילת ההגשה המפורטים **בנוהל הבינלאומי לניסויים קליניים נאותים בבני אדם (ICH E6 GCP)** הכוללים: פרוטוקול, חוברת לחוקר, כתב הסכמה מדעת יש להגיש את חבילת טפסי הגשת הבקשה לעריכת הניסוי המפורטים והמתפרסמים **באתר האינטרנט** של המחלקה לניסויים קליניים באגף הרוקחות משרד הבריאות בכתובת: www.health.gov.il/clnicaltrials

19.2.3. במחקרים העושים שימוש במוצר מחקר (תכשיר, אמ"ר, תרפיות מתקדמות) עשוייה חבילת ההגשה גם לכלול **תיק איכות** הכולל מידע מפורט אודות תהליך הייצור, איכות המוצר ואישור לעמידת היצרן בדרישות תנאי ייצור נאותים – GMP.

19.2.4. 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

19.2.5. פירוט המסמכים הנדרשים בכל אחת מחבילות ההגשה מפורט בהנחיות משרד הבריאות שפורסמו **בפרק 3 - בנוהל משרד הבריאות לניסויים רפואיים בבני אדם, מאי 2020.** (ראה שם **טבלה 1 בסעיף 4.1** המופיעה מטה)

	ניסויים רפואיים במוצר מחקר			ניסויים רפואיים ללא מוצר מחקר		
סוג הניסוי ← מסמכים נדרשים בחבילת ההגשה ↓	**תכשיר רפואי**	**אמ"ר**	**תרפיות מתקדמות**	**ניסוי גנטי**	**ללא מוצר מחקר**	**נתונים קיימים ושאלונים**
פרוטוקול הניסוי	√	√	√	√	√	√
חוברת לחוקר	√	√	√	-	-	-

טופס בקשה	ט'1א'	ט'1ב'	ט'1ג'	ט'1ד'	ט'1ה'	ט'1ו'
כתב הסכמה מדעת - משתתף בגיר - הורי קטין - אפוטרופוס	-ט'2א' -ט'3א' -ט'3ב'	-ט'2א' -ט'3א' -ט'3ב'	-ט'2א' -ט'3א' -ט'3ב'	ט'2א'- פרמקוגנטי גנטי כלל גנומי	*√/ -	*√/ -
התחייבות יזם הניסוי	ט'4	ט'4	ט'4	ט'4	ט'4*	ט'4*
שאלון ליזם – המלצה לסיווג המחקר	ט'5	ט'5	-	-	-	-
הצהרת היזם כולל רשימת תיוג מסמכי המחקר המוגשים ע"י היזם / החוקר הראשי לוועדה	ט'9	ט'9	ט'9	ט'9	ט'9*	ט'9
מכתב לרופא המטפל	11	11	11	-	√/ -	-
אישור יצור ב- GMP**	√	√	√	**** יוגשו בהגשות למשרד הבריאות**		
תיק איכות מוצר **	√	√	√			

* פורסמו כתבי הסכמה וטפסים 4 ו-9 יחודיים למחקר ללא מוצר מחקר ולמחקר בשאלונים ונתונים קיימים אם כי ניתן למחוק את האינפורמציה הלא רלוונטית הקיימת בטפסים אלו בחבילות ההגשה האחרות (מסמך **שאלות ותשובות 14/Q&A 02**).

טופס 4 ו- **9** **וטופס הסכמה** בניסוי **ללא מוצר** (**בחבילה ה'**)

פורסמו **טופס 4** ו- **9** רק עבור מוצר מחקר. לעומת זאת רשום ב**נוהל 2020** שבהגשה של מחקר "ללא מוצר (חבילה ה') יש להגיש גם טופס 4 ו-9 אך אין טפסים ייעודים לחבילה זו.

בהתאם להנחיות הנוהל בפרק 3 סעיף 4.1.3 , אם סעיף מסויים בטופס אינו רלוונטי, ניתן למחוק אותו ע"י העברת קו חוצה ולציין את הסיבה בטופס 1, בסעיף חריגות מהנוהל.

19.3 דרישות לאישורים רגולטוריים והצהרות שבסמכות ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" לדרוש כחלק מהחומר המוגש לאישור המחקר:

19.3.1. בבחינת החומר המוגש לאישור הניסוי הקליני בבני אדם נסמכת הערכת הסיכונים של וועדת הלסינקי המוסדית במ.ר. "רבין" על המידע הקיים בידי ה**יזם** אודות מוצר המחקר שבפיתוח ו/או המוצר ההשוואתי בהם יעשה שימוש במחקר. המידע הנידרש אודות המוצר מופיע ב**סעיף 4.3** **בפרק 3 - בנוהל משרד הבריאות לניסויים רפואיים בבני אדם, מאי 2020** ומובא בפירוט בטבלה מטה.

סוג מוצר המחקר	אישורים הנידרשים לביסוס בטיחות המוצר	דרישות נוספות
מזון	אם מיוצר בישראל – הרכב המוצר חתום ע"י מעבדה מוכרת, רשיון יצרן, ואישור ייצור ב- GMP למזון של המפעל המייצר. אם מסווג כ"מזון חדש" (Novel food) בנוסף לדרישות מעלה, אישור הוועדה למזון חדש בשירות המזון הארצי במשרד הבריאות. אם המוצר נמצא בפיתוח – הרכב מוצר חתום ע"י מעבדה מוכרת, אסמכתא לעמידה בבטיחות מזון על פי סוג המוצר ותהליך הייצור לשים לב - למזון המסווג כתמ"ל או כמזון רפואי – דרישות ייחודיות וצריך לוודא את קיומם	
תוסף תזונה	אם מיוצר בישראל – מפרט מלא של רכיבי המוצר חתום ע"י מעבדה מוכרת, אישור ייצור ב- GMP למזון של המפעל המייצר אם מוצר מיובא – אישור יבוא מזון למוצר תוסף תזונה המונפק ע"י שירות המזון הארצי במשרד הבריאות אם מדובר במיצוי צמח, פטרייה או אצה – יש לבדוק שהצמח הפטריה או האצה מופיע ב"רשימת הצמחים המאושרים למזון" שבאתר שירות מזון ארצי אם המוצר נמצא בפיתוח – מפרט מלא של רכיבי המוצר חתום ע"י מעבדה מוכרת, דרישות לעמידה בבטיחות תוסף תזונה על פי הרכב המוצר ותהליך הייצור. חובת ייצור ב- GMP למזון. לשים לב - לפרוביוטיקה (המסווגת כתוסף תזונה) דרישות ייחודיות לקביעת איכות ובטיחות מוצר.	חייבת להיות תווית מאושרת למוצר המפרטת את אופן השימוש
מוצר קוסמטי	אם מיוצר ורשום בישראל – מפרט מלא של רכיבי המוצר חתום ע"י מעבדה מוכרת, רשיון תמרוק המונפק ע"י מחלקת תמרוקים באגף הרוקחות (מס' הרישיון גם מופיע ב"מאגר התמרוקים" שבאתר משרד הבריאות), אישור ייצור ב- CGMP קוסמטי של המפעל המייצר אם מוצר מיובא – מפרט מלא של רכיבי המוצר חתום ע"י מעבדה מוכרת, רשיון תמרוק המונפק ע"י מחלקת תמרוקים באגף הרוקחות	חייבת להיות תווית מאושרת למוצר המפרטת את אופן השימוש

	(מס' הרישיון למוצר גם מופיע ב"מאגר התמרוקים" שבאתר משרד הבריאות) אם המוצר נמצא בפיתוח – מפרט מלא של רכיבי המוצר חתום ע"י מעבדה מוכרת. אסמכתא שלכל רכיבי המוצר מס' INCI ושהם כלולים במאגר הרכיבים הקוסמטיים הבינלאומי (INCI Database), דרישות לעמידה בבטיחות מוצר למתן על עורי (טופיקלי). לשים לב למוצרים קוסמטים יעודיים כגון מסנני קרינה דרישות ייחודיות.	
מוצר הומאופאטי	אם תכשיר הומאופטי מיוצר בארץ – מפרט מלא של רכיבי המוצר חתום ע"י מעבדה מוכרת. אישור רישום ברשימת המוצרים ההומאופטיים באגף הרוקחות משרד הבריאות. לבדוק שמונוגרף המוצר או רכיביו רשומים בפרמקופיאה הומאופטית מוכרת למשל HPUS ומצוי בתחום הדילול המותר למוצר אם המוצר מיובא – כנ"ל אם המוצר נמצא בפיתוח – לוודא שכל רכיבי המוצר מוכרים כרכיבים שיש להם מונוגרף רשום בפרמקופיאה הומאופטית מוכרת למשל HPUS לשים לב בארץ קיים איסור תכולת אלכוהול במוצרים הומאופטיים המיועדים לתינוקות	חייבת להיות תווית מאושרת למוצר המפרטת את אופן השימוש
תכשיר רפואי	אם המוצר נמצא בפיתוח – קיום דרישות ICH במהלך הפיתוח ותאור מלא של המידע הנידרש בחוברת לחוקר אם התכשיר רשום – וניתן על פי הרישום (במינון ובצורת המתן שצויינו ברישום, להתוויה הרשומה) או משמש כתכשיר השוואה, לא נידרשת חוברת לחוקר ודי בהגשת עלון לרופא SmPc של האיחוד האירופי או העלון לרופא ב"מאגר התרופות" של משרד הבריאות. אם התכשיר אינו ניתן על פי פרטי הרישום (מתן off label) יחשב לתכשיר בפיתוח ויש לבחון את ההבטים השונים הנובעים מהשינויים שבוצעו בתנאי הרישום. במקרה של שינוי התוויה בלבד סיכום ספרות מקצועית התומך ברציונל של השימוש להתוויה	התייחסות ליצור ב- GMP ראה מסמך **שאלות ותשובות 14/Q&A 02** חייבת להיות תווית מאושרת למוצר על פי דרישות הסימון למוצר המיועד למחקר קליני. במחקר פאזה 3 – חובת חתימת חוזה איכות מול בית המירקחת המוסדי

	המבוקשת.	
אמ"ר	אם המוצר נמצא בפיתוח – קיום הדרישות למידע אודות המכשיר בחוברת לחוקר על פי הנוהל הבינלאומי ISO 14155 - Annex B אם האמ"ר מוכר ורשום – והשימוש בו להתוויה הרשומה או כאמ"ר להשוואה. אישור CE אירופי או אישור PMA/510K של ה-FDA בארה"ב או אישור אמ"ר המופיע בפנקס האמ"ר בישראל למכשיר.	ראה גם את הדרישות הייחודיות לשירותי בריאות כללית ב**סעיפים 19.3.2 - 19.3.3** להלן
טיפול גני	חובת הגשת תיק איכות על פי הדרישות בנוהל האירופי ונוהלי המכון לביקורת תקנים וחומרי רפואה – ראה מסמכים **בפרק ג' – מסמכים ישימים**	התייחסות ליצור ב- GMP ראה מסמך **שאלות ותשובות 14/Q&A 02**
טיפול תאי	יש לבחון את רמת המניפולציה שבוצעה בתאיים (מינימלי או יותר ממינימלי). חובת הגשת תיק איכות על פי הדרישות בנוהל האירופי ונוהלי המכון לביקורת תקנים וחומרי רפואה של משרד הבריאות – ראה מסמכי דרישות **בפרק ג' – מסמכים ישימים**	התייחסות ליצור ב- GMP ראה מסמך **שאלות ותשובות 14/Q&A 02**
מחקר העושה שימוש באדם ברקמה ו/או תאיים שמקורם בבעל חיים	יש לפעול לפי הנחיות חוזר המנהל הכללי משרד הבריאות 8/2000 - קסנוטרנספלנטציה	
טיפול באמצעות מיקרואורגניסמים חיים (בקטריותרפייה)	קיימים הנחיות בנושא זה שפורסמו ע"י ה-FDA בארה"ב	
מחקר ללא מוצר מחקר	כאשר מדובר בנוזלי גוף ו/או רקמת ביופסייה המועברים למחקר במעבדה חיצונית לבית החולים יש לבדוק את אמצעי הזיהוי / קידוד לחומרים המועברים, את מקום ואופן האחסון, למשך כמה זמן ישמרו, כיצד יושמדו בסיום הניסוי.	

	שימוש במאגרי דגימות ביולוגיות (סרומיים במקפיא, בלוקים הסטולוגיים וכו') מחייב לבדוק האם בעבר ניתנו הסכמות לשימוש בנוזלי הגוף שנאספו, האם מדובר בחולים שעדין חיים עימנו או בניפטרים (תיקון חוק האנטומיה והפתולוגיה 2001) כאשר מדובר בנוזלי גוף ו/או רקמת ביופסייה לטובת מחקר המתבצע בבעלי חיים, יש לדרוש בנוסף למידע המופיע מעלה את אישור המועצה לניסויים בבעלי חיים לניסוי המתוכנן.	
מחקר במחוללי מחלה פתוגניים	יבוצע בהתאם לדרישות חוק הסדרת מחקרים במחוללי מחלות ביולוגיים, התשס"ט 2008 ועדכוני משרד הבריאות שפורסמו בנושא בהמשך למידע המופיע במחקר ללא מוצר מחקר, כאשר מדובר בנוזלי גוף ו/או רקמת ביופסייה של חולים במחוללי מחלה פתוגניים המועברים למחקר במעבדה חיצונית לבית החולים יש לוודא כי למוסד המקבל את החומר הביולוגי היתר לאחזקת "מחוללי מחלה" והינו בעל הסמכת" מוסד מוכר" לאחזקה ו / או ביצוע מחקר במחוללי מחלות ביולוגיים ויש לו וועדה מוסדית למחוללי מחלות ביולוגיים.	
מחקר גנטי	יש לוודא את סיווג המחקר כמחקר פרמקו גנטי, גנטי או כלל גנומי. האם קיימת מעורבות של המכון הגנטי בבית החולים או שהבדיקות נשלחות למעבדה חיצונית לבית החולים. יש לבדוק את אמצעי הזיהוי / קידוד לבדיקות המועברות, שם המעבדה המקבלת, שם גורם אחראי במעבדה, שם מחזיק מפתח הקידוד, מקום ואופן האחסון, למשך כמה זמן ישמרו, כיצד יושמדו בסיום הניסוי. התיחסות מיוחדת נידרשת לבדיקות הנשלחות למעבדה בחו"ל (על פי דרישות חוק מידע גנטי)	הקמת מאגרי דגימות גנטיות מחייב עמידה בהנחיות **חוזר המנהל הכללי משרד הבריאות 01/2005 הנחיות הוועדה העליונה לניסויים רפואיים בבני אדם להקמה ושימוש במאגרי דגימות גנטיות**
מחקר העושה שימוש במאגר מידע"ם	יש לוודא כי הוגשה בקשה בנפרד למינהלת מידע"ם ושניתן אישור מינהלת מידע"ם למחקר.	
מחקר בשאלונים ונתונים קיימים	יש לבדוק את אופי המחקר פרוספקטיבי או רטרוספקטיבי. יש לבדוק את אמצעי הזיהוי / קידוד לנתונים הנצברים בבסיס הנתונים. מי הגורם המחזיק את מפתח הקידוד.	דרישות אבטחת מידע יש להתייחס לדרישות המחויבות כאשר המחקר מוגדר כמחקר שאינו ניסוי

	בשימוש בשאלונים אותם ממלא המשתתף באופן ישיר נדרש אישור וועדת הלסינקי לנוסח השאלון, יש לבחון את הצורך בתירגום לשפות זרות על פי אוכלוסיית המחקר	רפואי
מחקר בנתוני "מידע בריאות"	בקשה בתוך ארגון הבריאות - עמידה בדרישות חוזר מנכ"ל 1/2018 העברת המידע לגורם חוץ אירגוני – בנוסף לעמידה בדרישות חוזר מנכ"ל 1/2018 יש לעמוד גם בדרישות חוזר מנכ"ל 2/2018	דגש על דרישות הגנת הפרטיות ואבטחת מידע, שימוש בשיטת התממה בלבד שקבלה אישור סטטיסטיקאי
בכל המחקרים בהם נאסף מידע רפואי אם כנתונים ו/או כנוזלי גוף	יש לבדוק האם יש כוונה בידי היזם לעשות שימוש עתידי בנתונים הנאספים והאם הדבר בא לידי ביטוי בטפסי ההסכמה שהוגשו	

19.3.2. במחקרים בהם נעשה שימוש באמ"ר של היזם, חלה חובה לקבל את אישור היחידה להנדסה רפואית במוסד הרפואי כי אין לה התנגדות להכנסת / שילוב המכשיר בסביבת העבודה בה יבדק המכשיר במחקר. ללא אישור זה המצורף למסמכי ההגשה הבקשה לא תועלה לדיון בוועדת הלסינקי המוסדית במ.ר. "רבין".

19.3.3. על פי דרישת היחידה להנדסה רפואית בכללית חלה חובה על יזם המחקר לוודא כי במכשירי היזם שהיו במחקר אמ"ר או בניסוי קליני כמיכשור נילווה אחר (בין שמדובר בציוד אלקטרוני או מחשבים) יוחזר ליזם רק לאחר שהמוסד ווידא כי לא מצוי מידע רפואי מזוהה של משתתפי המחקר. ככל שקיים מידע שכזה יש למחוק זאת מזיכרון , או החסן המכשיר. המחיקה תתבצע על חשבון יזם המחקר. ללא אישור זה המצורף למסמכי ההגשה הבקשה לא תועלה לדיון בוועדת הלסינקי המוסדית במ.ר. "רבין".

- באחריות החוקר הראשי לוודא כי מחיקה שכזו מבוצעת בטרם השבת המכשור לרשות היזם. המחיקה יכולה להתבצע על ידי טכנאי מטעם היזם (בחצרי הכללית) או על ידי כללית הנדסה רפואית.
- במקרה של ביצוע מחיקה על ידי הנדסה רפואית, על היזם לסייע ולשתף פעולה ככל הנדרש.
- במקרה בו מחיקת הנתונים מתבצעת על ידי מי מטעם היזם, בחצרי הכללית כאמור, באחריות החוקר הראשי לוודא כי היזם מציג אישור על ביצוע המחיקה והעדר יכולת שחזור, לאישור על ידי הנדסה רפואית.

במקרה בו מחיקת הנתונים תיעשה על ידי כללית הנדסה רפואית – יש לכלול עלויות ביצוע מחיקה זו כחלק מתקציב המחקר- באחריות מנהל הכספים של המוסד, בו

מתבצע המחקר (הנחית שירותי בריאות כללית: מחיקת מידע רפואי ממכשיר המשמש לצורך מחקר מיום 7/2/21).

19.3.4. על פי הנחיית המחלקה המשפטית במשרד הבריאות, אין הרשאה לגורמים שאינם מוגדרים כמטפל הישיר במשתתף במחקר (מוניטורים, מתאמים וכו') להשתמש **בניסוי רפואי לא התערבותי, ניסוי רפואי ללא מוצר מחקר, ניסוי גנטי** או מחקר בנתונים קיימים ושאלונים, במערכות "אופק" / איתן לצרכי אימות נתונים במחקר. אולם, מאחר ושירותי בריאות כללית הבהירו כי במקרה שלהם המידע המוצג במערכות הינו של מטופלים במערכת הקופה בלבד ואין חשיפה למידע מארגוני בריאות אחרים, ניתן היתר לכללית לעשות שימוש במערכות אלו גם במחקרים רטרוספקטיביים.

19.4 הנחיות למילוי הטפסים שבחבילת ההגשה:

19.4.1. כל הטפסים שבחבילת ההגשה יוגשו בעברית, בדפוס באמצעות תוכנת "מטרות" ויוכנו על פי הנחיות משרד הבריאות שפורסמו **בפרק 3 - בנוהל משרד הבריאות לניסויים רפואיים בבני אדם, מאי 2020.**

19.4.2. במקרים בהם היזם הינו גורם מסחרי ניתן להגיש את **טופס 4** [התחייבות יזם המחקר] **וטופס 5** [המלצה לסיווג המחקר] באנגלית (יש לשים לב כי במקרים אלו יש לצרף אישור תרגום למסמך).

19.4.3. בעת מילוי הטפסים שבחבילת ההגשה אין לשנות את נוסח הסעיפים או להשמיטם (בין היתר כי הם מותאמים גם לרגולציה הנהוגה בחו"ל). אם לדעת ממלא הטופס, סעיף מסוים אינו רלוונטי, ניתן למחוק את הסעיף על ידי העברת קו חוצה ולציין את סיבת המחיקה.

19.4.4. יש לפרט את כלל השינויים שבוצעו בטפסי ההגשה והסיבות להם ב**טופס 1** [טופס בקשה לאישור ניסוי רפואי בבן אדם] בסעיף "בקשות לחריגה מהנוהל". מחיקה שאינה מוצדקת (כלומר שלא ניתן הסבר למחיקה) תחשב כאי-מילוי נכון של המידע הנדרש ועלולה להוביל לדחיית הטיפול בבקשה.

19.4.5. לגבי טופס ההסכמה מדעת (**ט' 2 ו- ט'3**) וטופס התחייבות היזם (**ט' 4**) לאחר קבלת אישור הוועדה לשינויים בטפסים יעשה **שימוש במסמכים נקיים ללא הקווים החוצים**. אם הועדה לא אישרה פטור, יש להחזיר את המשפט לטפסים הנ"ל.

19.4.6. במקרה שעל. **טופס 4** [התחייבות יזם המחקר] חתם נציג היזם בארץ יש לוודא כי הואצלה לו סמכות בכתב לחתום בשם יזם המחקר, האצלת סמכות זו כוחה יפה גם לחתימת נציג היזם על **טופס 9** [הצהרת היזם על מסמכי הגשה לניסוי רפואי].

19.4.7. הטפסים השונים (**ט'1, ט'4, ט'9**) הנדרשים לחתימות (יזם, חוקר ראשי, חוקרי משנה, מנהל מחלקה, נציג היזם) יוגשו לוועדה כשהם חתומים ע"י כל הגורמים הנדרשים.

חתימת היזם
תוגש בכתב יד של מורשה החתימה מטעם החברה יחד עם החותמת (להבהיר שחתימת המורשה מחייבת את החברה ולא רק את החותם) או אישור שחתימת הנ"ל מחייבת את החברה.
(העובדה אם הטופס הוא על נייר לוגו של החברה, חשובה אך נעדרת משמעות

מבחינת תוקף משפטי לחתימה).

(בימים אלו, נושא אישור לחתימות דיגיטליות נמצא בפיתוח).

19.4.8. רצף הטפסים בחבילת ההגשה המקורית המוגשת לוועדה יהיה כמפורט להלן:

שם המחקר בעברית ובאנגלית יהיה תואם.

שם המחקר יבטא את שאלת המחקר. אם מחקר הוא רטרוספקטיבי/תצפיתי,

המילה רטרוספקטיבי/תצפיתי צריכה להופיע בכותרת המחקר כנ"ל לגבי פאזת

המחקר.

מחקר תצפיתי (עם או בלי הסכמת המשתתף) אינו יכול להיות רטרוספקטיבי, כי

מתכננים צפייה.

1. **טופס 9** [הצהרת היזם על מסמכי הגשה לניסוי רפואי] (לסוגיו על פי אופי המוצר) – כולל רשימת תיוג לכלל מסמכי הבקשה יופיע בראש חבילת ההגשה וייחתם הן ע"י ה**יזם** או בא כוחו (נציג היזם) והן ע"י **החוקר הראשי** מגיש הבקשה.

2. **טופס 1** [טופס בקשה לאישור ניסוי רפואי בבן אדם] (לסוגיו על פי אופי המוצר) – כולל הצהרת החוקר הראשי וחתימות החוקר הראשי וכל **חוקרי המשנה** הנוטלים חלק במחקר.

טופס 1 כולל את תקציר הפרוטוקול.

התקציר ייכתב <u>בעברית</u> כפי שיעלה לאתר המחקרים הקליניים (**MyTrial** או

תוכן

דומה ל-**NIH**).

תקציר הפרוטוקול והפרוטוקול, חייבים לכלול התייחסות <u>לכל</u> הנעשה במחקר

(למשל: במקרים המתאימים התייחסות לפניה טלפונית, למכתב מקדים וכו').

התקציר יכיל את <u>תמצית</u> <u>כל הנושאים המהותיים</u> בפרוטוקול.

3. **טופס 2** – [כתב הסכמה מדעת] לבגיר או **טופס 3** – (כתב הסכמה מדעת להורי קטין (**טופס 3.1**/אפוטרופוס **טופס 3.2**) ו/או כתבי ההסכמה למחקר גנטי (לסוגיו על פי אופי המחקר).
4. בכל מקרה של תרגום כתב ההסכמה מדעת לשפות נוספות חובה לצרף את ההעתק המתורגם של המסמך (שציון המקור ממנו תורגם, מופיע בהערת השוליים של המסמך) ובצמוד אליו **אישור תרגום**.
5. **טופס 4** [התחייבות יזם הניסוי] – הטופס ייחתם במקרה של חברה מסחרית ע"י היזם, החוקר הראשי ומנהל בי"ח במ.ר. "רבין" ויצורף לחוזה ההתקשרות המסחרית. במקרה של מחקר **יזם – חוקר** הטופס ייחתם ע"י החוקר הראשי ומנהל ביה"ח במ.ר. "רבין" (בנושא חתימות יזם, ראה פירוט בסעיף 19.4.8).

   טופס 4 הינו טופס הדורש חתימות על פי נהלי משרד הבריאות. ניתן להחליף חתימה מקורית באמצעות חתימה דיגיטלית מאובטחת. טופס חתום סרוק לא נחשב טופס מקור.

6. **טופס 5** [שאלון ליזם – כלי עזר לסיווג המחקר] – משמש ככלי עזר בלבד. היזם יגיש את המלצתו לסיווג המחקר במכתב רשמי, אולם ההחלטה הסופית היא של הוועדה (ראה **פרק ו' – ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" – סמכויות הוועדה, הליכי הגשת בקשה חדשה וקליטת הבקשה לדיון, סעיף 11.1.15**). היזם רשאי להעזר בסיווג המחקר בתרשים עץ ההחלטות לסיווג המחקר (ראה **סעיף 19.6**) ובשאלון המנחה שבטופס זה המופיע כנספח 2 **בפרק 3 - בנוהל משרד הבריאות לניסויים רפואיים בבני אדם, מאי 2020**. (ראה נספח א' לפרק זה).
7. **טופס 11** [מכתב לרופא המשפחה] –נדרש במקרים בהם הניסוי הרפואי כרוך בביצוע בדיקות רפואיות, אספקת אביזרים, תכשירים או משתלים לחולה.

   ב**טופס 11** יש לפרט מהו הטיפול המחקרי.

   אם המשתתפים מקבלים גם טיפול נוסף שהוא הטיפול המקובל, יש לפרט גם אודותיו.

   החוקר רשאי לבקש **פטור משליחת טופס 11.**

   במקרה כזה, אם הועדה אישרה הפטור, יש לדאוג כי ב"מטרות" יימחק **טופס 11.**

   בחלק הראשון של האישורים **טופס 11** ייכתב ברשימת המסמכים.

   ב"תנאים והגבלות" ייכתב הפטור משליחת המכתב לרופא המטפל.

19.5 הנחיות ודגשים להכנת מסמכי המידע שבחבילת ההגשה:

8. **פרוטוקול –** התוכנית המפורטת לביצוע הניסוי הרפואי. את הפרוטוקול יש להכין על פי הדרישות הכלליות לכתיבת **פרוטוקול הניסוי** המתוארות **בפרק 6 שבנוהל הבינלאומי ההרמוני להליכים קליניים נאותים - ICH E6 GCP Guidelines** והדרישות הספציפיות לפרוטוקול הניסוי על פי אופי המוצר, המתוארות בהנחיות שבנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם, בהתאם **לתקנות בריאות העם (ניסויים רפואיים בבני אדם, התשמ"א, 1980), על תוספותיהן ותיקוניהן בנוהל משרד הבריאות מאי 2020**

יש להקפיד לרשום את רשימת קריטריוני ההכללה/ אי הכללה וכו', בכל פרוטוקול ולא רק בתקציר הפרוטוקול.

כללי

בשדה "**פרוטוקול הניסוי- שם / מספר**", אם אין שם / מספר ייחודי, מספר הבקשה

בוועדה המוסדית במ.ר. "רבין", ישמש גם כשם / מספר הפרוטוקול.

פוטוקול ניסוי **בתכשיר** כמפורט בנוהל הבינלאומי (**ICH-GCP**) **פרק 6**. (ראה סעיף 4.2.1 לפרק 3 ל**נוהל משרד הבריאות התש"ף – 2020**).

פרוטוקול ניסוי **באמ"ר** כמפורט בנוהל הבינלאומי (**ISO 14155**) **Annex A**. (ראה סעיף 4.2.2 לפרק 3 ל**נוהל משרד הבריאות התש"ף – 2020**)

בפרק פרטי האמ"ר יש למלא: שם האמ"ר, סוג, דגם וגרסה.
במקרים בהם משתמשים בכמה אביזרים יש להכפיל את הפרק בהתאם למספר מוצרי המחקר.

פרוטוקול ניסוי **בתרפיות מתקדמות** כמפורט בנוהל הבינלאומי (**ICH-GCP**) **פרק 6**, מורחב בנושאים הבאים (נושא ההרחבה בפרוטוקול תרפיות מבוסס על הכתוב בסעיף 4.2.3 לפרק 3 ל**נוהל משרד הבריאות התש"ף – 2020**):

- במוצר תאים /רקמות: מקור התאים והליך הסכמה מדעת של התורם.
- במוצר תאים /רקמות: מספר התאים שניתן להזריק לחולה וחיותם בזמן ההזרקה.
- במוצר רפואי לטיפול גני: מידע על *viral shedding* ואמצעי זהירות הנדרשים לגבי המוצר.
- תכנית המעקב הקליני, תוך התאמה למאפייני המוצר.

פרוטוקול ניסוי **משולב** (כולל פרמקוגנטי) (ראה סעיף 4.2.4 לפרק 3 ל**נוהל משרד הבריאות התש"ף – 2020**)

ניסוי בו השילוב הוא של מוצרים נפרדים מסוגים שונים (לדוגמה תכשיר ואמ"ר)

או

מוצר אחד המשלב כמה רכיבים (לדוגמה סטנט המכיל תרופה).

פרוטוקול של ניסוי משולב יכיל את המידע על כל המוצרים או רכיבי המוצר **במסמך אחד** בהתאם לנהלים המתאימים לכל מוצר.

פרוטוקול ניסוי **גנטי** (הפירוט להלן מבוסס על סעיף 4.2.5 לפרק 3 ל**נוהל משרד הבריאות התש"ף – 2020**)

מידע כללי

- כותרת הפרוטוקול, סימון, תאריך וגרסה.
- פרטי היזם (שם, כתובת ואופי היזם: מסחרי / מלכ"ר / אקדמיה / יזם-חוקר).
- שם החוקר הראשי (טלפון, פקס' ודוא"ל).
- שם המוסד וכתובתו – מ.ר. "רבין", רח' ז'בוטינסקי 39, פתח תקוה.
- אם ניתן אישור למחקר קודם יש לציין מספרו.
- הרקע המדעי, הרציונל לביצוע הניסוי שכולל בדיקות DNA וסקירת ספרות מדעית (בקצרה).
- מטרות הניסוי.
- מדדים לפיהם תוערכנה התוצאות (ENDPOINTS).
- לוח זמנים לפעולות: איסוף הדגימות, עיבוד הנתונים, אחסון הדגימות ומשך שמירתן כמזוהות.

מידע על משתתפי הניסוי

- מספר המשתתפים כולל *power analysis* או הצדקה סטטיסטית לגודל המדגם.
- תיאור שיטת גיוס המשתתפים (כולל לקבוצת הביקורת).

<u>הפנית בני משפחה של המשתתף:</u> הפנייה לבני המשפחה תעשה על ידי המשתתף, על מנת להימנע מפגיעה בפרטיות וסודיות רפואית.

- קריטריונים להכללה ולאי-הכללה בניסוי.
- התייחסות לנושאים אתיים (כגון משתתפים העלולים להיות חשופים ללחץ או ניצול - *Vulnerable Subjects*, אופן הטיפול בממצאים אקראיים וכו')

שיטות

- <u>מקור הדגימות</u> : לפרט האם הדגימות נאספות למחקר הנוכחי או נעשה שימוש בדגימות קיימות ממקור אחר. אם הדגימות ממקור אחר, יש לציין את המקור והאם ניתנה הסכמה של מוסרי הדגימות לשימוש במחקר (הסכמה בעבר למחקר עתידי).

<u>הערה:</u> בדגימות שניטלו במקור לצרכים קליניים, יש להקפיד כי הבדיקות במסגרת המחקר לא ימנעו שימוש בדגימות אלו לאבחנה, טיפול, או כל שימוש אחר עפ"י דין.
(אם אין חוקר משנה פתולוג, יש להגיש אישור פתולוג עובד מ.ר. "רבין").

- <u>איסוף DNA</u>
  - מקור הדגימה: דם / ביופסיה של ___ (לפרט) / תרבית תאים / רירית הפה / דגימות ארכיון / פתולוגיה / אחר (לפרט).
  - לפרט את הסוג המדוייק של שורות התאים והאם הדגימה מיועדת להכנה של שורות תאים תמידיות (אין להכין שורות תאים בקטינים וכו').
  - מקום האיסוף (עיר, שם המעבדה והמוסד) הקשורים לאותו אתר ניסוי.
  - שם וכתובת האחראי על האיסוף (באתר).
  - אופן העברת הדגימות לבדיקה (מזוהה או מקודד) והאמצעים לאבטחת מידע.
- <u>בדיקת DNA</u>
  - מקום ביצוע הבדיקה (מדינה, עיר, שם המעבדה והמוסד).
  - שמו וכתובתו של האחראי על הבדיקה.
  - סוג הבדיקה או הבדיקות אשר יבוצעו על הדגימה במסגרת הניסוי.
  - שיטת ניתוח ועיבוד תוצאות.
  - האם מתוכנן שימוש נוסף או חוזר ב-DNA במחקרים אחרים. אם כן, מהו.
- <u>אחסון DNA</u>
  - מקום אחסון דגימות ה-DNA (מדינה, עיר, שם המעבדה והמוסד). יש לציין את כל המקומות.

- שמו וכתובתו של האחראי על האחסון (בכל מקום).
- משך ושיטות אחסון הדגימות.
- אופן הטיפול בדגימות בסיום המחקר, כולל לוח זמנים (למחיקת מידע מזוהה, השמדת הדגימות, העברתן לחוקרים אחרים וכד').

אבטחת המידע הגנטי (מבוסס על סעיף 4.2.5.4 לפרק 3 לנוהל **משרד הבריאות התש"ף – 2020**)

- <u>אמצעים להגנה על פרטיות המשתתפים וסודיות המידע</u>.
- שם האחראי מטעם היזם להגנת המידע הגנטי (תפקיד, מוסד, כתובת, טלפון, דוא"ל).
- מידע **מזוהה או מקודד** - מקום ושיטת אחסון (מדינה, עיר, שם מעבדה והמוסד), האמצעים להגנת המידע והרשאות גישה למידע.

בדיקות קליניות, שאלונים - לפי הצורך.

4.2.5.6 טופס 11 - במחקר פרמקוגנטי, בטופס 11 הנשלח **במסגרת המחקר הראשי** יש להתייחס גם <u>לעצם עריכת הבדיקה</u> הגנטית.

פרוטוקול ניסוי **ללא מוצר מחקר** (מבוסס על סעיף 4.2.6 לפרק 3 לנוהל **משרד הבריאות התש"ף – 2020**)

- דף כותרת המכיל את הפרטים הבאים:
  כותרת הפרוטוקול, סימון, תאריך וגרסה.
  פרטי היזם (שם, כתובת ואופי היזם: מסחרי / מלכ"ר / אקדמיה / יזם-חוקר).
  שם ותפקיד החותם על הפרוטוקול (היזם והחוקרים) ותאריך חתימה.
- הרקע המדעי, הרציונל לביצוע הניסוי שכולל סקירת ספרות מדעית.
- מטרות הניסוי.
- מדדים לפיהם תוערכנה התוצאות (ENDPOINTS).
- מספר המשתתפים ומספר המרכזים המתוכננים להשתתף במחקר.
- אופן גיוס המשתתפים ותיאור הליך ההסכמה.

- קריטריונים להכללה ולאי-הכללה במחקר.
- לוח זמנים של המחקר.
- שיטות והליך המחקר.
- (אם יש) איסוף, אחסון, בדיקת הדגימות הביולוגיות ואופן הטיפול בהן בתום המחקר.
- דרכי השמירה על פרטיות המשתתפים וסודיות המידע שנאסף.
- (אם יש) בדיקות מעבדתיות וכל בדיקה אחרת האמורות להתבצע במהלך המחקר ובתקופת המעקב, ומקום הביצוע של הבדיקות.
- שיטת ניתוח ועיבוד תוצאות.
- סוגיות אתיות של הניסוי.

פרוטוקול מחקר **בנתונים קיימים או בשאלונים** (מבוסס על סעיף 4.2.7 לפרק 3 לנוהל **משרד הבריאות התש"ף – 2020**)

- דף כותרת המכיל את הפרטים הבאים:
  כותרת הפרוטוקול, סימון, תאריך וגרסה.
  פרטי היזם (שם, כתובת ואופי היזם: מסחרי / מלכ"ר / אקדמיה / יזם-חוקר).
  שם ותפקיד החותם על הפרוטוקול (היזם והחוקרים) ותאריך חתימה.
- הרקע המדעי, הרציונל לביצוע המחקר שכולל סקירת ספרות מדעית.
- מטרות המחקר.
- מדדים לפיהם תוערכנה התוצאות (ENDPOINTS).
- מספר המשתתפים, ומספר המרכזים המתוכננים להשתתף במחקר.
- אופן גיוס המשתתפים ותיאור הליך ההסכמה.
- קריטריונים להכללה ולאי-הכללה במחקר.
- לוח זמנים של המחקר.
- שיטות והליך המחקר.
- דרכי השמירה על פרטיות המשתתפים וסודיות המידע שנאסף (כולל הגורם האחראי על שמירת המידע, דרך העברתו, אופן שמירתו, משך השמירה וכו').

9. **חוברת לחוקר –** חוברת מידע אודות מוצר המחקר המסכמת את המידע אודות אפיון המוצר והמידע הפרה קליני והקליני אודות מוצר המחקר שתוכן על פי

הדרישות הכלליות לכתיבת **חוברת לחוקר** המתוארות **בפרק 7 שבנוהל הבינלאומי ההרמוני להליכים קליניים נאותים - ICH E6 GCP Guidelines** והדרישות הספציפיות על פי אופי המוצר המתוארות בהנחיות שבנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם, בהתאם **לתקנות בריאות העם (ניסויים רפואיים בבני אדם, התשמ"א, 1980), על תוספותיהן ותיקוניהן בנוהל משרד הבריאות מאי 2020.**

במקרה של שימוש בתכשיר מוכר (כטיפול או כתכשיר הייחוס בקבוצת הביקורת) ניתן להשתמש לגביו במקום הגשת חוברת לחוקר או להוסיף נספח לחוברת לחוקר של עלון הרישום של התכשיר באיחוד האירופי (SmPc) או העלון לרופא העדכני שמופיע בקישור "מאגר התרופות" שבאתר משרד הבריאות.

ניתן להגיש חוברת לחוקר על גבי החסן נייד (דיסק און קי).

אם אין משתתפים בטיפול ו/או במעקב, אין צורך להגיש חוברת לחוקר

מעודכנת.

10. **כתב ההסכמה מדעת –** מסמך ההסכמה מדעת הינו המסמך הכולל את כל המידע הנדרש על כל היבטי הניסוי החשובים על מנת לאפשר למועמד להשתתף בניסוי קבלת החלטה מושכלת להשתתף בו. חתימה מרצון חופשי ותיארוך החתימה על גבי מסמך **כתב ההסכמה מדעת** ע"י המועמד להשתתף בניסוי, מהווה אישור למתן ההסכמה ומהווה את סיומו של **הליך ההסכמה מדעת** שבו אדם מביע את רצונו החופשי להשתתף בניסוי מסוים. מבנה כתבי ההסכמה מדעת בישראל ותוכנם, כמו גם הליך ההסכמה מדעת מתבצע בכפוף לדרישות הליך ההסכמה כנדרש **בחוק זכויות החולה 1996** ובהתאם **לתקנות בריאות העם (ניסויים רפואיים בבני אדם, התשמ"א, 1980), על תוספותיהן ותיקוניהן בפרק 2 שבנוהל משרד הבריאות מאי 2020 (ראה פרק יא).**

11. **תיק איכות למוצר המחקר –** יוכן על ידי **יזם** המחקר על פי הדרישות הבינלאומיות למידע Chemistry, Manufacturing and Controls (CMC) אודות מוצר המחקר. המסמך יוכן על בסיס התבנית המתוארת להכנת IMPD הנדרש באיחוד האירופי (ראה פרק מסמכים ישימים). חובת ההגשה של תיק איכות מוצר חלה על מחקרים העושים שימוש במוצר מחקר ביולוגי או מוצר תרפיות מתקדמות והמוגשים למשרד הבריאות.

12. **שאלונים / יומני חולה / דפי מידע –** העתק מכל חומר נוסף שיימסר לחולה אם כאינפורמציה (דף מידע/דף הסבר למשתתף במחקר, הוראות שימוש / הפעלה, כרטיס השתתפות במחקר), או כל חומר הנדרש למילוי על ידי המשתתף במהלך הניסוי (שאלונים, יומני חולה) חייב באישור הוועדה (בחלק מהמקרים גם יידרש לתרגום לשפות אליהן תורגם כתב ההסכמה מדעת).

19.5.1. **מידע נוסף המועבר לידיעת וועדת הלסינקי במ.ר. "רבין" –** היזם רשאי לצרף לחבילת ההגשה מידע נוסף שלדעתו נדרש לשם אישור המחקר בוועדת הלסינקי ובכלל זה ספרות מדעית רלוונטית, דוגמת תווית סימון מוצר המחקר, כרטיס

השתתפות במחקר, אישור GMP של יצרן מוצר המחקר (מחויב במחקרים המוגשים למשרד הבריאות) וכו'.

19.5.2. על החוקר הראשי במחקר לצרף לחומר המוגש לוועדה קורות חיים וההעתק תעודת GCP המוכיחים את הכשרתו לביצוע המחקר ו/או את הכשרתם של חוקרי משנה הכלולים בצוות המחקר.

19.5.3. **אירועי בטיחות/אירועים שהתרחשו במהלך הגשת הבקשה לוועדה טרם אישור המחקר –**
ה**יזם** נידרש לדווח לוועדה על כל מידע שהגיע לידעתו מהיצרן, רשות רגולטורית במדינה מוכרת, מידע חדש שהופיע בספרות המקצועית הרפואית, מסקנות ועדת בטיחות (DSMB) וכו' שיש לו השלכה על בטיחות השימוש במוצר או המצביע על חוסר יעילותו של המוצר אם מידע זה הגיע לידיעתו במהלך הגשת הבקשה לוועדה טרם אישור המחקר.

19.5.4. כל מסמכים שפורטו מעלה שהוגשו בתוכנת מטרות באזור העלאת מסמכים למחקר יעודכנו **בטופס 9** [הצהרת היזם על מסמכי הגשה לניסוי רפואי].

19.5.5. על כל המסמכים המוגשים לוועדה והעשויים להתעדכן במהלך המחקר חייב להופיע "מס' גרסה מתאריך..." על מנת לאפשר עקיבות אחר השינויים במסמך במהלך המחקר.

19.5.6. הבהרה:
ניתן לבצע הגשת החוזה במקביל להגשת הצעת המחקר אך **טופס 7** לא יינתן לפני אישור ועדת הלסינקי ולפני שאושר נוסח ההסכם.

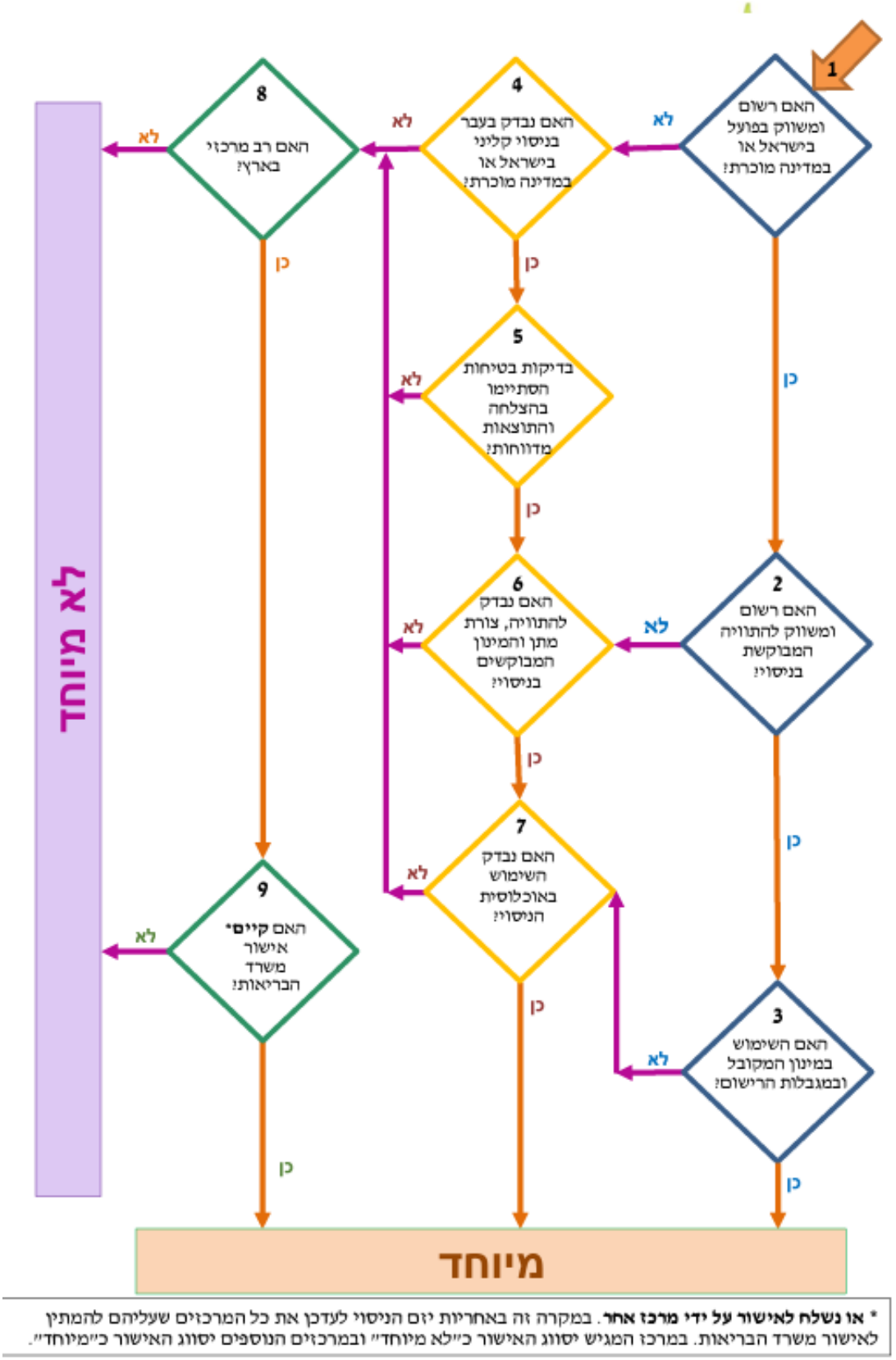
19.6 עקרונות וכללים לסיווג מחקר רפואי כ"מחקר מיוחד" או כמחקר "שאינו מיוחד":

19.6.1. **תקנות בריאות העם (ניסויים רפואיים בבני אדם, התשמ"א, 1980), על תוספותיהן ותיקוניהן בנוהל משרד הבריאות מאי 2020** מגדירים בפירוט את הניסויים הרפואיים המסווגים כ"מחקר רפואי מיוחד" הנדרשים לאישור וועדת הלסינקי המוסדית (**טופס 6** [אישור ועדת הלסינקי לביצוע ניסוי רפואי]) ולאחר מכן לאישור מנהל המוסד הרפואי (**טופס 7** [אישור המנהל לביצוע הניסוי הרפואי]) ללא כל צורך באישור נוסף של משרד הבריאות. <u>לגבי מחקר בתכשיר או אמ"ר ניתן לעקוב אחר תרשים זרימת ההחלטות בתמונה שבעמוד הבא.</u>

א. ניסויים בתכשירים (כולל מוצרים ביולוגיים למעט תרפיות מתקדמות) –

1. ניסוי העושה שימוש בתכשיר <u>רשום</u>, או בתכשיר המותר לשיווק במדינה מוכרת, להתוויה הרשומה ובמינון המקובל, ולרבות ניסוי כאמור, במשתתפים העלולים

להיות חשופים ללחץ או ניצול (אוכלוסייה מיוחדת) ובלבד שההתוויה הרשומה או ההיתר לשיווק מתייחסים במפורש לאותו סוג אוכלוסייה. (ראה **מסלול כחול** בתמונת עץ ההחלטות לסיווג המחקר בעמוד הבא).


1
האם רשום ומשווק בפועל בישראל או במדינה מוכרת?
לא
כן
2
האם רשום ומשווק להתוויה המבוקשת בניסוי?
לא
כן
3
האם השימוש במינון המקובל ובמגבלות הרישום?
לא
כן
4
האם נבדק בעבר בניסוי קליני בישראל או במדינה מוכרת?
לא
כן
5
בדיקות בטיחות הסתיימו בהצלחה והתוצאות מדווחות?
לא
כן
6
האם נבדק להתוויה, צורת מתן ומינון המבוקשים בניסוי?
לא
כן
7
האם נבדק השימוש באוכלוסיית הניסוי?
לא
כן
8
האם רב מרכזי בארץ?
לא
כן
9
האם קיים* אישור משרד הבריאות?
לא
כן
לא מיוחד
מיוחד
* או נשלח לאישור על ידי מרכז אחר. במקרה זה באחריות יזם הניסוי לעדכן את כל המרכזים שעליהם להמתין לאישור משרד הבריאות. במרכז המגיש יסווג האישור כ"לא מיוחד" ובמרכזים הנוספים יסווג האישור כ"מיוחד".

2. ניסוי שמטרתו העיקרית בדיקת יעילותו של התכשיר ובלבד שנתקיימו בו כל אלה:
1) ניסויים קודמים לבדיקת בטיחות ויעילות התכשיר, שנערכו במדינה מוכרת הסתיימו בהצלחה ותוצאותיהם מדווחות בפרוטוקול הניסוי או בנספחיו.
2) הניסוי מתייחס להתוויה, לצורת המתן ולמינון שאליהם התייחסו הניסויים הקודמים.
3) הניסוי לא יכלול משתתפים העלולים להיות חשופים ללחץ או ניצול, למעט אם הניסויים הקודמים נערכו במשתתפים אלה. (ראה **מסלול צהוב** בתמונת עץ ההחלטות לסיווג המחקר בעמוד הקודם).

3. **ניסוי רב מרכזי -** ניסוי המתבצע (או עתיד להתבצע) בכמה מרכזים רפואיים בארץ שאושר (או נמצא בבחינה) ע"י המנהל הכללי במרכז רפואי אחד, ובלבד שפרוטוקול הניסוי ונוסח טופס ההסכמה מדעת זהים לאלו שכבר אושרו. (ראה **מסלול ירוק** בתמונת עץ ההחלטות לסיווג המחקר בעמוד הקודם). **<u>הבהרה:</u> כאשר הניסוי נמצא בבחינה במשרד הבריאות, יסווג המחקר כ"מחקר מיוחד – ממתין לאישור משרד הבריאות"** (ראה פירוט **בסעיף 19.11**)

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

5. ניסוי העושה שימוש במוצרי תאים ורקמות פשוטים.

6. ניסוי העושה שימוש במוצר מחקר מסוג: מזון, תוסף תזונה, תכשיר הומאופתי, צמח מרפא או תכשיר קוסמטי, המותר לשיווק במדינה מוכרת ו/או בישראל

תוסף תזונה

חבילת ההגשה: תכשיר.
ב**טופס 1 א'** [טופס בקשה לאישור ניסוי רפואי בבן אדם] , בפאזת הניסוי יש לרשום: "לא רלבנטי".

בסוף הבקשה בסעיף: "מידע אחר: בקשה מיוחדת" , אין חובה לבקש פטור ממתן מוצר המחקר ל-3 שנים בתום הניסוי מהיותו מוגדר כתוסף מזון.
אך יש לכתוב כי סעיפים 3.8 ו-3.9 בטופס ההסכמה נמחק בקו/נמחק לגמרי.

ב**טופס 4** [התחייבות יזם הניסוי], יש למחוק את סעיפים 7,8,9 הקשורים בהמשך אספקת מוצר המחקר בתום הניסוי.

יש לצרף להגשה **אישור מבית מרקחת** לתוסף המזון נשוא הבקשה.
יש להגיש תוצאות אנליזה כימית של תוספי המזון.
יש להגיש תעודות GLP או הסמכה של המעבדה בהם התוסף מיוצר.

בפרוטוקול של מחקר הכולל תזונה בו מביאים אוכל למטופלים ממקור חיצוני, יש להתייחס לכללי הרגולציה ביה"ח בנושא חלוקת מזון.
יש להתייחס בין היתר לנושאים הבאים:

- רישיון עסק.
- ביטוח.
- כשרות של המזון.
- אלרגיות.

צמחי מרפא

- צמחי מרפא אינם מוגדרים בחוק כתרופה אלא כתוסף תזונה אך ייצור תכשיר ורכישתו מורשה רק ע"י יצרני תוספי מזון המאושרים ע"י משרד הבריאות.
- אספקת צמחי מרפא למחקר קליני תהיה מבית מסחר מורשה ע"י משרד הבריאות ביחידות אריזה מוכנות המיועדות למתן למטופל.
- בית המרקחת במ. ר. "רבין", אינו רשאי לבצע על האריזות שום מניפולציות כגון המסה או חלוקה .
- באחריות החוקר הראשי ו/או הרופאים המורשים במחקר לבצע בדיקת תאימות למתן צמחי המרפא בהתחשב במחלות רקע ותרופות אשר המשתתף במחקר נוטל בנוסף לתוסף המזון.

ב. ניסויים באביזרים ומכשירים רפואיים (אמ"ר) / ציוד רפואי –

1. ניסוי העושה שימוש בציוד רפואי / אמ"ר מוכר, לפי ההתוויה המקובלת ובאותן המגבלות ובלבד, שהטיפול והמעקב אחר המשתתף בניסוי אינם שונים מהמקובל ביחס למטופל במצבו לרבות ניסוי כאמור, במשתתפים העלולים להיות חשופים ללחץ או ניצול (אוכלוסייה מיוחדת) ובלבד שההתוויה הרשומה או ההיתר לשיווק מתייחסים במפורש לאותו סוג אוכלוסייה.

2. ניסוי שמטרתו העיקרית בדיקת יעילות של ציוד רפואי ובלבד שנתקיימו בו כל אלה:
   1) ניסויים קודמים לבדיקת בטיחות האמ"ר, שנערכו במדינה מוכרת ו/או בישראל הסתיימו בהצלחה ותוצאותיהם מדווחות בפרוטוקול הניסוי או בנספחיו.
   2) הניסוי מתייחס לצורת השימוש שאליה התייחסו הניסויים הקודמים.
   3) הניסוי לא יכלול משתתפים העלולים להיות חשופים ללחץ או ניצול, למעט אם הניסויים הקודמים נערכו במשתתפים אלה.

3. **ניסוי רב מרכזי -** ניסוי המתבצע (או עתיד להתבצע) בכמה מרכזים רפואיים בארץ שאושר (או נמצא בבחינה) ע"י המנהל הכללי במרכז רפואי אחד,

ובלבד שפרוטוקול הניסוי ונוסח טופס ההסכמה מדעת זהים לאלו שכבר אושרו. **<u>הבהרה</u>: כאשר הניסוי נמצא בבחינה במשרד הבריאות, יסווג המחקר כ"מחקר מיוחד – ממתין לאישור משרד הבריאות"** (ראה פירוט **בסעיף 19.11**).

4. איסוף נתונים שאינם חלק מהטיפול או המעקב השיגרתי, תוך שימוש בציוד רפואי מוכר, שאינו חודרני (לדוגמא, שקילה, ECG, EEG, תרמוגרפיה, זיהוי רדיואקטיביות הקיימת באופן טבעי, אקוגרפיה דיאגנוסטית, ERG, אולטרהסאונד) **למעט** איסוף נתונים שיש בו חשיפה לגורם מסכן (לדוגמא קרינה מיוננת, חומרי ניגוד רדיואקטיביים). סעיף זה אינו כולל בדיקת MRI בילדים.

הערה:
"שימוש באמ"ר רשום, באופן שגרתי, לפעולה אליה הוא נועד" והמחקר כולל למעשה רק ניטור חדש (רישום שייעשה ע"י האמ"ר), ללא השפעה על המשתתפים, ניתן להגיש או בחבילת "אמ"ר" או בחבילת "ללא מוצר".

ג. ניסויים בתרפיות מתקדמות –

1. ניסוי העושה שימוש במוצר מסוג תרפייה מתקדמת, <u>הרשום</u> או <u>המותר</u>, לשיווק במדינה מוכרת ו/או בישראל <u>להתוויה</u> הרשומה <u>ובמינון המקובל</u>, לרבות ניסוי כאמור, במשתתפים העלולים להיות חשופים ללחץ או ניצול (אוכלוסייה מיוחדת) ובלבד שההתוויה הרשומה או ההיתר לשיווק מתייחסים במפורש לאותו סוג אוכלוסייה.

ד. ניסויים גנטיים ופרמקו גנטיים (ראה פרוט להגשת מחקר גנטי **בסעיף 19.8**)

1. מוסדות רפואיים שקיבלו האצלת סמכות מהוועדה העליונה (ובכללם גם הוועדה לניסויים רב מרכזיים בשירותי בריאות כללית וגם ועדת הלסינקי במ.ר. "רבין"), - ניסוי פרמקו גנטי בבגירים כשירים.

2. ניסוי גנטי שמטרתו לבדוק גן הקשור במחלות מונוגניות משפחתיות (ראה **סעיף 19.8.1**)

סיווג מחקר "גנטי רטרוספקטיבי" –יסווג לגופו של מחקר.

ה. ניסויים ללא מוצר מחקר –

1. ניסוי רפואי לא התערבותי כהגדרתו בנוהל זה.

2. ניסוי שכרוך בלקיחת דמים <u>מבגירים</u> (לא כולל נשים בהריון) בכמות כוללת שאינה עולה על 450 סמ"ק בתקופה של 8 שבועות רצופים ובתדירות שאינה עולה על פעמיים בשבוע.

3. ניסוי שכרוך בלקיחת דמים מילדים בכמות שאינה עולה על 0.8 סמ"ק/ק"ג משקל גוף, בלקיחה אחת וכן לקיחת דם מילדים בכמות כוללת שאינה עולה על 2.4 סמ"ק/ק"ג משקל גוף, בתקופה של 4 שבועות רצופים.
4. ניסוי שכרוך בלקיחת נוזלי גוף, הפרשות או רקמות מתות בדרך המקובלת.

   ניסוי שכרוך בהקלטות קול, תרגול גופני מתון (המותאם לאוכלוסיית המשתתפים).
5. מחקר המתבצע על דגימות קיימות שנלקחות למטרות רפואיות או למטרות מחקר עתידי.

ו. מחקרים בנתונים קיימים ושאלונים –

1. מחקר רטרוספקטיבי בנתונים קיימים, בו נאסף מידע מרשומות רפואיות של מטופלים, ללא עירוב המטופלים.
   הבהרה:

   דגימות היסטוריות מפתלוגיה (כולל מקטינים) = **"מיוחד".** אין הגבלה של

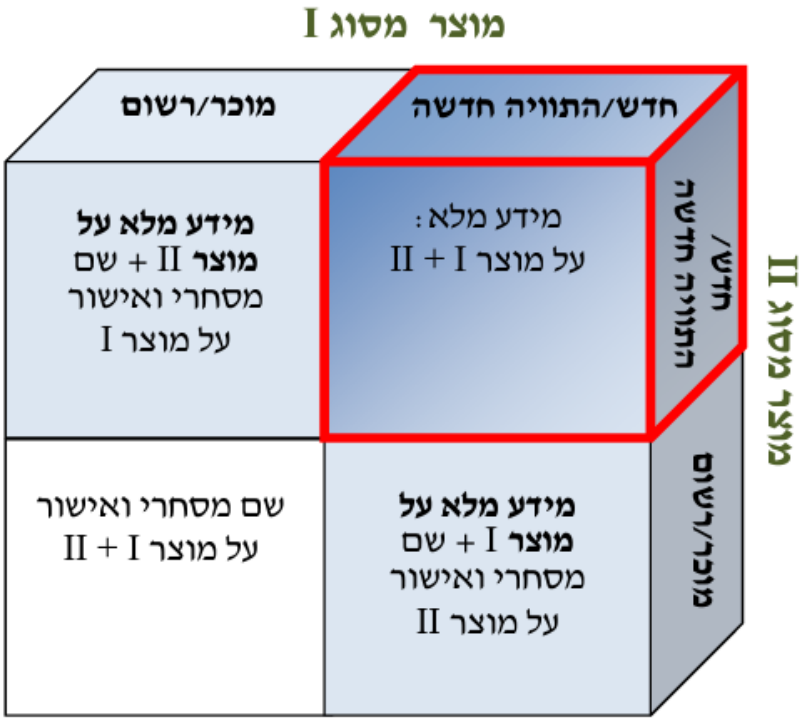
   אוכלוסייה במחקרים הנעשים על דגימות קיימות (בהחרגה של מחקר גנטי).

   (סיווג מחקר "גנטי רטרוספקטיבי" –יסווג לגופו של מחקר).

2. מחקר פרוספקטיבי, בו נאסף מידע מבני אדם תוך אינטראקציה עימם. המידע מתייחס באופן ישיר למצבו הבריאותי, הגופני או הנפשי של המשתתף/ המטופל או לטיפול הרפואי בו.
3. **מחקרי שאלונים ואיסוף נתונים** גם באוכלוסיות מיוחדות אינם נידרשים לאישור נוסף של משרד הבריאות למעט מחקרים היזומים ע"י חוקרים של משרד הבריאות ראה פרק **ראה פרק יד' - ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" – יחסי הגומלין למול משרד הבריאות** סעיף 27.8
4. כאשר מדובר במחקר בנתונים קיימים או שאלונים (מחקרים בסמכות תת הוועדה) אישור המחקר ינתן ב**טופס 16** [אישור תת ועדת הלסינקי למחקר רפואי] ו**טופס 17** [אישור המנהל לביצוע מחקר רפואי]

19.7 הגשת בקשה לביצוע ניסוי משולב:

19.7.1. על בסיס הרכב המוצרים של המוצר המשולב (לדוגמא תכשיר ואמ"ר), הדרך להשגת הפעילות המבוקשת וחדשנות המוצר המשולב או אחד ממרכיביו, יחליט החוקר הראשי מיהי חבילת המסמכים האחת (העיקרית) באמצעותה יוגש מוצר המחקר לוועדה בהתבסס על העיקרון של מוצר עיקרי + מוצר נילווה כפי שמופיע באיור הבא:



19.7.2. הבקשה למחקר משולב תכלול את כל המסמכים הנידרשים למחקר רגיל כמפורט ב**סעיפים 19.4 – 19.1** בפרק זה. אולם תוגש על בסיס השינויים הבאים:

א. יוגש **טופס 1** [טופס בקשה לאישור ניסוי רפואי בבן אדם] **אחד**, שיבחר ע"י החוקר עבור המוצר העיקרי (1א' – לתכשיר / 1ב' – לאמ"ר / 1ג' – למוצר תרפיות מתקדמות) ובו יפורטו כל פרטי מוצרי המחקר הנוספים שבמחקר על פי סיווגם ועל פי המידע הנידרש לגביהם.

ב. יוגש **טופס 2** [כתב הסכמה מדעת] לבגיר או **טופס 3** (כתב הסכמה מדעת להורי קטין (טופס 3.1/אפוטרופוס 3.2) **אחד** המכיל את המידע על כל מוצרי המחקר. גם במקרה של חבילות הגשה נפרדות כנידרש בסעיף ו' להלן, טופס ההסכמה יהיה זהה.

ג. יוגש **טופס 4** [התחייבות יזם הניסוי] **אחד** שיורחב לכלול את כל המוצרים שבמחקר.

ד. פרוטוקול המחקר – מאחר ומדובר במחקר אחד יוגש פרוטוקול אחד לניסוי הכולל התייחסות לכל מוצרי המחקר.

ה. חוברת לחוקר – עבור מוצר מחקר המשלב מספר סוגי מוצרים תוגש חוברת לחוקר אחת למעט במקרה המתואר בסעיף ו' להלן.

ו. ניסוי משולב במוצר מחקר המורכב מכמה סוגי מוצר (Combination product) **שבו שני המרכיבים הם חדשים או מיועדים לשימוש בהתוויה חדשה.** במקרה

זה יש להגיש סט הגשה נפרד לכל סוג מוצר. לפיכך במקרה זה גם יוגשו חוברות לחוקר נפרדות עבור כל מוצר מחקר. יתרה מכך, מאחר וניסוי במוצר מחקר שכזה מסווג כמחקר **"שאינו מיוחד"** הנידרש לאישור משרד הבריאות יש להגיש כאמור חבילת מסמכים נפרדת לכל רכיב במוצר לוועדה המרכזית / העליונה הרלוונטית במשרד הבריאות באמצעות המימשק המאובטח שבין מערכת "מטרות" במוסד הרפואי למערכת המצויה בשימוש משרד הבריאות (ראה **פרק ו' – ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר."רבין" – סמכויות הוועדה, הליכי הגשת בקשה חדשה וקליטת הבקשה לדיון, סעיף 11.7 וגם פרק יד' – ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" – יחסי הגומלין למול משרד הבריאות סעיף 27.3.4).**

19.8 הגשת בקשה לביצוע מחקר גנטי:

א. סמכויות הדיון של וועדת הלסינקי במחקר גנטי / פרמקוגנטי

19.8.1. במקרה של **ניסוי גנטי** או **ניסוי פרמקוגנטי** בהם נעשת בדיקה/ות לאיתור וזיהוי מוטציה בגן ידוע הקשור למחלה מונוגנית ידועה במשפחות הסובלות ממחלה זו, והמבוצעות במסגרת מכון גנטי הבקשה לניסוי אינה מצריכה את אישור **ועדת הלסינקי העליונה** במשרד הבריאות וניתן לאשרה ב**וועדת הלסינקי המוסדית במ.ר."רבין".** יש לפעול על פי **חוזר מנכ"ל משרד הבריאות 13/10.**

19.8.2. ל**מספר וועדות הלסינקי המוסדיות** כולל לועדה במ.ר. "רבין", לוועדה לניסויים רב מרכזיים בשירותי בריאות כללית, ולוועדה הארצית לניסויים קליניים רב מרכזיים במשרד הבריאות הואצלה סמכות לאשר **מחקרים פרמקוגנטיים**. לפיכך הגשת בקשות למחקרים פרמקוגנטיים באמצעות וועדות אלו אינה נידרשת להגשה ל**וועדת הלסינקי העליונה** במשרד הבריאות.

19.8.3. בכל שאר בתי החולים של הכללית (למעט מ.ר. "רבין" ולמעט במקרים של מחקר רב מרכזי המוגש באמצעות הוועדה לניסויים רב מרכזיים בשירותי בריאות כללית) **מחקרים פרמקוגנטיים** והגשת מחקרים גנטיים מחייבת את הגשת הבקשה ל**וועדת הלסינקי העליונה** במשרד הבריאות.

19.8.4. במחקר גנטי **ועדת הלסינקי מוסדית** במ.ר. "רבין" אינה רשאית לפטור את מגיש הבקשה מהצורך **בכתב הסכמה מדעת** בכתב (**ראה סעיף 4.3.2.9** – שבפרק 1 ל**נוהל משרד הבריאות לניסויים רפואיים בבני אדם – מאי 2020**).

ב. חבילת ההגשה והמידע הנידרש בהגשת מחקר גנטי

19.8.5. למעט השינוי שבוצע בטופס **כתב ההסכמה מדעת** הכולל גם התייחסות למחקר פרמקוגנטי (ראה **פרק יא – כתב ההסכמה והליך ההסכמה, סעיף 21.16**) והאצלת הסמכות לאישור מחקר פרמקוגנטי גם למספר ועדות הלסינקי מוסדיות (כולל לועדה במ.ר. "רבין") (ראה **סעיף 19.8.2**), לא חל כל שינוי בדרישות להגשת הבקשה למחקר גנטי והן נותרו על כנם כפי שהיו **בנספח 6 לנוהל משרד הבריאות 2016** ולדרישות **בחוברת ד' - חבילת מסמכים להגשת בקשה לניסוי רפואי גנטי** (ראה

מכתבה של רכזת הועדה העליונה מתאריך 21.12.20) והיא תכלול את המסמכים הנידרשים המפורטים בטבלה שב**סעיף 19.3.5.**

19.8.6. בהגשת **ניסוי פרמקוגנטי,** חובה שהמידע הנוגע לחלק הגנטי של המחקר יופיע במסמך נפרד מהפרוטוקול המקורי של הניסוי, על ידי מילוי מלא של פרוטוקול המחקר הגנטי בהתאם לפורמט שב**נוהל משרד הבריאות 2016**. (ראה מכתבה של רכזת הועדה העליונה מתאריך 21.12.20).

19.8.7. בנוסף לאמור בדרישות ש**בחוברת ד' - חבילת מסמכים להגשת בקשה לניסוי רפואי גנטי**, יש להגיש גם את השאלון "סיכום יזם/חוקר כהכנה לסקירה מהירה של מחקר פרמקוגנטי/ גנטי/ כלל גנומי" (ראה **נספח ב'** לפרק זה).

19.8.8. בנוסף לאמור **בסעיף 19.8.6,** בכל מקרה של העברת הדגימות לבדיקה במעבדה בחו"ל על היזם/חוקר לצרף לבקשתו מכתב התחייבות של המעבדה בחו"ל על פי הנוסח המופיע ב**נספח ג'** לפרק זה, הקובע כי המעבדה מחויבת לקיים את הנחיות הוועדה ותנאיה, וכן לקיים את ההוראות הרלבנטיות בדין הישראלי. כמו כן, במכתב יש להתייחס לגורל הדגימות שהועברו בתום האנאליזה. מכתב התחייבות זה (יכול שיהיה בעברית) נידרש גם כאשר הדגימות מועברות לכל מעבדה בארץ שהיא מעבדה חיצונית למוסד הרפואי בה מתבצע הניסוי.

ג. מאגרי דגימות גנטיות

19.8.9. חוקר האוסף דגימות גנטיות כחלק ממחקר **פרמקוגנטי** / **גנטי** או **כלל גנומי** מחוייב לשמור את הדגימות והמידע הגנטי למשך 20 שנה מתום המחקר. ניתן לבקש הארכה לתקופה האמורה (משך שמירת דגימות ("נוזלי גוף") שאינן דגימות גנטיות, תיעשה על פי המוגדר בפרוטוקול. יש לפרט זאת בסעיף 2.4 לטופס ההסכמה).

19.8.10. הקמת מאגרי דגימות גנטיות, מחייבת אישור **וועדת הלסינקי מוסדית** במ.ר. "רבין" ורישום המאגר על פי פרוט הדרישות ב**חוזר המנהל הכללי משרד הבריאות 01/2005 הנחיות הוועדה העליונה לניסויים רפואיים בבני אדם להקמה ושימוש במאגרי דגימות גנטיות**.

19.8.11. לכל מאגר דגימות שכזה ימונה מנהל, האחראי לקיום כל הוראות הדין והנחיות הוועדה העליונה להקמה ושימוש במאגרי דגימות גנטיות תוך הקפדה **תקנות הגנת הפרטיות** ועל דרישות ההתממה והעברת מידע ודגימות מהמאגר אל מחוץ לגבולות המדינה.

19.9 הגשת בקשה למחקר העושה שימוש משני ב"מידע בריאות":

א. חבילת ההגשה והמידע הנידרש בהגשת מחקר העושה שימוש משני במידע בריאות

19.9.1. **"שימוש משני"** ב**"מידע בריאות"** בתוך **"ארגון הבריאות"** ה**"מחזיק במידע"** יעשה על פי הוראות **חוזר המנהל הכללי, משרד הבריאות 01/2018 - "שימושים משניים במידע בריאות".**

19.9.2. הבקשה למחקר העושה **"שימוש משני"** ב**"מידע בריאות"** כניזכר מעלה, תוגש ל**וועדת הלסינקי מוסדית** במ.ר. "רבין" ותכלול בפרוטוקול המחקר מידע מלא על **"מידע בריאות"** בו יעשה שימוש, תוך התייחסות להיבטים הנידרשים מדרישות **חוק הגנת הפרטיות התשמ"א - 1981 והתקנות הנילוות אליו,** דרישות החיסיון הרפואי **שבחוק זכויות החולה 1996** ותיאור מלא של מנגנון קידוד הנתונים תוך העדפה ברורה לשימוש במנגנון ו/או טכנולוגית **"התממה"**.

19.9.3. אלא אם ניקבע בדין, והוראות הדין מאפשרות **"שימוש משני"** ב**"מידע בריאות"** ללא הסכמה מדעת (ראה **סעיף 19.9.8**), מחקר העושה **"שימוש משני"** ב**"מידע בריאות"** שהינו **"מידע מזוהה"** או הניתן לזיהוי חייב בהסכמה מדעת פרטנית של המטופלים שהמידע שלהם, למעט אם מדובר במידע משני הנילווה לטיפול רפואי נשוא המחקר או שהוא חלק ממנו.

ב. סמכויות הדיון של וועדת הלסינקי במ.ר."רבין" במחקר העושה שימוש משני במידע בריאות:

19.9.4. כעיקרון יש להבדיל בין **"שימוש משני"** ב**"מידע בריאות"** הנילווה לטיפול רפואי מסוים או תומך בטיפול רפואי לבין **"שימוש משני"** ב**"מידע בריאות"** במשמעותו בסוג מחקרים זה (מחקרי Big Data) המתבצע כמחקר אם בתוך **"ארגון הבריאות"** או ע"י גורמים שמחוץ ל**"ארגון הבריאות"** ה**"מחזיק במידע"**.

19.9.5. בקשה למחקר העושה **"שימוש משני"** ב**"מידע בריאות"** כאמור לעייל, חייבת באישור **וועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין"** (או **"תת ועדת הלסינקי"**) שבה נכח סטטיסטיקאי שמסוגל להעריך את רמת הסיכון לזיהוי המידע ושיאשר בכתב טרם השימוש המשני במידע כי מנגנון ה**"התממה"** בו יעשה שימוש אינו מאפשר למשתמשים שיוגדרו לזהות מחדש את הפרטים של מי שאודותיהם המידע באמצעות שימוש באמצעים ובמשאבים סבירים הזמינים לציבור הרחב.

19.9.6. זמן מספיק טרם הדיון בוועדה, יש להעביר את הבקשה לעיון הממונה על הגנת הפרטיות ואבטחת המידע בארגון הבריאות ולקבל את עמדתו בנושא. באם הנ"ל מתנגד לבקשה יש להזמינו לישיבת הוועדה להצגת עמדתו. בשירותי בריאות כללית נקבע כי מחקרים אלו נידרשים לאישור "הוועדה לשימוש בנתונים" שבה חברים גם יועצים משפטיים ומומחי אבטחת מידע. על פי מקור המידע והיקף הנתונים המיועדים למחקר העושה **"שימוש משני"** ב**"מידע בריאות"** הבקשה תועבר לאישור ברמת "הוועדה המרחבית לשימוש בנתונים" או "הוועדה הארצית לשימוש בנתונים".

19.9.7. באם יאושר המחקר על הוועדה לוודא כי ה**"התממה"** בוצעה טרם מתן הגישה למידע לצורך השימוש המשני.

19.9.8. **וועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין"** (או **"תת ועדת הלסינקי"**) רשאית לפטור את החוקר המבצע מחקר העושה **"שימוש משני"** ב**"מידע בריאות"** מהצורך בקבלת הסכמה מדעת אם המידע הותמם כהלכה (ראה גם סעיף 19.9.3).

19.9.9. על **וועדת הלסינקי מוסדית** במ.ר. "רבין" לנהל מעקב אחר מחקרים מסוג זה בין שקיבלו אישור או נידחו ולא אושרו ולדווח עליהם מידי חודש או על פי דרישה למחלקה לניסויים קליניים במשרד הבריאות. בכל מקרה של מחקר העושה **"שימוש משני"** ב**"מידע בריאות"** שלא אושר יש לציין בדו"ח את הסיבה לכך.

ג. הסכמי שיתוף פעולה לביצוע מחקר המבוסס על שימוש משני במידע בריאות:

19.9.10. שיתופי פעולה בשימושים משניים ב**"מידע בריאות"** בהם מעורבים גורמים שמחוץ ל**"אירגון הבריאות"** ה**"מחזיק במידע"** (כגון התעשייה והאקדמיה) יעשו על פי הוראות **חוזר המנהל הכללי, משרד הבריאות 02/2018 - "שיתופי פעולה המבוססים על שימושים משניים במידע בריאות".**

19.9.11. כל שיתוף, מסירה, או מתן גישה ל**"שימוש משני"** ב**"מידע בריאות"**, יבחנו באופן פרטני כפי שפורט מעלה ב**סעיף 19.9 ב' ו- 19.9 ד'** להלן בדגש על דרישות הדין בכל הקשור לשמירת הפרטיות והסודיות הרפואית.

19.9.12. כל שיתוף, מסירה, או מתן גישה ל**"שימוש משני"** ב**"מידע בריאות"** לגורם שמחוץ ל**"אירגון הבריאות"** ה**"מחזיק במידע"**, מחייב חתימת הסכם לשימוש במידע בריאות על פי הדרישות והנושאים המפורטים ב**חוזר המנהל הכללי, משרד הבריאות 02/2018 - "שיתופי פעולה המבוססים על שימושים משניים במידע בריאות"**.

19.9.13. חריגה מהנושאים הנידרשים בהסכם לשימוש במידע בריאות המפורטים בחוזר המנכ"ל שלהלן אפשרית רק בפנייה לשם כך ובאישור מנכ"ל משרד הבריאות.

19.9.14. על כל **ארגון בריאות** המתקשר לשם שיתוף פעולה בשימושים משניים ב**"מידע בריאות"** עם גורם שמחוץ ל**"אירגון הבריאות"** ה**"מחזיק במידע"**, להעביר לידיעת מנכ"ל משרד הבריאות או מי שיסמיך לעניין זה דיווח רבעוני על כל הסכם חדש המאפשר **שימוש משני במידע בריאות** ע"י גורם חיצוני לארגון הבריאות. הדיווח יועבר במימשק המאובטח של תוכנת מטרות למול המחלקה לניסויים קליניים במשרד הבריאות בטופס המצורף לפרק זה **בנספח ד'.**

ד. תנאים מחייבים בעת מתן הרשאה לשימוש משני במידע בריאות:

19.9.15. האישור שינתן ע"י **וועדת הלסינקי מוסדית של מ.ר. "רבין"** (או **"תת ועדת הלסינקי"**) לקיום מחקר העושה **"שימוש משני"** ב**"מידע בריאות"** יכלול רשימת הנחיות ברורה לביצוע המחקר בסביבה מאובטחת והיא תתייחס לפעולות הבאות:

א. יש לבצע זיהוי ואימות של פרטי מורשה הגישה ל**"מידע בריאות"** ואת מטרת השימוש

ב. יש להגדיר הרשאות גישה למידע למורשי הגישה

ג. יש להגדיר סביבה מאובטחת בתוך **"אירגון הבריאות"** בה יבוצע המחקר (כגון חדר מחקר פיזי או וירטואלי) שימנע את הצורך להוציא **"מידע בריאות"** אל מחוץ לשליטת **"אירגון הבריאות"**.

ד. באחריות נותן הגישה או מחזיק המידע על פי העניין לתעד כל גישה שבוצעה ל**"מידע בריאות"** מזוהה או הניתן לזיהוי. על התיעוד לכלול: שם פרטי ומשפחה, מס' תעודת זהות, תפקיד, תאריכים ושעות בהם נעשתה גישה למידע

19.9.16. כל גורם בתוך **"אירגון הבריאות"** או שמחוץ ל**"אירגון הבריאות"** המקבל גישה ל**"שימוש משני"** ב**"מידע בריאות"** (לרבות מידע מותמם) ידרש לחתום על התחייבות לשמירת סודיות המידע, לאיסור ביצוע פעולות ו/או ניסיונות לזיהוי פרטים מתוך מידע מותמם, לאי שימוש במידע לכל מטרה אחרת פרט לזו שאושרה לו, ולאי העברת המידע לצד שלישי ללא אישור **"אירגון הבריאות"**.

19.10 הגשת בקשה לביצוע מחקר בתכשיר מבוסס קנביס:

ניתן לבקש לאחסן הקנביס במחלקה.

CBD סינטטי
במחקר בו משתמשים ב- CBD סינטטי (ההגשה בחבילת תכשיר), אין צורך בהגשה ליק"ר.
הרציונל: אישורי היק"ר וכל נושא האסדרה של השימוש בקנביס הם עבור החומרים הפעילים והתכשירים המופקים מהצמח ונחשבים לסם מסוכן.

19.10.1. **פקודת הסמים המסוכנים [נוסח חדש] התשל"ג-1973**, להלן הפקודה, מגדירה את הקנביס (Cannabis) כחומר שהוא "סם מסוכן"; שחל לגביו איסור שימוש, אלא אם כן ניתן לדבר רישיון כדין. לפיכך חלים על מחקרים רפואיים העושים שימוש במוצרי מחקר מבוססי קנביס הנחיות ספציפיות הבאות להדגיש היבטים ייחודיים למחקרים אלו.

19.10.2. בסמכות ה**"מנהל"** (מנכ"ל משרד הבריאות) להתיר שימוש בקנביס למטרות רפואיות ולמחקר, בהתאם להוראת הפקודה והתקנות שעל פיה.

19.10.3. כחלק מהאמנות הבינלאומיות להן שותפה גם מדינת ישראל נקבע משטר פיקוח ובקרה ייחודי לסם זה ובכלל זה אחריות הסוכנות הממשלתית - ה**יק"ר**: היחידה לקנביס רפואי במשרד הבריאות, האחראית להסדרת הנושא והינה חלק ממערך הגורמים המאשר את איכות מוצר הקנביס ומנפק אישור היתכנות לניסוי רפואי בקנביס הנדרש לדיון בבקשה בוועדת הלסינקי במ.ר. "רבין".

א. סמכויות הדיון של וועדת הלסינקי במחקר העושה שימוש במוצר מחקר מבוסס קאנביס

19.10.4. ניסויים קליניים בהם מוצר המחקר הוא קנביס יסווגו כניסוי **"שאינו מיוחד"**.

19.10.5. בקשה לניסוי בקנביס תוגש **לוועדת הלסינקי המוסדית במ.ר. "רבין"** ולמשרד הבריאות (למחלקה לניסויים קליניים) במסלול הגשה מקבילה, בדומה לבקשות לניסויים בתכשירים או באמ"ר (ראה **סעיף 11.7**).

19.10.6. ה**יזם** לא יחל בפעולות של התקשרות מול מוסדות רפואיים לביצוע המחקר לפני קבלת אישור היתכנות של וועדת המו"פ של היק"ר המאשר כי מוצר המחקר ותוכנית המחקר עומדים באיכות ובסטנדרטים הנידרשים.

19.10.7. הליך בחינת הבקשה והגשת תיקונים / השלמות יעשה בדומה לבקשות למחקרים בתכשירים / באמ"ר שהוגשו בהליך הגשה מקבילה.

19.10.8. המחלקה לניסויים קליניים במשרד הבריאות תשלח מכתב החלטה על הבקשה, הכולל את הערות ה**יק"ר**. החלטה חיובית ("אישור היתכנות") של ה**יק"ר** היא תנאי לאישור הבקשה והנפקת **טופס 8** [אישור משרד הבריאות לביצוע הניסוי הרפואי] .

19.10.9. זמני הטיפול בבקשה עשויים להיות ארוכים יותר מהמקובל כתלות בזמני הטיפול של ה**יק"ר** בבקשה.

ב. חבילת ההגשה והמידע הנידרש בהגשת מחקר העושה שימוש במוצר מחקר מבוסס קאנביס

19.10.10. בנוסף לחבילת ההגשה הנידרשת לתכשיר, כמפורט בטבלה ש**בסעיף 19.2.5** יגיש יזם המחקר גם בקשה לניסוי בקנביס ל**יק"ר**, בהתאם להנחיות המפורטות ב**נוהל 108 של היק"ר**.

19.10.11. **בפרוטוקול המחקר –** בקריטריונים להכללה/אי-הכללה יש להתייחס בין היתר להתוויות הנגד הכלליות לשימוש בקנביס, הכוללות: אי-ספיקת לב, פסיכוזה, מצב פסיכוטי בעבר, הפרעה חרדתית, תורשה פסיכיאטרית משמעותית בקרוב משפחה מדרגה ראשונה, במיוחד במטופלים צעירים מגיל 30, היסטוריה של התמכרות או שימוש לרעה בסמים, שימוש מקביל באופיאטים, אלכוהול ותרופות מרדימות.

19.10.12. **בחוברת לחוקר –** נידרש לגבות את כל השלבים התומכים בהיות מוצר המחקר ברמת איכות גבוהה, בדומה לנדרש מתרופות. כל חוליה מחוליות שרשרת האספקה של מוצרי הקנביס חייבת לעמוד ברמת איכות גבוהה ביותר, בהתאם לנהלים ולתנאי איכות נאותים החל משלב חומר ריבוי צמחי ועד ל"מוצר קנביס" מוגמר המנופק לטובת המחקר) בהתאמה ל**דרישות נוהל 107 של היק"ר**). יש לפרט, עבור כל מוצר מחקר, את הנושאים הבאים המתייחסים לאיכות מוצר הקנביס שישמש בניסוי: שם מגדל; מקום הגידול; יצרן; תהליך הייצור) (תרשים כללי); הרכב המוצר המוגמר; מידע על פעילות כל מרכיב וכיצד תורם להתוויה המיועדת; ספציפיקציות של כל אחד מהמרכיבים והתחייבות לכך שהם נמצאים בטווח המוגדר בספציפיקציות.

כאשר המחקר כרוך במתן מספר מוצרי קנביס יש לפרט בחוברת לחוקר את שמו והרכבו של כל מוצר מחקר. אם במחקר ייבחנו מספר דרכי מתן שונות (כגון: פומי, תת-לשוני, שאיפה), יש להגיש חוברת לחוקר נפרדת עבור כל דרך מתן ולציין את דרך המתן בכותרת המסמך.

19.10.13. ב**טופס 1** [טופס בקשה לאישור ניסוי רפואי בבן אדם] המוגש למחקר יש להקפיד על רישום שם ייחודי למוצר המחקר ולא להסתפק בשם כללי, כגון: "מוצר קנביס".

19.10.14. בטופסי **כתב ההסכמה מדעת** לבגירים (**טופס 2**), הורי קטין (**טופס 3.1**) ולאפוטרופוס (**טופס 3.2**) יש לוודא כי:

- בסעיף "האחריות של המשתתף בהיענות לדרישות המחקר", יש לציין כי המשתתף יחתום על כתב ויתור על סודיות רפואית של משרד הבריאות לצורך קבלת רישיון אישי לשימוש בקנביס, וכי המשתתף מתחייב לקיים את תנאי הרישיון.
- בסעיף "הסיכונים הידועים ו/או אי הנוחות שניתן לחזותם", יש לציין את תופעות הלוואי הידועות מהספרות העדכנית לגבי קנביס, לרבות תופעות הנגרמות ממינון-יתר. כמו כן יש להוסיף אזהרות בנוגע לנהיגה ו/או הפעלת ציוד מכני כבד ובנוגע לשימוש בהריון, כמו לגבי כל סם מסוכן.
- כמו כן, יש להוסיף את האזהרה לגבי טיפולים האסורים במתן הנידרשת בטופס 11 ראה **סעיף 19.10.6**.
- בסעיף המתייחס לאפשרות של המשך אספקת מוצר המחקר בתום הניסוי, יש לציין במפורש שהמשתתף לא ימשיך לקבל את מוצר המחקר לאחר תום הניסוי.

19.10.15. ב**טופס 4** [התחייבות יזם הניסוי], יש למחוק את סעיפים 7,8,9 הקשורים בהמשך אספקת מוצר המחקר בתום הניסוי.

19.10.16. ב**טופס 11** [מכתב לרופא המשפחה], בסעיף העוסק בתרופות / טיפולים האסורים למתן, יש להוסיף אזהרה לגבי שילוב קנביס עם אופיאטים, אלכוהול ותרופות מרדימות.

כמו כן יש להוסיף אזהרה לגבי טיפול משולב של קנביס עם אחת מהתרופות הבאות, הידועות כמעכבות מטבוליזם של קנביס, Primidone, Phenobarbital, Carbamazepine, Rifampicin, Rifabutin, Troglitazone וצמח המרפא פרע מחורר (*Perforatum Hypericum*).

19.10.17. לאחר קבלת אישור המנהל במוסד הרפואי (**טופס 7**) ועם פתיחת המחקר וגיוס המשתתפים, על החוקר לפעול לקבלת רישיון שימוש אישי לכל משתתף במחקר, בהתאם **לנוהל 108 של היק"ר**.

19.11 הגשת בקשה לביצוע מחקר רב מרכזי ש"אינו מיוחד"

19.11.1. ליזם ה**מחקר הרב מרכזי** קיימת אפשרות להגיש את המחקר הרב מרכזי המסווג כ**"מחקר שאינו מיוחד"** לאחת משתי הוועדות המאשרות ניסויים רב מרכזיים:

א. הוועדה לניסויים רב מרכזיים בשירותי בריאות כללית – דנה במחקרים רב מרכזיים המתבצעים בשני מרכזים ומעלה.

ב. הוועדה הארצית למחקרים רב מרכזיים שאינם מיוחדים במשרד הבריאות - דנה במחקרים רב מרכזיים המתבצעים בשלושה מרכזים ומעלה ומוגדרים כמחקרי פאזה b2 ואילך (או המקביל להם באמ"ר).

לשתי הוועדות גם ~~את~~אצלה הואצלה הסמכות לאשר מחקרים פרמקוגנטיים (ראה **סעיף 19.8.2**)

19.11.2. בשני המקרים יזם ה**מחקר הרב מרכזי** יגיש את הבקשה למחקר על פי כל הכללים של הגשת בקשה חדשה המפורטים ב**פרק י' – הגשת בקשה חדשה לעריכת ניסוי רפואי** וכאשר המחקר מוגש לוועדה הארצית למחקרים רב מרכזיים שאינם מיוחדים במשרד הבריאות בהתאמה לדרישות **נוהל 168 – פיילוט** ראה **פרק יד' – ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין": יחסי הגומלין למול משרד הבריאות, סעיף 27.7** או בהתאמה לדרישות המפורטות בהגשה לוועדה המרכזית לאישור מחקרים רב מרכזיים בשירותי בריאות כללית (ראה **פרק טז'**).

19.11.3. הבקשה תוגש ע"י היזם, באמצעות החוקר, לוועדת הלסינקי המוסדית בכלל המרכזים הרפואיים המשתתפים במחקר (כולל במ.ר. "רבין"). יזם המחקר יגדיר מיהו ה**"מרכז המגיש"** שיסווג את המחקר כמחקר "שאינו מיוחד" ובאחריות היזם לעדכן את שאר המרכזים הרפואיים המשתתפים במחקר כי עליהם לסווג את המחקר כ**"מחקר מיוחד"** הממתין לאישור אחת מהוועדות לאישור מחקרים רב מרכזיים. וועדות הלסינקי המוסדיות (כולל הועדה במ.ר. "רבין"), יעבירו את המחקר כמקובל בהליך הגשה מקבילה במימשק המאובטח שבין מערכת "מטרות" במוסד הרפואי מ.ר. "רבין" למערכת המצויה בשימוש בהנהלת הכללית או במשרד הבריאות.

נספחים לפרק י':

נספח א' – טופס 5 - [שאלון ליזם – כלי עזר לסיווג המחקר]

נספח ב' – סיכום יזם/חוקר כהכנה מהירה במחקר גנטי/פארמקוגנטי/כלל גנומי

נספח ג' – מכתב התחייבות המעבדה בחו"ל המבצעת בדיקות גנטיות

נספח ד' – הצהרה על תוכן הסכם שימוש במידע בריאות

נספח ה' - הצהרה בדבר ניגוד עניינים במחקר

פרק יא': כתב ההסכמה מדעת והליך ההסכמה

ע"ג טופס ההסכמה, חייב להופיע **<u>מספר המחקר.</u>** (אם הטופס מופק מ"מטרות" ולא מצורף כקובץ, המספר תמיד נרשם אוטומטית).

ההסכמה מדעת (Informed Consent) הינה ההליך בו האדם שהוצע לו להשתתף בניסוי הקליני מביע את רצונו החופשי להשתתף בניסוי מסויים, וזאת לאחר שקיבל מידע על כל היבטי הניסוי החשובים לקבלת החלטה מושכלת לגבי ההשתתפות בו. מקובל כי תיעוד בכתב של חתימתו של המשתתף לצד תאריך מתן ההסכמה על גבי **טופס כתב ההסכמה** מהווים אסמכתא להסכמתו של המשתתף לקחת חלק בניסוי. חשוב לזכור כי החתימה על **טופס כתב ההסכמה** תתבצע כחלק מהליך ההסכמה מדעת בו נידרש החוקר להסביר למשתתף בעל פה על הניסוי.

החובה לקבלת הסכמתו של המשתתף לטיפול עוגנה בישראל **בחוק זכויות החולה התשנ"ו – 1996**. חובה זו מתקיימת ביתר שאת במצבים בהם הטיפול ניתן במסגרת מחקר על בסיס הדרישה להסכמה מדעת שב**אמנת הלסינקי המעוגנת בתקנות בריאות העם (ניסויים רפואיים בבני אדם) התש"מ 1980** על על עדכוניהן כפי שפורסמו ב**פרק 2 לנוהל משרד הבריאות לניסויים רפואיים בבני אדם - מאי 2020** הקובעים "לא יערך ניסוי בבני אדם אלא אם כן התקבלה הסכמתו מדעת של האדם".

20. מטרה:

מטרת פרק זה הוא להסדיר את אופן הכנת נוסח כתב **ההסכמה מדעת** המוגש כחלק מחבילת ההגשה הראשונה לוועדת הלסינקי מוסדית/ מרכזית / עליונה (ראה **פרק י' סעיף 19**) ולפרט את הדרישות המחוייבות ל"תחזוקה" השוטפת של מסמך כתב ההסכמה מדעת לאורך ביצוע המחקר וכן את הנהלים המחוייבים בביצוע הליך ההסכמה במשתתפים המשתייכים לאוכלוסיות שונות (בגירים, קטינים, אוכלוסייה מיוחדת, חסויים) הנוטלות חלק במחקר.

21. שיטה:

21.1 כתב ההסכמה הסטטוטורי במדינת ישראל:

21.2.1 **"נוהל ההסכמה מדעת בניסויים רפואיים בבני אדם" - פרק 2 לנוהל משרד הבריאות לניסויים רפואיים בבני אדם - מאי 2020** מכריז על כניסתו לתוקף של נוסח חדש למסמכי "כתב ההסכמה" המותאם הן לשינויים שחלו באמנת הלסינקי שהיקף תכולתה הורחב וחל גם על איסוף דגימות ומידע מזוהה מבני אדם והן בחוקי הגנת הפרטיות שעברו שינוי בעיקר בחקיקה האירופית.

21.2.2 מערך כתבי ההסכמה המעוגנים סטטוטורית בחקיקה ובתקנות בישראל כולל:

א. כתב הסכמה מדעת לבגירים (**טופס 2**)

ב. כתב הסכמה מדעת להורי קטין (מיועד לניסויים בילדים) (**טופס 3.1**)

ג. כתב הסכמה מדעת לאפוטרופוס (מיועד למשתתף המשתייך **לאוכלוסיה מיוחדת** שמונה לו אפוטרופוס ע"י בית המשפט) (**טופס 3.2**)

ד. כתב הסכמה מדעת להשתתפות במחקר גנטי/ כלל גנומי (ראה **סעיף 21.16**).

ה. כתב הסכמה מדעת להשתתפות במחקר ללא מוצר מחקר (הגירסה קיימת לכל אחד מכתבי ההסכמה המופיעים מעלה) (ראה **סעיף 21.17**).

ו. כתב הסכמה מדעת להשתתפות במחקר בנתונים קיימים ושאלונים (הגירסה קיימת לכל אחד מכתבי ההסכמה המופיעים מעלה) (ראה **סעיף 21.18**).

21.2 חובות יזם המחקר והחוקר הראשי ביחס להכנת מסמך ההסכמה מדעת:

21.2.1. החובה להכנת **כתב ההסכמה מדעת** (מכח דרישות פרק 4 ופרק 5 בנוהל ה- GCP הבינלאומי) חלה על **יזם** המחקר (או בא כוחו) כאשר המחקר יזום ע"י גוף מסחרי ו/או על **היזם-חוקר** במחקר יזום ע"י חוקר ועל שניהם לוודא כי מכלול האינפורמציה הנידרשת להכנת המסמך מצויה בידיהם.

21.2.2. הבסיס להכנת **כתב ההסכמה מדעת** (גם כאשר מדובר במחקר המתבצע בארץ ע"י יזם מחו"ל) הינו נוסח כתבי ההסכמה של משרד הבריאות המחייבים בישראל (ראה **סעיף 21.1**). טופסי **כתב ההסכמה מדעת** מורכבים מטקסט קבוע הבא לעגן את זכויות המשתתף וחלק משתנה שיותאם לפרוטוקול הניסוי ומכיל את תמצית המידע על הניסוי הרפואי שימסר למשתתף וימולא על פי ההנחיות שלהלן.

21.2.3. המידע הנמסר למשתתף במסמך **כתב ההסכמה מדעת** ינוסח בלשון מתאימה לאוכלוסיית המשתתפים, בשפה קלה וברורה ככל שניתן, ללא מונחים רפואיים מקצועיים ככל שניתן, או במידת הצורך יכלול הסבר מפורט למונחים אלו כך שיהיו ברורים לכל אדם.

21.2.4. המידע הנמסר למשתתף בכתב ההסכמה מדעת, **לא** יכלול כל הוראה או דרישה שיש בה משום וויתור על זכויותיו של המשתתף לפי כל דין, או הוראה הבאה לפטור את היזם, החוקר, או המוסד הרפואי מ.ר. "רבין" או מי מטעמם מחובה או אחריות המוטלת עליהם על פי כל דין.

21.2.5. על הגורם המכין את נוסח **כתב ההסכמה מדעת** לבדוק על פי אופי המחקר ואופיה של אוכלוסיית משתתפי המחקר את הנחיצות להשתתפות גורמים נוספים (עד בלתי תלוי, רופא מומחה, רופא בלתי תלוי וכו') בהליך ההסכמה ולעדכן את נוסח "תיעוד הליך ההסכמה" בהתאם.

21.2.6. על הגורם המכין את נוסח **כתב ההסכמה מדעת** לבדוק על פי אופיה של אוכלוסיית משתתפי המחקר את הנחיצות להכנת כתבי הסכמה מתורגמים לשפות זרות (ערבית, רוסית, אמהרית וכו').

21.2.7. גודלו של מסמך **כתב ההסכמה מדעת** לא יעלה על 15 עמודים בגודל גופן שלא יקטן מ-12.

21.2.8. אין לשנות או להשמיט סעיפים מנוסח כתבי ההסכמה של משרד הבריאות. אולם, בכל מקרה בו הגורם המכין את נוסח **כתב ההסכמה מדעת** מבקש למחוק סעיף או לשנות את הנוסח שנקבע ע"י משרד הבריאות בנימוק שהסעיף/ניסוח אינו רלוונטי למחקר המתבצע או בשל הצורך להתאימו למחקר המתבצע, עליו להגיש נוסח כתב הסכמה מדעת מסומן בו יופיעו כלל השינויים שבוצעו במסמך לאישור ועדת הלסינקי לצד ציון כלל השינויים והסיבות להם בסעיף "בקשה לחריגה מהנוהל" ב**טופס 1** [טופס בקשה לאישור ניסוי רפואי בבן אדם]. (ראה ביצוע שינויים בנוסח כתב ההסכמה הסטטוטורי **סעיף 21.3**)
(לעומת זאת, את סעיף 9 (שימוש במידע למחקרים עתידיים), ניתן למחוק ללא בקשה מיוחדת (אינו סעיף חובה).

21.2.9. לאחר אישור השינויים שבוצעו ב**כתב ההסכמה מדעת** ע"י ועדת הלסינקי יש לערוך את המסמך ולוודא שהמסמך שיקבל המשתתף בניסוי אינו כולל מחיקות ו/או ציון שינויים.

21.2.10. בכל מקום בו מופיע בנוסח כתבי ההסכמה הנ"ל מידע המצוין [בסוגריים מרובעים] יש לעדכן את המידע הנדרש ולהחליפו במלל המתאים בהתאם לניסוי המתבצע ולמחוק את הסוגריים המרובעים.

21.2.11. כאשר כל הסעיף כתוב בנוסח **כתב ההסכמה מדעת** של משרד הבריאות [בסוגריים מרובעים] ניתן להשמיט את כל הסעיף בניסויים בהם הוא אינו רלוונטי ללא צורך בקבלת אישור ועדת הלסינקי.

21.2.12. בתחתית כל עמוד של **כתב ההסכמה מדעת** יש להזין את נתוני מזהה המסמך (כדי לאפשר ניהול גירסאות).

21.2.13. לאחר אישור הניסוי ובכלל זה גירסת **כתב ההסכמה מדעת** בעברית, ישמש מקור זה לצרכי תירגום **כתב ההסכמה מדעת** לשפות נוספות על פי הצורך בהתאם לאוכלוסיית משתתפי המחקר (ראה **סעיף 21.4**)

21.2.14. גם כתבי ההסכמה המתורגמים חייבים באישור וועדת הלסינקי במ.ר. "רבין" והם יוגשו לאישורה על פי הנידרש **בסעיף 21.4**.

21.2.15. כל שינוי במידע העשוי להשפיע על החלטתם של משתתפים להשתתף ו/או להמשיך להשתתף בניסוי הרפואי, מחייב את עידכון נוסח טופס **כתב ההסכמה מדעת** ונידרש

לאישור מראש של וועדת הלסינקי המוסדית במ.ר. "רבין" לפני שהמידע נימסר למשתתפי הניסוי כמפורט **בסעיף 21.5.**

בכל מצב שבו שינוי בפרוטוקול מחייב שינוי בטופס ההסכמה, יש להחתים (לאחר הליך הסכמה) את **המשתתפים הפעילים** ואת **המשתתפים החדשים** על **טופס ההסכמה המעודכן ביותר.**
את המשתתפים **הפעילים** ניתן להחתים או על הגרסה החדשה/או על נספח לטופס ההסכמה.
אם השינויים שייכים למאורעות שכבר אירעו או שהשינויים מסיבות אחרות אינם רלבנטיים לאותו משתתף (למשל שהשינוי הוא במספר המשתתפים בלבד), אין צורך להחתים על טופס מעודכן.
אם מאז חתימת המשתתף, נוצרו מספר גרסאות, מספיק שהמשתתף יחתום על הגרסה האחרונה (אמורה לכלול כל השינויים).
(רצוי להשתמש ב-Informed Consent Log).

(על ביצוע הליך הסכמה, **ראה פרק כ"ב שעניינו ביצוע המחקר בפועל במ.ר. "רבין").**

21.3 ביצוע שינויים בנוסח כתבי ההסכמה הסטטוטוריים:

21.3.1. ועדת הלסינקי במ.ר. "רבין" רשאית לאשר שינויים בנוסח הסטטוטורי הקבוע של טופס **כתב ההסכמה מדעת** כפי שנקבע **בסעיף 4.7** ל**"נוהל ההסכמה מדעת בניסויים רפואיים בבני אדם" - פרק 2 לנוהל משרד הבריאות לניסויים רפואיים בבני אדם - מאי 2020.**

21.3.2. המצבים העיקריים שמאפשרים שינויים אלו כוללים (אך אינם מוגבלים לדוגמאות אלו בלבד):

א. הסרת / שינוי נוסח סעיפים שאינם רלוונטיים לתוכנית / מוצר המחקר או לאוכלוסיית המחקר (על בסיס **סעיף 4.7.3** ב**פרק 2 לנוהל משרד הבריאות לניסויים רפואיים בבני אדם - מאי 2020**)

(1) במחקרים בהם אין לקיחת דמים או ביצוע בדיקות גנטיות ניתן לבטל את סעיף 2 בכללותו.

(2) משרד הבריאות הבהיר כי סעיף 2 בטופס כתב ההסכמה אינו מתייחס רק לדגימות גנטיות אלא לדגימות מכל סוג שהוא הנאספים במחקר (מסמך **שאלות ותשובות 02 14/Q&A**) לכן, במחקרים בהם אוספים לצרכי בדיקה נוזלים ביולוגיים (כגון: דם, שתן, רוק, צואה וכו') או רקמה ביולוגית לבדיקה או לצורך הכנת "שורות תאיים תמידיות" אולם אין

ביצוע בדיקות גנטיות ניתן להתאים את נוסח סעיף 2 לבצוע בדיקות אלו ולמחוק את כל הקשור בניסוח לבדיקות הגנטיות.

(3) במחקר בו לא מתבצעים בדיקות גנטיות ניתן גם לשנות את הניסוח בסעיפים אחרים בטופס ההסכמה בהם יש התייחסות לבדיקות גנטיות ולהתאימו למצב המתקיים במחקר.

(4) בניסויים בהם לא משתתפות נשים ו/או אין כל סיכון לפוריות (כולל של בן הזוג), ניתן לבטל את סעיף 6 בכללותו.

(5) במחקרים בהם אין ליזם כל כוונה לבצע שימוש נוסף ו/או שימוש עתידי בנתונים שנאספו בניסוי ניתן לבטל את סעיפים 8-9 בכללותם.

הבהרה:

במחקר בו מעוניינים בשימוש עתידי בדגימות, יש לכתוב זאת בפרוטוקול.

(6) במחקר ללא מוצר מחקר שבו אין כל טיפול במשתתף ודוגמאות ביולוגיות מגופו מועברים למעבדה לצרכי מחקר (בין שהמעבדה היא במוסד בו מתבצע הניסוי מ.ר. "רבין" ובין שהמעבדה היא מחוץ למוסד הרפואי) אין (בד"כ) רלוונטיות להודעה לרופא המשפחה. במקרה זה ניתן לשנות את נוסח סעיף 3.2 בכתב ההסכמה ולהתאימו למצב העובדתי בניסוי (ראה נוסח כתב הסכמה שהותאם לניסויים אלו ב**סעיף 21.17** להלן).

(יש לבדוק במקרים אלו צורך בבקשת פטור משליחת מכתב לרופא המטפל כי במקרים נדירים יש לשלוח המכתב הנ"ל).

ב. מחיקת סעיף 3.6 (התחייבות היזם לאספקת מוצר המחקר חינם לתקופה של 3 שנים מתום המחקר) בכללותו (על בסיס **סעיף 4.7.2** ב**פרק 2 לנוהל משרד הבריאות לניסויים רפואיים בבני אדם - מאי 2020**)

(1) במחקרים בהם לא נעשה שימוש במוצר מחקר ("מחקר ללא מוצר מחקר" ו"מחקר גנטי") ניתן למחוק את סעיף 3.6 בכללותו (ללא בקשה מהועדה).

(2) במקרים הבאים במחקר בו נעשה שימוש במוצר מחקר רשאי יזם המחקר / ו/או החוקר הראשי לפנות לוועדת הלסינקי המוסדית במ.ר. "רבין" ולבקש למחוק ו/או לסייג התחייבות זו:

- פיתוח המוצר הופסק או שהניסויים הרפואיים במוצר לא הניבו את התוצאות המקוות.
- מוצר המחקר מיועד למתן חד פעמי או לתקופה קצובה ואינו מיועד לטיפול כרוני
- מתן מוצר המחקר לתקופה ממושכת אינו מתאים למטופל ועלול לפגוע בבריאותו.

- כאשר מוצר המחקר אינו תכשיר רפואי, כגון מזון/ תוסף תזונה/ צמח מרפא/ קאנביס.
- במקרים בהם יזם הניסוי הוא החוקר הראשי והניסוי אינו ממומן כלל ע"י החברה המסחרית.

(3) בכל מקרה של בקשה לבטל כליל את סעיף 3.6 יש לבטל גם את סעיפים 3.8 ו- 3.9 בכתב ההסכמה.

(4) בנוסף לאמור **בסעיף ב' (3)** יש לעדכן את **טופס 4** [התחייבות יזם הניסוי] בהתאם ולמחוק בטופס את **סעיפים 7,8,9 .**

(5) באם וועדת הלסינקי במ.ר. "רבין" אישרה את מחיקת **סעיף 3.6 ב**טופס **כתב ההסכמה מדעת** ניתן לציין במפורש בכתב ההסכמה בסעיף זה "המשתתף לא ימשיך לקבל את מוצר המחקר לאחר תום הניסוי".

ג. מחיקת סעיף 6 (על בסיס **סעיף 4.7.3** ב**פרק 2 לנוהל משרד הבריאות לניסויים רפואיים בבני אדם - מאי 2020)**

במחקרים שאינם מתבצעים באוכלוסייה עם פוטנציאל פוריות ניתן למחוק את סעיף 6 בכללותו.

ד. מחיקת סעיף 8 (על בסיס **סעיף 4.7.3** ב**פרק 2 לנוהל משרד הבריאות לניסויים רפואיים בבני אדם - מאי 2020)**

(1) במחקרים שבהם אין כוונה לעשות שימוש עתידי בנתונים ו/או בדגימות שנאספו בניסוי או לבקש את אישור המשתתף לשימוש עתידי בנתונים אלו ניתן למחוק את סעיף 8 בכללותו (ללא בקשה מהועדה).

ה. הוספת סעיפים 8 או 9 לשימוש במחקר עתידי (המופיעים בכתב ההסכמה לבגירים) גם לנוסח כתבי ההסכמה המיועדים למחקר בקטינים או באוכלוסייה שמונה לה אפוטרופוס (על בסיס הבהרה מספר 3 במסמך **שאלות ותשובות 14/Q&A 02**)

(1) במחקרים המתבצעים באוכלוסיית קטינים או באוכלוסייה שמונה לה אפוטרופוס ניתן להוסיף את הסעיפים הנ"ל כאשר ברור כי הבדיקות ואיסוף המידע העתידי נועד באופן ישיר לקידום הבריאות באוכלוסייה זו ואינו נועד לשימוש כללי.

21.4 תירגום כתב ההסכמה לשפות זרות:

במרכז רפואי "רבין" מועמדים פוטנציאליים להשתתפות במחקר לא יוחרגו מהשתתפות במחקר רק בגלל אי שליטה בשפה.

21.4.1. תירגום כתב ההסכמה לשפות זרות יתבסס אך ורק על נוסח הגירסה בעברית של **כתב ההסכמה מדעת** שאושרה ע"י הוועדה במ.ר. "רבין" וישמש כמקור לתירגום לשפות הנוספות בהתאם לאוכלוסייה אותה משרת מ.ר. "רבין".

21.4.2. תירגום כתב ההסכמה לשפות זרות בנוסף לנוסח בעברית יכול להתבצע ביוזמת יזם המחקר, ה- CRO שקיבל אחריות לביצועו ו/או כדרישה יזומה ע"י ועדת הלסינקי במ.ר. "רבין" מתוך היכרותה את אוכלוסיית החולים הצפויים להיות מגוייסים למחקר שאושר.

21.4.3. נוסח טופס **כתב ההסכמה מדעת** שתורגם לשפה זרה מחוייב באישור ועדת הלסינקי המוסדית במ.ר. "רבין" לפני תחילת השימוש בו בפועל במחקר.

21.4.4. על מנת לקבל את אישור ועדת הלסינקי במ.ר. "רבין" לגירסה המתורגמת לשפה זרה, על יזם המחקר או החוקר הראשי (במחקר יזום ע"י חוקר), להגיש לרכז הוועדה את מסמך **כתב ההסכמה מדעת** שתורגם לשפה הזרה כשבהערת השוליים של המסמך (ב"פוטר") מצויין מפורשות מסמך המקור ששימש לביצוע התירגום [כולל נתוני זיהוי לגירסה (מס' גרסה ותאריך) ולשפה של המסמך] ומספר גירסה ותאריך של הגירסה המתורגמת לשפה הזרה.

21.4.5. בנוסף לאמור **בסעיף 21.4.4** ילווה מסמך **כתב ההסכמה מדעת** שתורגם לשפה הזרה **באישור תירגום** (Translation Certificate) חתום ומתוארך ע"י האדם שביצע בפועל את התירגום.

21.4.6. להלן פרוט הדרישות למסמכים הנילווים **לכתב ההסכמה מדעת** שתורגם לשפה הזרה:

א. במקרים בהם בוצע התירגום ע"י חברת תירגומים - יוגש **אישור תירגום** על נייר מכתבים רשמי של החברה.

ב. במקרים בהם בוצע התירגום ע"י גורם פרטי העובד כפרילנסר מקצועי בתחום - על המתרגם לצרף בנוסף ל**אישור תירגום** תעודת הסמכה (במקרה של בוגרי מסלול תעודה לתירגום) המעידה על הכשרתו.

ראה גם רשימת מתרגמים במרכז רפואי "רבין", **באתר האינטרנט** של מ.ר.

"רבין", אצל גב' לימור רייך (LIMORBE@clalit.org.il) מנהלת מח' שירות וקשרי לקוחות ובמזכירות ועדת הלסינקי).

21.5 תחזוקה שוטפת ועידכונים למסמך כתב ההסכמה:

21.5.1. נוהל ה- GCP בסעיף 4.8.2 דורש להביא לידיעת משתתפי המחקר כל מידע חדש הכרוך בהחלטת המשתתף לתת הסכמתו להשתתפות במחקר. לפיכך על יזם המחקר או החוקר הראשי (במחקר יזום ע"י חוקר), לעדכן את נוסח **כתב ההסכמה מדעת** שאושר ע"י ועדת הלסינקי במ.ר. "רבין" בכל עת שקיים מידע חדש הקשור במוצר המחקר ו/או נובע משינויים שבוצעו במסמכי המחקר (פרוטוקול, חוברת לחוקר).

21.5.2. בהתאמה לאמור ב**סעיף 21.5.1** על יזם המחקר או החוקר הראשי (במחקר יזום ע"י חוקר), לוודא לכל אורך תקופת המחקר את עדכניות המידע בנוסח **כתב ההסכמה מדעת** שאושר ע"י ועדת הלסינקי במ.ר. "רבין". בכל מקרה של שינויים בפרוטוקול המחקר (כגון בפרוצדורות / בדיקות נדרשות / מס' ביקורים וכו') המשליכים על המשתתף בו, עדכון חוברת לחוקר (בעיקר בתחומים של מידע בטיחות, תופעות לוואי צפויות) ובעת שינוי החוקר הראשי חובה לעדכן את נוסח **כתב ההסכמה מדעת** כולל עדכון גירסת המסמך ולהגישו לאישור ועדת הלסינקי במ.ר. "רבין".

21.5.3. בכל מקרה של עידכון טופס **כתב ההסכמה מדעת** כאמור **בסעיף 21.5.2** יש להגיש יחד עם גירסת עידכון כתב ההסכמה המוגשת לוועדת הלסינקי במ.ר. "רבין" את העמוד הראשון למסמך שבעתיו נוצרה הסיבה המחייבת את עידכון נוסח טופס **כתב ההסכמה מדעת** (או שיש לכתוב זאת בטופס 12).

21.5.4. בכל מקרה של עידכון טופס **כתב ההסכמה מדעת** כאמור **בסעיף 21.5.2** בעקבות שינויים במידע אודות מוצר המחקר או במסמכי המחקר הוא יוגש לאישור הוועדה תוך זמן סביר שלא יעלה על 14 ימי עבודה.

21.5.5. הגשת עידכון לנוסח **כתב ההסכמה מדעת** יוגש כמסמך כתב הסכמה חדש (גירסה מתאריך) או כנספח המפרט את השינויים בלבד.

21.5.6. חשוב לוודא כי במקרה של קיומם של תירגומים לשפות זרות נוספות בנוסחים הקודמים שאושרו לנוסח **כתב ההסכמה מדעת** יוגשו גם תירגומים לשפות זרות לגירסת העידכון לאחר אישורה ע"י הוועדה.

21.6 ביצוע הליך ההסכמה מדעת

21.6.1. הליך קבלת ההסכמה מדעת יתבצע מוקדם ככל שניתן בהתחשב בנסיבות המקרה, טרם ההכללה בניסוי הרפואי.

יש לוודא כי למשתתף ניתן מספיק זמן לקרוא את טופס ההסכמה.

הכלל: יש לבצע הליך הסכמה לפני ולא ביום הניתוח/הפעולה (כולל למשל צנתור/ ביצוע אנגיו' אלקטיבי בו בביה"ח אין הליך מקביל ל"טרום ניתוח").
במקרים נדירים במידה ובשל נסיבות הניסוי, מתבצעת קבלת הסכמה מדעת ביום ביצוע הטיפול (למשל ניתוחים "קטנים" כגון הורדת נגע מהעור), ניתן לכתוב זאת בפרוטוקול ולבקש מהועדה (ב**טופס 1** בבקשה לחריגה מהנוהל) אישור להחתים ביום הניתוח.
במקרה בו הליך ההסכמה למחקר והפעולה לצורך המחקר נעשים באותו היום, יש לציין את **שעת החתימה** על טופס ההסכמה (כמקובל בטפסי הסכמה לניתוחים ולהרדמה), (החובה על כך היא במחקרים בתכשיר, אמ"ר, ללא מוצר וגנטי. במחקרי שאלונים ואיסוף נתונים אין בכך צורך) הדרישה לרישום השעה נועדה בין היתר על מנת להבטיח אפשרות בקרה על כך שאכן היה למטופל מספיק זמן להבנה, להתייעצות ולקבלת החלטה.

הליך הסכמה בתהליך לידה
ככלל אין לבצע הסכמה בתהליך לידה **(ראה סעיף 21.15 א' לפרק י"א – "כתב הסכמה מדעת והליך הסכמה" שעניינו: הליך הסכמה במצבי לחץ קיצוניים)**.
יש לכתוב זאת בפרוטוקול ולבקש זאת מהועדה (בסוף **טופס 1**, בקשת חריגה מהנוהל).

21.6.2. הליך קבלת ההסכמה מדעת יבוצע רק ע"י החוקר הראשי או "אחרים" בצוות המחקר שהואצלה להם סמכות לביצוע הליך ההסכמה ע"י החוקר הראשי. סמכות שהואצלה לגורם אחר אינה פותרת את החוקר הראשי מאחריותו לביצוע הליך ההסכמה על פי כל דין.

21.6.3. במחקרים הכוללים טיפול התערבותי, החוקר ימסור למשתתף בעל פה ובכתב את מירב המידע על הניסוי הרפואי המופיע בנוסח **כתב ההסכמה מדעת** בלשון בהירה ובשפה מובנת, יאפשר למשתתף לקרוא את כתב ההסכמה ויעודד את המשתתף לשאול שאלות וישיב עליהן.

21.6.4. המידע הנמסר ע"י החוקר בהליך ההסכמה למשתתף שהוא בגיר יקיף את הנושאים המפורטים **בסעיף 4.1 בפרק 2 לנוהל משרד הבריאות לניסויים רפואיים בבני אדם - מאי 2020.** על החוקר לתעד את עמדת המשתתף לגבי רצונו בקבלת תוצאות של בדיקות גנטיות ו/או מידע בעל משמעות רפואית באם יתגלה כזה במהלך המחקר.

21.6.4.1 להלן הנושאים עליהם **החוקר** יסביר:
ההשתתפות במחקר היא התנדבותית ונדרשת הסכמה על מנת להשתתף בניסוי.

ההסכמה להשתתף במחקר, הסירוב או הבקשה להפסיק בכל עת את ההשתתפות במחקר, לא ישפיעו בשום צורה על הזכאות לקבל טיפול רפואי במ.ר. "רבין, על איכות הטיפול או על היחס של אנשי המקצוע הרפואיים. למשתתף יימסר מידע על תוצאות רפואיות אפשריות שינבעו מהחלטתו להפסיק השתתפות בניסוי לפני סיומו.

21.6.4.2
מטרת מחקר קליני היא להרחיב את הידע הקיים על המצב הרפואי הנחקר והטיפול בו. מחקר רפואי בבני אדם מקבל אישור מראש של ועדה אתית וכי המחקר הנ"ל קיבל אישור כאמור מאת המוסד הרפואי. מ.ר. "רבין".

21.6.4.3. החוקר יסביר למשתתף על זרועות הטיפול בניסוי (כולל ההקצאה לטיפול והסיכוי להשתייך לזרוע טיפולית בקבוצת חולים/ נשאים של ממצא גנטי/ בריאים או לקבוצת השוואה כולל לקבל פלצבו במידה שקיים).

21.6.4.4 החוקר יסביר למשתתף על מוצר המחקר, משך התקופה הצפויה להשתתפות, מספר מוערך של המשתתפים, **הליכי המחקר** (הטיפול, המעקב, בדיקות וכו'), תוך **הבחנה בינם לבין ההליכים המקובלים**.

21.6.4.5. **האחריות של המשתתף** בהיענות לדרישות המחקר. במחקרים בהם ניתן טיפול רפואי במוצר מחקר, יובהר למשתתף כי הוא **אינו יכול להשתתף בניסויים אחרים** בהם נעשה שימוש במוצרי מחקר, למשך כל תקופת הניסוי. כמו כן, יובהר כי במקרה שהוא נזקק לטיפול רפואי במהלך המחקר (כולל טיפול אלטרנטיבי ותוספי מזון) עליו לידע את המטפל בו כי הוא משתתף במחקר ויש להתייעץ עם רופא המחקר.

21.6.4.6 **הסיכונים ו/או אי-הנוחות** הידועים או שניתן לחזותם למשתתף (כולל לעובר, ליונק, לבן/בת הזוג של המשתתף). יינתן הסבר על הטיפול הרפואי שיקבל במקרה של פגיעה בבריאותו והאחריות.

יש לרשום את אחוז המטופלים שהיו להם תופעות הלוואי .

לפי העניין, בניסויים הכרוכים במתן מספר מוצרי מחקר, ניתן להציג את המידע על תופעות הלוואי של כל אחד מהמוצרים באמצעות טבלה, שתראה את תופעות הלוואי המשותפות לכל המוצרים ואת אלו הייחודיות לכל אחד מהם.

21.6.4.7 **היתרונות** הצפויים למשתתף ו/או לאחרים, כתוצאה מהניסוי. כאשר לא צפויה הטבה קלינית למשתתף עצמו, יש לציין זאת במפורש.
(במקרה כזה, במ.ר. "רבין", יש בד"כ לכתוב: "אין יתרונות").

21.6.4.8 **הטיפולים החלופיים הקיימים** למשתתף, באם ישנם כאלה. החוקר יסביר על הסיכונים והיתרונות של אפשרויות הטיפול הזמינות עבור המשתתף. יש להבהיר אם הניסוי מחליף, מבטל או משנה את הטיפול המקובל. יש להתייחס גם לאפשרות של חוסר טיפול או טיפול פליאטיבי.

21.6.4.9 המשתתף יכול לפנות לחוקר בכל שעות היממה **בבעיה רפואית הקשורה לניסוי** או בכל שאלה על הניסוי הרפואי, על זכויות המשתתף וכיוצ"ב.
המשתתף מתבקש לדווח על כל בעיה רפואית, פציעה או אירוע בריאותי אחר שהוא חווה במהלך הניסוי ובמקרה של פגיעה כתוצאה מהשתתפות במחקר, יפנה לחוקר כדי לקבל טיפול רפואי מתאים.

21.6.4.10 הנסיבות בהן עלולה **ההשתתפות בניסוי להיפסק** בהחלטת החוקר או היזם.

21.6.4.11 במהלך הניסוי נאספים נתונים אישיים ורפואיים שיישמרו **מקודדים** ב**רשומת המחקר**. המידע המזוהה יישמר **ברשומה הרפואית** של המשתתף ותהיה לו גישה לנתונים בהתאם לחוק זכויות החולה, למעט תוצאות של בדיקות גנטיות שנעשו במסגרת המחקר (בהתאם ל**חוק מידע גנטי**). יתכן שלא יימסר למשתתף מידע הנשמר ברשומת המחקר כגון: תוצאות בדיקה לפארמקו-קינטיקה, סמנים ביולוגיים וכו'.

הרשאות צפייה ברשומות יינתנו לגורמים מורשים בלבד (לדוגמה: ועדת הלסינקי, הגוף המבקר במרכז רפואי "רבין" , משרד הבריאות, נציגי החברה האחראית לניסוי ולניטורו), , לצורכי ביקורת ומעקב על איכות ואמינות המחקר. זאת תוך שמירה מוחלטת על סודיות והימנעות מחשיפת זהות המשתתף לאנשים בלתי מוסמכים, בפרסומים בעל-פה או בפרסומים מדעיים או רפואיים.

במקרים בהם הניסוי הרפואי נרשם **באתר האינטרנט MyTrials** (אתר המחקרים הקליניים של משרד הבריאות), יצוין בטופס כי הניסוי יפורסם באתר ללא חשיפת מידע מזהה **(ראה סעיף 7.17 בפרק ד':" אחריות הנהלה במ.ר. "רבין" .**

21.6.4.12 הודעה על ההשתתפות בניסוי תימסר **לרופא בקהילה** (**טופס 11**) (לרופא המשפחה המטפל בו בקופת החולים שבה הוא מבוטח, לצורך ידיעה ומעקב רפואי (פרט לניסוי רפואי לא התערבותי). המידע הרפואי והאישי הנאסף במהלך הניסוי יישמר ב**רשומה הרפואית** של המטופל. מידע זה יכלול תוצאות בדיקות רפואיות, מתן תכשירים, אביזרים או משתלים, ביצוע טיפולים או פרוצדורות ניסיוניות. **אם במהלך הניסוי יתגלו ממצאים רפואיים בעלי משמעות קלינית**, שלא היה ידוע עליהם קודם, המידע יימסר לרופא בקהילה. כמו כן, תוצאות חיוביות על מחלות החייבות בדיווח על פי חוק יישלחו למשרד הבריאות (צהבת, שחפת, חצבת, HIV וכד').

21.6.4.13 החוקר יודיע למשתתף על כל **מידע חדש** שיתגלה במהלך הניסוי שעשוי להשפיע על החלטתו להמשיך להשתתף בניסוי.

21.6.4.14 יזם הניסוי **יספק ללא תשלום** את מוצר המחקר (פרט לניסוי רפואי לא התערבותי) למשך כל תקופת הניסוי וכן יישא בעלויות הנוספות הנובעות מביצוע הניסוי לרבות **ביטוח**, ובלבד שעלויות אלה אינן נובעות מהטיפול הרפואי המקובל במחלה.

21.6.4.15 ההשתתפות במחקר הינה **ללא עלות.** במקרים הרלוונטיים יימסר מידע על גובה **החזר הוצאות** למשתתף (נסיעה, חניה, ולפעמים גם ארוחה קלה אם הם נדרשים לשהות באתר הניסוי מספר שעות. וכד') או **תשלום** למתנדבים בריאים.
יש לציין זאת בסעיף 1.11 לטופס ההסכמה בתכשיר (ובסעיפים המקבילים בחבילות ההגשה האחרות יש לפעול כנ"ל כשזה רלבנטי) **(ראה סעיף "החזר הוצאות" בפרק כ"ב).**

21.6.4.16 אם נאספות **דגימות** לצורך המחקר, יוסבר על אופן לקיחת הדגימות הנאספות באופן שיגרתי (החוקר יוודא שכמות מספקת מהדגימה תשמר לצרכים עתידיים של המשתתף) והנלקחות במסגרת הניסוי. יוסבר גם מה מטרת לקיחת הדגימות, אופן הטיפול בהן, למי יימסרו,

היכן יאוחסנו, משך שמירתן ומתי יושמדו. למעבדות מחוץ למרכז רפואי "רבין", יישלחו דגימות כשהן מקודדות.

על החוקר ליידע המשתתפים שיישאר מספיק חומר בפתולוגיה.

בניסויים **פארמקו גנטיים**, כאשר המחקר כולל **בדיקות גנטיות** - יש להוסיף הסבר על תוצאות הבדיקות והשלכתן על המשתתף, משפחתו וקהילתו או שימוש לרעה במידע הגנטי. אם יאתרו במחקר מידע בעל משמעות רפואית, יובא הדבר לידיעת המשתתף בהתאם לחוק ובמסגרת של יעוץ גנטי ללא עלות. במעמד הסבר זה החוקר יבהיר למשתתף כי הוא רשאי שלא לקבל את תוצאות הבדיקה הגנטית. החוקר יתעד ברשומה הרפואית את העדפת המשתתף בנושא זה (מעוניין / לא מעוניין לקבל תוצאות בדיקה גנטית).

יש לחייב את היזם להעביר את תוצאות הבדיקות הגנטיות בכל המצבים בהם קיימת משמעות קלינית מוכחת ומקובלת בנוהל הרפואי הסטנדרטי (מוטציות שאין לגביהן הוכחה קלינית או נוהל קליני, לא צריך להעביר).

21.4.6.18 במקרים בהם יכינו שורות תאים תמידיות מהדגימות, יש לפרט מה משך השימוש העתידי בהן.

21.6.4.19 אם יזם הניסוי יבקש לעשות **שימוש נוסף** בנתונים או בדגימות שנאספו במהלך המחקר אשר אינו מוזכר בתוכנית המחקר (הכוונה **למחקר עתידי**), תידרש הסכמה נוספת של המשתתפים לעניין זה. החוקר יבהיר כי השימוש הנוסף אינו חלק מתוכנית המחקר הנוכחי וההסכמה או הסירוב אינם פוגעים בהשתתפות במחקר זה.

21.6.5. החוקר יעשה כל מאמץ שניתן על מנת לאפשר למשתתף לתת את הסכמתו מדעת ברצון, באופן חופשי, ללא תלות או הפעלת לחץ או השפעה בלתי הוגנים.

21.6.6. זכותו של המשתתף לבקש להתייעץ גם עם בני משפחתו ו/או רופא המשפחה שלו כחלק מההחלטתו לתת הסכמה מדעת להשתתפות בניסוי רפואי.

<u>עמ' ראשון של טופס ההסכמה</u>

מילוי פרטי המשתתף ופרטי החוקר המבצע הליך ההסכמה, **<u>בעמוד הראשון</u>** של טופס ההסכמה יכולים להיעשות ע"י כל אדם.

ניתן להדביק **מדבקה גדולה** הכוללת (בד"כ) את כל פרטי המשתתף (או שיש להשלים בכתב יד את הפרטים החסרים שאינם כתובים במדבקת חולה קטנה).

<u>בעמוד החתימות</u> בטופס ההסכמה:

21.6.7. לאחר שהחוקר נתן את ההסבר כאמור והמשתתף (או אפוטרופוסו) קרא את כתב ההסכמה, המשתתף יביע את הסכמתו בכתב על גבי טופס **כתב ההסכמה מדעת**. הסכמה זו באה לידי ביטוי בחתימתו ובתיארוך הטופס <u>על ידי המשתתף</u> בשורה המיועדת למשתתף.

(הטופס הוא הפן הראייתי להליך ההסכמה).

התאריך ייכתב בלועזית (X/Y/20ZZ) (<u>חובה</u>). המשתתף רשא <u>להוסיף</u> תאריך עברי.

21.6.8. הטופס שנחתם ע"י המשתתף יחתם ויתוארך גם <u>על ידי החוקר המבצע את הליך ההסכמה</u> בשורה המיועדת לחוקר הנ"ל, הנידרש לצד רישום שמו (כולל רישום תוארו: ד"ר/פרופ') וחתימתו בכתב ידו, יש להוסיף גם את החותמת האישית שלו הנושאת מספר רישיון.

יש להטביע ה**חותמת** בצורה **ברורה** .

חובה שהחוקר יחתום לאחר חתימת המשתתף.

21.6.9. במקרים בהם נידרשים גורמים נוספים (כגון: עד בלתי תלוי, רופא מומחה, רופא בלתי תלוי) להיות חלק מהליך ההסכמה תתווסף גם חתימתם ותיארוך הטופס בכתב ידם במקומות המיועדים לכך בטופס **כתב ההסכמה מדעת** (ראה **סעיף 21.9**).
על רופא (מומחה/בלתי תלוי) לחתום ולהטביע חותמת.

על "עד בלתי תלוי" לציין שמו כולל מספר תעודת הזהות שלו.

21.6.10. הטופס <u>המקורי</u> ישמר ע"י החוקר הראשי בתיק החוקר (ISF) או בתיק יעודי לכך והעתק הטופס החתום ימסר למשתתף.

21.6.11. במקרים בהם בוצע עדכון למידע שבטופס **כתב ההסכמה מדעת** יש להעביר את המידע החדש למשתתף בהקדם האפשרי לאחר שנוסח כתב ההסכמה מדעת החדש אושר ע"י וועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" ולתעד את הסכמת המשתתף להמשיך בניסוי.

21.6.12. בגיוס מתמשך לאורך תקופת המחקר, חשוב להקפיד שמשתתפים חדשים המגוייסים למחקר יוחתמו על הגירסה העדכנית ביותר של טופס **כתב ההסכמה מדעת**. (ראה סעיף 21.2.15 לפרק זה).

21.7 דגשים נוספים לביצוע הליך ההסכמה מדעת במחקר המיועד לכלול קטינים:

21.7.1. במ.ר. "רבין" אוכלוסיית קטינים לא תיכלל בניסוי רפואי אלא אם כן הדבר חיוני לקידום בריאותה, והניסוי אינו יכול להערך באוכלוסייה אחרת, הכשירה מבחינה משפטית. **(ראה סעיף 21.3.2 ה. (1) בנושא בדיקות ואיסוף מידע עתידי בקטינים).**

21.7.2. שני הורי הקטין אחראים על מתן ההסכמה בשמו ועבורו ברוח **סעיף 17 לחוק הכשרות המשפטית והאפוטרופסות תשכ"ב - 1962**.

21.7.3. ההורים רשאים לבחור שלא לשתף את ילדם בניסוי והחלטה זו לא תפגע בזכותו של ילדם לקבל את הטיפול המקובל.

21.7.4. במחקרים הכוללים טיפול התערבותי, החוקר ימסור להורי הקטין בעל פה ובכתב את מירב המידע על הניסוי הרפואי המופיע בנוסח **כתב ההסכמה מדעת** המיועד להורי קטין בלשון בהירה ובשפה מובנת, יאפשר להורים לקרוא את כתב ההסכמה ויעודדם לשאול שאלות וישיב עליהן.

21.7.5. זכותם של ההורים לבקש להתיעץ גם עם הרופא המטפל בילדם כחלק מההחלטתם לתת הסכמה מדעת להשתתפות בניסוי רפואי.

21.7.6. בהתאם ליכולת ההבנה של הקטין החוקר יתאים את ההסבר והמידע אודות הניסוי למשתתף הקטין וההסבר ינתן בנוכחות הוריו. ניתן להשתמש גם בסירטון או מצגת שתוכנם אושר מראש ע"י ועדת הלסינקי של מ.ר. "רבין" .

21.7.7. בניסוי שבו מגייסים קטינים בגילאי 16-18 שנה, וועדת הלסינקי במ.ר. "רבין" רשאית לדרוש הכנת נוסח **כתב הסכמה מדעת** בלשון בהירה ובשפה מובנת לקטין, בנוסף על כתב ההסכמה הסטטוטורי המיועד להורי קטין (**טופס 3 א'**).

21.7.8. המידע הנמסר ע"י החוקר בהליך ההסכמה במחקר המיועד לכלול קטינים יקיף את הנושאים המפורטים **בסעיף 4.1** **בפרק 2 לנוהל משרד הבריאות לניסויים רפואיים בבני אדם - מאי 2020** (למעט נושא הכנת שורות תאיים תמידיות האסור לביצוע במחקר בקטינים).

21.7.9. על החוקר להתחשב בדעתו של הקטין בעת שזה הביע את רצונו שלא להשתתף בניסוי.

21.7.10. קטין שמלאו לו 16 שנים נידרש לחתימת נוכחות (Assent signature) על גבי נוסח **כתב הסכמה מדעת** שנחתם ע"י הוריו או שהוכן עבורו. קטינים שטרם מלאו להם 16 שנה אינם נידרשים לחתימה על מסמך כלשהו ומספיקה הבעת רצונם בע"פ להשתתף בניסוי.

21.7.11. במחקר הכולל רכיב גנטי, קטין שמלאו לו 16 שנים יחתום חתימת הסכמה על **כתב הסכמה מדעת** ככל בגיר אחר (טופס 2 או טופס 3.1)

21.7.12. בניסוי הכולל טיפול שאינו סובל דיחוי (שהוגדר כמקרה חירום רפואי או דחיפות רפואית ראה **סעיפים 21.12, 21.13**) וכן במחקר שאינו מחקר התערבותי, על החוקר לבקש מהועדה מראש אישור לביצוע הליך הסכמה בנוכחות הורה אחד בלבד.

21.7.13. הבקשה המנומקת לאישור ביצוע הליך הסכמה בנוכחות הורה אחד בלבד תוגש בסעיף "בקשות מנומקות לחריגה מהנוהל" ש**בטופס 1** [טופס בקשה לאישור ניסוי רפואי בבן אדם] ותידון בוועדת הלסינקי על פי האמור **בפרק ז'** לנוהל.

ניתן להגיש בקשה מנומקת להליך הסכמה טלפוני להורה השני **(ראה נספח י"א הסכמת הורה שני טלפונית בסוף פרק כ"ב).**

האישור החריג ותנאיו יכתבו על גבי **טופס 6**.

21.7.14. היה ונתקבל אישור וועדת הלסינקי במ.ר. "רבין" לביצוע הליך הסכמה בנוכחות הורה אחד בלבד תידרוש הוועדה גם את עידכון סעיף התיעוד ב**כתב הסכמה מדעת** ולצד חתימת ההורה יש להוסיף את הצהרת ההורה שהסכמתו מקובלת על ההורה שאינו נוכח במקום בנוסח שלהלן (**סעיף 4.1 בפרק 2 לנוהל משרד הבריאות לניסויים רפואיים בבני אדם - מאי 2020**):

"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".

במחקרים בהם ההורים חותמים במועדים נפרדים, החוקר יחתום ויתארך חתימתו בכל אחד מהליכי ההסכמה.
ההשתתפות במחקר תחל לאחר השלמת הליך ההסכמה של 2 ההורים.

היה ונתקבל אישור וועדת הלסינקי של מ.ר. "רבין" להקבלת **הסכמה טלפונית**, יתעד החוקר את הליך ההסכמה על גבי טופס ההסכמה או טופס ייעודי

כאשר הקטין הוא בן למשפחה חד הורית או כאשר ההורים גרושים וקיים צו בית משפט שקבע כי להורה אחד בלבד סמכות לקבל החלטות רפואיות עבור המשתתף, ניתן להסתפק בחתימת הורה זה בלבד ללא אישור מראש של וועדת הלסינקי

המוסדית במ.ר. "רבין".
במקרה של הורים גרושים, על החוקר לצלם הצו.

21.7.15. משמלאו לקטין 18 שנה הוא הופך מקטין לבגיר כשיר. לפיכך יחתום על כתב הסכמה מדעת לבגירים. כמו כן הוא רשאי לבטל, לסייג או לשנות ההסכמה שנתן בעבר או שניתנה לגביו בהיותו קטין.

מחקר בבתי ספר - לפי דרישות משרד החינוך, על החוקר להציג בפניו, אישור ועדת הלסינקי (אישור שאינו מותנה).**טופס 7** יינתן רק עם הצגת אישור משרד החינוך.

21.8 דגשים נוספים לביצוע הליך ההסכמה מדעת במחקר המיועד לאוכלוסייה שמונה לה אפוטרופוס:

21.8.1. במ.ר. "רבין" אוכלוסיית חוסים ופסולי דין לא תיכלל בניסוי רפואי אלא אם כן הדבר חיוני לקידום בריאותה, והניסוי אינו יכול להערך באוכלוסייה אחרת, הכשירה מבחינה משפטית.

21.8.2. לרוב ממונה ל**אוכלוסייה מיוחדת** זו אפוטרפוס. מינוי האפוטרופוס אפשרי רק על ידי קביעת בית המשפט (גם כאשר מדובר בקרוב משפחה מדרגה ראשונה) והאפוטרופוס אחראי על מתן ההסכמה בשמו ועבורו ברוח **סעיף 41 לחוק הכשרות המשפטית והאפוטרופסות תשכ"ב - 1962**.

21.8.3. האפוטרופוס רשאי לבחור שלא לשתף את החוסה בניסוי והחלטה זו לא תפגע בזכותו של החוסה לקבל את הטיפול המקובל.

21.8.4. במחקרים הכוללים טיפול התערבותי, החוקר ימסור לאפוטרופוס בעל פה ובכתב את מירב המידע על הניסוי הרפואי המופיע בנוסח **כתב ההסכמה מדעת** המיועד לאפוטרופוס בלשון בהירה ובשפה מובנת, יאפשר לאפוטרופוס לקרוא את כתב ההסכמה ויעודדו לשאול שאלות וישיב עליהן.

21.8.5. זכותו של האפוטרופוס לבקש להתיעץ עם בני משפחה ועם הרופא המטפל בחוסה כחלק מההחלטתו לתת הסכמה מדעת להשתתפות בניסוי רפואי.

21.8.6. במקרים של אי הסכמה בין האפוטרופוס לבין בני המשפחה לגבי טובת החוסה רצוי שלא להכליל את החוסה בניסוי.

21.8.7. המידע הנמסר לאפוטרופוס ע"י החוקר בהליך ההסכמה במחקר המיועד לחסויים יקיף את הנושאים המפורטים **בסעיף 4.1** **בפרק 2 לנוהל משרד הבריאות לניסויים רפואיים בבני אדם - מאי 2020** (למעט נושא הכנת שורות תאיים תמידיות האסור לביצוע במחקר באוכלוסייה שמונה לה אפוטרופוס).

21.8.8. בנוסף לאפוטרופוס ההסבר ינתן ע"י החוקר גם למשתתף שהינו חוסה בהתאם ליכולת הבנתו. אולם, לא נדרשת כל חתימה של החוסה על **כתב ההסכמה מדעת** המיועד לאפוטרופוס.

21.8.9. לתיעוד ההסכמה יש לצרף את העתק צו בית המשפט ל"מינוי כאפוטרופוס".

21.8.10. אם במהלך הניסוי בוטל צו האפוטרופסות, המשתתף או מי מטעמו יעדכן את החוקר בדבר ביטול הצו. על החוקר לבצע הליך הסכמה חדש מול המשתתף או האפוטרופוס החדש על פי העניין.

21.8.11. במקרה שבוטל צו האפוטרופסות, וההסכמה ניתנת ע"י המשתתף הוא רשאי לבטל, לסייג או לשנות את ההסכמה שניתנה לגביו בהיותו חוסה.

בן משפחה שלא מונה כאפוטרופוס חוקי של האדם מטעם בית המשפט, אינו רשאי לתת הסכמה במקום המשתתף.

לא ניתן לגייס למחקר משתתף שהוגדר כבעל "תובנה חלקית" (למרות שחלק מאנשים אלו רשאים לנהוג, וכו'), ללא אפוטרופוס. הם **לא כשירים לחתום**.

אם המשתתף בעל תובנה לפחות חלקית, המשתתף רשאי לחתום.
משפטית חתימתו אינה "תופסת". יש צורך בחתימת האפוטרופוס.
החתימה, רק לצורך שמירה על כבודו, זכויותיו וכו'. יש לרשום N.T.F.

במחקר הכולל אנשים בעלי תובנה מלאה וגם אוכלוסייה של אנשים בעלי תובנה חלקית, מהפרוטוקול צריך להיות ברור שמי שיש לו תובנה מלאה יחתום על טופס הסכמה ומי שיש לו תובנה חלקית יפעלו לפי כללי הנוהל בנושא משתתפים שאינם כשירים

במקרים בהם למשתתף יש 2 אפוטרופוסים:
אם אישור האפוטרופסות קובע שהאפוטרופוסים חותמים בשם החסוי "ביחד ו/או לחוד", מספיק חתימת אחד מהם.
אם האישור קובע שהם רשאים לחתום בשם החסוי רק ביחד, דרושה חתימת שניהם גם במחקר.

21.9 גורמים נוספים שעשויים להיות מעורבים בהליך ההסכמה:

21.9.1. **עד בלתי תלוי** – **(Impartial Witness) -** במקרים בהם המשתתף בניסוי או אפוטרופסו, **אינו מסוגל לקרוא** את טופס ההסכמה מדעת (מחמת היותו לוקה בראייתו או אינו יודע קרוא וכתוב) וכן במצב של **דחיפות רפואית**, עד בלתי תלוי חייב להיות נוכח בכל מהלך ההסבר על מהות הניסוי הרפואי. לאחר שהמשתתף או

אפוטרופסו הביע הסכמה בעל-פה להשתתפות בניסוי, **העד** יחתום על טופס ההסכמה במקום המיועד לכך.

העד הינו אדם ,שאינו קשור למחקר ,שאינו נתון להשפעה של מבצעי הניסוי (למשל: מלווה או קרוב משפחה של המשתתף. אנשים אלו יכולים להיות עדים) ואינו קשור למחקר בדרך אחרת.
העד הבלתי תלוי, נוכח בהליך ההסכמה וקורא את טופס ההסכמה או כל מידע כתוב אחר הנמסר למשתתף או לאפוטרופסו (בעיקר על פי נוהל לניסויים רפואיים בבני אדם – התש"ף – 2020)

(במחקר בו משתתפים מספר בני משפחה (מחקר גנטי או מחקר אחר), בן משפחה

אינו יכול להיות עד אם הוא משתתף בעצמו במחקר (הוא בבחינת "תלוי").

כשנעזרים ב"עד בלתי תלוי":
*העד יחתום במקום המתאים בטופס ההסכמה.
*המשתתף יחתום (בשפתו או בטביעת אצבע) במקום המתאים.
במקרה שהמשתתף אנאלפבית, אין להשאיר שורת המשתתף ריקה. עליו להטביע **טביעת אצבע**.

"עד בלתי תלוי" נחוץ:
1. כשהמשתתף אינו רואה.
העד מעיד וחותם כי היה נוכח בעת ההסבר המילולי של הרופא למשתתף והקריא את טופס ההסכמה למשתתף.
2. המשתתף שדובר ומבין עברית אך אינו קורא עברית (דומה לעיוור ואנלפבית).
3. הליך מקוצר (MI וכו').
4. המשתתף זקוק לתרגום של טופס ההסכמה המתרגם את דברי החוקר למשתתף **(ראה סעיף 21.9.2 בהמשך פרק זה).**

במצבים בהם יש למשתתף **בעיה טכנית בלבד בכתיבה,** אין צורך ב"**עד בלתי תלוי**".
המשתתף יחתום כמיטב יכולתו.

הערה: החתמת אדם כ"**עד בלתי תלוי**", ליתר בטחון" כשאין בכך צורך, הינה "בבחינת "כל המוסיף גורע".

21.9.2 עד בלתי תלוי ומתורגמן

אם **אין טופס הסכמה** בשפה בה המטופל מבין:

במקרה שהמשתתף בניסוי או אפוטרופסו אינו דובר עברית ולדעת החוקר לטובת המשתתף חשוב להכלילו בניסוי ואין אפשרות לספק תרגום כתוב של כתב ההסכמה מדעת בתוך פרק הזמן הנדרש, יתאפשר תרגום בעל-פה של טופס ההסכמה מדעת על-ידי **מתורגמן** [כל אדם (כולל חוקר, מתאמת וכו') הקורא את שפת טופס ההסכמה, דובר את שפת המשתתף ואינו העד הבלתי תלוי (על פי הערת שוליים 6 לסעיף 4.5.2 בפרק 2 לנוהל משרד הבריאות התש"ף – 2020)] בנוכחות המשתתף, **העד הבלתי תלוי** והחוקר.
כלומר, במקרה שכזה העד הבלתי תלוי והמתורגמן שולטים שניהם בשפת טופס ההסכמה ובשפתו המדוברת של המשתתף. על טופס הסכמה זה יופיעו חתימותיהם של **החוקר המסביר**, **המשתתף**, **העד הבלתי תלוי והמתורגמן** [סה"כ 4 חתימות (או 3 במקרה בו המתורגמן הוא גם החוקר)].

21.9.3. ביצוע הליך הסכמה בנוכחות **עד בלתי תלוי ומתורגמן אינו פוטר את החוקר** . החוקר ימסור למשתתף, במועד הקרוב ביותר, **תרגום של טופס ההסכמה** לשפה אותה הוא קורא.

חתימת ה**עד הבלתי תלוי** מעידה על כך שדברי המתורגמן הוסברו בצורה מלאה ומדויקת (לתוכן טופס ההסכמה) ומאשרת כי המשתתף הבין את ההסברים ונתן הסכמתו באופן חופשי. החוקר יתעד את התהליך ב**רשומה הרפואית** **(ראה בהרחבה סעיף 21.11 בהמשך פרק זה, שעניינו תיעוד).**

סיכום: אם **אין טופס הסכמה** בשפה בה המטופל מבין:

- כשאין טופס מתורגם, המתרגם יכול (גם בתום לב) לתת אינטרפטציות תוך כדי תרגום, ולכן דרוש **עד** (בנוסף למתרגם) המבין את 2 השפות שיעיד כי התהליך היה תקין.
- יש למצוא **מתורגמן** שיתרגם עבורו את הטופס. חוקר או חבר בצוות המחקר (כולל מתאמת) יכולים להיות מתורגמנים.
- במעמד התרגום צריך להיות נוכח **"עד בלתי תלוי"** שיעיד כי התהליך נעשה כשורה. העד צריך להבין את שתי השפות אבל אסור שיהיה קשור למחקר.

כשיש טופס מתורגם (שעבר ולידציה וכו'), והבעיה היחידה היא שהחוקר והמשתתפים לא דוברים את אותה שפה, **מספיק אדם אחד "עד מתרגם" שיקשר ביניהם .**
(הבהרה: מתאמת אינה יכולה להיות "עדה מתרגמת". היא תלויה).

גיוס משתתף חירש – על חוסר הקומוניקציה ניתן להתגבר בעזרת "עד בלתי תלוי", רצוי שמבין את שפת הסימנים. יש לרשום NTF מי העד, מדוע היה בו צורך וכו'.

21.9.4. **רופא מומחה** - כאשר יש ספק לגבי כשירותו של המשתתף לתת הסכמה מדעת וידוע לחוקר שלא מונה למשתתף נציג, על החוקר לקבל הערכה של פסיכיאטר, גריאטר או רופא מומחה בתחום הרלוונטי שהוא **בלתי תלוי במחקר או בחוקר.**
חוות דעתו של הרופא המומחה, המאשרת את כשירות המשתתף, תתועד ברשומה הרפואית (ראה סעיף **21.11.3**) טרם ביצוע הליך ההסכמה למשתתף. נדרשת **חתימתו המתוארכת** של **הרופא המומחה** על חוות דעתו בנושא הכשירות. כמו כן על טופס ההסכמה תיתווסף חתימתו של הרופא המומחה כמאשר את כשירות המשתתף למחקר.

21.9.5. **רופא בלתי תלוי** (ראה הגדרה בפרק ההגדרות ל- SOP זה) **–** במחקר המתבצע במשתתפים בהתוויות המוגדרות כמצב חירום רפואי בו לא ניתן לתקשר עם החולה בשל מצבו הרפואי או במחקר המתבצע במשתתפים שהוגדרו כ"אי כשירים" או "אי כשירים זמנית" אולם ועדת הלסינקי במ.ר. "רבין" אישרה את המחקר, נדרשת השתתפות רופא בלתי תלוי שאינו חבר בצוות במחקר אולם מכיר את הפרוטוקול ויכול לאשר את עמידתם של המשתתפים בכללי ההכללה של הניסוי. כמו כן על טופס ההסכמה תיתווסף חתימתו של "הרופא הבלתי תלוי" כמאשר את הכללת המשתתף במחקר.

- יש להגיש לאישור הועדה במ. ר. "רבין" כנספח לפרוטוקול את **רשימת הרופאים הבלתי תלויים**, בטרם יחל הליך הכללת המשתתפים על ידם.
יש לעדכן המסמך בהתאם לשינויים הפרסונאליים שיבוצעו במהלך המחקר.

- בטופס ההסכמה בגיר (**טופס 2**) יש להוסיף שדות לחתימת הרופא הנ"ל (ולא בטופס של חסוי (**טופס 3.2**). יש להגיש הטופס כולל שורת ה"רופא הבלתי תלוי" לאישור הועדה.

  שורת ה"רופא הבלתי תלוי" תיכתב בטופס ההסכמה לפני שורת חתימת החוקר.
  (**ראה דוגמא לשורת הרופא הבלתי תלוי בסוף פרק זה**).

- כל הכללים החלים על חתימת טופס ההסכמה, חלים גם כשמעורב "רופא בלתי תלוי".
הרופא הבלתי תלוי מכליל המשתתף למחקר ולכן ה"**רופא הבלתי תלוי**" יחתום ראשון והחוקר אחרון וכו',יש לתת העתק מטופס ההסכמה החתום למשפחה וכו'.

- הועדה רשאית להחליט כי דרושה הכללה ע"י **רופא בלתי תלוי** (בנוסף למשתתף או להורים), לפי שיקול דעתה, גם בסיטואציות שאינן חירום וכו'.

(ראה נספח א' - "הרופא הבלתי תלוי" בסוף פרק י"א)

21.10 הסרת הסכמה של משתתף במחקר:

21.10.1. זכותו של משתתף במחקר להסיר את הסכמתו (Withdraw Consent) להשתתף במחקר (ראה GCP סעיף 4.3.4 וסעיף 4.8.10(m)). על החוקר לעשות כל מאמץ לתעד בקשתו זו של המשתתף.

הסירוב או הבקשה להפסיק בכל עת את ההשתתפות במחקר, לא ישפיעו בשום צורה על הזכאות לקבל טיפול רפואי במ.ר. "רבין, על איכות הטיפול או על היחס של אנשי המקצוע הרפואיים. למשתתף יימסר מידע על תוצאות רפואיות אפשריות שינבעו מהחלטתו להפסיק השתתפות בניסוי לפני סיומו.
משתתף רשאי לפרוש ממחקר ללא מסמך רשמי. יש לתעד זאת באמצעות NTF או על גבי טופס ההסכמה המקורי (כולל חתימת המתעד ותאריך).
במקרה ותיעוד הפרישה מהמחקר נעשה על גבי טופס ההסכמה, יש לתת עותק מהטופס המעודכן למשתתף.
יש לציין את פרישתו מהמחקר בלוגים המתאימים, בהארכת המחקר ובדו"ח הסיום.

21.10.2. הסרת ההסכמה איננה פוגעת ביכולת להשתמש בנתונים ובבדיקות שנאספו עד להחלטת המשתתף להסיר הסכמתו. באם יש בכוונת היזם להמשיך ולעקב אחר מידע רפואי של המשתתף יבקש החוקר את הסכמת המשתתף לכך במעמד הפרישה.

21.11 תיעוד הליך ההסכמה מדעת ברשומה הרפואית/מסמכי המחקר:

21.11.1. החוקר המבצע את הליך **ההסכמה מדעת** יתעד בקצרה את עובדת ביצוע הליך ההסכמה **ברשומה הרפואית** (סיכום הביקור). ~~הדגשת~~

21.11.2. התיעוד יכלול התייחסות לגירסת ושפת טופס **כתב ההסכמה מדעת** עליה חתם המשתתף ובמקרים בהם הטופס ו/או הליך ההסכמה בוצעו בשפה שונה מעברית את פירוט הגורמים הנוספים שסייעו בביצוע הליך ההסכמה (עד בלתי תלוי, מתורגמן, רופא מומחה וכו') והאם נמסר למשתתף כתב הסכמה בשפה זרה אחרת.

21.11.3. במקרים של הליך ההסכמה באוכלוסיה מיוחדת כגון: קטינים / אוכלוסיה שמונה לה אפוטרופוס / משתתפים אי כשירים (גריאטרים או פסיכיאטריים) וכו' יש לכלול בתיעוד את ההתיחסות הרלוונטית למעמד כגון נוכחות הורים, יידוע ההורה הגרוש, קיום צו אפוטרופוס, ואישור כשירות ע"י רופא מומחה, פסיכיאטר, גריאטר על פי הצורך.

21.11.4. במקרים בהם פרוצדורה רפואית התערבותית מהותית הנדרשת במחקר מתבצעת באותו יום של החתימה על טופס **כתב ההסכמה מדעת** יש לציין גם את שעת ביצוע הליך ההסכמה על מנת לאפשר לוודא כי ההסכמה ניתנה קודם לביצוע ההליך הרפואי.
(ראה סעיף 21.6.1).

21.11.5. החוקר יתעד ברשומה הרפואית גם את עמדת המשתתף (מעונין/ לא מעונין) לגבי קבלת תוצאות של בדיקות גנטיות או מידע בעל משמעות רפואית אם זה יתגלה במהלך הניסוי.

21.11.6. במחקרים של חברות מסחריות המתבצעים באמצעות CRO יתכן שידרש בנוסף לתיעוד ברשומה הרפואית גם תיעוד על גבי מסמך תיעוד הליך הסכמה מדעת הנידרש על פי נהלי החברה.

21.12 פטור מהצורך בכתב הסכמה מדעת / הליך הסכמה:

21.12.1. **ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין"** רשאית לפטור את מגיש הבקשה מהצורך ב**כתב הסכמה מדעת** במקרה של מחקר המתבצע בדגימות או **מידע מותממים**. מתן הפטור מותנה בביצוע ההתממה ע"י איש צוות מתוך ארגון הבריאות בו מתבצע המחקר, בעל הרשאה מתאימה. (**סעיף 4.3.2.10 – שבפרק 1 לנוהל משרד הבריאות לניסויים רפואיים בבני אדם – מאי 2020**) בהתאם לדרישות **שבחוזר מנכ"ל משרד הבריאות 1/2018 – "שימושים משניים במידע בריאות** (ראה פרק **פרק י' - הגשת בקשה חדשה לעריכת ניסוי רפואי, סעיפים 19.9.3, 19.9.8**).

21.12.2. אישור הוועדה לפטור מהליך הסכמה במחקרי נתונים קיימים ושאלונים (מחקרים בסמכות תת הוועדה) בהם בוצעה התממה, יתועד בטופס אישור הניסוי **טופס 16** [אישור תת ועדת הלסינקי לביצוע מחקר רפואי] ו**טופס 17** [אישור המנהל לביצוע מחקר רפואי].

21.12.3. **ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין"** רשאית לפטור את מגיש הבקשה מהצורך **בכתב הסכמה מדעת** בכתב (למעט במחקרים גנטיים) במקרים בהם נשקפת סכנה למשתתף במחקר מחשיפת מידע מזהה אודותיו או סיכון המוגבר בשל האופן בו ישמרו הנתונים הנאספים במחקר. (**סעיף 4.3.2.9 –** ש**בפרק 1 לנוהל משרד הבריאות לניסויים רפואיים בבני אדם – מאי 2020**).

21.13 פטור מהליך הסכמה מדעת במצב חירום רפואי:

21.13.1. התנאים המאפשרים פטור מהליך הסכמה מדעת **במצב חירום רפואי** מנויים ב**סעיף 4.4.1 בפרק 2 לנוהל משרד הבריאות לניסויים רפואיים בבני אדם - מאי 2020** והעיקרי שבהם היא העובדה של דחיפות הטיפול בחולים שלא ניתן לתקשר עימם (החולה **ללא הכרה, מונשם מורדם, שבץ מוחי** וכו').

להלן תנאי הנוהל הכתובים בסעיף **4.4.1 בפרק 2 לנוהל משרד הבריאות לניסויים רפואיים בבני אדם - מאי 2020** (חייבים להתקיים כל התנאים):

- החולה מצוי בסכנת חיים מיידית או קיימת סכנה מידית לנכות חמורה ובלתי הפיכה. כתוצאה ממצבו הרפואי, הניסוי **לא יוכל להתבצע** ללא ויתור על הדרישה לקבלת הסכמה מדעת מראש, מכיוון שאין אפשרות לתקשר עם החולה או שהטיפול חייב להינתן בחלון זמן קצוב ואין מספיק זמן להשגת ההסכמה של האפוטרופוס.

- החוקר מתחייב לנקוט בכל המאמצים הסבירים לקבלת הסכמתו של אפוטרופוס החולה (אם יש) במסגרת **חלון הזמן** שהוגדר בתוכנית הניסוי הרפואי.

- החוקר מתחייב שלא לשתף מטופל במחקר, אם ידוע שהוא או נציגו **מתנגדים** לקבלת טיפול רפואי (למשל בהנחיות רפואיות מקדימות). החוקר מתחייב שלא לשתף במחקר חולה שקרוביו הנמצאים במקום מתנגדים לכך.

- קיים יסוד סביר לצפות כי ההשתתפות בניסוי המבוקש תביא לשיפור במצבו הרפואי של המשתתף בהשוואה לטיפול המקובל. **הטיפולים הקיימים** אינם נותנים סבירות שווה או גבוהה יותר, וקיים ידע מדעי (ניסויים פרה-קליניים ו/או קליניים) התומך באפשרות להיטיב עם החולה.

21.13.2. הבקשה לפטור מהליך הסכמה מדעת בשל מצב חירום רפואי מוגשת כחלק מהבקשות המנומקות שיופיעו בסעיף "בקשות לחריגה מהנוהל" ב**טופס 1** [טופס בקשה לאישור ניסוי רפואי בבן אדם] והיא מתייחסת לכלל החולים בפרוטוקול הניסוי ולא לבקשה לחולה מסויים יחידני.

21.13.3. הכללה של החולה בניסוי (על פי הכללים המפורטים בפרוטוקול הניסוי) בו ניתן פטור מהליך הסכמה מדעת בשל מצב חירום רפואי, תאושר גם על ידי **רופא בלתי תלוי**, שאינו בצוות המחקר אולם מכיר את הפרוטוקול. יובהר כי רופא בלתי תלוי מאשר את מצבו של החולה ואת התאמתו וחיוניותו למחקרו הוא אינו נותן **הסכמה** במקום החולה.

בסיטואציה בה ההכללה נעשית ע"י "רופא בלתי תלוי", יש לתת לקרוב משפחה דרגה ראשונה, עותק מטופס ההסכמה החתום.

21.13.4. לניסוי בו מבוקש פטור מהליך הסכמה מדעת בשל מצב חירום רפואי נידרש יזם המחקר להקים ועדת Data Safety Mintoring Board (DSMB) - ועדה בלתי תלויה לניטור המידע הנאסף במחקר והערכתו. קיומה של ועדה זו חייבת להיות מוזכרת בפרוטוקול המחקר.

21.13.5. החוקר נידרש לדווח על אירועי הבטיחות בהתאם לנידרש **בפרק ט' – ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" – "המשך מעקב" אחר דיווחי בטיחות** על בסיס **נוהל 164** או

בפרקי זמן קצרים יותר כפי שניקבעו ע"י היזם, ועדת הלסינקי של מ.ר. "רבין" או משרד הבריאות.

21.13.6. החוקר מתחייב כי **בהזדמנות הראשונה** המשתתף (כאשר חזר להכרה) או אפוטרופסו יקבלו מידע מפורט על הטיפול שניתן, באופן שהיה נימסר לצורך קבלת הסכמתו מדעת ויחתום על טופס **כתב ההסכמה מדעת** להמשך השתתפותו בניסוי הרפואי. לפיכך על היזם המבקש לקבל פטור מהליך הסכמה מדעת בשל מצב חירום רפואי להגיש נוסח **כתב ההסכמה מדעת** שיופעל במצב זה. יוסבר למשתתף כי הוא רשאי להפסיק את ההשתתפות בכל עת, מבלי שייפגע הטיפול בו, או שיאבד זכויותיו.

21.13.7. אם המשתתף, שנכלל בניסוי הרפואי ללא חתימה על טופס ההסכמה, נפטר לפני חתימה כזו ולפני שנוצר קשר עם אפוטרופסו, החוקר מתחייב לנקוט בכל המאמצים הסבירים לאתר את אפוטרופסו, ולמסור לו מידע על הניסוי הרפואי.

21.13.8. במהלך הניסוי נדרש החוקר ליידע קרוב משפחה מדרגה ראשונה בדבר השתתפות החולה במחקר. במקרה של התנגדות קרוב המשפחה להמשך ההשתתפות במחקר תופסק השתתפותו במחקר.

(בתיעוד לגבי בן משפחה, יש לוודא שנכתב שמו המלא (שם פרטי ושם משפחה), מספר תעודת הזהות ופירוט הקשר המשפחתי בינו לבין המשתתף.

21.13.9. ככל שאפשר יכללו בניסוי שכזה מטופלים שהסכימו בעבר בכתב להשתתף בכל מחקר עתידי שאושר כדין או שיש להם אפוטרופוס.

21.13.10. אישור הוועדה לפטור מהליך הסכמה בשל מצב חירום רפואי יתועד בטופסי אישור הניסוי, **בטופס 6** [אישור ועדת הלסינקי לביצוע ניסוי רפואי] ו**בטופס 7** [אישור המנהל לביצוע הניסוי הרפואי].

סיכום: סיטואציית חרום רפואי

- עמידה בכל דרישות סעיף 4.4.1 **לנוהל משרד הבריאות**.
- **סכנת חיים מידית/סכנה מידית לנכות חמורה.**
- לחולה אין אפשרות לתקשר.
- הטיפול – ב"**חלון זמן**".
- הגיוס יאושר ע"י: **רופא בלתי תלוי.**
- לאחר אישור הועדה, בתיק חוקר יש להאציל ב- SSL סמכות **לרופאים הבלתי תלויים,** להכליל משתתפים.
- בטופס ההסכמה באיזור החתימות, תיכתב שורת לחתימת ה"רופא הבלתי תלוי".זה חלק בלתי נפרד מטופס ההסכמה (הניסוח יהיה בניסוח דומה לניסוח ב**נספח** ל"רופא בלתי תלוי" בנוהל 2016).
- תוקם ועדה בלתי תלויה לניטור (DSMB)
- החולה יחתום על טופס הסכמה מלא, ברגע שמצבו יאפשר זאת.

21.14 הליך הסכמה מקוצר במצב של דחיפות לטיפול רפואי:

21.14.1. התנאים המאפשרים ביצוע הליך הסכמה מקוצר **במצב של דחיפות טיפול רפואי** מנויים בסעיף 4.4.2 **בפרק 2 לנוהל משרד הבריאות לניסויים רפואיים בבני אדם - מאי 2020** והעיקרי שבהם היא העובדה של דחיפות הטיפול בחולים שניתן לתקשר עימם אולם מצבו של החולה מחייב טיפול מיידי וחתימה על כתב הסכמה וביצוע הליך הסכמה אינם אפשריים בנסיבות הענין (למשל **בחולי אוטם חד בשריר הלב, חולים הסובלים מתסחיף ריאתי ונדרשים לטיפול תרומבוליטי דחוף, חולים בהתקף אסטמה, טיפול התערבותי דחוף** וכו').

21.14.2. במצבים המתוארים **בסעיף** 21.14.1 רשאי החוקר לבקש חריגה מהליך הסכמה רגיל ולבצעו בהליך מקוצר בעל פה. הבקשה לפטור מהליך הסכמה מדעת בשל מצב דחיפות טיפול רפואי מוגשת כחלק מהבקשות המנומקות שיופיעו בסעיף "בקשות לחריגה מהנוהל" ב**טופס 1** [טופס בקשה לאישור ניסוי רפואי בבן אדם] והיא מתייחסת לכלל החולים בפרוטוקול הניסוי ולא לבקשה לחולה מסויים יחידני.

21.14.3. החוקר יעביר מראש לאישור וועדת הלסינקי המוסדית במ.ר. "רבין" את נוסח ההסבר שהוא מתכוון להעביר בעל פה למשתתף. ההסבר יכלול (על בסיס דרישות חוק זכויות החולה): אבחנה, מצבו הרפואי של המשתתף, תיאור ההליך הניסיוני תוך הדגשת העובדה שהטיפול המוצע הינו בעל אופי חדשני, מטרתו, התועלת הצפויה מהניסוי והסיכויים להצלחת הטיפול המוצע, תיאור תופעות הלוואי, כאב ואי נוחות צפויים, טיפולים חלופיים או העדר טיפול רפואי.

21.14.4. היה ואושר הליך הסכמה מקוצר, הליך ההסכמה יבוצע בנוכחות **עד בלתי תלוי**.

21.14.5. החוקר יבקש מהמשתתף ומה**עד הבלתי תלוי** לחתום על נוסח מקוצר של כתב הסכמה המעיד כי קיבל הסבר בעל פה. אם המשתתף אינו מסוגל פיסית לחתום על הטופס, החוקר יציין את הסיבה לכך ויתעד את קבלת ההסכמה בעל פה כנידרש **בסעיף 21.11**.

21.14.6. החוקר מתחייב כי **בהזדמנות הראשונה**, המשתתף שיתאושש, או אפוטרופסו יקבלו מידע מפורט על הטיפול שניתן, באופן שהיה נימסר לצורך קבלת הסכמתו מדעת ויחתום על טופס **כתב ההסכמה מדעת** להמשך השתתפותו בניסוי הרפואי. לפיכך על היזם המבקש לקבל פטור מהליך הסכמה מדעת בשל דחיפות רפואית להגיש נוסח **כתב ההסכמה מדעת** שיופעל במצב זה. יוסבר למשתתף כי הוא רשאי להפסיק את ההשתתפות בכל עת, מבלי שייפגע הטיפול בו, או שיאבד זכויותיו.

21.14.7. ככל שאפשר יכללו בניסוי שכזה מטופלים שהסכימו בעבר בכתב להשתתף בכל מחקר עתידי שאושר כדין או שיש להם אפוטרופוס.

21.14.8. אישור הוועדה לפטור מהליך הסכמה בשל מצב דחיפות רפואית יתועד בטופסי אישור הניסוי, **בטופס 6** [אישור ועדת הלסינקי לביצוע ניסוי רפואי] ו**בטופס 7** [אישור המנהל לביצוע הניסוי הרפואי].

<u>סיכום: דחיפות רפואית</u>

- על ועדת הלסינקי במרכז רפואי "רבין" לאשר שאכן מדובר בסיטואציה המאפשרת הליך מקוצר.

- מתן טופס הסכמה מקוצר ללמשתתף, אחר קבלת הסבר בע"פ מהחוקר.
- בנוכחות ובחתימת **"עד בלתי תלוי".**

21.15 הליך הסכמה באוכלוסיה שאינה כשירה או במצב של אי כשירות זמנית: (בנוהל משרד הבריאות 2016 הוגדר הסעיף המקביל: **"פטור במצבים נוספים")**

21.15.1. בנוסף למצבים המוגדרים של "מצב חירום רפואי" (המתואר **בסעיף 21.13**) ומצב דחיפות רפואית (המתואר ב**סעיף 21.14**) קיימים מצבים נוספים בהם עשוי להתעורר הצורך בקבלת פטור מהליך הסכמה במצב של מחקר המתבצע באוכלוסייה שאינה כשירה לתת הסכמה (כגון **אוכלוסייה גריאטרית או פסיכיאטרית)** או נמצאת במצב של **אי כשירות זמנית** לתת הסכמה (כולל מצבים בהם אין למשתתף אפוטרופוס), לא תמיד המחקר באוכלוסייה זו יבטיח תועלת ישירה למשתתף אך יש במחקר תועלת לציבור במצבים דומים בעתיד (לדוגמא: חולה עם **תובנה חלקית עקב אלצהיימר, דמנציה או פיגור** ואין לו אפוטרופוס).

מקרים אלו ידרשו לאישור הוועדה העליונה לניסויים רפואיים בבני אדם במשרד הבריאות לאחר דיון בבקשה בוועדה המוסדית במ.ר. "רבין".

21.15.2. היזם או החוקר (במחקר יזום ע"י חוקר) המבקשים לקבל פטור מהליך הסכמה למחקר המתבצע באוכלוסייה שאינה כשירה לתת הסכמה או נמצאת במצב של אי כשירות זמנית לתת הסכמה כמפורט בסעיף 21.15.1 יגישו את הבקשה לפטור לוועדה המוסדית במ.ר. "רבין" כחלק מהבקשות המנומקות שיופיעו בסעיף "בקשות לחריגה מהנוהל" ב**טופס 1** [טופס בקשה לאישור ניסוי רפואי בבן אדם] והיא מתייחסת לכלל החולים בפרוטוקול הניסוי ולא לבקשה לחולה מסויים יחידני. הבקשה המנומקת תעמוד בתנאים המפורטים בסעיף **4.4.3 בפרק 2 לנוהל משרד הבריאות לניסויים רפואיים בבני אדם - מאי 2020** המפורטים להלן:

- המחקר מיועד לטובת הטיפול הרפואי או האבחון בעתיד, **של הקבוצה עליה נמנים המשתתפים**.
- אין אפשרות לבצע את המחקר בדרך אחרת.
- הפעולות המבוצעות במחקר אינן פולשניות. אם נדרשות פעולות פולשניות הן כאלה שהיו מבוצעות ממילא במסגרת הטיפול השגרתי, ללא קשר למחקר והן אינן גורמות לנזק פיזי למשתתף.
- קרובי משפחה הנמצאים במקום אינם מתנגדים להכללת המשתתף במחקר. בנוסף, יש ליידע קרוב משפחה מקרבה ראשונה כי החולה משתתף במחקר. במקרה של התנגדות קרוב המשפחה להמשך השיתוף במחקר תופסק ההשתתפות במחקר.

(הערה: רופא בעל הכשרה להחליט על יכולת קוגניטיבית: נוירולוג, פסיכיאטר, גריאטר

וכד'. **(ראה סעיף 21.9.4 בפרק זה שעניינו רופא מומחה).**

21.15.3. הכללה של החולה בניסוי (על פי הכללים המפורטים בפרוטוקול הניסוי) בו ניתן פטור מהליך הסכמה מדעת בשל מצב חירום רפואי, תאושר גם על ידי **רופא בלתי תלוי**, שאינו בצוות המחקר אולם מכיר את הפרוטוקול. יובהר כי רופא בלתי תלוי מאשר את מצבו של החולה ואת התאמתו וחיוניותו למחקרו הוא אינו נותן **הסכמה** במקום החולה.

בסיטואציה בה ההכללה נעשית ע"י "רופא בלתי תלוי", יש לתת לקרובי המשפחה בדרגה ראשונה,עותק מטופס ההסכמה החתום.

21.15.4. החוקר מתחייב כי **בהזדמנות הראשונה**, אם המשתתף יצא ממצב אי הכשירות, או שמונה לו אפוטרופוס הם יקבלו מידע מפורט על הטיפול שניתן, באופן שהיה נימסר לצורך קבלת הסכמתו מדעת ויחתום על טופס **כתב ההסכמה מדעת** להמשך השתתפותו בניסוי הרפואי. לפיכך על היזם המבקש לקבל פטור מהליך הסכמה מדעת בשל מצב אי כשירות להגיש נוסח **כתב ההסכמה מדעת** שיופעל במצב זה. יוסבר למשתתף כי הוא רשאי להפסיק את ההשתתפות בכל עת, מבלי שייפגע הטיפול בו, או שיאבד זכויותיו.

21.15.5. ככל שאפשר יכללו בניסוי שכזה מטופלים שהסכימו בעבר בכתב להשתתף בכל מחקר עתידי שאושר כדין או שיש להם אפוטרופוס.

21.15.6. אישור הוועדה לפטור מהליך הסכמה בשל מצב דחיפות רפואית יתועד בטופסי אישור הניסוי, **בטופס 6** [אישור ועדת הלסינקי לביצוע ניסוי רפואי] ו**בטופס 7** [אישור המנהל לביצוע הניסוי הרפואי].

<u>סיכום: במצב אי כשירות זמנית</u>

- הכללה: **רופא בלתי תלוי**
- <u>בטופס ההסכמה</u> באיזור החתימות, תיכתב שורת לחתימת ה"רופא הבלתי תלוי".זה <u>חלק בלתי נפרד</u> מטופס ההסכמה (הניסוח יהיה בניסוח דומה לניסוח ב**נספח** ל"רופא בלתי תלוי" בנוהל 2016).
- <u>בני המשפחה</u> יכולים להתנגד (**זכות "וטו"**).
- לאחר אישור הועדה, בתיק חוקר יש <u>להאציל ב- SSL סמכות</u> **לרופאים הבלתי תלויים,** להכליל משתתפים הנמנים על קבוצה זו.

21.15 א' הליך הסכמה במצבי לחץ קיצוניים

במרכז רפואי "רבין", במצבי לחץ קיצוניים כגון: אשה בזמן צירי לידה,Renal Colic , בעת כניסה לניתוח, בעת התקף כאבי וכדומה, כשמדד הכאב VAS הוא מעל 3, אין לבצע הליך הסכמה.

יש לגייס אשה הרה למחקר שמתבצע בעת הלידה, בשלבים מוקדמים יותר של הלידה (בקורס הכנה ללידה, ביום בו היא מגיעה להכנה הראשונית לקראת הניתוח הקיסרי וכד').

הליך החתמה בנשים הרות במחקר הכולל השתתפות הקטין לאחר לידתו

במחקר על אשה בהריון, אם המחקר כולל השפעה על העובר (התערבות טיפולית / בדיקה ליילוד), יש להחתים את 2 ההורים (אא"כ מבקשים ומקבלים פטור מהועדה).
(חבל טבור=דגימה מהאם).

היות והפרטים על טופס ההסכמה של היילוד עדיין לא ידועים, הליך ההסכמה נעשה בשלב הראשון עם מדבקת האם.
לאחר הלידה, יש להוסיף מדבקת הילוד (כך שרואים את 2 המדבקות ולא אחת על גבי השניה) .
על האם לקבל הן את טופס ההסכמה ברגע החתימה והן העתק מהטופס הנוסף עליו הוספה מדבקת הילוד כולל תיעוד על הכל.
במקרה של הריון רב עוברי, יש להחתים את האם על מספר טופסי הסכמה כמספר העוברים ומספורם 1,2,3 כפי שיופיעו במדבקות עם לידתם (למשל: כהן בן אפרת 1, כהן בת אפרת 2 וכד').

מחקר פרוספקטיבי, על נשים הרות +איסוף נתוני התינוק.
ניתן להשתמש בטופס לאשה ההרה, בו כתוב גם על איסוף נתוני הילוד.
(אין צורך בטופס הסכמה נוסף לאיסוף נתונים לקטין).
בטופס 1, יש לבקש פטור מהחתמת האב.

מחקר גנטי על עובר שנפל

יש להחתים את 2 הורי הנפל היות שמדובר בחומר ביולוגי ששייך להורים ולא ילד שלהם.

טופס הסכמה לבת זוג הרה

טופס שמחתימים עליו בת זוג של משתתף שנכנסה להריון (בנוסף לטופס ההסכמה של המשתתף).

אם טופס ההסכמה מדעת עליו חתום המשתתף, כולל את הסכמתו לאסוף מידע על העובר שייוולד (שכן יש לזכור שמדובר גם על עובר שלו), אזי אין צורך להוסיף את חתימתו על הטופס של האישה.
אם אין התייחסות בטופס ההסכמה מדעת להסכמתו לאיסוף מידע , יש לדאוג לקבלת הסכמתו ואז אפשר להוסיף זאת לטופס ההסכמה של בת הזוג (בטופס בו יש שדות לחתימת בת הזוג והחוקר, יש להוסיף שדות לחתימת המשתתף).

גיוס אדם שאינו בעל אזרחות ישראלית
אין מניעה לגייס למחקר אדם שאינו אזרח ישראלי (בטופס ההסכמה כותבים מספר דרכון במקום מספר תעודת זהות).

הנושאים עליהם יש לתת ליתן הדעת:
1.שפת טופס ההסכמה. לעיתים דרוש טופס מתורגם וכו'.
2.יש לברר מראש שהאזרח הזר יהיה "זמין" בארץ, בכל משך המחקר ולא יאבדו אותו בהמשך.
3.אם התרופה תיכנס בהמשך לסל, יתכן ויהיה על החברה לתת לאזרח הזר את התכשיר ל-3 שנים

(ראה פרק ח' – "ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" – "המשך מעקב" הוועדה אחר שינויים ודיווחים שונים בעת אישור ובמ הלך הניסוי הרפואי, הגשת בקשה להארכה ו/או הודעה על סיום / הפסקת ניסוי, סעיף 15.2.5 י"ג).

21.16 כתבי ההסכמה להשתתפות במחקר גנטי:

21.16.1. **במחקר פרמקוגנטי –** המשלב מתן טיפול וביצוע בדיקות גנטיות מכל סוג שהוא, כתב ההסכמה הסטאטוטורי לבגירים (**טופס 2**) מכסה את המידע הנידרש למשתתף אודות הבדיקות הגנטיות ומייתר בכך את השימוש במסמכי כתבי ההסכמה הגנטיים **שבחוברת הגשה ד' [חבילת מסמכים למחקר גנטי]**.

21.16.2. ב**ניסוי גנטי** כשלעצמו, שאינו חלק מפרוטוקול טיפול יעשה שימוש בכתבי ההסכמה למחקר גנטי **שבחוברת הגשה ד' [חבילת מסמכים למחקר גנטי]**. כתבי הסכמה אלו בנויים מרצף של שני מסמכים: דף הסבר לניסוי עליו חותם רק החוקר המסביר וכתב הסכמה עליו חותמים הצדדים להליך ההסכמה (המשתתף החוקר המסביר ועד בלתי תלוי) על פי הנסיבות. יש להשתמש בכתב ההסכמה התואם על פי אופי הניסוי הגנטי:
א. כתב הסכמה ל**ניסוי גנטי** - ניסוי בו נבדק גן ספציפי אחד או יותר.
ב. כתב הסכמה ל**ניסוי כלל גנומי** – מחקר בו נבדקות קבוצות גנים או הגנום כולו

21.16.3. בכתב ההסכמה הגנטי עליו חותם המשתתף הוא נידרש לציין את הסכמתו לאחת מ-3 האפשרויות הבאות:

☐ הדגימות ישמשו למחקר זה בלבד.

☐ הדגימות ישמשו לכל מחקר שאושר כחוק במחלה הנחקרת בלבד.

☐ הדגימות ישמשו לכל מחקר שאושר כחוק ללא הגבלה (גם למחקר במחלות אחרות).

במ.

ר. "רבין", על החוקר לסמן מראש בעת ההגשה, רק אפשרות אחת מאפשרויות תת הסעיף בנושא שמירת הדגימה בסוף המחקר:

☐ לאחר תום המחקר הדגימה תשמר בצורה **מזוהה/מקודדת/אנונימית**

ב

מ.ר. "רבין", על החוקר המסביר למחוק מראש את המיותר אם יש תת סעיף שאינו רלבנטי למחקר) לגבי הנושאים הבאים:

כמו כן, אני מסכים:

☐ כי החוקרים יכינו מהדגימות שורות תאים תמידיות.

☐ כי תילקח מגופי ביופסיה לצורך מחקר זה בלבד, בהתאם למפורט בדף ההסבר המצורף.

21.16.4. במחקר גנטי **ועדת הלסינקי מוסדית במ. ר. "רבין"** אינה רשאית לפטור את מגיש הבקשה מהצורך **בכתב הסכמה מדעת** בכתב (**ראה סעיף 4.3.2.9** – ש**בפרק 1 לנוהל משרד הבריאות לניסויים רפואיים בבני אדם – מאי 2020**)

21.17 כתבי ההסכמה להשתתפות במחקר ללא מוצר מחקר:

שלושת כתבי ההסכמה הבסיסיים (ראה **סעיפים 21.1 – 21.11**): כתב הסכמה מדעת לבגירים (**טופס 2**), כתב הסכמה מדעת להורי קטין (מיועד לניסויים בילדים) (**טופס 3.1**) וכתב הסכמה מדעת לאפוטרופוס (מיועד למשתתף המשתייך **לאוכלוסיה מיוחדת** שמונה לו אפוטרופוס ע"י בית המשפט) (**טופס 3.2**) עברו התאמה בניסוח סעיפי כתב ההסכמה למחקרים ללא מוצר מחקר ומופיעים כקבצים שניתנים להורדה מאתר המחלקה לניסויים קליניים באינטרנט.

21.17.1. במחקרים אלו בהם יזם הניסוי מבקש לעשות שימוש עתידי נוסף בנתונים ו/או בדגימות שייאספו במסגרת מחקר זה למחקרים נוספים יש לוודא כי המשתתף הסכים לכך וחתם בחלקו השני של הטופס על סעיפים 7-8.

21.17.2. במחקרים אלו, העושים שימוש במאגרי דגימות ביולוגיות (סרומיים במקפיא, בלוקים הסטולוגיים וכו') יש לבדוק האם בעבר ניתנו הסכמות לשימוש בנוזלי הגוף והרקמות שנאספו, כמו גם האם מדובר בחולים שעדין חיים עימנו או בניפטרים (תיקון חוק האנטומיה והפתולוגיה 2001). על בסיס מידע זה וועדת

הלסינקי המוסדית במ.ר. "רבין" תיקבע את חובת השימוש בכיתבי ההסכמה או תאפשר פטור מהליך הסכמה במקרה של מחקר המתבצע בדגימות או **מידע מותממים** (ראה **סעיף 21.12**).

21.17.3. במקרה בו הודיע המשתתף על פרישה מהמחקר החוקר רשאי לעשות שימוש רק בנתונים מקודדים שנאספו עד למועד הפרישה.

21.17.4. **טופס הסכמה** של חבילה ה' ("ללא מוצר מחקר") הינו טופס ההסכמה הסטנדרטי (המתייחס לניסוי עם מוצר).

בהתאם להנחיות **נוהל 2020** (פרק 2 סעיף 4.7), ניתן לבצע שינויים בטופס ההסכמה הסטנדרטי ולהשמיט סעיפים שאינם מתאימים לסוג ניסוי זה (ע"פ מסמך **14/Q&A02** – שאלות ותשובות בנושא נוהל 14)

21.18 כתבי ההסכמה להשתתפות במחקר בנתונים קיימים ושאלונים:

21.18.1. שלושת כתבי ההסכמה הבסיסיים (ראה **סעיפים 21.1 – 21.11**): כתב הסכמה מדעת לבגירים (**טופס 2**), כתב הסכמה מדעת להורי קטין (מיועד לניסויים בילדים) (**טופס 3.1**) וכתב הסכמה מדעת לאפוטרופוס (מיועד למשתתף המשתייך **לאוכלוסיה מיוחדת** שמונה לו אפוטרופוס ע"י בית המשפט) (**טופס 3.2**) עברו התאמה בניסוח סעיפי כתב ההסכמה למחקרים העושים שימוש בנתונים קיימים ובשאלונים ומופיעים כקבצים שניתנים להורדה מאתר המחלקה לניסויים קליניים באינטרנט.

21.18.2. במחקרים אלו, העושים שימוש בנתונים קיימים ובשאלונים וועדת הלסינקי המוסדית במ.ר. "רבין" תקבע את חובת השימוש בכתבי ההסכמה או תאפשר פטור מהליך הסכמה במקרה של מחקר המתבצע בנתוני **מידע מותממים** (ראה **סעיף 21.12**).

21.18.3. במקרה בו הודיע המשתתף על פרישה מהמחקר החוקר רשאי לעשות שימוש רק בנתונים מקודדים שנאספו עד למועד הפרישה.

21.18.4 **הסכמה חריגה לפטור מחתימה על טופס הסכמה במחקרי שאלונים**

במ.ר. "רבין", יש לבצע הליך הסכמה הכולל חתימה על טופס ההסכמה הסטטוטורי, גם במחקר שאלונים שאינם אנונימיים.
במקרים חריגים, ניתן לבקש פטור מהחתמה על הטופס הסטטוטורי ולנמק

הבקשה.

כתחליף להליך ההסכמה המקובל, על החוקר להגיש **פתיח לשאלונים** בו תיכתב הקדמה ויהיו שדות לחתימת המשתתף (שם מלא, מספר תעודת זהות, חתימה, תאריך) וגם לחוקר (שם, חתימה, חותמת, מספר רישיון ותאריך).

הבקשה לפטור מהליך הסכמה מדעת בכתב בשל מחקר שאלונים, מוגשת בסעיף "בקשות לחריגה מהנוהל" ב**טופס 1** [טופס בקשה לאישור ניסוי רפואי בבן אדם] והיא מתייחסת לכלל החולים (ו/או הבריאים) בפרוטוקול הניסוי ולא לבקשה לחולה/בריא מסויים יחידני.
האישור לפטור יצויין ב**טופסי 6, 7** ובהארכות המחקר.

חריג נוסף:
במקרים נדירים ביותר, הועדה במ.ר. "רבין", תאשר אף פטור מהגשת פתיח לשאלונים. במקרה כזה ייכתב **בטופסי 6**, **7** ובהארכות: "מילוי השאלון ישמש כהסכמה בהתנהגות" או נוסח דומה.

21.19 שימוש באמצעים דגיטאליים בתהליך קבלת הסכמה מדעת:

21.18.4. במטרה לקדם טכנולוגיות חדשות בהליך הסכמה מדעת ולהנגיש את האפשרות לבצע הליך הסכמה במפגש בלתי אמצעי בין החוקר למשתתף במחקר, פירסמה המחלקה לניסויים קליניים את **נוהל 169/01 - נוהל שימוש באמצעים דיגיטליים בתהליך קבלת הסכמה מדעת**. הנוהל מתייחס לתהליך בכללותו ומתייחס לאופן הצגת המידע למשתתף, וידוא הבנת המשתתף את המידע שהוצג, קבלת הסכמת המשתתף להשתתפות בניסוי, תיעוד התהליך על גבי טופס ההסכמה.

21.18.5. הנוהל חל אך ורק לגבי משתתפים בגירים הכשרים לתת את הסכמתם.

21.18.6. הבחירה לעשות שימוש באמצעי דיגיטלי לצרכי הליך הסכמה מחייבת בדיקה מעמיקה של מהות הניסוי ומיתווה הפעלתו ושל נגישות אוכלוסיית המשתתפים לכלל האמצעים הדיגיטאליים המוצעים.

מאחר וחלק מהדרישות בנוהל זה נימצא בפיתוח ואינו ישים בשלב זה במערכות המיחשוב במרכזים הרפואיים בשירותי בריאות כללית כולל במ.ר. "רבין", הנוהל מוזכר כאן הוא לידיעה על קיומו בלבד ואינו חלק מהנוהל ומתפעול המחקר הקליני באמצעותו בשלב זה.

הליך הסכמה מרחוק כשלא ניתן לפעול לפי נוהל 169

- שיחה טלפונית של חוקר בו מוסבר כל הקשור להליך ההסכמה.
- שליחת הטופס למשתתף במעטפה סגורה בתוכה נמצאים טופס ההסכמה מעטפה ריקה (מונית/שליח).
- המשתתף חותם תוך הקפדה על <u>זיהוי וודאי של המטופל</u> (ע"י שיחת טלפון/וידאו עם החוקר שמבצע הליך ההסכמה).
- שליחת הטופס לחוקר במעטפה הנוספת כשהיא סגורה (מונית/שליח).
- חתימת החוקר וצילום הטופס.
- שליחת הטופס החתום המצולם במייל/בדואר למשתתף (המקור נשאר בביה"ח).
- תיעוד מפורט לגבי כל משתתף, של כל שלבי הליך ההסכמה.

<u>נספחים לפרק י״א</u>

נספח א' -שורת ה"רופא הבלתי תלוי"

פרק יב':
הטיפול בחולה הבודד – הגשת בקשה לטיפול חמלה וטיפול דחוף במ.ר. "רבין"

22. מטרה:

מטרת הנוהל בפרק זה לקבוע את הכללים והנהלים הקשורים בטיפול ניסויי פרטני בחולה בודד באמצעות מוצר מחקר חדשני שאינו רשום באף מדינה בעולם ויתכן שאין לגביו מידע מניסויים קליניים קודמים שפורסם בספרות המקצועית כ"טיפול חמלה "או" טיפול דחוף" המאפשרים טיפול בתרופה לא רשומה, (**תקנה 29 א' (5)**) כדי להציל חיים, למנוע תחלואה בלתי הפיכה ולסייע לחולה הסובל ממחלה חמורה, כאשר אין חלופה טיפולית מתאימה. טיפולים אלו ניתנים על בסיס תקנה 29 לתקנות הרוקחים (1986) המונה את החריגים לשימוש בתרופה רשומה בפנקס הרוקחים בישראל ו/או מאפשרת שימוש בתרופה רשומה שלא על פי תנאי רישומה (מתן טיפול Off Label **תיקון 2007 תקנה 29 א' (9)**). פרק זה בנוהל אינו עוסק בדרישות ליבוא תרופה ו/או בשימוש מוסדי בתרופה שכזו על בסיס תקנה 29 לתקנות הרוקחים.

יש לפעול לפי **נוהל מ.ר. "רבין" 320-05-01-24 מ-10.04.21** שעניינו: **"אישור ומעקב אחר טיפול חמלה בבית החולים"** כולל המסמכים הישימים והנספחים לנוהל הנ"ל.

<u>הבהרה:</u>

בפרק זה **טופס 4** = **מרשם** (טופס דומה ל-29 ג') (חוזרי מנכ"ל 30/06 ו-19/07).

תבנית הטופס נמצאת בתוספת **לחוזר 19/07**. להלן: "**טופס 4 מרשם**".

טופס **4 ב'** מוגבל לחצי שנה (ניתן להארכה).

23. שיטה:

23.1 התנאים המאפשרים טיפול ניסויי בתכשיר בחולה הבודד:

23.1.1. האפשרות למתן טיפול פרטני על בסיס **תקנה 29 בתקנות הרוקחים 1986 והסכמת המנהל לענין תקנה 29 2016** מתקיים כאשר קיימת המלצת הרופא המטפל לעשות שימוש **ב"תכשיר חיוני"** כאשר לא קיים תכשיר חלופי לאותה מטרה הרשום ומשווק בישראל או

שהתכשיר החלופי המשווק בישראל איננו מתאים למטופל. "תכשיר חיוני" מוגדר לצורך זה כתכשיר שמטרתו לטפל או למנוע מחלה רצינית, מסכנת חיים או מחלה הגורמת לנכות משמעותית, או מצב רפואי חמור ואי נוחות בלבד של המטופל לא תוגדר כמצב רפואי חמור.

23.1.2. הוראות "טיפול חמלה" ו"טיפול דחוף" על בסיס **תקנה 29 בתקנות הרוקחים 1986 והסכמת המנהל לענין תקנה 29 2016** יחולו גם על טיפול העושה שימוש במוצרי אמ"ר ומוצרי תרפיות מתקדמות (מוצרים המכילים תאים ורקמות ממקור אדם וטיפול גני) אולם במוצר גני ניתן לאשר רק "טיפול חמלה" ואין לאפשר "טיפול דחוף".

23.1.3. התכשיר המיועד לטיפול אינו סם מסוכן כמוגדר ב**פקודת הסמים המסוכנים [נוסח חדש] 1973** ואינו חומר פסיכוטרופי כהגדרתו בתקנות הרוקחים.

23.1.4. הבקשה תוגש כאשר לדעת הרופא המטפל, התועלת בטיפול עולה על הסיכון הכרוך בו.

23.1.5. ככלל יש להעדיף טיפול שינתן במסגרת פרוטוקול ניסוי קליני ולא במסגרת טיפול פרטני בחולה הבודד.

23.1.6. חלה חובה על הרופא המבקש לעשות שימוש בטיפול בתכשיר על בסיס תקנה 29 להבטיח את אספקת מוצר הטיפול וזמינותו לכל אורך תקופת הטיפול כפי שנקבע ע"י הרופא המטפל.

23.1.7. אחריות הטיפול הרפואי היא על הרופא המטפל והמוסד הרפואי בו מבוצע הטיפול הרפואי, גם כאשר ניתן אישור משרד הבריאות לטיפול.

23.1.8. חלה חובה על הרופא המבקש לעשות שימוש בטיפול בתכשיר על בסיס תקנה 29 ועל הרוקח המנפק תכשיר על בסיס תקנה 29 להסביר למטופל כי מדובר בתרופה שאינה רשומה בישראל או שניתנת שלא על פי תנאי רישומה.

23.1.9. בין שהתכשיר מיובא או מיוצר בישראל, על בית המרקחת המוסדי ו/או על היבואן (בית מרקחת חיצוני למוסד הרפואי) הרוכש תכשיר על בסיס תקנה 29ג' להבטיח את איכות התכשיר ולוודא:

א. שהתכשיר ירכש ממדינה מוכרת כמוגדר בתקנות (אם התכשיר רשום במדינה מוכרת אולם אולם לא ניתן ליבא אותו ממנה רשאי מנכ"ל משרד הבריאות לאשר את היבוא ממדינה אחרת).

ב. שהתכשיר ירכש ממפעל או בית מסחר לתרופות המוכר ע"י הרשויות במדינה בה נירכש ולא מאתר אינטרנט.

ג. במקרה של שימוש במוצר תרפיות מתקדמות הטיפול מיוצר בישראל

ד. התכשיר או החומר הפעיל, לפי העניין, מיוצר בתנאי ייצור נאותים (GMP).

ה. שכל אצווה מכל משלוח תלווה בתעודת איכות לאותה אצווה

23.2 המסלול לאישור טיפול ניסויי כ"טיפול חמלה" (Compassionate treatment):

23.2.1. הרופא המבקש לאפשר טיפול חמלה בחולה יגיש ל**וועדת הלסינקי המוסדית** בקשה ל"טיפול חמלה" ב**טופס 4** [טופס הוראת רופא לשימוש ניסויי של חמלה או טיפול חמלה דחוף - לחולה פרטני] שבתוספת **להסכמת המנהל לפי תקנות הרוקחים לעניין תקנה 29**.

23.2.2. לבקשה לטיפול חמלה יצורפו:

א. מכתב מפורט של הרופא הכולל את המידע הבא: היסטוריה רפואית של המטופל, אבחנה, מצב המחלה, תגובה לאמצעי טיפול קודמים, תוכנית הטיפול המבוקשת לרבות דרכי המעקב (פרוטוקול הניסוי) וכן תיאור תופעות לוואי ורעילות הצפויות מהתכשיר.

ב. ספרות מדעית קיימת התומכת בטיפול;

ג. הסכמה מדעת חתומה ע"י המטופל או בא כוחו

23.2.3. יו"ר וועדת הלסינקי יחליט על פי דחיפות הפנייה האם לדון "בפנייה לטיפול חמלה" על-ידו בהליך מזורז, בסמכותו כיו"ר הוועדה (ראה **פרק ז' – ועדת הלסינקי מוסדית – סידרי הדיון וההחלטה סעיף 13.6**)

23.2.4. לאחר אישור הטיפול במ.ר. "רבין" ע"י יו"ר ועדת תרופות במ.ר. "רבין", נציג הנהלת מ.ר. "רבין", מנהל שירותי הרוקחות המ.ר. "רבין", יאשר יו"ר ועדת הלסינקי.

23.2.5. אם התרופה אינה רשומה בישראל (בין שנכללת בסל הבריאות או שאינה כלולה בסל הבריאות) אך רשומה ב**מדינה מוכרת** – אין צורך באישור משרד הבריאות. אולם, אם התרופה אינה רשומה במדינה כלשהי, יש לקבל כאמור ב**סעיף 23.2.4** את אישור המוסד הרפואי ולהעבירו לאשור משרד הבריאות לרוקח האחראי על האישורים לפי תקנה 29 לתקנות הרוקחים.

23.2.6. בעבר בקשה לטיפול חמלה היתה מוגבלת לשלושה מקרים (הסובלים מאותה התוויה) באותו מוסד רפואי.

בהודעה בדבר הסכמת המנהל לפי תקנות הרוקחים (תכשירים), התשמ"ו -1986, סעיף **3 (ב) (3) (ח)** קובע: "הבקשה היא לטיפול פרטני של חולים בודדים המקבלים טיפול באותה התוויה טיפולית".

מותר לבקש אישור באותו טיפול עד לכמות מצטברת של "מטופלים בודדים" ולא יותר כדי לא להפוך את המסלול לדרך עוקפת מחקר.המספר מצטבר ואינו תלוי זמן

טיפול ביותר מ"מטופלים בודדים" מקרים מחייבת הגשת בקשה לניסוי קליני.

באחריות בית המרקחת במ. ר. "רבין", לעקוב שלא נותנים הטיפול מעבר לכך.

23.3 המסלול לאישור טיפול ניסויי כ"טיפול דחוף" (Emergency treatment):

23.3.1. בשל הדחיפות לביצוע הטיפול, המסלול לאישור הטיפול כ"טיפול דחוף" זהה למסלול המתואר עבור "טיפול החמלה" ב**סעיפים 23.2.1 – 23.2.5** בשינויים הבאים:

א. לבקשה ל"טיפול דחוף" שמגיש הרופא המטפל אין צורך לצרף הסכמה מדעת של החולה או בא כוחו וזו יכולה להתבצע על פי מצבו של החולה כמקובל במצב חירום רפואי (פטור מהליך הסכמה) או הליך הסכמה מקוצר במצב דחיפות רפואית (ראה **פרק יא' – כתב ההסכמה מדעת והליך ההסכמה, סעיפים 21.13-21.14** או סמוך לאחר מתן הטיפול.

ב. די באישור יו"ר **וועדת הלסינקי המוסדית** שיקבל החלטה לגבי אישור הטיפול בהליך מזורז כדי להתחיל מיידית בטיפול.

ג. המוסד הרפואי ישלים את אישור שאר הגורמים הנוספים הנידרשים לאישור הטיפול במוסד הרפואי שבטופס 4 וידווח למשרד הבריאות על הטיפול הדחוף שניתן לחולה תוך שלושה ימי עבודה מתחילת הטיפול.

23.4 התחייבויות החוקר המבצע טיפול ניסויי כ"טיפול חמלה" או כ"טיפול דחוף":

23.4.1. הרופא המטפל, המשמש כרופא החוקר האחראי למחקר, מתחייב לנטר את מהלך טיפול החמלה ולדווח לוועדת הלסינקי המוסדית על כל השינויים בפרוטוקול הטיפול ושינויים אחרים במהלך המחקר כמפורט ב**פרק ח' - ועדת הלסינקי מוסדית – "המשך מעקב" הוועדה אחר שינויים ודיווחים שונים בעת אישור ובמהלך במהלך הניסוי הרפואי, הגשת בקשה להארכה ו/או הודעות על סיום / הפסקת הניסוי, סעיף 15.2**

23.4.2. הרופא המטפל, המשמש כרופא החוקר האחראי למחקר, מתחייב לדווח על כל תופעות הלוואי שהתגלו במהלכו כמפורט ב**פרק ט' - ועדת הלסינקי מוסדית – "המשך המעקב" של הוועדה, אחר דיווחי בטיחות**.

23.4.3. עם תום "טיפול החמלה" הניסויי, החוקר יעביר דיווח על תוצאות הטיפול בתכשיר (יעילותו ותופעות הלוואי שנצפו) לוועדת הלסינקי המוסדית ובאמצעותה – לאגף הרוקחות במשרד הבריאות.

23.5 דיווחי בטיחות במהלך טיפול חמלה / טיפוך דחוף:

23.5.1. בטיפול חמלה / דחוף הניתן על פי החלטת הרופא המטפל ידווחו דיווחי הבטיחות בעת הטיפול בתכשיר / מוצר ביולוגי בהתאם להנחיות המחלקה לניהול סיכונים ומידע תרופתי באגף הרוקחות על בסיס **נוהל 6 - דיווח תופעות לוואי ומידע בטיחות חדש**. כאשר המוצר הרשום ניתן כטיפול ניסיוני ו/או מסווג כתרפייה מתקדמת או כאמ"ר הדיווח יועבר למחלקה לניסויים קליניים.

שימוש בתכשיר תרפיה מתקדמת

יש לפעול לפי הכתוב בסעיפים 10.1 ו-10.2 **לנוהל מ.ר. "רבין" 320-05-01-24**
מ-10.04.21 שעניינו: **"אישור ומעקב אחר טיפול חמלה בבית החולים"**

פרק יג':
ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" – יחסי הגומלין למול הנהלת בית החולים

24. מטרה:

מטרת הנוהל בפרק זה לקבוע את אחריות מנכ"ל מ.ר. "רבין" (או מי שהואצלה לו הסמכות) בתחום המחקר הרפואי המתבצע באישור ועדת הלסינקי המוסדית במ.ר. "רבין" ואת סדרי הפעולות ויחסי הגומלין בין ועדת הלסינקי המוסדית במ.ר. "רבין" להנהלת המוסד הרפואי בביה"ח בכל הקשור לפעולות ההנהלה הקשורות בהקמת ועדכון חברי הוועדה המוסדית במ.ר. "רבין", מעורבות ההנהלה בהחלטות הוועדה, אישור הניסוי, דיווחים ושינויים הנוצרים במהלך חיי המחקר ותוצאות מבדקים וביקורות בתחום המחקרים הקליניים המתבצעים במוסד והמחייבים יידוע ומעורבות הנהלת המוסד הרפואי ב מ.ר. "רבין".

25. שיטה:

25.1 אחריות מנכ"ל מ.ר. "רבין" (או מי שהואצלה לו הסמכות) **להקמת ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין":**

25.1.1. סמכות **מנכ"ל מ.ר. "רבין"** (או מי שהואצלה לו הסמכות) להקמת וועדת הלסינקי מוסדית לאישור **ניסויים רפואיים** בבני אדם, מואצלת לו ע"י **המנהל הכללי** של משרד הבריאות ונשענת על הקביעה ב**פקודת בריאות העם 1940**, **תקנות בריאות העם (ניסויים רפואיים בבני אדם), התשמ"א – 1980**.

25.1.2. הוועדה תוקם על פי האמור ב**פרק ה'** ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" – מינוי מבנה וסידרי עבודת הוועדה לנוהל זה.

25.2 סמכות מנכ"ל מ. ר. "רבין" (או מי שהואצל על ידו) **לאשר ניסוי רפואי בבני אדם:**

25.2.1. סמכות **מנכ"ל מ.ר. "רבין"** (או מי שהואצלה לו הסמכות) לתת אישור ל**ניסוי רפואי** בבני אדם מואצלת לו ע"י **המנהל הכללי** של משרד הבריאות ונשענת על הקביעה ב**פקודת בריאות העם 1940**, **תקנות בריאות העם (ניסויים רפואיים בבני אדם), התשמ"א –1980** ובהענות להנחיות **הצהרת הלסינקי**. סמכות זו ניתנת להסרה בשל אי עמידה בדרישות התקנות ונוהל משרד הבריאות.

25.2.2. **מנכ"ל מ.ר. "רבין"** ומנהלי המוסד הרפואי בבתי החולים "בילינסון" ו"השרון" רשאים להאציל את סמכותם לתת אישור לניסוי הרפואי, ולמנות אדם/מספר אנשים כממלא/י מקומו לנושא אישור הניסויים הרפואיים בבית החולים (**חוזר המנהל הכללי משרד הבריאות 22/06 - "המנהל" המאשר ניסוי רפואי בבית החולים**).

25.2.3. **מנהל המוסד הרפואי** במ.ר. "רבין" או מי שנתמנה על ידו לתת אישור לניסוי הרפואי, יאשר בקשה חדשה לניסוי רק לאחר ש**וועדת הלסינקי המוסדית** במ.ר."רבין" דנה בבקשה לעריכת הניסוי קבעה שהוא **"ניסוי מיוחד"** והיא שוכנעה להנחת דעתה, כי מתקיימים כל התנאים הנדרשים המצדיקים את עריכתו (**סעיף 13.1.9 - 13.1.10**) ולפיכך, הנפיקה לו **טופס 6** [אישור וועדה מוסדית לביצוע ניסוי רפואי].

25.2.4. במקרים בהם סווג הניסוי כ**"ניסוי רפואי שאינו מיוחד"** יאשר **מנהל המוסד הרפואי** במ.ר. "רבין" או מי שנתמנה על ידו לתת אישור לניסוי הרפואי, בקשות חדשות לניסוי רק לאחר ש**וועדת הלסינקי המוסדית** במ.ר. "רבין" דנה בבקשה לעריכת הניסוי שוכנעה להנחת דעתה, כי מתקיימים כל התנאים הנדרשים המצדיקים את עריכתו (**סעיף 13.1.9 - 13.1.10**) הנפיקה לו **טופס 6** [אישור וועדה מוסדית לביצוע ניסוי רפואי], קבעה שהוא **"ניסוי רפואי שאינו מיוחד"**, הנדרש גם לאישור משרד הבריאות, ובתנאי שהתקבל גם אישור משרד הבריאות לעריכתו (**טופס 8** [אישור משרד הבריאות לביצוע הניסוי הרפואי] כאשר מדובר בתכשיר, ו/או מכתב **אישור היחידה לניסויים קליניים באמ"ר ותרפיות מיוחדות**) בהתאמה לאופי המוצר.

25.2.5. בהתקיים כל הדרישות **בסעיפים 25.2.4 – 25.2.3** ורק לאחר שמולאו כל התנאים ש**בסעיף 25.3** המסדירים את הדרישות להתקשרות ולניהול המחקר ינפיק מנהל המוסד הרפואי בבתי החולים "בילינסון" ו/או "השרון" **טופס 7** [אישור מנהל המוסד הרפואי לביצוע הניסוי הרפואי] שיועבר לחוקר הראשי.

25.2.6. באחריות מנהל המוסד הרפואי בבתי החולים "בילינסון" ו/או "השרון 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.

25.3 התנאים לקבלת אישור מנהל המוסד הרפואי (התקשרות לצורך ביצוע המחקר בהגשת בקשה חדשה או בעת הארכת תוקף אישור המחקר):

25.3.1. **רכז** ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" או כל גורם אחר שימנה **מנהל המוסד הרפואי מ.ר. "רבין"** ירכז את המעקב אחר השלמת והסדרת כל הדרישות המפורטות להלן והמחויבות לשם קבלת אישור **מנהל המוסד הרפואי** לעריכת הניסוי (**טופס 7** - [אישור המנהל לביצוע הניסוי הרפואי]).

25.3.2. התנאים לקבלת אישור **מנהל המוסד הרפואי** לעריכת הניסוי כוללים במקרים של **יזם** שהוא חברה מסחרית ו/או **"גוף חיצוני"** כהגדרתו ב**חוזר המנהל הכללי, משרד הבריאות 13/2018 - "כללים להתקשרות בעלות אופי מסחרי של מוסדות בריאות ושירותי בריאות כללית עם גופים מסחריים או עסקיים"** ו/או כאשר המימון למחקר מקורו ב**"גוף חיצוני"** למוסד הרפואי את הפעולות הבאות :

א. **חתימה על הסכם חוזי לביצוע הניסוי הרפואי** כמוגדר ב**סעיף 1.17** ונידרש ב**סעיף 4.5.1 בנוהל ה- GCP** ו/או ב**סעיף 1.5.2 לפרק 3 נוהל משרד הבריאות לניסויים רפואיים בבני אדם – מאי 2020.** היזם רשאי להשתמש בתבנית חוזה המחקר שהוכנה ע"י היועצת המשפטית בכללית (ראה **נספח א'**) 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.

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

(2) הסכם המחקר ייחתם על ידי כל הגורמים המעורבים בניסוי הרפואי: היזם, החוקר הראשי, מנהל המוסד הרפואי במ.ר. "רבין" וחותם נוסף לפי **נוהל זכויות חתימה המחייבות את שירותי בריאות כללית כלפי חוץ 01-01-01 מ-23.9.19 כולל עדכון מ-8.3.21.**

יש להגיש 3 חוזים חתומים ע"י היזם/ב"כ היזם והחוקר הראשי.
יש לתייק החוזה החתום בתיק המחקר (מקור או עותק "נאמן למקור").

אישור הלשכה המשפטית, דרוש:
*חוזה.
*ביטוח.
*הארכת תוקף ביטוח.

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

ב. אישור תקציב המחקר – כחלק מה**הסכם החוזי לביצוע הניסוי הרפואי** נידרש המוסד הרפואי לאשר את תקציב המחקר **(ראה פרק כ"א – "תקציב המחקר במ.ר. "רבין").**

(1) המוסד הרפואי מ.ר. "רבין" יגבה מ**"הגוף החיצוני"** יוזם הניסוי תקציב למחקר בהתאם לעלויות הצפויות. בתקצוב המחקר יכללו, בין היתר, עלויות כוח האדם הדרוש לביצוע הניסוי, הוצאות מחקר כגון מחשוב, בדיקות מעבדה, שימוש במכוני הדמיה וכדומה. כן יכלול התקציב כיסוי 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 מ.ר. "רבין" 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, תכוסינה הוצאותיהם במלואן מתקציב

המחקר. נסיעות אלו יכול 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 שב**חוזר המנהל הכללי, משרד הבריאות 13/2018** באישור הנהלת הכספים של המוסד הרפואי מ. ר. "רבין".

(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 במ.ר. "רבין".

(7) תקציב המחקר שאושר ע"י הוועדה הכלכלית המוסדית במ.ר. "רבין", חייב באישורה של **הועדה העליונה להתקשרויות מסחריות** של משרד הבריאות ("הלסינקי כלכלי") [**ראה חוזר המנהל הכללי, משרד הבריאות 13/2018**].

ג. קבלת תעודת ביטוח מאושרת תקפה למשתתפי הניסוי – כמתחייב מ**סעיפים 5.8.1-5.8.2 בנוהל ה- GCP** ו/או ב**סעיף 5.2.2 ל**פרק 3 בנוהל משרד הבריאות לניסויים רפואיים בבני אדם – מאי 2020.**

(1) חברה מסחרית, המתקשרת עם מ.ר. "רבין" 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 מ.ר. "רבין" ו/או הצוות הרפואי במ.ר. "רבין" 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 שמקורם בביצוע פרוטוקול הניסוי הקליני על-ידי הצוות הרפואי ו/או כתוצאה מהפרת הוראות דין. 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 **תעודת ביטוח מאושרת** תואמת ותקפה למוסד הרפואי מ.ר. "רבין".

(5) בכל מקרה, על **תעודת ביטוח מאושרת** המוגשת למוסד הרפואי מ.ר. "רבין" לקבל את אישור המחלקה המשפטית בהנהלת שירותי בריאות כללית.

(6) יש לצרף לעותק **תעודת ביטוח מאושרת** שמתוייקת בתיק החוקר (ISF) ובתיק המחקר (TMF), גם את אישור המחלקה המשפטית בהנהלת שירותי בריאות כללית.

(7) בכל מקרה בו **תעודת ביטוח מאושרת** תקפה לשנה יש להאריך את תוקפה כחלק מהדרישות להארכת אישור המחקר. כעיקרון, לא ניתן להאריך מחקר שלתעודת הביטוח שלו תוקף של פחות מ- 3 חודשים.

(8) אם המחקר עדיין פעיל בעולם, אך במ.ר. "רבין" לא מגייסים רו עוקבים אחר משתתפים, אין צורך להגיש תעודת ביטוח.

ביטוח טכנאי מטעם החברה
אם נציג החברה, מתקין את האמ"ר והוא איש מטעם היזם – אין צורך בציון הדבר בביטוח שכן הביטוח הכולל של היזם מכסה כל נזק העלול לנבוע ממוצר המחקר/אמ"ר/פרוטוקול – למעט במקרה של רשלנות של ביה"ח וחריגה מפרוטוקול.
אם הנציג של היזם מעורב בפעולות מול המשתתף במחקר – מעורבות זו צריכה להיות מכוסה בביטוח הולם **(ראה גם פרק כ': "יחסי הגומלין בין מ.ר. "רבין" ליוזם ול-CRO").**

ניסויים ביוזמת חוקר – מ.ר. "רבין" ידאג לביטוח.

מחקרי יוזם-חוקר מבוטחים אוטומטית ע"י שירותי בריאות כללית.
בכל ענייני הביטוח במחקרים הפנימיים, בד"כ **"המנהל"** מסתמך על כך כי הביטוח של "שירותי בריאות כללית" מכסה ואינו דורש רכישת ביטוח.
לעיתים ה"**מנהל**" ידרוש ביטוח (למשל עקב מסוכנות המחקר למשתתפים). בכל מקרה כזה, המנהל ינמק החלטתו.

אישור **מנהל המוסד הרפואי** במ.ר. "רבין"**(טופס 7)**, מהווה אישור להסכמת המוסד הרפואי לעלויות הכרוכות בניסוי ולכיסוי הביטוח למשתתפי המחקר.

כאשר מדובר במחקר בעל מסוכנות (כגון מחקר המערב תרופה לא מאושרת או במחלות רגישות) מוצע להתייעץ עם דודו עוזר (עוזר המנכ"ל והאחראי בין היתר על נושא ביטוח אחריות מקצועית) והוא בודק האם אכן הכיסוי הרגיל מספיק או שמא יידרש לרכוש ביטוח ייעודי למחקר זה.

במחקר פנימי של חוקר-יוזם בו ניתן מענק מחקר או השתתפות כספית של חברה או עמותה ייבדק לפי **מידת הקשר והמעורבות שלהם במחקר**. בדיקה זו תקבע את הצורך בחוזה, תשלום דמי טיפול וביטוח. מנהל בית החולים רשאי להחליט על צורך בביטוח ייחודי גם במחקר יזום על ידי חוקר לפי מידת הסיכון האפשרי של המחקר.
רכז הועדה יביא את הנושא לתשומת לב המנהל.

במחקרים אקדמיים **רב מרכזיים** שיזומים ע"י אחד המרכזים, מרכז זה הוא היזם.

ד. רישום המחקר באתר משרד הבריאות My Trials - מסמך משרד הבריאות "רישום הניסוי באתר ה- NIH", הוחלף ברישום הניסוי באתר **My Trials** של משרד

הבריאות" מאי 2017 (סימוכין 51761917) **וסעיף 5.1 לפרק 3 בנוהל משרד הבריאות לניסויים רפואיים בבני אדם – מאי 2020.**

מטרת האתר להנגיש בעברית את המידע העדכני בתחום המחקרים הקליניים הנערכים כיום בארץ.

במ.ר. "רבין" יש לרשום ב-**MOH** גם מחקרים התערבותיים התנהגותיים.

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

(2) לאחר שהחוקר קיבל הודעה מוועדת הלסינקי במ.ר. "רבין" על אישור הניסוי הרפואי (**טופס 6** [אישור וועדה מוסדית לביצוע ניסוי רפואי]) היזם יפעל לרישום הניסוי באתר ה- MyTrial ויעביר את מספר הרישום לוועדת הלסינקי המוסדית במ.ר. "רבין". ללא מספר רישום זה לא יונפק אישור המנהל **טופס 7** [אישור המנהל לביצוע הניסוי הרפואי].

(3) על **טופס 1** להיות זהה בתוכנו לכתוב באתר **MyTrial** כולל שינויים.

(4) באחריות היזם לבדוק את נכונות המידע ולעדכן במידת הצורך את עמוד המחקר אחת לרבעון או כאשר תתקבל הודעה על כך - המוקדם מביניהם. על פי הודעת משרד הבריאות החל מ- 01.9.2019 האחריות על תוכן הפירסום הינו על היזם בלבד והפירסום אינו עובר בדיקה או נידרש לאישור המחלקה לניסויים קליניים.

(5) במקרים חריגים בהם היזם או החוקר מבקשים פטור מרישום באתר רישום הניסויים הקליניים של משרד הבריאות מסיבות של קנין רוחני, או מחקר היתכנות,(~~ו~~ככל שלא רשמו את המחקר באתר ה- (NIH).על ~~ה~~ היזם או החוקר לנמק את בקשתם בכתב ב**טופס 1** ולקבל את אישור ועדת הלסינקי של מ.ר. "רבין" לכך (אישור הפטור יפורט ב**טופס 6** [אישור וועדה מוסדית לביצוע ניסוי רפואי] כנידרש).

(6) רישום נוסף באתר ה- NIH לפי ההנחיות הבינלאומיות אינו תנאי למתן אישור לביצוע המחקר ויכול להתבצע וולנטרית באחריות החוקרים ויזמי המחקרים.

ה. הסדרת אספקת מוצר המחקר (לבית המרקחת המוסדי במ. ר. "רבין" ו/או למחלקה בביה"ח, בה מתבצע הניסוי). על בסיס הדרישות בנוהל **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** (Investigational Product – IP) או האמ"ר למ.ר. "רבין", 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 במ.ר. "רבין", אלא אם כן ועדת הלסינקי החליטה אחרת.

(7) במקרה של בקשה לאפשר את אחסון מוצר המחקר, במחלקה בה מתבצע הניסוי הרפואי, יגיש ה**יזם** בקשה ל**וועדת הלסינקי המוסדית** במ.ר. "רבין" כנידרש ב**סעיף 13.1.14** לנוהל. בהינתן אישור הוועדה, האישור לאחסון באתר ביצוע הניסוי יפורט ב**טופס 6** [אישור וועדה מוסדית לביצוע ניסוי רפואי] כנידרש.

(4) ניירת נידרשת בהעברת מוצר המחקר לבית המרקחת המוסדי במ.ר. "רבין" הדרכה מתועדת להכנת מוצר המחקר לרוקחים בבית המרקחת עלויות בית מרקחת, לענין עלויות תקציב מחקר ועלויות טיפול במהלך המחקר.

ו. חתימה על חוזה איכות – חוזה איכות כהגדרתו **בנוהל EX-012** - של המכון לביקורת תקנים ברפואה של משרד הבריאות יחתם בין היזם המוסד הרפואי בו מתבצע הניסוי הרפואי ובית המרקחת המוסדי במ.ר. "רבין" (**סעיף 11.4.8.9 בנוהל EX-012**).

(1) יזם הניסוי נושא באחריות לאיכות התכשיר המסופק לניסוי הרפואי (ראה התייחסות ליצור ב- GMP במסמך **שאלות ותשובות 14/Q&A 02**). חוזה האיכות מחוייב 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 למול בית המרקחת המוסדי במ.ר. "רבין". החוזה יגדיר את אחריות בית המרקחת באתר המחקר לאחסון נאות של התכשירים עד לשימוש, לקיום נהלים הנוגעים לטיפול בתכשירים, לדיווח על חריגות ותלונות הקשורים בתכשיר, לביצוע מאזנים והחזרת תכשירים בהם לא נעשה שימוש לידי היבואן (לדוגמא לצורך השמדה) ולהתחייבות כי התכשיר יגיע רק לידיו של הרופא החוקר. החוזה יאפשר נגישות של הרוקח בבית החולים לנתוני חשיפת הסמיות במידת הצורך (**סעיף 11.4.8.9 בנוהל EX-012**).

25.3.3. במקרים של מחקר **יזם-חוקר**, המבצע את המחקר <u>ללא מימון חיצוני</u>, אין הוא נידרש למכלול הדרישות **שבסעיף 25.3.2** שלהלן, למעט:

א. הדרישה להסדרת אספקת מוצר המחקר כמתואר ב**סעיף 25.3.2 (ה')**.

ב. חתימת חוזה איכות כמתואר ב**סעיף 25.3.2 (ו')** בנסיבות המחייבות זאת.

25.3.4. התנאים לקבלת אישור **מנהל המוסד הרפואי** במ. ר. "רבין" לעריכת הניסוי במקרים של מחקר **יזם-חוקר**, כאמור ב**סעיף 25.3.3** קבועים **בטופס 4** - [התחייבות יזם הניסוי], וחתימת החוקר הראשי ו**מנהל המוסד הרפואי** על **טופס 4** ואישור **מנהל המוסד הרפואי** ב**טופס 7** [אישור המנהל לביצוע הניסוי הרפואי] מהווים אישור להסכמת מ.ר. "רבין" לעלויות הכרוכות בניסוי ולקיומו של כיסוי הביטוח הנידרש למשתתפי המחקר.

25.3.5. בעת הטיפול בפנייה להארכת המחקר (**פרק ח' - ועדת הלסינקי מוסדית במ. ר. "רבין" – "המשך מעקב" הוועדה אחר שינויים ודיווחים שונים בעת אישור ובמהלך**

במהלך הניסוי הרפואי, הגשת בקשה להארכה ו/או הודעות על סיום / הפסקת הניסוי, סעיף 15.2.5 י') יש לוודא שלא בוצעו שינויים המחייבים את עידכון חוזה המחקר / תקציב המחקר (כמו למשל שינוי במספר המשתתפים המגוייסים למחקר), ו/או שינויים המחייבים עדכון **טופס 4** [התחייבות יזם הניסוי] (במקרה של שינוי בא כח היזם). בנוסף יש לוודא כי פוליסת הביטוח תואמת או חודשה על מנת לכסות את תקופת הארכת המחקר.
יש לעדכן את הקובץ הכלכלי במקרה בו החוזה הכלכלי עודכן או מספר המשתתפים גדל.

25.4 פעולות רכז הוועדה במ.ר. "רבין" לשם קבלת אישור מנהל המוסד הרפואי (התקשרות לצורך ביצוע המחקר בהגשת בקשה חדשה או בעת הארכת תוקף אישור המחקר):

25.4.1. רכז **ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין"**, או כל גורם אחר שימנה **מנהל המוסד הרפואי** במ.ר. "רבין", ירכז את המעקב אחר השלמת והסדרת כל הדרישות המפורטות להלן **בסעיף 25.3** והמחויבות לשם קבלת אישור **מנהל המוסד הרפואי** לעריכת הניסוי והנפקת **טופס 7** [אישור המנהל לביצוע הניסוי הרפואי]). המעקב יתועד **בגיליון מעקב אחר השלמת דרישות החובה לאישור המנהל לניסוי הרפואי** (ראה **נספח ג'**).

25.4.2. במקרה של **"ניסוי רפואי מיוחד"** כאשר מולאו כל הדרישות ב**סעיפים 25.3.2- 25.3.3** על פי אופי **יזם** המחקר, יכין רכז הוועדה **טופס 7** [אישור המנהל לביצוע הניסוי הרפואי] ויעבירו יחד עם העתק החלטת ועדת הלסינקי **טופס 6** [אישור ועדת הלסינקי המוסדית לביצוע ניסוי רפואי] **וגיליון המעקב אחר השלמת כל דרישות החובה לאישור המנהל לניסוי הרפואי** ולחתימת **מנהל המוסד הרפואי** במ.ר. "רבין" או למי שנתמנה על ידו לאישור הניסויים הקליניים בביה"ח.

25.4.3. במקרה של **"ניסוי רפואי שאינו מיוחד"** שאושר גם במשרד הבריאות יצורף לנאמר ב**סעיף 25.4.2** גם **טופס 8** [אישור משרד הבריאות לביצוע הניסוי הרפואי], שנתקבל ממשרד הבריאות לאישור המחקר.

25.4.4. בכל מקרה של הארכת תוקף ניסוי שאושרה (אם ע"י יו"ר הוועדה או בעקבות דיון בוועדה) יוודא רכז הוועדה עם החוקר הראשי / יזם המחקר שהדרישות המנויות בתת הסעיפים שבסעיף **25.3** על פי אופי **יזם** הניסוי (גורם מסחרי או יזם חוקר) מתקימות (תוקף חוזה המחקר, תוקף תעודת הביטוח וכו') ובהתקיים הדרישות יפיק רכז הוועדה **טופס 7א'** [אישור המנהל להארכת תוקף הניסוי הרפואי] ויעבירו יחד עם העתק החלטת ועדת הלסינקי **טופס 6א'** [אישור ועדת הלסינקי להארכת תוקף הניסוי] לחתימת **מנהל המוסד הרפואי** במ.ר. "רבין", או למי שנתמנה על ידו לאישור הניסויים הקליניים במוסד הרפואי.

25.4.5. לחילופין, כאשר מדובר במחקר בנתונים קיימים או שאלונים (מחקרים בסמכות תת הוועדה) הארכת אישור המחקר תתבסס על **טופס 16א'** [אישור תת ועדת הלסינקי להארכת מחקר רפואי] ו**טופס 17א'** [אישור המנהל להארכת תוקף המחקר הרפואי].

25.5 אישור מנהל המוסד הרפואי במ.ר. "רבין" לניסוי (התקשרות לצורך ביצוע המחקר בהגשת בקשה חדשה או בעת הארכת תוקף אישור המחקר):

25.5.1. קיבל מנהל המוסד הרפואי במ. ר."רבין" או מי שנתמנה על ידו לנושא אישור הניסויים הרפואיים בבית החולים את **טופס 7** [אישור המנהל לביצוע הניסוי הרפואי], יוודא על פי **גיליון המעקב אחר השלמת כל דרישות החובה לאישור המנהל לניסוי הרפואי** את הסדרת מכלול הדרישות, יחתום על הטופס ויחזירו לרכז הוועדה.

25.5.2. **טופס 7** [אישור המנהל לביצוע הניסוי הרפואי] יפרט את נושא **הניסוי הרפואי**, המסמכים שהוגשו עליהם התבססה ההחלטה (**חוברת לחוקר**, **פרוטוקול ניסוי**, נוסח **כתב הסכמה מדעת** תוך ציון מס' הגירסה ותאריכי מסמכים אלו), ציון מועדי ישיבת הוועדה (מוסדית ו/או המרכזית / עליונה במשרד הבריאות על פי סיווג המחקר) ואת התנאים וההגבלות לעריכת המחקר אם נקבעו כאלו בהחלטות הוועדה בנוסף לאלו הקבועים בנוסח הסטטוטורי של הטופס.

25.5.3. תוקף אישור **מנהל המוסד הרפואי** במ.ר. "רבין" לביצוע הניסוי (**טופס 7** [אישור המנהל לביצוע הניסוי הרפואי]) יהיה לשנה מיום חתימתו ע"י **מנהל המוסד הרפואי** או מי שנתמנה על ידו לנושא אישור הניסויים הרפואיים בבית החולים (ולא שנה ממועד ההחלטה בועדת הלסינקי).

25.5.4. בכל מקרה של התקשרות עם חברה מסחרית ו/או כאשר המימון למחקר מקורו **בגוף חיצוני** למוסד הרפואי מ.ר. "רבין" יבדוק מנהל ביה"ח כי אין ניגוד עניינים בין ביצוע הניסוי במוסד הרפואי ע"י החברה המסחרית / הגוף הממן ובין החוקר עובד המוסד הרפואי.

25.5.5. רכז הוועדה יעביר את אישור מנהל המוסד הרפואי של מ.ר."רבין" החתום, ל**חוקר הראשי**.

25.5.6. בכל מקרה של הארכת תוקף ניסוי שאושר בעבר, קיבל מנהל המוסד הרפואי או מי שנתמנה על ידו לנושא אישור הניסויים הרפואיים בבית החולים את את **טופס 7א'** [אישור המנהל להארכת תוקף הניסוי הרפואי], יחתום על הטופס ויחזירו לרכז הוועדה.

25.5.7. בכל מקרה של הארכת תוקף ניסוי שאושר בעבר למחקר בנתונים קיימים ושאלונים (מחקרים בסמכות תת הוועדה), קיבל מנהל המוסד הרפואי או מי שנתמנה על ידו לנושא אישור הניסויים הרפואיים בבית החולים את את **טופס 17א'** [אישור המנהל להארכת תוקף המחקר הרפואי], יוודא על פי **גיליון המעקב אחר השלמת כל דרישות החובה לאישור המנהל** את הסדרת מכלול הדרישות הרלוונטיות להארכת תוקף האישור, יחתום על הטופס ויחזירו לרכז הוועדה.

25.5.8 במחקרים המתקיימים גם בבי"ח "בילינסון" וגם בבי"ח "השרון", על **טופס 7 / 17 יחתמו** 2 מנהלי בתי החולים.
על בקשות ההארכה (**טופס 7א' / 17א'**), מספיק שיחתום רק מנהל אחד מבתי החולים.

25.6 חובות הנהלת המוסד הרפואי במ.ר. "רבין" במקרים בהם אושר "המשך טיפול " בסיום הניסוי

25.6.1. אישרה וועדת הלסינקי של מ.ר. "רבין" את הבקשה ל"המשך טיפול " (כאמור ב**סעיף 15.2.5 סעיף משנה יג'**) נדרש המהלך להפעלת פרוטוקול "טיפול במעקב" גם לאישור מנהל המוסד הרפואי בביה"ח, על פי הקבוע **בתקנה 29 (א) 5**.

25.6.2. על בסיס אישור **וועדת הלסינקי המוסדית** במ.ר. "רבין", ידאג המוסד הרפואי של מ.ר. "רבין", במסגרתו יינתן "טיפול במעקב" לכיסוי ביטוחי הולם לאחריות של המוסד הרפואי מ.ר. "רבין" והחוקרים כלפי המטופל, בגין המשך מתן מוצר המחקר לאחר סיום הניסוי הרפואי **(ראה פרק ח' – "ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" – "המשך מעקב" הוועדה אחר שינויים ודיווחים שונים בעת אישור ובמהלך הניסוי הרפואי, הגשת בקשה להארכה ו/או הודעה על סיום/הפסקת ניסוי "–סעיף 15.2).**

25.7 אחריות מנהל המוסד הרפואי במ.ר. "רבין" במחקרים העושים שימוש משני במידע בריאות:

25.7.1. **מנכ"ל** מ.ר. "רבין" הינו **מנהל ארגון הבריאות** המחזיק במידע ואחראי לישום כל הדרישות **בחוזרי מנכ"ל משרד הבריאות בנושא "שימושים משניים במידע בריאות"**, בין אם מדובר במחקר בתוכני ארגון הבריאות (**חוזר 1/2018**) ו/או בשיתוף פעולה עם גורמים מחוץ לארגון הבריאות בתעשייה ובאקדמיה המקבלים גישה למידע הבריאות (**חוזר 2/2018**), (ראה **פרק י' – הגשת בקשה חדשה לעריכת ניסוי רפואי, סעיף 19.9**).

25.7.2. במקרים של חריגה מדרישות חוזרי המנכ"ל המוזכרים מעלה, רשאי מנכ"ל משרד הבריאות לשלול את סמכות **וועדת הלסינקי המוסדית** במ.ר. "רבין" לדון במחקרים מסוג זה (ראה **פרק ו' - וועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" – סמכויות הוועדה, הליכי הגשת בקשה חדשה וקליטת הבקשה לדיון, סעיף 11.1.21).**

25.8 דיווחים למנהל המוסד הרפואי במ.ר. "רבין" :

25.8.1. **וועדת הלסינקי מוסדית** במ.ר. "רבין", תקיים קשר דווח מתמיד למול הנהלת ביה"ח. במסגרת זו ידווחו למנהל המוסד הרפואי במ. ר. "רבין" לאחר שאושרו ו/או נחתמו ע"י יו"ר הוועדה הדיווחים בנושאים הבאים:

א. פרוטוקול הדיון המלא – המסכם את דיון הוועדה (ראה **פרק ז' - ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" – סדרי דיון וההחלטה סעיף 13.4**) יועבר על פי החלטת יו"ר הוועדה למנהל המוסד הרפואי במ.ר. "רבין" לאחר חתימתו ע"י יו"ר הוועדה.

ב. מקרה מוות – בעקבות דיווח החוקר על מקרה פטירה בניסוי רפואי לוועדת הלסינקי המוסדית במ.ר. "רבין", אם הגיע יו"ר הועדה למסקנה שלא ניתן לשלול את הקשר בין מקרה המוות למוצר המחקר, יודיע מיידית ל**מנהל המוסד הרפואי** שעליו למנות צוות בדיקה למקרה המוות ראה **פרק ט' - ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" – "המשך המעקב" אחר דיווחי בטיחות סעיף 17.7.2**.

גם הדיון בוועדה במסקנות צוות הבדיקה והחלטת הוועדה המתועדים ב**טופס 14** [פטירת משתתף בניסוי הרפואי - דו"ח צוות הבדיקה] יועבר חתום ע"י יו"ר הוועדה למנהל המוסד הרפואי בביה"ח.

ג. אירועים חריגים רציניים במחקר (SAEs) – במחקר רפואי שאושר ע"י ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" / מרכזית / עליונה אירועים חריגים רציניים שדווחו והוגדרו ע"י החוקר כ- SUSAR/USADE ויו"ר וועדת הלסינקי המוסדית במ.ר. "רבין" הגיע למסקנה שקיים קשר / יש סבירות גבוהה לקשר / לא ניתן לשלול קשר למוצר המחקר, ידווחו ע"י יו"ר הוועדה (החלטת הוועדה המתועדת בחלק ב' ב**טופס 14** [פטירת משתתף בניסוי הרפואי - דו"ח צוות הבדיקה] חתום ע"י יו"ר הוועדה) למנהל ביה"ח (**פרק ט' - ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר."רבין" – "המשך המעקב" אחר דיווחי בטיחות**, **סעיף 17.8.2**)

ד. דיווח מסכם שנתי בנושא בקרת המחקרים, יימסר ע"י הגוף המבקר המוסדי במ.ר. "רבין" למנהל מ.ר. "רבין", למנהל בי"ח "בילינסון" ולמנהל בי"ח "השרון") ויו"ר ועדת הלסינקי במ.ר. "רבין".

החלטות, ומסקנות של הנהלת ביה"ח וועדת הלסינקי בהתייחס לדו"ח זה, יועברו בכתב (ע"י יו"ר הלסינקי) למשרד הבריאות (לידי מנהלת בקרת ניסויים קליניים ולידי מנהלת המחלקה לניסויים קליניים במשרד הבריאות

25.9 גביית תשלום דמי שירות בגין הטיפול בבקשה:

25.9.1. **מנהל המוסד הרפואי** במ.ר. "רבין", אמצעות רכז הועדה, רשאי לגבות מ**יזם** הניסוי דמי שירות בגין הטיפול בהגשת הבקשה ו/או שינויים המוגשים למסמכי ההגשה. דמי הטיפול הינם בסכום שלא יעלה על:

א. עבור טיפול בהגשת בקשה חדשה - 7,500 ₪

ב. עבור שינויים שבוצעו במסמכי ההגשה הראשונית (כולל עדכון לפרוטוקול המחקר שמוגש ביחד עם טופס ההסכמה) – 1,000 ₪

ג. עבור שינויים משמעותיים במסמכי המחקר (כולל הגשות של IB (לפני או אחרי

טופס 7) , / מוצר המחקר הנדרשים לאישור –1,000 ₪

ד. עבור הארכת תוקף אישור המחקר - 1,000 ₪

25.9.2. אין לחייב בתשלום:

א. שינויים המוגשים למסמכי המחקר בעקבות שאלות/ הבהרות תיקונים הנידרשים ע"י הוועדה המוסדית ו/או הוועדה המרכזית / עליונה / במשרד הבריאות.

ב. שינויים מנהליים, שינויים לא משמעותיים, דיווחי בטיחות, הגשת דוחות הנידרשים על פי נוהל משרד הבריאות.

25.9.3. כל גבייה נוספת תידרש לאישור מראש של המחלקה לניסויים קליניים במשרד הבריאות.

25.9.4. אין לבצע גבייה למפרע.

25.9.5. המידע על גובה דמי השירות יפורסם באתר האינטרנט של הוועדה (**אתר רשות המחקר**).

25.9.6. באחריות רכז וועדת הלסינקי המוסדית במ.ר. "רבין" להכין טופס הנחיות לתשלום. הטופס יכיל מידע על פירטי המחקר, מהות התשלום, גובה התשלום, פרטי חשבון להעברת התשלום והנחיות להעברת אישור התשלום לרכז וועדת הלסינקי במ. ר. "רבין"/ הגורם המטפל וחותם לפי נוהל מורשה חתימה של שב"כ וכו' – (ראה דוגמא **בספח ד'**), טופס הנחיות התשלום יופץ למתאמות המחקר בביה"ח וישלח ל**יזם** המחקר הנידרש לתשלום.

25.10 טיפול בחוזה מחקר

חוזה המוגש לחתימת נציג הנהלת בית החולים נדרש לאישור הלשכה המשפטית של שירותי בריאות כללית ומאושר ע"י ה"מנהל".

כל הגורמים החותמים על החוזה, רשאים לחתום בחתימה אלקטרונית, אם החתימה הנ"ל מאובטחת.

25.10.1 <u>חוזה מחקר המוגש למרכז הרפואי "רבין" מתייחס לדגשים הבאים:</u>

<u>Main terms and conditions to be included at trial agreements with commercial companies</u>

25.10.1. Clear definition of the parties to the agreement, specially stating who is the Sponsor of the trial (Company as the Sponsor or Investigator as the Sponsor).

In case a CRO company is nominated by Sponsor – clear specification of CRO's identity and duties in relation to the trial. If CRO is appointed to sign the agreement on behalf of Sponsor – a power of attorney stating such power should be presented.

25.10.2. Specification of the trial by referring to the name and number of the trial Protocol (most of the times protocol attached as an integral appendix of the agreement).

25.10.3. Mutual obligation of the parties to perform and document the Study in strict accordance with the Protocol, the Agreement, the ethical principles of the declaration of Helsinki, the GCP , the ICH, and every law and regulation applicable.

19.1.3b. Institution's commitment that only qualified and trained staff in the scope of research activities will be allowed to participate in the trial.

25.10.4. Mutual obligations of the parties to ensure that the Study does not commence until all and every regulatory and legal authorization necessary for the performance of the trial, ethics committees' approval in particular, was achieved and proper informed consent was signed by participants or their legal representatives.

19.1.5. Investigator's obligation to adequately inform the participants about the benefits and the potential hazards of the Study and the circumstances under which their personal data can be disclosed to authorized entities (all those matters shall be an integral part of the informed consent).

25.10.6. Investigator's obligation to inform Sponsor in any case of adverse events and/or adverse reactions, all in accordance with the Protocol instructions.

25.10.7. Investigator's obligation to proper collection of data and accuracy and completeness of data, all in accordance with the Protocol instructions and forwarding such data to the Sponsor. Data shall be forwarded to Sponsor without any participant's identification details and completely anonymous. It is also Sponsor's obligation to protect the privacy and confidentiality of subject data.

25.10.8. Investigator's (Medical Center's) obligation to keep and retain all medical records related to the Study for the period required by applicable law, and at least for 15 years. After the termination of retention period, Sponsor shall have the right to receive such de identified records at Sponsor's cost and expenses.

25.10.9. Sponsor and or CRO are responsible for monitoring the quality and safety of the trial and shall have the right to audit and monitor the Study site and the facilities

where the Study is being conducted as also Medical Center's documentation and records related to the Study and/or any other documentation to confirm the Study is being conducted according to the Protocol and any applicable law.

Sponsor shall provide notice to the Institution of any findings that may affect the safety and welfare of subjects or their willingness to continue participation in the trial or any influence to the conduct of the trial.

25.10.10. Medical Center and/or Investigator's obligation not to use the services of anyone debarred by the FDA or any other competent authority.

Sponsor is committed to use and engage for the performance of its obligations with regards to the trial, only trained and qualified research teams.

25.10.11. Subcontracting or assignment of any of the obligations of the agreement requires previous approval of the Sponsor.

25.10.12. Sponsor's obligation to supply the Study drug and any other necessary information required for the performance of the Study. Sponsor shall provide any safety relevant new information regarding the Study drug. Sponsor's obligation to adhere to new MOH guidelines EX 012/01 regarding manufacture and import of Study Product and signature of a Quality Agreement between Sponsor and Institution detailing all such

obligations.

25.10.13. Specification of compensation from Sponsor to Medical Center/Investigator for the performance of the Study.

25.10.14. Specification of the owners of the rights on results and inventions generated during the Study (Different policy depending whether it is an Investigator initiated Study).

25.10.15. Medical Center /Investigator's right to publish Study's results (in non – commercial publications) by keeping and considering Sponsor's interest in confidential information, patentable rights.

Sponsor shall ensure that the research data are reliable and valid and the results and reporting are statically accurate, ethical and unbiased.

25.10.16. The name of the Institution and /or Investigator shall not be used in any advertising or commercial publication concerning the Study or the investigational product without previous consent and approval.

25.10.17. Sponsor's obligation to indemnify and hold harmless Institution and Investigator (including every person participating in the Study on behalf of Institution) from any and all losses, costs, expenses, liabilities, claims, actions and damages based on personal injuries caused to a patient participating in the Study arising out of or related to the administration of the Investigational Product or to the performance of the Study in accordance to the Protocol.

25.10.18. Sponsor's obligation to maintain in full force and effect during the performance of the Study (and following termination of the Study to cover claims arising from the Study) insurance program to cover Sponsor's liability in accordance with the laws of Israel and Israeli MOH guidelines. The insurance shall be extended to include legal liability of the Institution, Principal Investigator and Staff arising from their participation in the performance of the Study. Such coverage shall exclude Investigator's and Staff's negligence, malpractice and deviation from protocol.

25.10.19. Institution's and Investigator's obligation to maintain malpractice insurance covering performance of the Study.

In case Sponsor delegates a CRO company to perform Sponsor's duties and obligations, in whole or in part, a separate agreement between them should be signed in order to assure quality control and specifications of delegated duties.

25.10.20. The term of the agreement shall be from the signature of both parties and shall end upon the later of: completion of the Study or closing the database or the last payment made to Institution. Obligations like ownership of results, confidentiality, liability and indemnification shall survive the termination of the agreement. Notwithstanding the period of the agreement, each party shall have the right to early termination for several reasons (for example for medical or ethical reasons, low recruitment, bankruptcy of either party etc.

25.10.21. The sponsor's obligation to ensure that the manufacturing and distribution of the pharmaceutical drug is according to the MOH guidelines and GMP.

25.10.22. The agreement is subject to the laws of Israel and any proceeding shall take place in the competent court of Tel Aviv, Israel. (other city of Israel can be agreed between the parties).

25.2 אישור משפטי של חוזה המחקר

25.2.1 חוזה מחקר ישלח על ידי החברה היוזמת לאישור הלשכה המשפטית. רק לאחר שבידי החברה היוזמת קיים אישור לנוסח החוזה – תישלח החברה היוזמת את ההסכם למרכז הרפואי "רבין" בצירוף אישור הלשכה המשפטית לנוסח זה.

25.2.2 במידה והחוזה אושר על ידי הלשכה המשפטית של שרותי בריאות כללית למרכז רפואי שונה מהמרכז הרפואי "רבין" החברה תצרף לאישור הצהרה לפיה נוסח ההסכם המוגש לחתימה ב"רבין" זהה לנוסח אשר אושר על ידי הלשכה המשפטית וכי לא בוצעו בו שינויים ו/או תוספות. מקרה של אי התאמה בין הנוסחים - יגבר ויחייב האמור בנוסח אשר אושר על ידי הלשכה משפטית.

25.2.3 לאחר אישור חוזה המחקר ע"י הלשכה המשפטית, החברה היוזמת תעביר שלושה

עותקים מקוריים של החוזה חתומים על ידי מורשה חתימה מטעם החברה. שמו ותפקידו של מורשה החתימה שחתם על החוזים צריך להיות ברור לכל. מספרם של העתקים המקוריים שישלח יהיה כמספר הגורמים הנדרשים לחתום על החוזה-פרוט נוסף בהמשך.

19.2.4 הסכם תשלומים כולל 3 צדדים: חברה, חוקר, בית חולים לכן יוגש לחתימה ב- 3 עותקי מקור.

25.3 ביטוח

בנוסף לחוזה על החברה להעביר ביטוח תקף וכתב שיפוי. כתב שיפוי נפרד יידרש כאשר הצד להסכם אינו היוזם אלא חברת CRO. אם ההסכם נחתם ישירות על ידי היוזם הרי שהחוזה מכיל כולל בתוכו סעיף של שיפוי ואין צורך לקבל מהחברה כתב שיפוי נפרד. הביטוח למחקר וכתב השיפוי צריכים לקבל גם הם את אישור הלשכה המשפטית של שרותי בריאות כללית.

ניתן לשלוח במייל תעודת הביטוח המאושרת.

25.4 חתימה

לאחר שהתקבלו האישורים הדרושים, עותקים מקוריים של חוזה המחקר (חתומים על ידי החברה והחוקר) והסכמים נוספים, מועברים החוזים לחתימה בהנהלת בית החולים. חוזים והסכמי מחקר שאושרו על ידי הלשכה המשפטית בכללית יחתמו על ידי ה"מנהל" .

25.5 המשך טיפול

25.5.1 עותק מקור חתום אחד של החוזה יתויק בוועדת הלסינקי. שאר העותקים מועברים לחוקר או למתאמת המחקר וזה יעביר עותק לחברה ועותק אחד ישמור לו.

25.5.2 החוקר יקבל גם את העתקים חתומים של הסכם תשלומים לאחר חתימתם יעביר עותק חתום לתיוקם1

25.5.3 במידה והתקבל אישור הוועדה להתקשרות מסחרית ונחתם החוזה, רכזת הועדה תוכל להנפיק את אישור מנהל בית חולים (טופס 7) רק לאחר שהאישור נחתם ניתן להתחיל ולבצע את המחקר.

25.5.4 לאחר שהקובץ הכלכלי מאושר, עם קבלת התשלום הראשון תפתח למחקר קרן מחקר (מספר תקציב) על שמו של חוקר הראשי (אלא אם הוחלט אחרת). מספר התקציב עם דף פתיחת התקציב יועבר למנהל המחקר.

25.5.5 בוועדת הלסינקי יתויק עותק אחד של קובץ הלסינקי כלכלי חתום. שאר העותקים מועברים לחוקר או למתאמת המחקר וזה יעביר עותק לחברה.

נספחים לפרק יג':

נספח א' – תבנית חוזה המחקר

נספח ב' – תבנית חוזה איכות

נספח ג' – גיליון מעקב אחר השלמת דרישות החובה לאישור המנהל לניסוי הרפואי
נספח ד' – טופס דרישה והנחיות לתשלום במ.ר. "רבין" - עברית
נספח ה' - טופס דרישה והנחיות לתשלום במ.ר. "רבין" – אנגלית

פרק יד':

ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" – יחסי הגומלין למול משרד הבריאות

26. מטרה:

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

27. שיטה:

27.1 אישור "המנהל" – מנכ"ל משרד הבריאות להרכב ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין":

27.1.1. על בסיס הקביעה בתוספת השנייה **לתקנות בריאות העם (ניסויים רפואיים בבני אדם), התשמ"א – 1980**, **המנהל הכללי** של משרד הבריאות נדרש לאשר את הרכב וועדת הלסינקי של המוסד הרפואי (ראה **פרק ה' – ועדת הלסינקי מוסדית – מינוי מבנה וסידרי עבודת הועדה סעיף 9.3**).

27.1.2. הוועדה תוקם על פי האמור ב**פרק ה'** לנוהל זה.

27.2 האצלת הסמכות למנהל המוסד הרפואי במ.ר. "רבין" לאשר ניסויי רפואי בבני אדם

27.2.1. על בסיס הקביעה ב**פקודת בריאות העם 1940**, **תקנות בריאות העם (ניסויים רפואיים בבני אדם), התשמ"א –1980** מאציל **המנהל הכללי** של משרד הבריאות את הסמכות לתת אישור ל**ניסוי רפואי** בבני אדם ל**מנהל המוסד הרפואי** במ.ר. "רבין" בהענות להנחיות **הצהרת הלסינקי**. סמכות זו ניתנת להסרה בשל אי עמידה בדרישות התקנות ונוהל משרד הבריאות. (ראה **פרק יג' ועדת הלסינקי מוסדית – יחסי הגומלין למול הנהלת בית החולים סעיף 25.2**).

מנהל מ.ר. "רבין" רשאי להאציל סמכויות אלו למנהל בי"ח "בילינסון" ולמנהל בי"ח "השרון".

27.2.2. אישור המנהל לניסוי הרפואי בבני אדם ינתן על בסיס החלטת **ועדת הלסינקי מוסדית** במ.ר. "רבין" המקבלת ביטוי ב**טופס 6** [אישור ועדת הלסינקי המוסדית לביצוע ניסוי רפואי] ומילוי הדרישות (ראה **פרק יג' - ועדת הלסינקי מוסדית – יחסי הגומלין למול הנהלת בית החולים, סעיף 25.3**) המאפשרות למנהל מ.ר. "רבין" או למי שאוצלה לו הסמכות לכך, לחתום על **טופס 7** [אישור המנהל לביצוע הניסוי הרפואי].

27.3 הגשת מחקרים הנידרשים לאישור הוועדה המרכזית / עליונה / ארצית במשרד הבריאות:

א. הליך הגשת הבקשה

27.3.1. כל הבקשות שסווגו **כ"ניסוי רפואי שאינו מיוחד"** על בסיס העקרונות והכללים לסיווג מחקר (ראה **פרק י' הגשת בקשה חדשה לעריכת ניסוי רפואי סעיף 19.6**) ובהם:

(1) או כ- First in man במוצרי אמ"ר.

(2) ניסויים העושים שימוש במוצר מחקר המוגדר כתרפיה מתקדמת (טיפול תאי, טיפול גני, טיפול המבוסס על הנדסת רקמות, קסנוטרנספלנטציה).

(3) ניסויים גנטיים ו/או ניסויים בתחום הפיריון שאינם בסמכות האישור של ועדת הלסינקי מוסדית (ראה **פרק י' – הגשת בקשה חדשה לעריכת ניסוי רפואי סעיף 19.8**)

(4) ניסויים באוכלוסיה מיוחדת (אם ניסויים קודמים במוצר המחקר לא בוצעו באוכלוסייה זו).

(5) ניסויים העושים שימוש במוצרי קאנביס (**ראה פרק י' – הגשת בקשה חדשה לעריכת ניסוי רפואי סעיף 19.10**)

(6) ניסוי העושה שימוש משולב במוצר מחקר המורכב מכמה סוגי מוצר (Combination product) שבו שני המרכיבים הם חדשים או מיועדים לשימוש בהתוויה חדשה (**ראה פרק י' – הגשת בקשה חדשה לעריכת ניסוי רפואי סעיף 19.7.2**).

(7) ניסויים רב מרכזיים שסווגו כניסוי **"שאינו מיוחד"** המוגשים לוועדה הארצית לניסויים רב מרכזיים **[נוהל 168 - פיילוט]** ראה **סעיף 27.4** להלן.

יועברו לאישור בוועדת הלסינקי הרלוונטית (מרכזית / עליונה) במשרד הבריאות במסלול הגשה מקבילה באמצעות המימשק המאובטח שבין מערכת "מטרות" במ.ר. "רבין" למערכת המציוה בשימוש משרד הבריאות (ראה **פרק ו' – ועדת הלסינקי מוסדית – סמכויות הוועדה, הליכי הגשת בקשה חדשה וקליטת הבקשה לדיון, סעיף 11.7**).

27.3.2. כאמור **בפרק ו' – ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" – סמכויות הוועדה, הליכי הגשת בקשה חדשה וקליטת הבקשה לדיון, בסעיף 11.5.1 ועדת הלסינקי המוסדית** במ.ר. "רבין" תדון במחקר (על אף שסווג כ**"מחקר שאינו מיוחד"**) ותעביר את החלטתה על גבי **טופס 6** [אישור ועדת הלסינקי המוסדית לביצוע הניסוי] שהפיק רכז הוועדה במ.ר. "רבין" מייד לאחר הדיון למשרד הבריאות באמצעות

המימשק המאובטח שבין מערכת "מטרות" במ.ר. "רבין" למערכת המצויה בשימוש משרד הבריאות (ראה **סעיף 11.7 בפרק ו'**). אישור לקבלת החומר בממשק יתקבל כ-24 שעות לאחר השליחה.

27.3.3. בנוסף לאמור ב**סעיף 27.3.1** יפנה רכז הוועדה ל**יזם** ויבקש את העברת החומר למשרד הבריאות כקבצים בדיסק און קיי ובהעתקים קשיחים כפי שנידרש על פי אופי המחקר והיחידה המטפלת במשרד הבריאות (ראה נושא הגשה מקבילה **פרק ו' - ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" – סמכויות הוועדה, הליכי הגשת בקשה חדשה וקליטת הבקשה לדיון, סעיף 11.7**).

27.3.4. במחקר שסווג כמחקר **"שאינו מיוחד"** העושה שימוש **במוצר מחקר משולב** (Combination product) בו שני מרכיבי המוצר המשולב הם חדשים, יש להגיש חבילת מסמכים נפרדת לכל רכיב במוצר לוועדה המרכזית / העליונה הרלוונטית (כך למשל, במוצר משולב שהוא תכשיר-אמ"ר תישלח חבילת ההגשה לתכשיר לוועדה המרכזית לתכשירים וחבילת ההגשה לאמ"ר לוועדה המרכזית לאמ"ר).

27.3.5. **מחקרי שאלונים ואיסוף נתונים** (גם באוכלוסיות מיוחדות אינם נידרשים לאישור נוסף של משרד הבריאות למעט מחקרים היזומים ע"י חוקרים של משרד הבריאות (**ראה פרק י' – הגשת בקשה חדשה לעריכת ניסוי רפואי סעיף 19.5 ו'**).

27.3.6. מועדי התכנסות הוועדות השונות (מרכזית לתכשירים, אמ"ר, תרפיות מתקדמות / העליונה והוועדה למחקרים ורב מרכזיים) מתפרסמים באתר המחלקה לניסויים קליניים באינטרנט.

27.3.7. על מנת שבקשה שהוגשה תשובץ לדיון בוועדה המרכזית, על החומר המלא להגיע למזכירות הוועדה המתאימה במשרד הבריאות עד 15 יום לפני מועד הדיון.

27.3.8. במחקרים בהם נעשה שימוש במוצר **תרפיות מתקדמות** (טיפול גני , טיפול תאי , הנדסת רקמות וקסנוטרנספלנטציה) או במחקרים בהם נעשה שימוש **במוצרי קנאביס** נידרש גם תיק איכות והצהרה על תנאי ייצור ב- GMP למוצר המחקר (ראה טבלת חבילת הגשה ב**פרק י' – הגשת בקשה חדשה לניסוי רפואי**, סעיף 19.2.5). במקרה זה הצהרת ה- GMP מתייחסת גם למעבדות בדיקה במיקור חוץ המעורבות בשיחרור מוצר המחקר. לחלופין לגבי מעבדות אלו ניתן להסתפק באישור אקרדיטציה מרשות מוסמכת (מסמך **שאלות ותשובות 14/Q&A 02**). תיק האיכות מועבר לחוו"ד מקצועית במכון לביקורת תקנים ברפואה ו/או ב**יק"ר** בהתאמה, ועליו להגיע למשרד הבריאות 30 יום לפני מועד הדיון בוועדה התואמת.

ב. טיפול משרד הבריאות בבקשות לניסוי רפואי ש"אינו מיוחד" שהוגשו לאישור הוועדה המרכזית / העליונה

27.3.9. עם קבלת החומר בוועדה הרלוונטית במשרד הבריאות, יבדקו חבילות ההגשה על פי אופי מוצר המחקר לשלמותן וישלח אישור קבלה והודעת קליטה לרכז **ועדת הלסינקי המוסדית**. במ.ר. "רבין" ו**ליזם** ו/או נציגו. אישור הקבלה במשרד הבריאות יציין קוד רישום לבקשה במערכת הממוחשבת במשרד הבריאות. יש לציין מספר זה בכל פנייה עתידית למשרד.

27.3.10. במידה ונידרש, יפרט אישור הקבלה במשרד הבריאות גם את החוסרים הנידרשים, תיקונים והבהרות לחומר שהוגש כדי להתחיל בטיפול בבקשה. זמן ההמתנה להשלמות חומר אינו נכלל במניין ימי הטיפול בבקשה (**סעיף 27.4.12**). במידה והחומר שהוגש אינו מאפשר תחילת טיפול תשלח הודעת דחייה מנומקת.

27.3.11. למעט בקשות למחקר במוצר **תרפיות מתקדמות** או **במוצרי קנאביס** הנידרשים לחוו"ד מקצועית תינתן החלטת הוועדה המרכזית / עליונה במשרד הבריאות בתוך 60 ימי עבודה, בקשות שהועברו לחוו"ד מומחים .

27.3.12. **בקשות לשינויים במסמכי המחקר ש"אינו מיוחד" שהוגש לאישור המחלקה לניסויים קליניים במשרד הבריאות:**

באם נתבקשו תיקונים / השלמות / הבהרות מה**יזם** / חוקר ראשי (במחקר יזם-חוקר) למסמכי המחקר שהוגשו לוועדות הלסינקי השונות במשרד הבריאות הם יטופלו ע"י ה**יזם** / החוקר הראשי. ניתן להגיש תיקונים והשלמות עד 6 חודשים מתאריך מכתב ההחלטה.

התשובות למכתבי בקשות השלמות מסמכים / הבהרות לשאלות הסוקר/ מכתבי דחייה (ובהם סימון ברור של השינויים והתיקונים המאפשר להבחין בין תיקונים שנידרשו ע"י הוועדה המוסדית במ.ר. "רבין" לבין אלו שנידרשו ע"י הוועדה במשרד הבריאות) יוגשו בליווית **טופס 12** [בקשה לשינויים בניסוי הרפואי] **לוועדת הלסינקי המוסדית** במ.ר. "רבין". חומר יועבר ליחידה המתאימה במשרד הבריאות באמצעות המימשק המאובטח שבין מערכת "מטרות" במ.ר. "רבין" למערכת המצויה בשימוש משרד הבריאות (ראה **פרק ו' – ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" – סמכויות הוועדה, הליכי הגשת בקשה חדשה וקליטת הבקשה לדיון, סעיף 11.7**).

27.3.13. הודעות דואר אלקטרוני מהמרכז הרפואי בנושאים הקשורים לבקשה שהוגשה ישלחו כמענה (Reply) להודעות המייל של המחלקה לניסויים קליניים במשרד הבריאות ללא שינוי בכותרת ההודעה או תיבת הדואר האלקטרוני המכותבת.

27.3.14. משרד הבריאות לאחר שהתקבלו התיקונים / השלמות / הבהרות מה**יזם**, ובמחלקה לניסויים קליניים במשרד הבריאות התקבל אישור וועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" לניסוי (**טופס 6**) שבו צויינו גירסאות מסמכי הניסוי שהוגשו, באם אושר המחקר במשרד הבריאות, תשלח המחלקה לניסויים קליניים במשרד הבריאות את אישור ועדת הלסינקי המרכזית / עליונה (**טופס 8** [אישור משרד הבריאות לביצוע הניסוי הרפואי]) במקרה של ניסוי רפואי בתכשיר או אמ"ר או מכתב אישור למחקר במקרה של ניסוי רפואי בתרפיות מתקדמות למ.ר. "רבין".

27.3.15. לאחר אישור המחקר במ.ר. "רבין" תעביר **וועדת הלסינקי המוסדית** במ.ר. "רבין" את אישור המנהל **טופס 7** [אישור המנהל לביצוע הניסוי הרפואי] במימשק למשרד הבריאות.

27.4. הגשת בקשה לניסוי רב מרכזי ש"אינו מיוחד" הנידרש לאישור הוועדה הארצית לניסויים רב מרכזיים [נוהל 168 - פיילוט]:

א. הליך הגשת הבקשה

27.4.1. יזם ה**מחקר הרב מרכזי** יגיש את הבקשה למחקר על פי כל הכללים של הגשת בקשה חדשה המפורטים ב**פרק י' – הגשת בקשה חדשה לעריכת ניסוי רפואי** ובהתאמה לדרישות **נוהל 168 - פיילוט**.

27.4.2. הבקשה תוגש ע"י היזם, באמצעות החוקר, ל**וועדת הלסינקי המוסדית** בכלל המרכזים הרפואיים המשתתפים במחקר. יזם המחקר יגדיר מיהו ה**"מרכז המגיש"** לצורך הגשת הבקשה לטיפול הוועדה הארצית במשרד הבריאות למחקרים רב מרכזיים שיסווג את המחקר כמחקר "שאינו מיוחד" ויעדכן את כל שאר המרכזים הרפואיים המשתתפים במחקר כי עליהם לסווג את המחקר כ**"מחקר מיוחד"** הממתין לאישור הוועדה הארצית במשרד הבריאות למחקרים רב מרכזיים. וועדות הלסינקי המוסדיות (כולל הוועדה במ. ר. "רבין"), יעבירו את המחקר כמקובל בהליך הגשה מקבילה במימשק המאובטח שבין מערכת "מטרות" במוסד הרפואי למערכת המצויה בשימוש משרד הבריאות (ראה **סעיף 11.7 בפרק ו'**).

27.4.3. בנוסף, תוגש הבקשה למחקר על ידי היזם, **במקביל** להגשה במרכזים הרפואיים, ישירות למשרד הבריאות המחלקה לניסויים קליניים בעותק קשיח ובמדיה דיגיטאלית (החסן נייד) אך לא בדואר אלקטרוני. הבקשה המוגשת ע"י היזם למשרד הבריאות תיכלול את הנידרש בהגשת הבקשה למחקר על פי כל הכללים של הדרישות למסמכים המחקר שבהגשת בקשה חדשה המפורטים ב**פרק י' – הגשת בקשה חדשה לעריכת ניסוי רפואי** בדגש על השינויים הבאים:

א. **טופס 1** [טופס בקשה לאישור ניסוי רפואי בבן אדם] כללי - יוגש כקובץ Word– בו יפורטו כלל המרכזים המשתתפים במחקר והחוקר הראשי בכל אחד מהם ללא דף חתימות החוקרים

ב. **טופס כתב ההסכמה** - כללי – ללא שם החוקר ושם המוסד הרפואי

ג. **טופס 4** [התחייבות יזם המחקר] כללי – חתום על ידי יזם המחקר

ד. **טופס 5** [המלצה לסיווג המחקר] - ובו המלצת היזם לסיווג המחקר כמחקר "שאינו מיוחד"

ה. **טופס 11** [מכתב לרופא המטפל] כללי ללא שם החוקר

ו. בנוסף למסמכי ההגשה הנידרשים, על היזם לצרף למסמכי ההגשה למשרד הבריאות מכתב מלווה על כך שמסמכי המחקר מוגשים ל- **3 מרכזים רפואיים לפחות**, במקביל להגשה למשרד הבריאות.

27.4.4. מועדי התכנסות הוועדה למחקרים רב מרכזיים מתפרסמים באתר המחלקה לניסויים קליניים באינטרנט בקישור להודעות המחלקה.

27.4.5. על מנת שבקשה שהוגשה תשובץ לדיון, על החומר המלא להגיע למזכירות הוועדה במשרד הבריאות עד 30 יום לפני מועד הדיון (מה שמחייב הגשה לוועדה המוסדית בזמן סביר שיאפשר הגשה במקביל כנדרש **בסעיף 27.4.3** ועמידה בזמן הנידרש למשרד הבריאות).

27.4.6. ועדת הלסינקי המוסדית במ. ר. "רבין" רשאיות לשלוח הערות/הסתייגויות/החלטות בנוגע לבקשה עד 5 ימי עבודה לפני ישיבת הוועדה הארצית. אם לא יתקבלו הערות מאת הוועדה המוסדית במ.ר. "רבין", יתפרש הדבר כי לוועדה המוסדית במרכזנו, אין הערות על הניסוי.

ב. טיפול משרד הבריאות בבקשות לניסוי רב מרכזי ש"אינו מיוחד" שהוגש לאישור הוועדה הארצית לאישור ניסויים רב מרכזיים

27.4.7. אם קבלת הבקשה למחקר רב מרכזי בוועדה הארצית לניסויים קליניים רב מרכזיים במשרד הבריאות, מזכירות הוועדה תיקלוט את הבקשה, תוודא את סיווגה כמחקר **"שאינו מיוחד"** ותישלח מכתב אישור קבלה בתוך 5 ימי עבודה אל הוועדות המוסדיות ואל היזם בציון מספר הניסוי ותאריך התכנסות הוועדה הארצית הקרובה.

27.4.8. הבקשות יעלו לדיון בוועדה הארצית לניסויים קליניים רב-מרכזיים במועדים שנקבעו.

27.4.9. הדיון בוועדה הארצית לניסויים קליניים רב מרכזיים יתבסס על חומר ההגשה של היזם ועל הערות והמלצות **וועדות הלסינקי ההמוסדיות** אשר יתקבלו בוועדה טרם הדיון.

27.4.10. מכתב החלטת הוועדה הארצית יישלח, עד 5 ימי עבודה לאחר התכנסות הוועדה הארצית אל הוועדות המוסדיות (כולל לועדה במ.ר. "רבין") והיזם ובעקבותיו באם היגיע לוועדה הארצית **טופס 6** [אישור ועדת הלסינקי המוסדית לביצוע הניסוי] לפחות מוועדה מוסדית אחת (לאחר שתוקנו הערות משה"ב תשלח הוועדה את **טופס 8** [אישור משרד הבריאות לביצוע הניסוי הרפואי] אל הוועדות המוסדיות בהם מתבצע המחקר וליזם.

27.4.11. כאשר נדרשים תיקונים או השלמות, היזם ישלח למשרד הבריאות ולוועדות המוסדיות (כולל לועדה במ.ר. "רבין") את המסמכים המתוקנים (תוך סימון השינויים שבוצעו בהם) בליווית מכתב הסבר בהתאם להנחיות הוועדה הארצית. החומר יוגש לוועדה המוסדית במ.ר. "רבין" כנידרש ב**פרק ו' – ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" – סמכויות הוועדה, הליכי הגשת בקשה חדשה וקליטת הבקשה לדיון, סעיף 11.7.8** ובסעיף **27.3.12** לפרק זה ויועבר למשרד הבריאות באמצעות המימשק המאובטח שבין מערכת "מטרות" במ.ר. "רבין" למערכת המצויה בשימוש משרד הבריאות (ראה שם **סעיף 11.7**).

27.4.12. זמן ההמתנה לקבלת ההשלמות והתיקונים לבקשה אינו נכלל במשך זמן הטיפול בבקשה. באם לא התקבל מענה לדרישות תיקונים של הוועדה בתוך 6 חודשים ממועד ההחלטה שנשלחה ליזם, הבקשה תיסגר (סיום טיפול).

27.4.13. בהינתן אישור הוועדה הארצית לניסויים רב מרכזיים שאינם מיוחדים במשרד הבריאות **טופס 8** [אישור משרד הבריאות לביצוע הניסוי הרפואי], ובהמלצת הוועדה המוסדית במ.ר. "רבין" לאשר השתתפות במחקר, נדרשת וועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" להעביר למשרד הבריאות **טופס 6** [אישור ועדת הלסינקי המוסדית לביצוע הניסוי] בתוך שבועיים מהחלטת הוועדה הארצית. על בסיס שני אישורים אלו ינפיק **מנהלי המוסד הרפואי** במ.ר. "רבין" (מנהל בי"ח "בילינסון" ו/או מנהל בי"ח

"השרון") את אישור המנהל **טופס 7** [אישור המנהל לביצוע הניסוי הרפואי] למחקר על בסיס הדרישות ב**פרק יג' – ועדת הלסינקי מוסדית: יחסי הגומלין למול הנהלת בית החולים, סעיף 25.3.2**

27.4.14. הוספת מרכזים רפואיים מעבר לאלו שהופיעו בבקשה המקורית שהוגשה ב**טופס 1** [טופס בקשה לאישור ניסוי רפואי בבן אדם] אפשרית רק לאחר חודש מהנפקת **טופס 8** [אישור משרד הבריאות לביצוע הניסוי הרפואי] ועל המרכזים הנוספים לאמץ את את מסמכי המחקר שאושרו בוועדה הארצית ולדווח על החלטתם (אישור/ דחייה) למשרד הבריאות באמצעות המימשק המאובטח שבין מערכת "מטרות" במוסד הרפואי למערכת המצויה בשימוש משרד הבריאות.

27.5 דיווחי בטיחות המחוייבים בדיווח למשרד הבריאות במהלך אישור המחקר ע"י וועדות משרד הבריאות

27.5.1. ראה את פירוט דיווחי הבטיחות הנידרשים לדיווח במהלך אישור המחקר ב**פרק ט' - ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" – "המשך המעקב" אחר דיווחי בטיחות, סעיף 17.5.1**.

27.6 בקשות לאישור שינויים "שאינם מיוחדים" במהלך ביצוע המחקר הנידרש לאישור המחלקה לניסויים קליניים במשרד הבריאות:

27.6.1. שינויים אדמיניסטרטיביים ושינויים שוטפים (כגון: שינויים בצוות המחקר, בקשות להארכת המחקר) במחקר שסווג כמחקר ש**"אינו מיוחד"** ואושר ע"י וועדת הלסינקי המרכזית / העליונה במשרד הבריאות יאושרו **בוועדת הלסינקי המוסדית** במ.ר. "רבין" ואינם נידרשים לאישור הוועדות במשרד הבריאות. אולם, **הוועדה המוסדית** במ.ר. "רבין" נדרשת להעביר לאישור משרד הבריאות את השינויים הבאים בניסויים ש**"אינם מיוחדים"** שאושרו על ידו:

א. שינוים במסמכי הניסוי המופיעים ב**טופס 8** [אישור משרד הבריאות לביצוע הניסוי הרפואי], שהוצא 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

27.7 דיווחים שונים והודעות למחלקה לניסויים קליניים במשרד הבריאות במהלך ביצוע המחקר

27.7.1. **בקשות לשינויים** אדמיניסטרטיביים (כגון שינוי בא כח היזם, שינויי כתובת, פרטי קשר וכו' (ו/או דיווחים שוטפים (כגון הוספת חוקר משנה, דיווחי חריגה מפרוטוקול המחקר וכו') ובקשות להארכת המחקר ושינויים נוספים שאינם נכללים בסעיף **27.6.1** אינם נידרשים לדיווח למשרד הבריאות והם יטופלו ע"י ועדת הלסינקי המוסדית במ.ר. "רבין" על פי ההליכים המפורטים ב**פרק ח' - ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" – "המשך מעקב" הוועדה אחר שינויים ודיווחים שונים בעת אישור ובמהלך במהלך הניסוי הרפואי, הגשת בקשה להארכה ו/או הודעות על סיום / הפסקת הניסוי, סעיף 15.2**.

27.7.2. **דיווחי בטיחות** ידווחו על פי הדרישות ב**נוהל 164 - דיווח ומעקב על מידע בטיחותי במהלך ניסויים רפואיים בבני אדם** וכפי שפורטו ב**פרק ט' - ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" – "המשך המעקב" אחר דיווחי בטיחות**, תוך שימת לב לדיווחים הבאים המחייבים הודעה למחלקה לניסויים קליניים במשרד הבריאות (ראה גם את הפרוט בטבלה מטה):

א. מקרה מוות – במקרה שהאירוע הוגדר כ- SUSAR/USADE ויו"ר הוועדה המוסדית במ.ר. "רבין" וצוות הבדיקה שעל הקמתו הורה מנהל המוסד הרפואי במ.ר. "רבין" (ראה ב**פרק ט' - ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" – "המשך המעקב" אחר דיווחי בטיחות**) 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 לאחר הדיון בוועדה במ.ר. "רבין".

הדיווח יבוצע באמצעות העברת **טופס 14** [פטירת משתתף בניסוי הרפואי - דו"ח צוות הבדיקה] חתום ע"י יו"ר הוועדה במ.ר. "רבין" שאליו יצורפו דיווחי **טופס 13** [טופס הודעת החוקר על SAE שאירע למשתתף בניסוי רפואי] אודות המקרה.

הדיווח ישלח בדואר אלקטרוני ולא באמצעות המימשק בתוכנת "מטרות" לכתובת היחידה לבקרת ניסויים קליניים:

Protocols.clinicaltr@MOH.GOV.IL

יש לציין בנושא ההודעה במייל **"מקרה מוות"**

ב. אירועים חריגים רציניים (SAEs) - שהוגדרו ע"י החוקר הראשי ו/או ע"י **ועדת הלסינקי המוסדית** במ.ר. "רבין" כאירועים חריגים רציניים שאינם צפויים **(SUSAR /USADE)** ידווחו למשרד הבריאות לאחר הדיון בוועדה.

יו"ר הוועדה המוסדית במ.ר. "רבין" וצוות הבדיקה שעל הקמתו הורה מנהל המוסד הרפואי במ.ר. "רבין" (ראה ב**פרק ט' - ועדת הלסינקי מוסדית – "המשך המעקב" אחר דיווחי בטיחות**) 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 במ.ר. "רבין" שאליו יצורפו דיווחי **טופס 13** [טופס הודעת החוקר על SAE שאירע למשתתף בניסוי רפואי] אודות המקרה.

הדיווח ישלח בדואר אלקטרוני ולא באמצעות המימשק בתוכנת מטרות לכתובת היחידה לבקרת ניסויים קליניים:

Protocols.clinicaltr@MOH.GOV.IL

יש לציין בנושא ההודעה במייל **"SUSAR"** או **"USADE"**

27.7.3. **שינוי סטאטוס הניסוי** – החליט יו"ר ועדת הלסינקי המוסדית במ.ר. "רבין" (על בסיס דיון בדיווחי הבטיחות מהמחקר) על שינוי סטאטוס הניסוי, ידווח על החלטתו למחלקה לניסויים קליניים במשרד הבריאות.

הדיווח יכלול את הסבר מפורט על הסיבות שהביאו להחלטתו לשינו סטאטוס המחקר והוא ישלח בדואר אלקטרוני ולא באמצעות המימשק בתוכנת מטרות לכתובת היחידה לבקרת ניסויים קליניים:

Protocols.clinicaltr@MOH.GOV.IL

יש לציין בנושא ההודעה במייל **"שינוי סטאטוס המחקר"**

דיווחי בטיחות למשרד הבריאות

סוג ה-SAE	קשר למוצר המחקר	לו"ז דיווח מנהל המוסד	לו"ז דיווח ל-MOH	תנאי הדיווח ל-MOH
מוות	אין קשר / סבירות נמוכה לקשר	—	—	—
	קיים קשר / יש סבירות גבוהה לקשר	מיד	לאחר דיון בממצאי ועדת בדיקה	קיים קשר למוצר / הליך והמוות אינו צפוי
SAE שאינו מוות	אין קשר / סבירות נמוכה לקשר	—	—	—
	קיים קשר / יש סבירות גבוהה לקשר	מיד	לאחר החלטת הוועדה או יו"ר הוועדה	קיים קשר למוצר / הליך והמקרה אינו צפוי
דיווחי בטיחות נוספים	—	—	לאחר החלטת הוועדה או יו"ר הוועדה	שינוי סטטוס הניסוי

27.7.4. **דיווח על סיום ניסוי** (בין שמדובר בניסוי "מיוחד" או 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 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.

27.7.5. **הפסקת ניסוי לא מתוכננת –** ככלל הפסקת ניסוי שלא במועד המתוכנן תדווח לכל יתר הגופים המעורבים באישור הניסוי ובביצועו לפי הפירוט הבא כתלות ביזום

הפסקת הניסוי. הדיווח יועבר על פי המפורט ב**פרק ח' - ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" – "המשך מעקב" הוועדה אחר שינויים ודיווחים שונים בעת אישור ובמהלך במהלך הניסוי הרפואי, הגשת בקשה להארכה ו/או הודעות על סיום / הפסקת הניסוי, סעיף 15.2.5 סעיף משנה טו'**

א. הפסקת המחקר ע"י יזם המחקר - על **יזם** הניסוי ו/או החוקר הראשי (במקרה של מחקר יזם-חוקר) במקרה של הפסקת מחקר **"שאינו מיוחד"** להודיע למחלקה לניסויים קליניים באגף הרוקחות ליחידה הרולוונטית (תכשיר / אמ"ר ותרפיות מתקדמות).

ב. הפסקת מחקר ע"י ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" - כל הודעה על הפסקת מחקר כאמור תועבר למשרד הבריאות תוך 7 ימים מהחלטת יו"ר / דיון בוועדה.

ג. הפסקת מחקר ע"י משרד הבריאות - בכל הודעה על הפסקת מחקר כאמור תכלול שרשרת הדיווח בכתב אודות הפסקת הניסוי את הגורמים המפורטים בטבלה מטה.

יזם הדיווח	שרשרת הדיווח (הודעה ל- >>>)		
משרד הבריאות	מנהל המוסד הרפואי במ.ר. "רבין" יו"ר ועדת הלסינקי במ.ר. "רבין" יזם הניסוי חוקר ראשי >>>>>>>>>>	בית מרקחת מוסדי במ.ר. "רבין" *	

* במקרים בהם הוא מעורב בהכנת מוצר המחקר, ניפוקו ו/או נחתם חוזה איכות מולו

27.8 טיפול משרד הבריאות בבקשות לניסוי רפואי המתבצע ע"י משרד הבריאות

(**ראה נוהל מב"ר ו-SOP שב"כ גרסה 009 מ-15.5.22 סעיף 27.8**).

27.8.27.9 דוחות פעילות תקופתיים שידווחו למחלקה לניסויים קליניים במשרד הבריאות:

27.9.1. **דו"ח פעילות שנתי - ועדת הלסינקי מוסדית** במ.ר. ר"בין" תקיים שיגרת דיווח קבועה ותעביר למשרד הבריאות אגף הרוקחות המחלקה לניסויים קליניים אחת לשנה, דיווח שנתי אודות המחקרים הקליניים שאישרו מנהלי המוסדות הרפואיים במ.ר. "רבין" ("בילינסון" ו/או "השרון") בשנה הקלנדרית האחרונה.

הדיווח יועבר עד חודש לאחר סיום השנה הקלנדרית (עד ה- 31 לינואר) על גבי **טופס 15** [דיווח שנתי על ניסויים רפואיים חדשים שאישר מנהל המוסד הרפואי] בפורמט אקסל פתוח ללא פקודות מקרו לכתובת המייל:

Protocols.clinicaltr@MOH.GOV.IL

יש לציין בנושא ההודעה במייל **"דווח שנתי"**

27.9.2. **סיכום בקרות שנתי - ועדת הלסינקי מוסדית** במ.ר. "רבין" תקיים שיגרת דיווח קבועה ותעביר למשרד הבריאות אגף הרוקחות המחלקה לניסויים קליניים אחת לשנה, דיווח שנתי אודות המימצאים הקריטיים והמהותיים שעלו בבקרות שבוצעו במחקרים הקליניים שאושרו ע"י וועדת הלסינקי המוסדית במ.ר. "רבין" בשנה הקלנדרית האחרונה.

דו"ח סיכום הבקרות השנתי מועבר ללא זיהוי המחקר בו בוצעה הבקרה, ישלח תחילה ליחידה לבקרת מחקרים בהנהלת שירותי בריאות כללית ולאחר אישורה ישלח כאמור למשרד הבריאות.

27.10 הפניית שאלות למחלקה לניסויים קליניים:

27.10.1. שאלות בנושא אופן ההגשה, מועדי ישיבות, השלמות חומר וסטאטוס טיפול בבקשה בנושא **תכשירים** יש להפנות לתיבת המייל:

Clinicaltrials.pharm@moh.health.gov.il

27.10.2. שאלות בנושא אופן ההגשה, מועדי ישיבות, השלמות חומר וסטאטוס טיפול בבקשה בנושא **אמ"ר וניסויים בתרפיות מתקדמות** יש להפנות לתיבת המייל:

Clinicaltrials.devices@moh.health.gov.il

27.10.3. שאלות בנושא אופן ההגשה, מועדי ישיבות, השלמות חומר וסטאטוס טיפול בבקשה **לוועדה הארצית לניסויים קליניים רב מרכזיים** יש להפנות לתיבת המייל:

Central.clinicaltrials@moh.health.gov.il

27.10.4. שאלות בנושא **ניסויים גנטיים**, **פטור מהסכמה** במצבים שלא פורטו בנוהל, **מאגרי דגימות ונתונים**, **נושאים אתיים**, סטאטוס טיפול בבקשה יש להפנות ללמנהלת מדור הוועדה העליונה בלשיכת המדען הראשי עו"ד אפרת נאות תיבת המייל:

Efart.naot@moh.gov.il

27.10.5. הפניית שאלות כלליות והבהרות ביחס לנוהל משרד הבריאות לניסויים רפואיים בבני אדם יש להפנות לתיבת המייל:

ClinicaltrialsQ&A@moh.health.gov.il

פרק טו':

ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" – סידרי תיעוד, תיוק, ניהול מסמכי המחקר במערכת מקוונת, ארכיב וגניזה

28. מטרה:

מטרת הנוהל בפרק זה לקבוע כללים ומיתווה עבודה לתיעוד ושמירת החומר הקשור בביצוע המחקר הן באתר הניסוי, והן לגבי פעילות **ועדת הלסינקי המוסדית במ. ר. "רבין"** לכל אורך שלבי אישור המחקר והטיפול בדיווחים המתקבלים ממנו על מנת לאפשר את אישור המחקר ואת קיום חובותיה של הוועדה ל"המשך מעקב" אחר ניסויים שאושרו על ידה. התיעוד הינו חלק מתמיכה במינהל התקין ונועד לאפשר את ביצוע הדרישה לפיקוח ובקרה אחר המחקרים שאושרו ע"י הוועדה ומתבצעים בביה"ח, ע"י הגוף המבקר המוסדי של מ.ר. "רבין" ו/או השירות המרכזי לבקרת ניסויים קליניים בהנהלת שירותי בריאות כללית. כמו כן, יעסוק פרק זה בנוהל בהעברת החומר לארכיון לגניזה, לשמירה לתקופה המוגדרת בנוהל משרד הבריאות להסדרת מערכת רישום נאותה לשם איתור החומר בעת הצורך לאחר העברתו לגניזה בארכיב.

ביצוע דרישות התיעוד המפורטות בנוהל זה יכול שיתבצעו במסמכי נייר ו/או באופן אלקטרוני במדיה דיגיטאלית.

29. שיטה:

29.1 תיעוד הניסוי הקליני המחוייב ברמת החוקר והיזם – המבצעים את המחקר:

29.1.1. פרק עקרונות היסוד שבנוהל הבינלאומי ההרמוני להליכים קליניים נאותים – **(ICH E6 GCP(R2) Guidelines)** קובע כי כל המידע והנתונים מהניסוי יתועדו, יטופלו ויאורכבו באופן המאפשר דיווח, עיבוד ואימות מדויק של המידע שנאסף. המידע יכול להישמר כעותק במסמך נייר או באופן אלקטרוני העומד בדרישות האיכות והחקיקה המקומית.

29.1.2. **על החוקר הראשי והיזם** חלה חובה לתעד, להקים ולתחזק לאורך תקופת המחקר את תיק החוקר (Invesigator study file - ISF) כפי שנידרש בפרק 8 – מסמכים חיוניים בנוהל הבינלאומי ההרמוני להליכים קליניים נאותים – **(ICH E6 GCP(R2) Guidelines).**

29.1.3. החוקר הראשי והיזם נידרשים לנהל רישום של מיקום/ים המסמכים החיוניים שלהם, לרבות מסמכי מקור. מערכת התיעוד המשמשת במהלך הניסוי לאחסון המידע ולאחריו בארכיון (ללא קשר לסוג המדיה שבה נעשה שימוש) צריכה לספק זיהוי מסמכים, כולל היסטוריית גרסאות, ולאפשר חיפוש, ושליפת המסמך.

29.1.4. תיק החוקר (ISF) יהיה פתוח ונגיש בפני המנטר, המבקר, או הרשות הרגולטורית, ויאפשר בדיקה של כל החומר והתיעוד הקשור לניסוי.

<u>אצל החוקרים במ.ר. "רבין"</u>

במ.ר. "רבין", חוקר ראשי ישמור את כל המסמכים שנאספו במהלך הניסוי לפי המועד המאוחר מבין 2 המועדים הרשומים להלן:

לפחות 15 שנים מתום הניסוי או לפי הכתוב בסעיף **4.9.5** ובפרק 8,

ל-**ICH E6 GCP(R2) Guidelines**.

יזם חוקר/חוקר ראשי של **מחקר בנתונים ושאלונים**, ישמור את כל חומר המחקר **לפחות 7 שנים** מתום הניסוי.

[ההחלטה על קביעת משך הזמן (15/7 שנים), מבוססת על הכתוב **בנוהל משרד הבריאות לניסויים רפואיים בבני אדם התשע"ו –2016,** סעיף 20.1 שכותרתו: **"שמירת מסמכים"].**

אם מחקר לא קיבל אישור ועדה (**טופס 6**) ו/או אין אישור מנהל (**טופס 7**) הרי שלא מתקיים מחקר ואז אין צורך לשמור מסמכים (גם לא לשנה).

<u>שמירת מסמכי מחקר במחקר קטינים</u>

1.מסמכי המחקר אשר שמירתם נדרשת על פי **נוהל לניסויים רפואיים בבני אדם התש"ף - 2020** <u>אינם מהווים חלק מהרשומה הרפואית</u> (במיוחד כאשר ברוב המקרים מסמכי המחקר למעשה אינם כוללים נתוני זיהוי של המשתתפים) לכן יש להתייחס אליהם על פי התקופה הנקובה **בנוהל 2016** שהיא **15 שנה** (דין זהה לדין שמירת מסמכים למחקר בבגירים).

2. חומר מתוך המחקר אשר <u>נכלל ברשומה הרפואית</u> – חובת שמירת החומר היא לפי תקופת השמירה המתחייבת בדין לגבי קטינים, בהתאם ל **בתקנות בריאות העם (שמירת רשומות) התשל"ז – 1976** הואיל ועל פי חוק ההתיישנות, לקטין עומדת זכות תביעה עד תום 7 שנים מהגיעו לגיל 18, נקבע בהתבסס על היבט של ניהול סיכונים, כי יש לשמור את הרשומה הרפואית לתקופה של **25 שנה** (מקסימום, תלוי באיזה גיל היה הקטין בקרות האירוע)

3.משתתף קטין - יש לשמור המסמכים לתקופה המתחייבת כאילו היתה רשומה רפואית (**25 שנה**).

29.2 ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" – תיק יסוד:

29.2.1. ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" תנהל – **תיק יסוד** ובו ישמר המידע אודות חברי הוועדה ואישורי משרד הבריאות להרכב הוועדה (ראה **פרק ה' – ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין": מינוי, מבנה וסדרי עבודת הוועדה, סעיפים 9.1-9.3**).

29.2.2. תיק היסוד יכיל את החוצצים (סיפריות במחשב) בנושאים הבאים:

א. חברי וועדת הלסינקי מוסדית של מ.ר. "רבין" לשנת _____

ב. אישורי משרד הבריאות

ג. הודעות על שינויים בהרכב וועדה

29.2.3. אופן הניהול של **תיק היסוד** יהיה כדלהלן:

א. **חברי וועדת הלסינקי מוסדית של מ.ר. "רבין" לשנת עבודה _____ –** עבור כל חבר וועדה ישמרו בתיק: קורות חיים מעודכנים, העתק כתב המינוי לחבר ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין", העתק הסכמי הסודיות והעדר ניגוד עניינים החתומים ע"י חבר הוועדה

ב. **אישורי משרד הבריאות –** אישור מנכ"ל משרד הבריאות להרכב הוועדה

ג. **הודעות על שינויים בהרכב וועדה –** התכתבות מול משרד הבריאות והודעות על שינויים בהרכב הוועדה (ראה **פרק ה' – ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין": מינוי, מבנה וסדרי עבודת הוועדה, סעיף 9.3**)

29.3 תיעוד הניסוי הקליני בוועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין":

29.3.1. השאיפה היא לסרוק את כלל החומר הקשור בעבודת הוועדה ובעיקר את האישורים המופקים באמצעות תוכנת "מטרות". מתוך מטרה לעבור לשיטת עבודה של Paperless office

29.3.2. לכל בקשה למחקר חדש שהוגשה לוועדה המוסדית יפתח **תיק מחקר**. תיק המחקר יכול להיות קלסר פיסי לתיוק ו/או פתיחת תיקייה במערכת הממוחשבת לשמירת המידע הקשור במחקר. תיק המחקר יסומן בקוד המחקר.

29.3.3. תיק המחקר יכיל את החוצצים (או במערכת ממוחשבת סיפריות נושאיות 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 (אודיט) / ביקורת

29.3.4. אין מניעה לנהל את מרכיבי תיק המחקר במערכת הממוחשבת באמצעות העלאת מסמכי המחקר לתוכנת "מטרות". אולם, יש לוודא שכל הדיווחים שאינם נוצרים במערכת "מטרות" ושייכים למחקר יסרקו ויעלו לסיפריית קבצי המחקר ב"מטרות".

29.3.5. 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 חבילת ההגשה המקורי ישאר בידי הוועדה המוסדית במ.ר. "רבין" ולא ישמש להעברה למשרד הבריאות במקרים בהם הבקשה נדרשת גם לאישורם.

ב. דיון הוועדה / החלטות וועדה – החלטת רכז הוועדה/ הוועדה לגבי החומר שהוגש, רשימת חברי הוועדה שנכחו בדיון, החלטת הוועדה לאחר הדיון בבקשה בוועדה

ג. אישורים למחקר – כל האישורים שניתנו בפועל כאישור למחקר ע"י ועדות הלסינקי השונות (מוסדית במ.ר. "רבין", מרכזית / עליונה / רב מרכזית) ואישור המנהל בסדר כרונולוגי (כולל האישורים שניתנים להארכת המחקר מידי שנה).

ד. מסמכי התקשרות – הנידרשים כחלק מהמסמכים המוגשים לוועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" כגון **טופס 4** [התחייבות יזם המחקר] החתום ע"י כל הגורמים הנידרשים, פוליסת הביטוח למחקר (כולל הארכות חידושי הפוליסה לאורך תקופת המחקר).

ה. דיווחים שונים מהמחקר – כל הדיווחים והבקשות לשינויים שהועברו מהמחקר (**טופס 12**) למעט דיווחי הבטיחות.

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

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 (אודיט) / ביקורת –** דוחות מסכמים של מבדקים בין שבוצעו ע"י המבקר הפנימי למחקרים קליניים של המוסד הרפואי במ.ר. "רבין", 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.

במ.ר. "רבין" השמירה תתבצע ע"י מבקרת המחקרים הקליניים.

29.3.6. בנוסף **לתיק המחקר** תנהל כל וועדה **תיק דיוני וועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין"**. תיק זה יכול להיות קלסר פיסי לתיוק ו/או פתיחת תיקייה במערכת הממוחשבת לשמירת המידע הנידרש למעקב אחר פעילות הוועדה. התיק יסומן כוועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין".

29.3.7. תיק **דיוני וועדת הלסינקי מוסדית** במ.ר. "רבין" יכיל את החוצצים (ספריות במחשב) בנושאים הבאים:

א. ריכוז דיוני וועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין"

ב. סיכום פעילות שנתי

ג. דוחות בקרה

ד. תיק ארכיב

29.3.8. אופן הניהול של תיק **דיוני וועדת הלסינקי מוסדית** במ.ר. "רבין" יהיה כדלהלן:

א. ריכוז דיוני וועדת הלסינקי – כל סיכומי הדיון בישיבות הוועדה לאחר שעודכנו ע"י רכז הוועדה, נבדקו ונחתמו ע"י יו"ר הוועדה.

ב. סיכום פעילות שנתי – העתקי דוחות פעילות שנתית (**טופס 15**) – ריכוז הדו"ח השנתי לשנת העבודה (לפחות עבור 7 שנים אחורה משנת העבודה הפעילה).

ג. דוחות בקרה – העתקי כל דוחות הבקרה והתיחסויות הגורמים השונים שנתבקשו להגיב על הדו"ח (החלטות וועדת הלסינקי, התיחסות היזם וכו') עבור בקרות שבוצעו במחקרים קליניים במ.ר. "רבין". בין שהבקרה בוצעה ע"י המבקר הפנימי בביה"ח, ע"י גוף הבקרה שבהנהלת הכללית או ע"י מבקר מטעם משרד הבריאות.

ד. תיק ארכיב – מכיל את רשימות כל החומר שהועבר לגניזה בארכיון.

29.4 שמירת מסמכים:

<u>בועדת הלסינקי במ.ר. "רבין"</u>

29.4.1. כל מסמכי המחקר והניירת המצטברת לאורך חיי המחקר בועדת הלסינקי המוסדית במ.ר. "רבין" 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 ממודרת.

29.4.2. כל המסמכים הנוגעים 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.

29.4.3. במחקרים בהם **לא גויסו** משתתפים למחקר, המסמכים ישמרו לתקופה של **שנה** מיום סגירת המחקר בביה"ח (בין אם נשלחו לכאן תכשירי המחקר ובין אם לא).

(שמירת מסמכים ע"י בית מרקחת-ראה פרק י"ט).

29.5 גניזה – העברה לארכיון:

29.5.1. כאשר הניסוי הגיע לסיומו יעבור תיק המחקר ממצב של מחקר פעיל לתיק מחקר שהסתיים שניתן להעבירו לגניזה בחברת הארכיב עימה קשור המוסד הרפואי (למשל ארכיון "תל בר"). במערכת מקוונת יעבור חומר המחקר מסיפריית מחקרים פעילים לסיפריית מחקרים שהסתיימו. העברה לארכיב ממוחשב מחייבת גם שימוש בגיבוי פיסי להתקן אחסון חיצוני או במחשב אחר.

יש לפרט מיקום בדו"ח הסיום.

במקרה שהמקום המצוין בדו"ח הסיום, משתנה, יש ליידע את מזכירות ועדת הלסינקי

על כך.

29.5.2. כל חומר המחקר המצוי בפועל במסמכים קשיחים יועבר לגניזה וייארז בארגזי ארכיון שכל אחד מהם יקבל מספר סידורי וסימון בשם ברור לגבי תכולתו.

29.5.3. 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**.

29.5.4. החומר יועבר לגניזה לחברת הארכיב עימה קשור מ.ר. "רבין". יש לוודא קבלת אישור/תעודת העברת חומר לגניזה מידי החברה לתייק מסמך זה ב**תיק הארכיב**.

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

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

30. מטרה:

מטרת הנוהל בפרק זה לקבוע את דרכי המינוי והרכב 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.

31. שיטה:

31.1 מינוי והרכב הוועדה המרכזית לניסויים רב מרכזיים בשירותי בריאות כללית:

31.1.1. **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 ראה **פרק ה' – ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין": מינוי, מבנה וסדרי עבודה סעיף 9.2.3.**

31.1.2. המינוי לחבר ועדה (ראה דוגמא **בנספח א' לפרק ה' – ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין": מינוי, מבנה וסדרי עבודה**) 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.

31.1.3. משנגמרה תקופת המינוי הראשונה של חבר ועדה היא ניתנת להארכה לתקופות כהונה נוספות ע"י מנהל המוסד הרפואי במ.ר. "רבין".

31.1.4. **סמנכ"ל חטיבת בתי חולים** בהנהלת שירותי בריאות כללית, ימנה את יו"ר הוועדה ומ"מ ליו"ר, מבין חברי הוועדה.

31.1.5. **סמנכ"ל חטיבת בתי חולים** בהנהלת שירותי בריאות כללית, ימנה את נציג ההנהלה החבר בוועדה ואת ממלא מקומו של נציג ההנהלה בוועדה.

31.1.6. כל חבר וועדה יחתום על נוסח **הסכם שמירת סודיות והעדר ניגוד עניינים** (ראה דוגמא ב**נספח ב' לפרק ה' – ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין": מינוי, מבנה וסדרי עבודה**)

31.1.7. העתקי האסמכתאות להכשרתו וניסיונו של חבר הוועדה לניסויים רב מרכזיים בהנהלת שירותי בריאות כללית, כמו גם חתימתו על **הסכם שמירת סודיות והעדר ניגוד עניינים** ישמרו **בתיק יסוד וועדה** כאמור **בפרק טו' – סידרי תיעוד, תיוק, ניהול מסמכי המחקר במערכת מקוונת, ארכיב וגניזה, סעיף 29.2.**

31.1.8. חבר וועדה המבקש להתפטר ממנה יודיע על כך חודש מראש בכתב, **סמנכ"ל חטיבת בתי חולים** בהנהלת שירותי בריאות כללית וליו"ר הוועדה.

31.1.9. לוועדה ימונה רכז וועדה שיפעל על פי הפרוט הקיים ב**פרק ה' – ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין": מינוי, מבנה וסדרי עבודה סעיף 9.4**.

31.2 סדרי עבודת הוועדה לניסויים רב מרכזיים בשירותי בריאות כללית:

31.2.1. 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.

31.2.2. 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.

31.2.3. סדרי עבודת הוועדה המרכזית לניסויים רב מרכזיים בהנהלת שירותי בריאות כללית מתבססים על הנאמר ב**פרק ה' – ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין": מינוי, מבנה וסדרי עבודה סעיפים 9.5-9.6**.

31.2.4. הוועדה המרכזית לניסויים רב מרכזיים בהנהלת שירותי בריאות כללית תפעל בהרכבה המלא גם כ**"תת וועדה"** ותדון במיכלול 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"** ובהתאם למפורט ב**פרק ז' – ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" – סידרי הדיון וההחלטה, סעיף 13.2**.

31.3 הגשת וקליטת בקשה חדשה למחקר רב מרכזי בוועדה לניסויים רב מרכזיים בשירותי בריאות כללית:

31.3.1. הגשת בקשה חדשה לאישור מחקר רב מרכזי בבני אדם בוועדה לניסויים רב מרכזיים בשירותי בריאות כללית תוגש ע"י יזם ה**מחקר 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.

31.3.2. 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, אם 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.

31.3.3. **"המרכז המגיש"** יעביר בדואר אלקטרוני (Central-IRB@clalit.org.il) את קבצי חבילת ההגשה המלאה לרכז הוועדה המרכזית לניסויים רב מרכזיים בהנהלת שירותי בריאות כללית.

31.3.4. אם קבלת החומר, יבדוק רכז הוועדה על פי הנדרש בתקנות ו**בנוהל משרד הבריאות לניסויים רפואיים בבני אדם מאי 2020** את תכולת ושלמות חבילת ההגשה ושהיא תואמת את דרישות ההגשה למחקר מסוגו כמפורט ב**פרק ו' – ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" – סמכויות הוועדה, הליכי הגשת בקשה חדשה וקליטת הבקשה לדיון, סעיף 11.3.8** ובדרישות ב**פרק י' – הגשת בקשה חדשה לניסוי רפואי**.

31.3.5. מצא רכז הוועדה כי חבילת ההגשה תקינה ומלאה, ישבץ את הבקשה למחקר הרב מרכזי לדיון בתוך 3 שבועות (21 יום) מקבלת חבילת המסמכים המלאה.

31.3.6. 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 הועדות המוסדיות.

31.3.7. לדיון הוועדה המרכזית לניסויים רב מרכזיים בהנהלת שירותי בריאות כללית יזמן רכז הוועדה גם היזם / או נציגו, מה שמאפשר מתן תשובות מקצועיות כבר במהלך הדיון.

31.3.8. המועד האחרון להגשת בקשות לאישור הוועדה הינו עד שבועיים (14 יום) לפני מועד ההתכנסות המתוכנן של הוועדה.

31.3.9. על אף האמור **בסעיף 31.3.8** רשאי יו"ר הוועדה לאשר באופן חריג שיבוץ לדיון בוועדה של בקשה למחקר חדש שהוגשה בזמן הקצר מהתקופה הנידרשת.

31.4 הדיון בוועדה וקבלת החלטה:

31.4.1. הדיון בוועדה וקבלת ההחלטה יתנהל בכפוף לנאמר ב**פרק ז' – ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" – סידרי הדיון וההחלטה סעיפים 13.1-13.3**.

31.4.2. 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 (**"מטרות" - מצע לדיון**) וינהל לאורך

הדיון ולאחריו את מסמך פרוטוקול הדיון בהתאם לנאמר ב**פרק ז' – ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" – סידרי הדיון וההחלטה סעיף 13.4**.

31.4.3. בתום הדיון, יפיץ רכז הוועדה המרכזית לניסויים רב מרכזיים בהנהלת שירותי בריאות כללית את החלטת הוועדה ומסקנותיה לכלל משתתפי הדיון. כמו כן אחראי רכז הוועדה לכך שהחלטות הוועדה לאחר הדיון בוועדה יופצו לחוקר הראשי וליזם בכתב תוך 7 ימי עבודה ממועד ישיבת הוועדה.

31.5 הטיפול בהחלטת הוועדה ואישורים למחקר:

31.5.1. 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.

31.5.2. כמו כן, יעביר רכז הוועדה הודעה ל**יזם** 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 לפרטי 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.

31.5.3. במקביל, להחלטה החיובית של הוועדה, יפיק רכז הוועדה המרכזית של שב"כ את **טופס 6** [אישור ועדת הלסינקי ה**מרכזית** לביצוע הניסוי] שיציין במפורש את היות הניסוי **"מחקר שאינו מיוחד"** שבסמכות מנהל המוסד הרפואי של מ.ר. "רבין" לאשרו <u>על בסיס אישור הוועדה המרכזית לניסויים רב מרכזיים בהנהלת שירותי בריאות כללית</u>. 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.

31.5.4. בנוסף לפרטים שצויינו ב**סעיף 31.5.3** יפורטו ב**טופס 6** [אישור ועדת הלסינקי המוסדית לביצוע הניסוי] החלטת הוועדה לאשר או לדחות כל אחד מהשינויים והחריגים לנוהל משרד הבריאות שצויינו ע"י מגיש הבקשה ב**טופס 1** [טופס בקשה לאישור ניסוי רפואי בבן אדם] (לסוגיו על פי אופי המוצר), בהתאמה לנאמר ב**פרק ז' – ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" – סידרי הדיון וההחלטה סעיף 13.1.13**.

31.5.5. **טופס 6** [אישור ועדת הלסינקי המוסדית לביצוע הניסוי] 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 והחתומה (**סעיף 31.5.2**) למזכירות הוועדה המרכזית לניסויים רב מרכזיים בהנהלת שירותי בריאות כללית.

31.5.6. 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 (כולל במ.ר. "רבין"). לצורך כך ינהל רכז הוועדה מעקב למול רכזת **וועדת הלסינקי המוסדית** במוסדות הרפואיים המשתתפים במחקר אודות השלמת הדרישות להתקשרות במחקר (חוזה מחקר, תקציב מחקר, ביטוח וכו') בהתאמה לדרישות ב**פרק יג' – ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" – יחסי הגומלין למול הנהלת בית החולים, סעיף 25.3**.

31.5.7. 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 (כולל ל"מנהל" במ.ר. "רבין").

31.6 טיפול בשינויים ודיווחים שוטפים לאורך חיי המחקר הרב מרכזי:

31.6.1. ככלל, כל השינויים במחקר, הדיווחים השוטפים, ובקשות להארכת המחקר יוגשו על פי ההנחיות המפורטות על פי אופי האירוע המדווח ב**פרק ח' - ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" – "המשך מעקב" הוועדה אחר שינויים ודיווחים שונים בעת אישור ובמהלך במהלך הניסוי הרפואי, הגשת בקשה להארכה ו/או הודעות על סיום / הפסקת הניסוי**. כל הדיווחים הנ"ל מועברים לוועדה המרכזית לניסויים רב מרכזיים בהנהלת שירותי בריאות כללית לאורך כל חיי המחקר. אולם, 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').

31.6.2. **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 בשלמותן במרוכז ואשר קיבלו את אישור יו"ר הוועדה ישלחו לניצ היזם/מתאם המחקר תוך ארבעה ימי עבודה מהגשתם לוועדה.

31.6.3. **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 החוקר/מתאמת 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.

31.6.4. **דיווחי בטיחות** יוגשו על פי ההנחיות המפורטות על פי אופי האירוע המדווח כפי שמפורט ב**פרק ט' - ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" – "המשך המעקב" של הוועדה, אחר דיווחי בטיחות** בבכל אחד מהמרכזים הרפואיים המשתתפים במחקר ויוזנו לתוכנת "מטרות" (**טופס 12** עליו חותם החוקר הראשי בלבד) ויועברו ע"י החוקר/מתאמת 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 מיידית להתייחסות יו"ר הוועדה ותשובתו תינתן בתוך 48 שעות מקבלת הדיווח. כמו כן יובא האירוע לידיעת הגורמים במ.ר. "רבין" (מנהל בית החולים, יו"ר הוועדה המוסדית ורכז הוועדה המוסדית במ.ר. "רבין") ביום קבלת הדיווח.

31.7 טיפול במחקר רב מרכזי ש"אינו מיוחד" העולה לדיון בוועדה לאישור מחקרים רב מרכזיים במשרד הבריאות:

31.7.1. 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 (ראה **פרק יד' – ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין": יחסי הגומלין למול משרד הבריאות, סעיף 27.7**), 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.

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

31.8 גביית תשלום דמי שירות בגין הטיפול בקשה המוגשת לוועדה לניסויים רב מרכזיים בשירותי בריאות כללית

31.8.1. 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).

31.8.2. לתשומת לבכם, באם מסיבה כלשהיא, 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.

31.8.3. עבור שינויים משמעותיים במסמכי המחקר / מוצר המחקר הנדרשים לאישור (כגון שינויים לפרוטוקול המחקר, לכתב ההסכמה, חוברת לחוקר, שאלונים למשתתפי המחקר וכו'). בעת הגשת בקשות להארכת המחקר ישולם בנוסף לסכום הטיפול בהגשת בקשה להארכת תוקף המחקר המשולם בכל מרכז רפואי על סך 1,000 ₪ ישולם סכום נוסף של 1,000 ₪ לבקשת הארכת המחקר בוועדה המרכזית.

31.8.4. התשלומים הנידרשים לוועדה המרכזית לניסויים רב מרכזיים בהנהלת שירותי בריאות כללית יועברו באמצעות חברת מור ישום מחקר.

31.9 יצירת קשר:

במייל: Central-IRB@clalit.org.il

בטלפון: 09-7709772 מענה טלפוני בכל ימות השבוע
בין השעות 11:00-15:00

פרק יז':
הבקרה והפיקוח על הניסויים הרפואיים בשירותי בריאות כללית ובמ.ר. "רבין"

32. מטרה:

מטרת הנוהל בפרק זה להגדיר את המבנה, האחריות, הסמכות ושיטת העבודה שלגוף הביקורת המבקר את הניסויים הקליניים במ. ר. "רבין". כמו כן להגדיר את יחסי הגומלין בין **הגוף המבקר המוסדי** במ. ר."רבין ל**וועדת הלסינקי המוסדית** במ.ר. "רבין" ובין הגוף המבקר המוסדי במ. ר. "רבין" לשירות המרכזי לבקרת ניסויים קליניים בהנהלת שירותי בריאות כללית.
(יובהר כי פרק זה עניינו בקרה שאינה בקרה בתחום הכספי-כלכלי).

33. שיטה:

33.1 פקוח ובקרה ע"י וועדת הלסינקי המוסדית במ.ר."רבין":

33.1.1. על **ועדת הלסינקי** של בית החולים במ. ר. "רבין" חלה החובה לפקח על הניסויים הרפואיים שאושרו על ידה ועל ידי מנהל בית החולים על פי הנחיות **נוהל 144/01 נוהל פיקוח ובקרה על ניסויים רפואיים בבני אדם 2017**. הוועדה תקבל מהחוקרים האחראיים לניסוי דיווחים תקופתיים כנדרש ב**נוהל משרד הבריאות לניסויים רפואיים בבני אדם מאי 2020** בתדירות של לפחות אחת לשנה.

33.1.2. בניסויים בהם, להערכת הוועדה, דרגת הסיכון למשתתפים גבוהה, רשאית הוועדה לדרוש דיווחים תכופים יותר ,לפי העניין או להגביל את האישור הניתן לניסוי לתקופה הקצרה משנה או להגביל את מספר המשתתפים לניסוי ולהתנות את הארכת תוקף האישור למחקר בקבלת דו"ח בטיחות לאחר תום התקופה או מס' המשתתפים שאושר.

33.1.3. בנוסף, הוועדה תקבל דיווחי בטיחות שוטפים על **אירועים חריגים** שאירעו במהלך הניסוי ותדון בהם (בהתאמה לדרישות המפורטות ב**נוהל 164** ו**בפרק ט' – ועדת הלסינקי מוסדית – "המשך מעקב" אחר דיווחי בטיחות**.

33.1.4. הוועדה תעקוב אחר דיווחי החוקרים, תפנה אל החוקר כשלושה חודשים לפני תום הניסוי ותזכיר לו כי עליו להגיש לוועדה דו"ח על התקדמות הניסוי, או הודעה על סיום של הניסוי, לפי העניין.

33.1.5. **ועדת הלסינקי המוסדית** במ.ר. "רבין" שהובא לידיעתה (ע"י רכז הוועדה, יו"ר גוף הבקרה במ.ר. "רבין" או גורם מטעמו של היזם) כי החוקר לא הגיש את הדיווחים ו/או המסמכים הנידרשים ע"י הוועדה בפרק הזמן המחוייב, תידרוש מהחוקר הסבר ותבצע בירור או שימוע, ותוודא כי הוכנה ויושמה **פעולת תיקון ומניעה** (CAPA).

33.1.6. **ועדת הלסינקי המוסדית** במ.ר. "רבין"תדון בממצאי הבקרות השוטפות של הגוף המבקר במ.ר. "רבין" המוזכר להלן, ותדווח עליהם למשרד הבריאות, אחת לשנה (ראה **סעיף 33.2.12**).

31.2 פקוח ובקרה של המוסד הרפואי במ.ר."רבין":

33.2.1. על הנהלת המוסד הרפואי במ.ר. "רבין , או מי מטעמה, למנות גוף מבקר (להלן: **גוף מבקר מוסדי**) לבדיקה ו**ניטור** הניסויים הרפואיים שאושרו במוסד הרפואי. הגוף המבקר המוסדי יורכב בהתאם להתאמות הנובעות מהמבנה הייחודי שאושר בשירותי בריאות כללית והוכר ע"י משרד הבריאות ויכלול את יו"ר הגוף המבקר המקומי במ.ר. "רבין" ו- 2 חברים נוספים שימונו מטעם מנהל בית החולים. 2 חברים נוספים הינם יו"ר הגוף המבקר המוסדי בבתי החולים "שניידר" ו"בית רבקה" שימונו מטעם מנהל מ.ר. "רבין" גוף זה יהיה אחראי על הבקרות השוטפות בבית החולים. יו"ר הגוף המבקר המוסדי יפעל על פי הנחיות **נוהל 144/01 נוהל פיקוח ובקרה על ניסויים רפואיים בבני אדם 2017** והנחיות השירות המרכזי לבקרת ניסויים קליניים של ההנהלה הראשית בשירותי בריאות כללית המפורטים בנוהל זה.

33.2.2. מינוי הגוף המבקר המוסדי במ.ר. "רבין" הוא ל-3 שנים לפחות ויש להודיע על הרכבו למשרד הבריאות.

33.2.3. במקרים בהם לחבר בגוף הבקרה המוסדי במ.ר. "רבין" יש **זיקה*** או ניגוד עניינים במחקר כלשהו העומד להיות מבוקר, הוא לא יוכל לבצע בקרה על מחקר שכזה. במקרה שכזה תתבצע הבקרה על ידי השרות המרכזי לבקרת ניסויים קליניים בשירותי בריאות כללית.

* **<u>דוגמה לזיקה / ניגוד עניינים</u>**: חבר גוף הבקרה הוא חוקר במחקר / מתאם במחקר / יועץ בשכר לגורמים במחקר / כפוף ליזם המחקר.

33.2.4. הנהלת המוסד הרפואי בתיאום עם **ועדת הלסינקי** המוסדית במ.ר. "רבין" תקבע את מתכונת הבדיקות ותדירותן בהתייחס לאופי ומספר הניסויים המבוצעים במוסד הרפואי והיא תבדוק סדר גודל של 5-10% מהמחקרים הפעילים במוסד הרפואי.

33.2.5. תפקיד הגוף המבקר המוסדי במ.ר."רבין" הוא לבדוק את התאמת הביצוע של הניסוי בפועל לניסוי המתוכנן שאושר ולעמידתו בדרישות הנוהל הבינלאומי ההרמוני להליכים קליניים נאותים - **ICH E6 GCP(R2) Guidelines** ונוהל משרד הבריאות העדכני.

33.2.6. על יו"ר הגוף המבקר המוסדי במ.ר. "רבין" להודיע בכתב במכתב תיאום שישלח לחוקר הראשי על כוונתו לבצע בקרה במחקר (למעט אם מדובר בבקרת פתע).

33.2.7. ממצאי הבקרה המוסדית (**להלן "רשימת הממצאים"**) במחקרים שבוקרו, שסווגו כ**ממצא קריטי** ו/או **ממצא מהותי** ידווחו באופן שוטף ל**ועדת הלסינקי** ולהנהלת המוסד הרפואי.הדו"ח יישלח **לחוקר הראשי** ולמנהל מחלקתו בליווי מכתב נלווה מה"מנהל".

מצא יו"ר הגוף המבקר המוסדי במ.ר. "רבין" מימצאים המסווגים כ**ממצא קריטי** ידווח יו"ר הגוף המבקר **בהקדם** על המימצאים הנ"ל ליו"ר ועדת הלסינקי בבית החולים, ולהנהלת המוסד הרפואי וליועץ המשפטי של שירותי בריאות כללית. כמו כן יועבר גם דיווח אודות מימצאים אלו, לשירות המרכזי לבקרת ניסויים קליניים שבהנהלת שירותי בריאות כללית. במידה ונתגלו **ממצאים קריטים** מהם נשקפת **סכנה מיידית לבריאות הציבור**, ימסור יו"ר גוף הבקרה למנויים מעלה את הדיווח בתוך 24 שעות. סיכום **ממצאים קריטיים** שנמצאו בבקרות המחקרים הנוגעים לבטיחות המטופל, יועברו ליחידה **לניהול סיכונים.**

33.2.8. יו"ר הוועדה ו/או הוועדה כולה ידונו בכל ממצאי **הבקרות** (מבדקים) המבוצעים במ.ר. "רבין" ובכל מקרה לגופו, ישקלו את הצורך בנקיטת אמצעים מתאימים למניעת הישנות מקרים דומים, נקיטת **פעולת תיקון ומניעה** (CAPA) לרבות החלטה על הפסקת הניסוי בעקבות **ממצאי הבקרה**.

33.2.9. במקרה של החלטה להפסיק את הניסוי, ידווח יו"ר **ועדת הלסינקי המוסדית** במ.ר. "רבין" על ההחלטה למנהל/יביה"ח ולמשרד הבריאות עם העתקים ליו"ר הגוף המבקר המוסדי, במ.ר. "רבין" לסמנכ"ל חטיבת בתי החולים, והשרות המרכזי לבקרת ניסויים קליניים בהנהלת שירותי בריאות כללית.

33.2.10. מחקרים **שבבקרה** בהם נימצאו ליקויים חמורים יעברו במידת הצורך **בקרה** חוזרת, בכפוף להחלטת יו"ר הגוף המבקר המוסדי במ.ר. "רבין" ו/או יו"ר **ועדת הלסינקי**.

אחת לשנה יעביר יו"ר הגוף המבקר המוסדי במ.ר. "רבין" דו"ח תקופתי מסכם (**להלן "הדו"ח השנתי"**) המכיל רק את עיקרי הממצאים שהתגלו בבקרות שבוצעו בבית החולים במהלך שנת העבודה. הדו"ח יכיל את מספר הניסויים שנבדקו, נושאי הבדיקה ותוצאותיה וכן את המסקנות

וההחלטות של הוועדה שדנה בממצאי הבקרה. הדו"ח יוגש ליו"ר הוועדה ולהנהלת ביה"ח עם העתק לשרות המרכזי לבקרת ניסויים קליניים (ראה סעיף 12.3)
ולנציג ההנהלה האחראי על תחום האיכות בביה"ח.

.33.2.11

הדו"ח במלואו יוגש בתחילה כטיוטא לשרות המרכזי לבקרת ניסויים קליניים בהנהלת שירותי בריאות כללית. לאחר אישור הדו"ח ישלח ליו"ר **ועדת הלסינקי המוסדית במ.ר. "רבין"**, ולהנהלת ביה"ח. לאחר אישורם יוסרו ממנו הפרטים המזהים של שמות החוקרים והמחקרים, והוא ישלח לאגף הרוקחות המחלקה לניסויים קליניים במשרד הבריאות.

יחידות הבקרה במ.ר. "רבין" תכין **תכנית עבודה** שנתית שתאושר על ידי הנהלת בית החולים ויו"ר הועדה.
יושם דגש על בקרה של מחקרים באוכלוסיות חסרות ישע (ילדים, קשישים, נשים הרות וכן בקרה של מחקרים עם רמת סיכון גבוהה.

היקף הבקרות בבתי החולים "בילינסון" והשרון" יתבצע בהתאם **לנוהל משרד הבריאות "פיקוח ובקרה על ניסויים רפואיים בני אדם, מס' 144/01 1/2/17 ובהתאם ל-SOP של שירותי בריאות כללית מ-2022.**
עומק הבקרות ישתנה בהתאם לסוגי המחקרים ומטרת הבקרה.

<u>בקרת עומק</u>

המטרה: לבדוק את איכות ביצוע המחקר ע"י **<u>החוקר הספציפי</u>** ואם יש צורך להתערב בתהליך שיפור אצלו.

השיקולים לבחירת מחקרים בבקרת עומק:

המטרה: להגיע לבקרה מצטברת על כל המחלקות.
1. מחקרים ביוזמת חברה/מחקרים ביוזמת חוקר.
2. חבילות ההגשה (כל מחצית, דגש על חבילה אחרת).
3. לפחות מחקר אחד על "אוכלוסייה מיוחדת".
4. בקרות חוזרות אצל חוקרים שהתגלו במחקריהם בעיות מהותיות בעבר.

בקרה זו נעשית בעזרת שאלון מובנה {ראה נספח **טופס בקרת עומק** בסוף פרק י"ז }.

הטופס שעל פיו תבוצע הבקרה נמצא **באתר רשות המחקר.**

<u>בקרת רוחב</u>

המטרה: להעריך את **<u>מצב המחקר במוסד כולו</u>.**

נבדק נושא אחד (למשל: טופסי ההסכמה החתומים).

הבקרה נעשית תמיד מול ה-PI ("מעורבות חוקר ראשי").
החוקר יכין לקראת הבקרה את כל המסמכים שיידרשו ע"י הגוף המבקר המקומי.
במקרה של מחקר ב**תכשיר**, יש לפי הצורך ליידע את בית המרקחת שהבקר רשאי לבצע הבקרה גם בבית המרקחת זאת לשם בדיקת תנאי האחסון, הפרוצדורות והרישומים המתייחסים לתרופת המחקר.
החוקר הראשי רשאי להודיע ליזם על קיום הבקרה.

תיקון הממצאים

במידה ונמצאו בבקרה ממצאים, על החוקר להגיב תוך 30 יום לדו"ח הבקרה. בהתייחסותו עליו לציין מה התיקונים שנעשו.
במידה והחוקר לא יגיב תוך המועד הנ"ל, תישלח ע"י הבקרה תזכורת.
במידה והחוקר לא יגיב תוך שבועיים לתזכורת, מנהל ביה"ח יורה על סגירת המחקר והועדה לא במחקרים חדשים של אותו חוקר עד ביצוע התיקונים לדו"ח הבקרה.

33.3 פיקוח ובקרה מרכזית - השירות המרכזי לבקרת ניסויים קליניים של ההנהלה הראשית - מבנה והגדרת תחומי אחריות

33.3.1. על פי החלטת הנהלת "שירותי בריאות כללית" והנהלת חטיבת בתי החולים ובתיאום עם משרד הבריאות, הוקם בהנהלה הראשית **השירות המרכזי לבקרת ניסויים קליניים** המקיים בקרה מדגמית ופיקוח על הניסויים הקליניים בכל בתי החולים של "שירותי בריאות כללית" ותומך בגופי הבקרה המוסדיים.

33.3.2. **השירות המרכזי לבקרת ניסויים קליניים** יכלול על פי הנחיות **נוהל 144/01 נוהל פיקוח ובקרה על ניסויים רפואיים בבני אדם 2017** ובהתאם להתאמות הנובעות מהמבנה הייחודי שאושר בשירותי בריאות כללית והוכר ע"י משרד הבריאות את:

א. יו"ר השרות המרכזי לבקרת ניסויים קליניים - רופא/ה מומחה בעל ניסיון ניהולי בבקרת איכות המכיר והינו בעל ניסיון בתחום הניסויים הקליניים ועל מנת להדגיש את חשיבות הבקרה ולאפשר ביקורת עצמאית ובלתי תלויה כנדרש, יו"ר השרות המרכזי לבקרת ניסויים קליניים ימונה ויהיה כפוף לסמנכ"ל חטיבת בתי החולים.

ב. סגן יו"ר השרות המרכזי לבקרת ניסויים קליניים - מומחה בעל ניסיון ניהולי המכיר והינו בעל ניסיון בתחום הניסויים הקליניים ויהיה אחראי על הוצאה לפועל של **הבקרות** השוטפות בבתי החולים השונים.

ג. בנוסף, ועל מנת לאפשר ביצוע **בקרה** מדגמית מקצועית בלתי תלויה בבתי החולים השונים של שירותי בריאות כללית ("ביקורת עמיתים"), יתווספו על פי הצורך **מבקרים** נוספים מקרב חברי הגוף המבקר המוסדי בבתי החולים השונים, בהיקף ובפיזור המתבקש מהיקף ואופי הניסויים המבוקר בכל בית חולים

ד. **מבקר** (אודיטור) חיצוני - שאינו עובד שירותי בריאות כללית והוא בעל ידע וניסיון בניטור ניסויים קליניים וביצוע ביקורות GCP במחקרים קליניים שיצורף על פי הצורך הן בביצוע ביקורת עמיתים ו/או בביקורות נושאיות יעודיות.

33.3.3. באחריות יו"ר השירות המרכזי לבקרת ניסויים קליניים בשירותי בריאות כללית או מי מטעמו – שהוא עובד של הנהלת שירותי בריאות כללית – פיתוח והטמעת התורה, הנהלים והוראות העבודה בהתאמה ל**תקנות בריאות העם (ניסויים רפואיים בבני אדם) התשמ"א 1980, לנוהל משרד הבריאות לניסויים רפואיים בבני אדם מאי 2020, הנהלים הנילווים המתפרסמים מעת לעת** וכן לנהלים רלבנטיים של שירותי בריאות כללית, הנידרשים לעבודתה של **וועדת הלסינקי המוסדית** הבוחנת ומאשרת את הניסויים בבני אדם ומפקחת על ביצועם במוסד הרפואי ואת הכללים לביצוע המבדקים בניסויים הקליניים בבתי החולים השונים של שירותי בריאות כללית, ביצוע בקרות מדגמיות במוסדות הרפואיים השונים וכן העברת לקחים ומסקנות מבקרות שבוצעו בבית חולים אחד למשנהו.

33.3.4. השירות המרכזי לבקרת ניסויים קליניים בשירותי בריאות כללית יבצע **בקרה** מדגמית ופיקוח על הניסויים הקליניים בבתי החולים של שירותי בריאות כללית על פי תוכנית עבודה שנתית שתקבע את ההיקף והפיזור המתבקש וכמות ואופי הניסויים שיבוקרו בכל בית חולים או קביעת נושאים שיבוקרו בבקרת רוחב. יושם דגש על **בקרה** של מחקרים באוכלוסיות מיוחדות (ילדים, אוכלוסייה גריאטרית, חולים במחלקות לחולי נפש, נשים בהריון וכו') וכן בקרה של מחקרים עם פרוטוקולים מורכבים, מחקרים פולשניים, או עם רמת סיכון גבוהה ומחקרים שאושרו ע"י **ועדת הלסינקי מרכזית לאישור ניסויים רב מרכזיים** בשירותי בריאות כללית ובדגש על ניהול תיק החוקר וביצוע הליך **ההסכמה מדעת**.

33.3.5. השירות המרכזי לבקרת ניסויים קליניים יפעל באופן מתמיד לשיפור כלי הבקרה הפנימיים של הגוף המבקר המוסדי **וועדת הלסינקי המוסדית** ובהתאמה תידאג לעדכון ושיפור מערכת התוכנה המשמשת ככלי ההגשה והדיווח של המחקרים הקליניים במוסדות הרפואיים של שירותי בריאות כללית.

33.3.6. השירות המרכזי לבקרת ניסויים קליניים בשירותי בריאות כללית יפעל לעידכון והפצת נוהל העבודה התיקני (SOP) לפעילות **ועדת הלסינקי המוסדית** והגוף

המבקר המוסדי בהתאמה ל**תקנות בריאות העם (ניסויים רפואיים בבני אדם) התשמ"א 1980, לנוהל משרד הבריאות לניסויים רפואיים בבני אדם מאי 2020, והנהלים הנילווים** המתפרסמים מעת לעת.

33.3.7. השירות המרכזי לבקרת ניסויים קליניים בשירותי בריאות כללית יקיים פעילות להכשרת סגלי המחקר בתחום **ההנחיות הבינלאומיות לביצוע ניסויים קליניים נאותים בבני אדם (GCP)**. בנוסף, יפעל לקדם פעילות הכשרה כולל בניית לומדות, קורסי הדרכה ייעודים, להכשרת חברי ועדות ההלסינקי המוסדיות (כולל נציגי הציבור) וחברי הגוף המבקר המוסדי.

33.3.8. השירות המרכזי לבקרת ניסויים קליניים יפתח ויתחזק את אתר האינטראנט ("הלסינקי ובקרת ניסויים") בו יפורסמו הנהלים ואמצעי הדרכה בתחום המחקר הקליני ובין השאר הממצאים העקרוניים מהבקרות המידגמיות, זאת על מנת לאפשר לימוד והפקת לקחים מהם.

33.3.9. השירות המרכזי לבקרת ניסויים קליניים בהנהלת שירותי בריאות כללית יהיה שותף ליו"ר הגוף המבקר המוסדי במ.ר. "רבין" וליו"ר ועדת הלסינקי המוסדית במ.ר. "רבין" בהכנת ובעיבוד הדו"ח התקופתי המסכם (להלן "הדו"ח השנתי") (ראה **סעיף 33.2.12**)

33.4 הכנה לקראת מבדק GCP של השירות המרכזי לבקרת ניסויים קליניים בהנהלת שירותי בריאות כללית

33.4.1 קביעת מועדי הבקרה במוסד הרפואי והמחקרים הקליניים שיבדקו יעשו בתיאום ו/או בשיתוף נציג הנהלת בית החולים המבוקר (בילינסון" או "השרון"), יו"ר הגוף המבקר המוסדי במ.ר. "רבין" ויו"ר **ועדת הלסינקי המוסדית** במ.ר. "רבין".

33.4.2 הנושאים המבוקרים בכל מחקר יהיו שקופים וידועים מראש לחוקר המבוקר ולוועדת הלסינקי המוסדית במ.ר. "רבין" ויתבססו כאמור בדגש על ניהול תיק החוקר וביצוע הליך ההסכמה מדעת.

33.4.3 יו"ר גוף הבקרה המוסדי במ.ר. "רבין" ידאג להנחות את החוקרים שמחקריהם נבחרו לבקרה להכין לקראת הבקרה את כל המסמכים שידרשו ע"י יו"ר השירות המרכזי לבקרת ניסויים קליניים.

33.4.4 יו"ר גוף הבקרה המוסדי במ.ר. "רבין" אחראי להעביר ליו"ר השרות המרכזי לבקרת ניסויים קליניים בהנהלת שירותי בריאות כללית את המידע הנידרש לביצוע המבדק במחקר שנבחר להיבדק בבקרה המתוכננת במוסד הרפואי, ובכלל זה את פרוטוקול המחקר ומסמכי השינויים שבוצעו בו (Protocol Amendments), את האישורים שניתנו ע"י ועדת הלסינקי המוסדית והנהלת בית החולים במ.ר. "רבין" לביצוע המחקר (**טופס 6+7**), אישורי הארכת תוקף המחקר (**טופס 6א + 7א'**), את גירסת טופס ההסכמה מדעת שאושרה בוועדה ואת דיווחי השינויים ודיווחי הבטיחות שדווחו מהמחקר.

33.4.5 בכל מקרה של מחקר המתבצע ע"י **יזם** שהוא גוף מסחרי, רשאי בית החולים ליידע את ה**יזם** כי המחקר שבאחריותו נבחר לעבור **מבדק** GCP ע"י השירות המרכזי לבקרת ניסויים קליניים בהנהלת שירותי בריאות כללית.

33.4.6 בכל מקרה של מחקר רפואי העושה שימוש בתכשיר, יש ליידע את בית המרקחת המוסדי על דבר קיום המבדק ולאפשר את קיומו גם בבית המרקחת. זאת לשם בדיקת תיק המחקר בבית המרקחת המוסדי, את תנאי האחסון, הפרוצדורות והרישומים המתייחסים לניפוק וניהול תרופת מחקר בבית המרקחת המוסדי.

35.5 מבדק GCP ע"י השירות המרכזי לבקרת ניסויים קליניים בהנהלת שירותי בריאות כללית

35.5.1 **שיחת פתיחה –** ביום **המבדק** תתקיים שיחת פתיחה בה ישתתפו: נציג הנהלת המוסד הרפואי המבוקר, נציג ועדת הלסינקי המוסדית במ.ר. "רבין" , נציג גוף הבקרה המוסדי במ.ר. "רבין" , החוקרים המבוקרים או מי מטעמם, נציג השירות המרכזי לבקרת ניסויים קליניים וצוות הביקורת. בשיחת הפתיחה תוצג מטרת המבדק והנושאים המבוקרים, יוצג צוות הביקורת, ויקבעו לוחות הזמנים לביצועה ומיקום ביצוע הבקרה הפרטנית מול כל חוקר.

35.5.2 **מהלך הבקרה** - החוקר הראשי או מי מטעמו וכן צוות המחקר צריכים להיות זמינים לשאלות בעת ביצוע הבקרה, רצוי שמתאם המחקר יהיה נוכח בעת הבקרה. במקרה של מחקר בתכשירים או אמ"ר יש להתריע מראש ולתאם עם הרוקח האחראי בבית המרקחת המוסדי או האחראי על הפעלת הציוד הרפואי במחקר כי עליהם להיות זמינים בעת הבקרה (לפי הצורך). הממצאים נמסרים לחוקר או מי מטעמו בעל-פה במהלך הבקרה. שיחת הסיכום תציג את הממצאים העיקריים של המחקרים שבוקרו.

35.5.3 **שיחת סיכום –** בסיום הביקורת תתקיים שיחת סיכום בה ישתתפו נציג הנהלת המוסד הרפואי המבוקר ("בילינסון" או "השרון"), נציג ועדת הלסינקי המוסדית במ.ר. "רבין", נציג גוף הבקרה המוסדי במ.ר. "רבין" ונציג השירות המרכזי לבקרת ניסויים קליניים בשירותי בריאות כללית. בש/יחת הסיכום יוצגו **הממצאים** העיקריים שניצפו במהלך **הבקרה**.

35.5.4 מצא יו"ר השירות המרכזי לבקרת ניסויים קליניים בשירותי בריאות כללית ליקויים חמורים המסווגים **כממצא קריטי** רשאי הוא להמליץ להנהלת בית החולים במ.ר. "רבין" על השהיית ביצוע המחקר, וזאת עד לבירור נוסף. כמו כן יעביר יו"ר השירות המרכזי לבקרת ניסויים קליניים בשירותי בריאות כללית את המידע המסווג כממצא קריטי לידיעת היועץ המשפטי לעניין ניסויים קליניים בהנהלת שירותי בריאות כללית.

35.5.5 ממצאי הבקרה שבוצעה ע"י השירות המרכזי לבקרת ניסויים קליניים שירותי בריאות כללית (**להלן "רשימת הממצאים"**) במחקרים שבוקרו, ידווחו בכתב **לוועדת הלסינקי המוסדית במ.ר. "רבין"** , להנהלת המוסד הרפואי, **ולגוף המבקר המוסדי במ.ר. "רבין"** אשר יעביר את הדו"ח **לחוקר הראשי**.

35.6 פיקוח ובקרה ע"י המחלקה לניסויים קליניים במשרד הבריאות

35.6.1 בנוסף למערך הדיווחים השוטף הנידרש בתחומים השונים למחלקה לניסויים קליניים במשרד הבריאות, מקיימת המחלקה ביקורות שטח ברמת וועדות הלסינקי מוסדיות במרכזים הרפואיים.

35.6.2 ביקורות (Inspection) המחלקה לניסויים קליניים במשרד הבריאות מתבצעות בהתאמה לנוהל **144/01 - פיקוח ובקרה על ניסויים רפואיים בבני אדם**.

35.6.3 ציון הסף התחתון בביקורות אלו הוא 75

35.6.4 סיכום הביקורת נשלח לידיעת **ועדת הלסינקי המוסדית** במ.ר. "רבין" ובהתאם לחומרת המימצאים ינתן זמן של 5-21 ימי עבודה למענה והערות הוועדה המוסדית.

36. AUDIT **חיצוני**

יש להודיע (במייל) לועדת הלסינקי וליו"ר הגוף המבקר על AUDIT מיד עם קבלת ההודעה עליו.
יו"ר הגוף המבקר רשאי להיות נוכח בבקרה חיצונית זו.
אם החוקר יקבל דו"ח האודיט, עליו להעבירו ליו"ר ועדת הלסינקי במ.ר. "רבין".

37.**ניטור מרחוק**

במ. ר. "רבין" ניתן עקרונית אישור לחברות לנטר מרחוק, תוך שמירה על אנונימיות וסודיות המשתתפים (בכל הנושאים ובפרט בנושא ניטור טופס ההסכמה החתום).

38. כל שאר הפרמטרים הקשורים לנושא כגון תשלום על עבודה נוספת של מתאמות המחקר בגין "השחרת" מסמכים הכוללים פרטים הינם בין צוות המחקר לחברה.

נספחים לפרק י"ז

נספח א' - טופס בקרת עומק

פרק י"ח:
סימון מוצרי המחקר לניסויים רפואיים (LABELING), יבוא מוצר מחקר לניסוי רפואי

מרכז רפואי "רבין" מאמץ **הכתוב בנוהל הנסויים הקליניים התשע"ו -2016,** סעיפים 9-10 כלשונם (סעיפים אלו לא בוטלו **בנוהל הניסויים התש"ף -2020).**

סעיפים 9-10 לנוהל הישן, הועתקו כלשונם ומובאים בפרק זה בשלמותם כשסעיף 39 ל-SOP מקביל לסעיף 9 לנוהל 2016 וכיוצ"ב.

סעיף 11 לנוהל הישן שעניינו: "אספקת מוצר המחקר לניסוי רפואי", הוזכר במקומות נוספים ב-SOP זה שאינם פרק זה.

39. סימון מוצרי המחקר לניסויים רפואיים (LABELING)

39.1 סימון אריזות של תכשירים ומוצרים של **תרפיות מתקדמות**

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

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

<u>וכן על תקנות הרוקחים (תכשירים) העדכניות.</u>

<u>הגדרות</u>:

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

אריזה חיצונית: אריזה שבתוכה נמצאת האריזה הפנימית.

39.1.1 האריזות של מוצרי המחקר המיועדים לשימוש בניסוי הרפואי במ.ר. "רבין", יישאו את הסימונים הבאים על גבי התווית המודבקת על האריזה:

א. שם ופרטי ההתקשרות של יזם הניסוי, נציגו או החוקר (איש הקשר העיקרי למידע על מוצר המחקר, על הניסוי ועל פתיחת קוד סמיות במקרה חירום. ניתן להשמיט את פרטי איש הקשר מהתווית אם המטופל מקבל לידיו עלון או כרטיס המכיל את פרטי איש הקשר, והוא מונחה להחזיקו בכל עת.

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

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

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

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

ו. שם החוקר הראשי אלא אם מצוין בסעיף א.

ז. הוראות שימוש בתכשיר (או הפניה לעלון או דף מידע המיועד למשתתף / לנותן התכשיר (קיימים מקרים בהם יש צורך לתרגם, לשפה אחרת מעברית, את העלון או דף המידע. יזם הניסוי ידאג מראש לתרגום ויצהיר בכתב כי התרגום נאמן למקור. החוקר יצרף את התרגום וההצהרה למסמכי הבקשה).

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

ט. תנאי האחסון של התכשיר.

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

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

39.1.2 על גבי האריזה (החיצונית והפנימית) יופיעו, באנגלית, באותיות דפוס ברורות וקריאות, כל הסימונים המפורטים בסעיף 39.1.1 א- יא הנ"ל, וכן תודבק על פאה אחת של האריזה החיצונית מדבקה המכילה מידע זה בשפה העברית (יש לבצע הגהה של התווית הסופית לפני הדבקה על האריזה, על מנת לוודא תקינות ובהירות התווית הנכתבת **בעברית**).

39.1.3 במקרה שבו התכשיר ניתן למשתתף באריזה פנימית שנשארת יחד עם האריזה החיצונית וזו מכילה את כל הסימונים המפורטים בסעיף 39.1.1 א- יא הנ"ל, האריזה הפנימית תישא על גבי התווית את 5 הסימונים המופיעים בסעיף 39.1.1 א-ה, בשינויים קלים, בשפה האנגלית או העברית:

א. שם היזם, נציגו או החוקר;

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

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

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

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

39.1.4 במקרה שבו האריזה הפנימית מופיעה בצורת בליסטר או יחידות קטנות כגון אמפולות, התווית תכיל את חמשת הסימונים המופיעים בסעיף 39.1.1 א-ה, בשינויים קלים, בשפה האנגלית או העברית:

א. שם היזם, נציגו או החוקר.

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

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

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

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

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

39.1.6 במקרה של ניסוי קליני בו קיים שימוש במוצרי מחקר שהם תכשירים רפואיים הרשומים והמשווקים בישראל: הללו צריכים לשאת על האריזה את תווית האזהרה: "לשימוש בניסוי רפואי בלבד", כנזכר בסעיף 39.1.1ח לעיל, וכן זיהוי כלשהו של פרוטוקול הניסוי ומספר לזיהוי המשתתף - על גבי האריזה. כל זאת, בנוסף לסימון המקובל בהתאם **לתקנות הרוקחים (תכשירים), תשמ"ו- 1986.**

39.1.7 לגבי תכשירים רפואיים הניתנים כטיפול המשך במסגרת פרוטוקול מעקב לאחר סיום הניסוי

א. אם התכשירים רשומים ומשווקים בישראל, הסימון על גבי האריזה יהיה כמפורט בסעיף 39.1.6 לעיל.

ב. אם התכשירים לא רשומים ומשווקים בישראל, הסימון על גבי האריזה יהיה כמפורט בסעיפים 39.1.1– 39.1.4 לעיל.

39.1.8 כל אריזה חיצונית של מוצר מחקר שהוא תרופה ציטוטוקסית חייבת להיות מסומנת גם בתווית סימון ציטוטוקסי, בהתאם ל**נספח 2 (א) לחוזר מינהל רפואה 5/2022** (מתאריך:10/2/22).

39.1.9 ניתן להוסיף לאריזה סימנים או איורים לצורך הבהרה של מידע המוזכר בסעיף 39.1.1. כמן כן, ניתן לציין על גבי האריזה מידע נוסף, אזהרות ו/או הוראות שימוש וטיפול במוצר. לדוגמה, תווית סימון לחומר רדיואקטיבי.

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

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

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

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

א. פרטים מזהים של האמ"ר והדגם.

ב. פרטי היצרן.

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

ד. יצורפו הוראות שימוש, הוראות אחסון ואזהרות למשתמש.

ה. הוראות התקנה (לפי הצורך).

ו. יצורף המידע המפורט בסעיף 39.1.1. בהתאם לסוג האמ"ר יתכן שיהיו סעיפים שלא ימולאו.

39.2.2 בסימון של אמ"ר / ציוד רפואי המיועד **לשימוש המשתתף בניסוי**, המידע (המידע ייכתב על גבי האמ"ר עצמו, ואם לא ניתן – על גבי האריזה של כל יחידה או על גבי עלון שימצא בתוך האריזה).

יכלול את כל הנאמר בסעיף 39.2.1 לעיל. כל המידע למשתתף, לרבות העלון, הוראות השימוש, הוראות האחסון והאזהרות למשתתף יכתבו בעברית.

40. יבוא מוצר מחקר לניסוי רפואי

40.1 בכל פנייה למשרד הבריאות לצורך קבלת אישור ליבוא משלוח מוצר מחקר לניסוי רפואי, יש לצרף למסמכי היבוא (חשבון ספק / הזמנה / PROFORMA INVOICE), את אישור מנהל המוסד הרפואי לניסוי (**טופס 7**). הפנייה למשרד הבריאות היא באופן מקוון ותעשה לכתובת הדוא"ל: rok.import@moh.health.gov.il. מתקבלת תשובה אוטומטית במייל חוזר ובה הוראות וקישורים להגשת בקשה לאישור יבוא. בשלב בו לפונה יש כרטיס חכם, תיבת המייל מיועדת גם לבירורים, בדיקות ותשובות לשאלות.

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

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

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

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

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

פרק י"ט:
טיפול בתרופות מחקר במ.ר. "רבין"

בפרק זה, כשכתוב: "ועדת הלסינקי" או "ועדת הלסינקי במ.ר. "רבין" הכוונה בד"כ גם לועדת הלסינקי מרכזית לאישור ניסויים של שירותי בריאות כללית.

מרכז רפואי "רבין" מאמץ הכתוב **בנוהל תהליכי עבודה: ניסויים רפואיים בבית מרקחת בילינסון מיום 20.01.2022** המובא כאן כלשונו.

41. הגדרת תרופת מחקר

תרופה הנבדקת במסגרת מחקרית ומסופקת לבית המרקחת ע"י החברה החוקרת. התרופה מאוחסנת ומנופקת באחריות בית המרקחת תחת שילוט מתאים בהתאם לפרוטוקול.

- תרופות המחקר מחוייבות בתיווי בהתאם לנהלי משרד הבריאות, בהתאם לכללי GCP ולדרישות הפרוטוקול. התיווי Labeling הינו באחריות חברת התרופות, כבית מסחר מאושר ואינו באחריות בית המרקחת.
- כל תרופה מסחרית הנלווית לתרופת המחקר תסופק ע"י חברת התרופות עם תיווי של תרופת מחקר.

42. תנאים להתחלת מחקר בבית המרקחת:

1.1. טרם התחלתו של כל מחקר תתקיים פגישת אתחול של ניסוי קליני בבית המרקחת בתיאום מראש בין נציג היזם (הספונסור), ובין אחראי המחקרים הקליניים בבית המרקחת.

1.2. בפגישה יפורטו מטרות המחקר, פרוטוקול המחקר, אופן אספקת התרופות, תנאי האחסון, אופן ההכנה(באם רלוונטי), אופן הניפוק, הוראות המתן של תרופות המחקר ותופעות לוואי צפויות. הרוקח יוודא שהוראות הכנת התרופה היא בהתאם לנהלי משרד הבריאות ונהלי העבודה של בית החולים.

בנוסף, הרוקח יבחן כל נתון נוסף אחר שקשור לאחזקת התרופה, בקרת אחסון, שינוע, החזרה והשמדה של תרופות מחקר.
הרוקח אחראי המחקרים יתעד את סיכום הפגישה בטופס יעודי של אתחול מחקר (**נראה נספח א' לפרק י"ט**), ויחתים עליו את נציג היזם.

2.3 . במהלך פגישת האתחול יוודא רוקח אחראי המחקרים שכל המסמכים הנדרשים בהתאם לנוהלי משרד הבריאות ונוהלי בית החולים נמצאים בתיק המחקר שהיזם יספק לבית המרקחת.
רשימת המסמכים מפורטת בסעיף 4.

2.4 . באחריות מנהל בית המרקחת או אחראי המחקרים הקלינים לבצע הדרכה של הרוקחים בעלי הסמכה מתאימה אודות כל מחקר חדש.

2.5 באחריות רוקח אחראי המחקרים לעדכן את רשימת המחקרים הפעילים..

43. תנאים להסמכת רוקח להשתתפות בניסוי רפואי:

א. הכשרת Good Clinical Practice (GCP) בתוקף יש לחדש ההסמכה מידי שנתיים.
ב. קורות חיים בשפה האנגלית , חתום , עדכני. יש לחדש מידי שלוש שנים.
ג. הדרכה ע"י נציג היזם / Head Pharmacist וחתימה על גבי לוג ההדרכה היעודי למחקר.
ד. הסמכה ע"י חוקר ראשי של המחקר. ההסמכה תתועדבלוג דליגציה ייעודי למחקר.

44.תיק מחקר בבית מרקחת:
<u>תיק מחקר בבית מרקחת</u> - זהו קלסר המאגד בתוכו את המסמכים הבאים:

4.1 פרוטוקול המחקר
4.2 חוברת חוקר IB
4.3 חוברת pharmacy manual (מדריך לרוקח) או הנחיות אחזקה ושימוש בתרופות מחקר.
4.4 טופס 6 – אישור ועדת הלסינקי של המוסד לביצוע ניסוי רפואי בבני אדם.
4.5 טופס 7 – אישור מנהל המוסד לביצוע ניסוי רפואי .
4.6 טופס 8 – אישור משרד הבריאות לביצוע ניסוי רפואי בבני אדם(במידה ונחוץ).
4.7 תעודת אנליזה במקרה של ניסוי בתכשיר לא רפואי:תכשיר קוסמטי, מזון, תוסף תזונה, תכשיר הומיאופתי או צמח מרפא.
4.8 אישור הועדה להתקשרויות עם גופים מסחריים.
4.9 Pharmacy annual fee ותשלום עבור הכנות לפי דרישות נוהל פנימי עלויות לשורותי הרוקחות.
4.10 עותק חתום של חוזה איכות.
4.11 מרשם תרופות מחקר תקין, מקיף ומאושר ע"י אחראי מחקרים בבית המרקחת.
4.12 דף קשר עדכני עם נתוני קשר של נציג היזם האחראי על ניטור פעולות במסגרת המחקר.

45.ניהול רשימות מחקרים בבית המרקחת -

5.1 ניהול רשימת מחקרים פעילים :
יש לעדכן רשימת מחקרים פעילים במראה מקום בית מרקחת, על בסיס חודשי.
רשימת המחקרים תוצג בטבלה ש תכיל את פרטי כל המחקרים הפעילים בהם בית המרקחת משתתף.

5.2 ניהול רשימת מחקרים שהסתיימו בבית המרקחת :
יש לעדכן באופן עקבי את רשימת המחקרים שהסתיימו, העדכון יהיה בקובץ EXCEL ייעודי. – על בסיס חודשי
רוקח אחראי מחקרים יודיע להנהלת בית המרקחת על כל סגירת מחקר לא יאוחר מ 48 שעות מסגירתו.

46.קבלת משלוחי תרופות מחקר:

6.1 קבלת תרופות למחקר חדש תיעשה בתאום מראש בין הספונסר או נציגו ובין אחראי המחקרים הקליניים. קבלת משלוח התרופות יהיה בתאום מול הספק המקומי.

6.2 בקבלת תרופות המחקר בבית המרקחת יש לוודא ע"פ רשימת המחקרים המעודכנת (מראה מקום) כי המחקר פעיל.

6.3 באחריות הרוקח מקבל התרופות לבדוק את שלמותן הפיזית וכמות של אריזות התרופות ולוודא כי הן מסומנות בהתאם לנוהל סימון מוצרי מחקר לניסויים רפואיים (Labelling).

6.4 עם הגעת תרופות המחקר לבית המרקחת יש לעצור את מכשירי ניטור הטמפרטורה המצורפים יש לפרוק את הנתונים מן המכשיר הנ"ל ע"פ דף ההוראות המצורף לתעודת המשלוח., ולוודא כי התרופות שהו בזמן ההובלה בטווח הטמפ' שהוגדר ע"י היזם.

6.5 יש לתעד את הנתונים מסעיף 6.4 בתעודת המשלוח ולוודא כי התרופות לא נחשפו לטמפ' אשר חורגות מן הערכים הרצויים ..

6.6 אם קיים רשם טמפ' גרפי יש לחתום על הגרף בציון תאריך בדיקתו ע"י הרוקח המקבל ולתעד בתיק המחקר (אלא אם כן צויין אחרת ע"י היזם).

6.7 במידה והתרופות הגיעו בטווח הטמפרטורה הנדרש, על רוקח המחקרים לבצע :

6.7.1 בדיקת התאמתן של התרופות לתעודת המשלוח

6.7.2 חתימת הרוקח על תעודת המשלוח והעברתהבפקס/דואר אלקטרוני לחברת האספקה

6.7.3 תיוק התעודה המקורית בתיק המחקר

6.7.4 אישור קבלת התרופה באמצעות מערכת ה IWRS

6.7.5 תיעוד קבלת הסחורה בטופס התיעוד (Accountability) של המחקר לפי הנדרש

6.8 <u>במידה והטמפ' בזמן ההובלה חרגה מן הנדרש</u> - יש לנהוג לפי ההוראות בסעיף 8.

47.<u>אחסון תרופות מחקר בבית המרקחת:</u>

7.1 אחסון תרופות המחקר יעשה בהתאם לדרישות הפרוטוקול (טמפ', לחות, חשיפה לאור וכו')
במקום הייעודי לאחסון תרופות מחקר בבית המרקחת.

7.2 שמירה וניטור הטמפ' יעשה בהתאם לנוהל אחסון ושינוע תרופות בבתי חולים.

7.3 דיווח לנציגי היזם של נתוני טמפרטורה יבוצע ע"י רוקח אחראי מחקרים, בדואר אלקטרוני, על בסיס חודשי

48. <u>חריגת טמפרטורה בהובלה או בזמן אחסון:</u>

במקרה של חריגת טמפ' בזמן הובלת התרופה או בזמן האחסון יש לדווח על כך מיידית לספונסור, תוך 24 שעות מהאירוע.

4.13 יש לבודד את התרופות שנמצאות בחריגה בעודן שמורות באותן תנאי האחסון הנדרשים, ולשלוח דיווח ראשוני בדואר אלקטרוני לנציגי יזמי מחקר תרופות בהקדם.

4.14 הדיווח יכלול את נתוני החריגה, שעה , משך זמן חריגה וערכי מקסימום מינימום של טמפרטורה.

4.15 במידה ומדובר במקרר, יש להכניס את כל התרופות לקרנטינה בקירור, בנפרד מכל התרופות. לפעול לפי ההוראות של היזם, למלא טופס דיווח על חריגה כנדרש. לבנות טבלת מעקב כדלקמן:

49.נזק או תקלה בתרופת המחקר: (DAMEGED)

כל אירוע חריג או תקלה שהובאו לידיעתו של מנהל בית המרקחת או אחראי מחקרים קליניים בבית המרקחת ידווחו לחוקר הראשי מיידית עד ל-24 שעות . יש לפעול על פי דרישות היזם, ' ולמלא טופס דיווח ייעודי לכל מקרה.

50. ניפוק תרופת מחקר מבית המרקחת: למי מנפקים??? לאיש צוות או לחולה עצמו? האם התהליך שונה?

מספר פרוטוקול	האם נעשה דיווח תאריך הדיווח? (דיווח תוך 24שעות)	התקבל אישור /דחייה של היזם בתאריך:	האם בוצע תיוק בתיק בית מרקחת?	פרטי קשר של נציג היזם

4.16 ניפוק של תרופת מחקר יעשה כנגד מרשם מחקר ייעודי חתום ע"י רופא שהוסמך ע"י החוקר הראשי, בהתאם לפרוטוקול שאושר, תוך שמירה על סמיות המחקר.

4.17 במידה ובחירת התרופה מתבצעת ע"י מערכת IWRS , יש לצרף למרשם פלט IWRS ייעודי חתום עם תיעוד תאריך יום הניפוק ע"י מתאמי מחקר .

4.18 במידה ומתן התרופה הינו למטופל יש לבצע הדרכה רוקחית ככל שנדרש על פי פרוטוקול המחקר.

4.19 במידה ונדרשת הכנת תרופת מחקר בבית המרקחת, היא תיעשה בהתאם להנחיות המדריך לרוקח ופרוטוקול מאושר תוך התייחסות לדרך ההכנה, היציבות ותנאי האחסון הנדרשים לאחר ההכנה.

4.20 ההכנה תתבצע אך ורק לאחר קבלת מרשם מחקר חתום תקף ליום ההכנה, המכיל את כל הנתונים הרלוונטים המוזכרים בפרוטוקול המחקר ואת כל הפרטים הנחוצים לרוקח לבדיקת המינון וחישוב כמויות ונפחים.

4.21 ההכנה תתבצע ע"י הרוקח האחראי על המחקרים הקליניים או כל רוקח אחר שהוסמך למחקר הנדרש.

4.22 כל תרופת מחקר שנופקה תסומן בתווית בהתאם לנוהל משרד הבריאות בנושא סימון מוצרי מחקר.

4.23 ההכנה תתועד בספר הכנות של ניסויים קליניים.

51.תיעוד תהליך ההכנה והניפוק:

4.24 תיעוד הניפוק או ההכנה יתבצע בהתאם לפרוטוקול הניסוי וירשם במידת הצורך בטופס מצורף של ה- Accountability של המחקר.
4.25 קיימים מקרים בהם יש צורך לעדכן בזמן ההכנה טופס preperation form log.
4.26 תיעוד ההכנה בספר ההכנות בהתאם לפקודת הרוקחים.יש לתעד את תווית ההכנה שמודבקת על גבי הכנת תרופת המחקר על גבי ספר ההכנות. התיעוד יהיה חתום ע"י שני רוקחים.
4.27 חישובי העזר שביצע הרוקח לצורך ההכנה יתועדו על ידו בלוג ובספר במרשמים.
4.28 בעת מסירת ההכנה למחלקה למתאם מחקר או אחות בדליגציה יש החתים על טופס מסירת הכנה למחלקה (**ראה נספח ג' לפרק י"ט**).

52. סגירת מחקר בבית המרקחת

סגירת מחקר תבוצע בפגישה שתתואם מראש ע"י נציג היזם. בסיום פעולות בקרה, ניטור והחזרת תרופות לספק המקומי , נציג היזם יתבקש לחתום על טופס סגירת מחקר בבית מרקחת (**ראה נספח ב' לפרק י"ט**).

53.אחזקה של תרופות מחקר באתר החוקר:

- במחקר בו התרופות מאוחסנות באתר החוקריש לוודא כי:
- 1. התרופה תאוחסן בארון נפרד נעול.
- 2. הטמפרטורה בחדר תהיה מנוטרת 24/7 .
- 3. קיים אחראי על תיעוד הניטור של הטמפרטורה?

- התהליך מותנה באישור הנהלת שירותי הרוקחות על גבי טופס "בקשה לאישור אחסון מוצר הניסוי הרפואי אצל החוקר הראשי".
- בבית המרקחת ינוהל תיק מאגד ייעודי למחקרים מסוג זה.
- בתיק יתוייק עותק של הטפסים 6 ו- 7 חתומים ותקפים.
- נדרש לתייק עותק של אישור הילסינקי חתום על אחסון מוצר הניסוי הרפואי באתר החוקר.
- משלוח התרופות יתקבל ע"י הרוקח שהוסמך לכך בבית המרקחת, ויועברו לפי תנאי השינוע הנדרשים לאתר החוקר.
- הרוקח יחתים את איש הצוות המוסמך ע"י החוקר ראשי על טופס מסירת משלוח תרופות לאתר החוקר (**ראה נספח ד' לפרק י"ט**).

54. שונות

יתבצע תשלום מהיזם לבית המרקחת עבור השירותים הני תנים לו.

בד"כ לא יינתן אשור להנפקה במחלקה בתרופה הזקוקה לקירור ו/או שסביר שלא יהיה ניתן לקבל תחליף במקרה של תקלה.

בית המרקחת לא יקבל מהיזם את מוצר המחקר, ללא שיש **הסכם איכות** חתום אתו.

בקרה ומעקב על ביצוע ההנחיה

הרוקח אחראי בית המרקחת במ.ר. "רבין" יבצע בקרה ומעקב מתועד על ביצוע ההנחיות אחת לחצי שנה, באמצעות כלי בקרה ייעודי ע"פ הגרסה העדכנית ביותר וידווח לועדת הלסינקי של מ.ר. "רבין" ול"מנהל" על תוצאות בקרת התכשירים שערך בבית המרקחת **(ראה נספח ה' בסוף סרק י"ט).**

55.שמירת מסמכים <u>בבית המרקחת</u>

במ.ר. "רבין", בית המרקחת ישמור את אישור הניסוי הרפואי, מסמכים נוספים הקשורים ליבוא וקבלת הטובין, מסמכים הנוגעים להנפקה של התרופות בניסוי מסוים, לפי הכתוב בפרק 8, ל- **ICH E6 GCP(R2) Guidelines** או **לפחות 7 שנים** מתום הניסוי (לפי המאוחר מבין הנ"ל).

[ההחלטה על קביעת משך הזמן (7 שנים), מבוססת על הכתוב **בנוהל משרד הבריאות לניסויים רפואיים בבני אדם התשע"ו – 2016,** סעיף 20.1. ג. שכותרתו: **"שמירת מסמכים"].**

במידה ולא גויסו משתתפים, על בית המרקחת לשמור המסמכים **לפחות שנה** מיום סגירת המחקר במרכזנו (בין אם נשלחו לכאן תכשירי המחקר ובין אם לא).

נספחים י״ט

נספח א' - פגישת פתיחת מחקר בבית המרקחת

נספח א 1. - פגישת פתיחת מחקר בבית המרקחת: רלוונטי למחקר עם הכנות

נספח ב' - הודעה על סגירת מחקר בבית מרקחת

נספח ג' - אישור על מסירת הכנת מחקר למחלקה

נספח ד' - אישור על מסירת משלוח תרופות מחקר לאתר החוקר

נספח ה' - כלי בקרה ייעודי של בית המרקחת

נספח ו' - אישור החזקת התרופות באתר החוקר

(ראה נספח א' לפרק ז' טופס אישור רוקח אחראי וועדת הלסינקי במ.ר. "רבין" לאיחסון מוצר המחקר במחלקה בה מתבצע הניסוי הרפואי).

פרק כ':

יחסי הגומלין בין מ.ר. "רבין" ליוזם ול-CRO

56 . הנהלת ביה"ח של מ.ר. "רבין" אחראית לקבל מחויבות מקצועית ואתית של יזם המחקר ו/או ה-**CRO**.

56.1 גופים מחוץ לביה"ח שבודקים את תיקי החולים במחקר, רשאים לעשות זאת, רק אם חתמו על חוזה עם ביה"ח.

56.2 חתימה על הסכם איכות בין בית החולים ליוזם/ל-CRO הוא תנאי לקיום מחקר בביה"ח.

56.3 נציגי היוזם/ה- CRO יכולים לראות את החומר הרפואי של משתתפי המחקר רק בחדרים המיועדים למחקר.

56.4 מחויבות ה CRO, יחסי גומלין בין היזם ובית החולים ויחסי הגומלין בין בית החולים ו CRO מפורטים בהסכם סטנדרטי מחייב שנוסח על ידי היועצת המשפטית של שב"כ.

56.5 מחויבות של CRO ליזם תתבטא ב- **" Letter of Authorization"** וחתימה זו נדרשת בכל מחקר המבוצע ע"י CRO בשם יזם.

56.6 שיתוף טכנאי מטעם החברה במחקר

56.6.1 במחקר בו נציג חברה נוכח בפעולה המחקרית או שהוא טכנאי שמבצע פעולה כגון: "הרכבת" מוצר המחקר (בד"כ אמ"ר),דרוש אישור הנהלה כמו בכל סיטואציה קלינית לא מחקרית בה איש שאינו עובד בית חולים נוכח בפעולה רפואית (כמובן שגם הפציינט חייב לתת את הסכמתו במסגרת הסעיף הסטטוטורי בטופס ההסכמה).

56.6.2 אם נציג החברה, מתקין את האמ"ר והוא איש מטעם היזם – אז אין צורך בציון הדבר בביטוח שכן הביטוח הכולל של היזם מכסה כל נזק העלול לנבוע ממוצר המחקר/אמ"ר/פרוטוקול – למעט במקרה של רשלנות שלנו או חריגה מפרוטוקול.

56.6.3 אם נציג היזם מעורב בפעולות שמבוצעות למשתתף במחקר, הדבר צריך לקבל ביטוי בביטוח. (ניסוח לדוגמא: "כל פעולה מטעם היזם במתקני המרכז הרפואי כולל מול משתתפי המחקר") (**ראה גם פרק ה').**

56.7 מ.ר. "רבין" מאשר גישה לחברות וכו' לתיקים של מטופלים המשתתפים במחקר, על מנת לאמת נתונים שנאספו היות והחברה מחויבת לסודיות כולל אחריות שילוחית לעבודת עובדיה ומחויבות זו מעוגן בחוזה.

החולה מצדו מסכים בטופס ההסכמה כי לרשויות רגולטוריות, לגוף המבקר וכו' תהיה גישה לתיקיו.

פרק כ"א: תקציב המחקר במ.ר. "רבין"

57. מרכז רפואי רבין פועל על פי **חוזר מנכ"ל 13/2018 כללים להתקשרויות בעלות אופי מסחרי של מוסדות הבריאות,** לפי **נוהל ניהול כספי מענקים, תרומות וקרנות 06-04-04 15.8.21** ולפי **נוהל מעורבות המעבדות במחקרים קליניים – חוקר יוזם מ-26/12/16** של מרכז רפואי "רבין".

במקרה של סתירה בין **חוזר מנכ"ל 13/2018** ל-**SOP**, חוזר מנכ"ל הוא הקובע.

58. השיטה

כחלק מטיפול בהצעת מחקר פרוספקטיבי (בחבילות ההגשה: תכשיר, אמ"ר, גנטי, ללא מוצר מחקר), יגישו החוקרים לרכזת ועדת הלסינקי במ.ר. "רבין", הצעת תקציב המיועדת לועדה להתקשרויות מסחריות .

במחקר חוקר- יוזם, גם אם אין הוצאות והכנסות כספים מהגשת כלכלי, יש צורך להגיש ה. כלכלי.

59. ועדת התקשרויות מקומית הכוללת חברים בהתאם לדרישות סעיף 4.2 ל**חוזר מנכ"ל 13/2018 כללים להתקשרויות בעלות אופי מסחרי של מוסדות הבריאות.**

יו"ר הועדה הינו ה**"מנהל".**

60. תפקידה של הועדה:

לבדוק ולאשר את פרטי התקציב הכלכלי כפי שהוגש ע"י החוקר.

61. הגשת תקציב לועדה להתקשרויות מסחריות

החוקרים ימלאו את הטפסים לוועדה להתקשרות מסחרית בהתאם לדרוש לפי טופס הועדה

הלסינקי כלכלי הינו קובץ EXCEL אשר כולל 8 גיליונות כדלהלן:

- ריכוז
- נספח 1 – מימון
- נספח 2 – העסקת כ"א
- נספח 3 – צר"פ
- נספח 4 – חומרים, תרופות
- נספח 5 – בדיקות מעבדה
- נספח 6 – בדיקות דימות
- נספח 7 – נסיעות.

הקובץ כולל שדות פתוחים להזנה ושדות נעולים.

(ראה **נספח טופס הלסינקי כלכלי** בסוף פרק כ"א).

62. בטופס הכלכלי יפורטו בצורה ברורה:

1)הכנסות מכל המקורות הקשורים למחקר.
2)מספר המשתתפים ותקופת המחקר.
3)ייעוד השימוש כספים כגון: כוח אדם, הוצאות נסיעה, ציוד, בדיקות מעבדה ודימות, נסיעות, מחקרי עתידיים, מחשוב וכד'.
4) בנספח 1 יש התייחסות למקור המימון: האם המימון הוא חיצוני או מקרן מחלקה.

63. הקובץ הכלכלי מתייחס לתקציב <u>בדולר ארה"ב.</u>

העלויות על החוקר, כוללות גם תשומות **מחשוב**, **ביטוח** אם צריך **ואשפוז** בגין צרכי המחקר.

החוקר נדרש לציין באופן מדויק מהן הבדיקות שנעשות בשגרה במסגרת המעקב הקליני ומהם הבדיקות שנעשות במיוחד לצרכי מחקר.

פירוט זה חייב להיות תואם במדויק את הכתוב בפרוטוקול המחקר ובחוזה.

עבודת **מעבדת שרות** בבית החולים עבור שירות לטובת המחקר לבדיקות שאינן לרוטינה, תמומן באופן מלא מתקציב המחקר לאחר שמנהל המעבדה אישר את יכולת המעבדה לעמוד בדרישות המחקר מבחינת זמינות ואיכות נדרשות.

יש לציין בקובץ את כל הבדיקות הנדרשות למחקר. הרישום ממוין ע"פ בדיקות בשגרה/בדיקות לצורך המחקר שנעשות בבית החולים/בדיקות לצורך המחקר שמבוצעות מחוץ לבית החולים.

64. סכום ההוצאות וההכנסות חייב להתאפס.

רק אחרי שהוועדה הכלכלית המקומית אישרה את הקובץ, הוא מועבר לוועדה הארצית להתקשרויות מסחריות.

65. יש לציין בקובץ הכלכלי היכן תתנהל הקרן (בי"ח/"מור יישום מחקרים").

66. הועדה העליונה להתקשרויות עם גופים מסחריים

הוועדה העליונה לאישור התקשרויות עם גופים מסחריים הינה ועדה משותפת של משרד הבריאות ושירותי בריאות כללית ומטרתה לקבוע כללים להתקשרות מוסדות הבריאות עם גופים מסחריים לשם: מימון ניסויים קליניים, מחקרים, השתתפות בכנסים ובימי עיון בארץ ובחו"ל וכל קשר אחר במימון הגוף המסחרי.

אחת לחודש מזכירות ועדת הלסינקי שולחת את כל הקבצים הכלכליים לועדת התקשרויות העליונה, לכספים ולמנהלי המעבדות.

67. המשך טיפול לאחר אישור הועדה להתקשרויות עם גופים מסחריים

הקובץ הכלכלי מועבר **למחלקת הכספים** שם תיפתח קרן למחקר על שמו של החוקר הראשי, בקבלת התקבול הראשון.

עם פתיחת הקרן , מועבר לחוקר הראשי שם הקרן ומספרה.

תקציב ייעודי למחקר נתון נפתח בהתאם לסעיפי התקציב שאושרו בוועדה להתקשרויות מסחריות.

כל התשלומים עבור הוצאות הקשורות למחקר, ישולמו בהתאם למפרט הכלכלי.

68. יש לרשום את זיהוי המחקר ברישום של הכנסות מ"דמי שירות" ואת ייעוד ההוצאה ברישום של הוצאות שונות.

69. תיק מחקר בהנה"ח יכלול:

קובץ הלסינקי כלכלי, **טופס 7** והתכתבויות.

רישום הכנסה והוצאה יבוצע לחשבון תוצאתי ייעודי בקרן המחקר בהתבסס על אסמכתאות.

בכל חודש בעת קבלת ההכנסה, יועברו 15% מההכנסות קרן המחקר, לחשבון קרן כללית או קרן הנהלת רבין ("**תקורה**") (הבהרה: יש לבקש 17.25%).

יש לבצע רישום חשבונאי בגין תקורות, בהתאם לשיעור שאושר בהלסינקי כלכלי (באחריות הנה"ח של ביה"ח).

70. שינוי תקציב

יש להקפיד על הגשת עדכון להלסינקי הכלכלי, על כל שינוי תקציבי הנובע משינוי במספר המשתתפים או תחשיב כלכלי שונה מהמקורי.

השינוי מבוצע ע"י **קובץ חדש המחליף** את הקובץ הקודם. הקובץ יוגש בגרסה המעודכנת ביותר (הקובץ הישן נשאר ב"מטרות" אך מוסף לו קובץ חדש).

במקרה בו הגדלת מספר המשתתפים גוררת הגדלת הכלכלי, **יש להגיש תחילה את הקובץ הכלכלי** ורק לאחר אישורו, יש להגיש **טופס 12** מתאים.

71. ביקורת ומעקב (באחריות רשות המחקר)

מודול SD ב-SAP , מיועד למעקב אחרי הכנסות ממחקרים קליניים. המעקב הינו בשיתוף של רשות המחקר ויחידת הכספים של בית החולים.

לפני קבלת התשלום הראשוני לקרן מהגורם המממן, באחריות החוקר הראשי להעביר לרכז/י בקרה תקציבי מחקרים ברשות המחקר (להלן: "**רכז הכספים**") עותק של חוזה המחקר ואת מספר הקרן לצורך הקמת הלקוח במערכת.

לשם הקמת הלקוח, רכז הכספים יעביר להנה"ח את פרטי הגורם המממן על פי **טופס פתיחת לקוח** (ראה נספח בסוף פרק זה).

לצורך חיוב הגורם המממן, באחריות מתאמת המחקר להעביר במייל, דיווח אודות החיוב, לרשות המחקר לרכז הכספים.

טופס זה ימולא לפי התקדמות המחקר ולפי ההסכם עם החברה, יכיל את כלל התשלומים שיש להעביר לבית החולים לפי חוזה המחקר.

רכז הכספים ייצור **הזמנה פנימית**, יפיק **דרישת תשלום** וישלח אותה אל הגורם המממן.

מעקב של תקבולים מול חיובים יתבצע על ידי הנה"ח.

72. הטיפול בסגירת מחקרים והעברה בין קרנות

עם סגירת כל התהליכים הכספיים הדרושים למחקר, על החוקר לוודא אם נותרה יתרה. עליו או על "מורשה חתימה" בקרן (בד"כ החוקר הראשי מנהל הקרן), ליידע את אגף הכספים ואת ה"מנהל"

להעברת הכספים דרוש אישור ה"מנהל" או מי מטעמו.

על מזכירות הועדה ליידע אחת לחודש, את אגף הכספים על סיום המחקר.

במידה והגורם המממן את המחקר לא התנה את החזרת העודפים אליו, הכספים יועברו לאחר אישור מתאים לקרן הכללית או לקרן אחרת עם ייעוד דומה וקרן המחקר תסומן כחסומה להמשך פעילות.
אין לבצע פעולות כספיות בקרן לאחר הגשת דו"ח סיום מחקר.

נספחים לפרק כ"א

נספח א' - טופס הלסינקי כלכלי

נספח ב' - טופס פתיחת לקוח

פרק כ"ב:

ביצוע המחקר בפועל במ.ר. "רבין"

72.הנחיות כלליות:

חל איסור חמור להוציא חומר הכולל את פרטי המשתתפים מבית החולים (כולל שמירה של שמות משתתפים בנייד וכו').

כל טופס השייך למחקר המתבצע במרכז רפואי "רבין", חייב להיכתב בדף עם לוגו של המרכז הרפואי.

72.1 כל האחריות על הנעשה במחקר היא על החוקר הראשי.

72.2 החוקר הראשי יכול **להאציל סמכויות** לחוקרי המשנה ולצוות המחלקה לבצע פעילויות שונות במחקר בהתאם לכישוריהם והכשרתם (ראה פירוט בהמשך פרק זה).

72.3 כל פניית חוקר או מתאמת מחקר למשרד הבריאות, צריכים להיות בתיאום ובאישור ועדת הלסינקי.

72.4 **אין להתחיל לעבוד, ללא קבלת אישור מנהל.** אישור ועדה אינו מספיק להתחלת העבודה.

על החוקר לוודא שקיימת התאמה מלאה בין המסמכים שהגיש לועדה לאישור (כולל פטורים שונים), לבין הכתוב באישור.

כל חומר המחקר, צריך להימצא בביה"ח.

72.5 על החוקר לוודא שקיימת התאמה מלאה בין המסמכים שהגיש לועדה לאישור (כולל פטורים שונים), לבין הכתוב באישור.

72.6 לכל משתתף במחקר צריך להיות **תיעוד של בדיקה גופנית** הן בקבלתו למחקר והן בביקורי המעקב (בהתאם לפרוטוקול).
בדיקה גופנית וסוגה, תלויים במקצוע ההתמחות של החוקר הראשי בהקשר לנושא המחקר.
בכל מקצוע, צריך התייחסות קלינית מתאימה (בד"כ תידרש בדיקה גופנית, באחרים בדיקת איבר מסוים בלבד).למשל: בחלק ממחקרי מח' עיניים, יש צורך בבדיקת עיניים בלבד ולא בבדיקת כלל מערכות הגוף. בדיקה כזו תידרש בד"כ במחקר התערבותי עם מוצר מחקר במחלקה פנימית.

72.7 כל מסמך המגיע לידי המשתתף, צריך להיות מאושר ע"י הועדה.

73. הליך הסכמה

(**ראה פירוט בפרק י"א – כתב הסכמה מדעת והליך הסכמה**).

73.1 טופס ההסכמה הוא מעין חוזה בין החוקר למשתתף.
אסור לשנותו או להוסיף עליו מאומה לאחר שנחתם ע"י החוקר והמשתתף.
במקרים נדירים שדרוש תיקון, יש לתת למשתתף עותק מהטופס המעודכן.
יש להתייעץ עם מבקרת המחקרים וצוות רכזות הלסינקי, לגבי תיקון טופס ההסכמה בטרם ביצוע התיקון. יש לעבוד בשקיפות ולא להשמיד טופסי ההסכמה החתומים הקודמים.

73.2 **במחקר התערבותי** (כולל לקיחת **דגימות**) הליך הסכמה יכול להתבצע רק ע"י חוקר.
בד"כ רק רופא מבצע הליך הסכמה.
(סטז'ר – דינו ככל חוקר שאיננו רופא).

סטאז'ר יכול להיות חוקר משנה אך ההאצלות שרשאים להאציל לו אינם כוללים ביצוע הליך הסכמה ובדיקה פיסיקאלית. הוא רשאי לקחת דגימות דם.

חוקר במחקר התערבותי/מחקר לקיחת דמים חייב להיות בוגר GCP.
חריג: **פרא רפואי** (פיסיותרפיסט, מרפא בעיסוק) וכו' רשאי לבצע הליך הסכמה **בתנאי שהבדיקות הן בתחום עבודתו המקצועית**.
למשל: משקמת נהיגה רשאית לבצע הליך הסכמה במחקר הכולל בדיקה נוירולוגית וסימולטור נהיגה, אם הבדיקות הן בתחום עבודתה .
אם המחקר כולל לקיחת דמים, ניתן לבקש אישור שאחות או מתאמת תבצע הליך הסכמה, בתנאי שהיא חוקרת ומורשית לקחת דמים.
כשמעוניינים במחקר התערבותי שחוקר משנה שאינו רופא, יבצע הליך הסכמה, יש לבקש אישור יו"ר הועדה.

73.3 **במחקר שאלונים, איסוף נתונים פרוספקטיבי**
חוקר משנה חייב GCP (בנוסף להאצלת סמכויות). (אותו אדם אינו חייב להיות רופא).
(לגבי איש צוות שאינו עובד מרכז רפואי "רבין" כולל סטודנט שאינו עובד המרכז, ראה פרק ד': אחריות הנהלה במ.ר. "רבין" סעיף 7.11.2).

על מנת למנוע אפליה בגיוס על רקע אי ידיעת שפה, מומלץ להכין לכל מחקר טופסי הסכמה בכל השפות המקובלות הארץ.

גם במקרה שמשתתף קורא עברית אך נוהג לרשום שמו ולחתום לא בעברית, יש להוסיף N.T.F

74. פניות למשתתפים פוטנציאליים

ועדת הלסינקי של מרכז רפואי "רבין" מאשרת במקרים מיוחדים הסכמה טלפונית או הסכמה בדואר.

גם על פניות אלו, חלים כללי ההחתמה.

לפני כל פניה למשתפים פוטנציאליים (גם אם מתכונתה אושרה ע"י הועדה), שאינם נמצאים במעקב קבוע של היחידה החוקרת, יש לוודא לפני כן ב-ATD ,שהאדם בחיים.

1.פניה ראשונית להסכמה עקרונית להשתתפות במחקר

הועדה רשאית לאשר פניה טלפונית ישירה למשתתף פוטנציאלי אך ורק במקרים שמתקיים קשר קבוע בין הרופא הפונה והמשתתף.

במצבים מסוימים הועדה תאשר פניה מקדימה למשתתף פוטנציאלי ב**מכתב** או ב**אמצעים אלקטרוניים** (כגון: E Mail , SMS , ווטסאפ וכו').

החוקר יכול להשתמש במכתב הפניה, בתנאי שאושר ע"י הועדה.

על מכתב הפניה להיות חתום ע"י החוקר הראשי.

יש לקבל את הסכמתו של המועמד להשתתף במחקר או להסכים שיפנו אליו טלפונית, בכתב, באחד מאמצעי התקשורת המקובלים כולל ב- SMS.

הבהרה:
לאור חובת שמירת הפרטיות, חובה שהפניה תהיה אישית למשתתף פוטנציאלי אחד ולא לכל/לחלק מאוכלוסיית המחקר.

2. הסכמה טלפונית (הורי קטינים)
כשמחקר כולל **פניה טלפונית כהסכמה**, במקרים שהחוקר מעוניין לפנות רק להורה אחד, על החוקר לבקש ועל הועדה להחליט האם צריך לפנות להורה אחד או שניים.

75. השתתפות בו זמנית בשני מחקרים

חולה אינו יכול להשתתף בו זמנית בשני מחקרים.
במקרים חריגים ניתן לבקש מיו"ר ועדת הלסינקי של מ.ר. "רבין" אישור להשתתפותו של משתתף בשני מחקרים בו זמנית.
אם מדובר במחקרים של חוקרים שונים, על כל אחד מהם לבקש זאת.

יש לשלוח בקשה ברורה לאיזה 2 מחקרים רוצים לגייס (מספרי המחקרים, כותרת המחקר ושם החוקר הראשי). כמו כן יש להסביר מדוע הגיוס הכפול אינו פוגע במטופל או במהלך כל אחד מהמחקרים. (יש לוודא כי זה לא משבש באף מחקר את תוצאות המחקר. (החשש העיקרי הוא שההשתתפות במחקר החדש תהיה בניגוד לתכנית המחקר הראשון).
(כמובן שאפשר לבקש אישור לכל חולה או קבוצת חולים אם יש הסכמה של שני היזמים).

אם החולה סיים ההשתתפות במחקר בקו ראשון, עשה ביקור END OF STUDY והוא במעקב שרידות עד פטירה במחקר הראשון ומעוניינים לגייסו למחקר קו שני, יש צורך בבקשה כנ"ל.

כל עוד מטופל משתתף במחקר כולל תקופת המעקב שהיא חלק מהמחקר (כלומר מעקב שרידות לאחר טיפול), הוא מוגדר במחקר יש צורך באישור שני החוקרים ואישור יו"ר הועדה.

אם חולה פרש מהמחקר ואינו במעקב המחקר, דינו ככל חולה אחר שאינו על מחקר.

חריג: לעיתים כדי לא לאבד זמן, דרוש בשלב הראשון גיוס אותו חולה לשני מחקרים. במקרה כזה, יש לקבל הסכמת כל היזמים.
יש לבקש ולקבל אישור יו"ר הועדה.
יש לכתוב ברשומה הרפואית, תיעוד מפורט של ההליך החריג: ביצוע Screening (או Pre Screening) ל-2 מחקרים וכי בהמשך מתוכננת השתתפות בפועל רק למחקר אחד מהנ"ל. יש להוסיף שהוסבר למשתתף שבפועל הוא ישתתף רק במחקר אחד המתאים לו ביותר מבין השניים או ניסוח דומה וכו'.

(הבהרה: כשחולה משתתף במחקר א' ובנוסף נאספים נתונים מתיקו במחקר ב', זה לא בגדר השתתפות בו זמנית בשני מחקרים).

76. תיקונים

אין לעשות תיקונים בטיפקס.
יש למתוח קו על הכתוב . חתימה בראשי תיבות של הגורם המתקן + תאריך.
לעיתים דרוש הסבר לתיקון. יש לכתוב **Note To File** (דף נפרד עם הסבר לטעות)
(**ראה נספח NTF בסוף פרק זה).**
ב-N.T.F המוצמד לטופס ההסכמה , יש לרשום שם המשתתף ולא הקוד שלו.
ניתן לרשום NTF גם באנגלית.

77. תיק חוקר

על חומר המחקר שנמצא אצל החוקר להיות מאורגן בקלסר המותאם לדרישות ה-GCP.
יש להכין "**תיק מחקר**" (כולל אינדקס, חוצצים, LOGs וכו') גם למחקרי יוזם – חוקר כולל למחקר רטרוספקטיבי.
על התיק לכלול גם צילום תעודות GCP של צוות המחקר.

ב- CVs יש להתייחס לקורס GCP ולניסיון המחקר. (עדיף להשתמש בפורמט CV ייעודי קצר (עמוד) הנמצא באתר של שירותי בריאות כללית).

כשאין תיק מהיזם, מומלץ להשתמש בתיק שהופק ע"י שירותי בריאות כללית **(ראה נספח בסוף פרק כ"ב).**

חייבת להיות זהות בין המסמכים שבידי חוקר לבין המסמכים שמוגשים לעיון ועדת הלסינקי המוסדית במ.ר. "רבין".

יש לעדכן החומר בתיק חוקר, במקביל להגשות לועדת הלסינקי.
יש לשמור ב"תיק חוקר" גרסאות ישנות של מסמכי המחקר (פרוטוקולים, טופסי הסכמה, חוברות לחוקר, שאלונים וכיוצ"ב) ולסמן שהן כבר לא רלבנטיות.

חובה שרשימת חברי הועדה (שנכחו בדיון הראשון) תתויק בתיק חוקר (בקלסר שירותי בריאות כללית, יש לתייק בחוצץ "אישורים" (**ראה נספח רשימת חברי ועדת הלסינקי אשר נכחו בדיון בסוף פרק כ"ב).**

מעבדות
אם נלקח דם לבדיקה במעבדת שירות, יש לקבל CV של מנהל המעבדה, אישור להשתתפות המעבדה בתכנית בקרת איכות, טווחי נורמה וכו'.
אם המעבדה במחקר היא מעבדת מחקר, כל זה לא רלבנטי (אא"כ מנהל המעבדה הוא חוקר , דרוש CV שלו כמו לכל חוקר אחר).

קלסר טופסי הסכמה חתומים – מומלץ לתייק בקלסר נפרד או לפחות בחוצץ נפרד בתיק חוקר (ולא יחד עם המסטר של טופסי הסכמה).
יש לתייק טופסי ההסכמה החתומים, לפי סדר כרונולוגי.

קלסר CRFs מקודדים.
אם בדיקה (תוצאות מעבדה, תרשים א.ק.ג) נמצאת ב-CRF, עליה להיות מקודדת.
בנוסף, החוקר רשאי שיהיה קלסר **SOURCE DOCUMENTS** (קלסר נפרד מה-CRF) ובו החומר יהיה שמי (למשל: סיכומים רפואיים, בדיקות).

בתיק משתתף, יכול להיות גם חומר מקודד וגם חומר שמי אך אין לקרוא לתיק: "CRF".

שאלון במחקר פנימי, שלא נשלח לחברה.
ניתן להתייחס כ-**SOURCE DOCUMENTS** , בתנאי שבהמשך, הנתונים מוכנסים לטבלת CRF מקודדת.

לוגים והאצלת סמכויות

יש **3** לוגים שמילוים הינם בגדר חובה:

1. **ID Log** = רשימת ההמרה בין המשתתפים בפועל (כולל רישום פרטיהם) לבין הקוד שלהם במחקר.

2. **Screening Log** = משתתפים פוטנציאליים.
כולל אלו שנכנסו ואלו שלא נכנסו למחקר (Screen Failure) (בלוג זה רשימת המשתתפים מקודדת).

3. **Enrolment Log** = רשימת המשתתפים בפועל.

ה- **LOGs** - חייבים להיות מסודרים לפי סדר כרונולוגי.

Enrolment Log= ID Log
Screening Log> Enrolment Log (או שווה לו).

Screening
ההגדרה קובעת את הגבול בין בדיקת פוטנציאל למחקר לבין ניסיון גיוס למחקר.
כל בדיקת פוטנציאל שעושה איש צוות במחקר (עובר על תיקי חולים רלוונטיים, מציע למישהו וכו') אינו מהלך בו נבדקו אחת לאחת דרישות ההכללה / אי הכללה ולכן כל אלו אינם נחשבים בגדר Screening אלא איתור פוטנציאל חולים למחקר (patient potential search) ולכן אינו נדרש לרישום בלוג. אולם ברגע שהוא חתם על הסכמה שבעקבותיה נבדקו אחת לאחת דרישות הקריטריונים להכללה / אי הכללה ונמצא שאינו מתאים או שהחולה משך הסכמתו בסיום בדיקה זו אלו יתועדו בלוג כ- **Screening failure.**

במחקר גנטי –אין להחזיק ה-ID Log בתיק חוקר. יש להחזיקו במקום נפרד ונעול.

כשרלבנטי -יש להכין "**לוג טמפרטורה**" (למשל: שמירת תכשיר בטווח טמפ' מסוים, בהתאם להוראות היזם/היצרן).

במחקר רטרוספקטיבי – אין לוגים למעט לוג האצלת סמכויות.

מי שהוצא מהמחקר:
יש לעדכן ב"לוגים" שהמשתתף הוצא והסיבה.
יש להתייחס בדוחות הארכה וסיום (בסעיף: מספר המשתתפים שהוצאו מהמחקר) למשתתפים שהוצאו ולטפסים שנפסלו בבקרה עקב ממצא קריטי.

אם המשתתף אינו מסכים להשארת הדגימה כ**מזוהה** (במחקר גנטי או במחקר מסוג אחר), יש למחוק שמו מה-ID Log.

78. קוד משתתף
מקובל רישום ראשי תיבות בלועזית: קודם שם פרטי , מקף (לצורך שם נוסף אם קיים) , שם המשפחה ומספר למשל:
E-Y 001, G-U 002 וכו' (עירית יוספסברג, גילה אורצמן).

קידוד של בני זוג (המלצה):
S-G 001
H-G 001

J-T 002
G-T 002

הבהרה:
שימוש ב-4 הספרות האחרונות של מספר הזהות, אינו קוד קביל במ.ר. "רבין".

79. האצלת סמכויות - יש למלא טופס האצלת סמכויות (Site Signature Log - SSL)
(אין צורך להגישו לועדת הלסינקי לאישור).
(ראה נספח SSL בסוף פרק כ"ב).

בדף ההאצלה, צריכים להופיע כל מבצעי הפעילות במחקר עם רישום הנושאים המואצלים להם.
האצלה ניתנת לכל בעלי תפקיד במחקר (כולל לחוקר הראשי אותו מקובל לכתוב ראשון בטופס) באישור החוקר הראשי לביצוע התפקיד שלהם.

האצלה צריכה להינתן לביצוע פעולות הקשורות ישירות למשתתף (ומול ועדת הלסינקי).

80. התייחסות לתשובות מעבדה, הדמיה
על החוקר לבדוק תוצאות מעבדה/דימות , לחתום עליהם כולל תאריך החתימה (הרציונל: חשוב לתעד תוך כמה זמן ראה החוקר את תוצאות הבדיקות).
במידה ויש סטייה מערכי הנורמה, עליו לציין אם הסטייה משמעותית (S) או לא משמעותית (NS).
במידה והסטייה משמעותית, על החוקר לדאוג לטיפול המיטבי במשתתף.

ממצאים שיש להם משמעות קלינית , יש ליידע את המשתתף או האפוטרופוס (כולל הריון או HIV).

81. החזר הוצאות למשתתפים חולים

(ראה פרק ז': ועדת הלסינקי מוסדית במ.ר. "רבין" – סדרי הדיון וההחלטה סעיפים 13.1.11 י', 13.1.15, 13.5.3 ופרק י"א: כתב ההסכמה מדעת והליך ההסכמה סעיף 21.6.4.15).

כללי:
ניתן לתת החזר הוצאות בגין:
1. נסיעות.
2. החזר ארוחות (מול קבלות).
3. החזר בגין יום עבודה.

<u>חובה</u> לכתוב נושא החזר ההוצאות **בפרוטוקול ובטופס ההסכמה**.
חשוב להגדיר התשלום <u>כהחזר הוצאות</u> ולא כתגמול למשתתף.

בהלסינקי כלכלי:
1. יש לרשום בגיליון הריכוז ב"הוצאות אחרות".
2. ב"הערות"-חישוב כיצד מגיעים לסכום.

הליך החזר נסיעות
ההסבר להלן הינו יותר במישור הפרקטי ופחות ברגולטורי.
למחלקות גמישות בנושא הזה, בשל ההבדלים בין אופי המחקרים והביקורים, בתנאי שזכויות החולה לא נפגעות וההחזר מתבצע תוך זמן סביר.
מוניות להביא את החולה לביה"ח, <u>אינן קשורות להחזרים</u> – זהו חלק מתהליך המחקר וכל חוקר יכול לפעול כנוחיותו.
או שעובדים <u>ישירות עם חברת מוניות</u>, שולחים להם רשימת נוסעים שבועית, ומקבלים מהם חשבון חודשי פר מחקר. כלומר, החולה לא מוציא כסף מכיסו בכלל.
או ה<u>מטופל</u> ממלא טופס עם פירוט הביקורים שהגיע (כולל הדמיות וכו') ומגיש אותו + <u>קבלות</u> (בד"כ מגישים פעם לחודש).
צוות המחקר בודק שאכן המשתתף הגיע בביקורים אלו ומחשב מה הסכום שצריך להחזיר לו (לפי החזר דלק, מוניות או תחבורה ציבורית).
את הבקשה מעבירים להנה"ח קרן מחקרים, עם פירוט הקרן ממנה יש להוציא הסכום.
הסכום מועבר למטופל בהוראה בנקאית לחשבון הבנק.

החזרים על יום עבודה
<u>אינם מחייבים קבלות</u> או תיעוד – אלא סיכום ברור מראש וכתוב במסמכים הרלבנטיים (פרוטוקול וטופס ההסכמה).
סכום קבוע לכל משתתפי אותו מחקר.
תקרת גג לתשלום לנחקר עבור ביטול יום עבודה, נתון להחלטת הועדה. אין בנוהל אסמכתא לסכום.

נהוג לשלם כסף **למטופלים בריאים** על השתתפות במחקר, להם אין זיקה לחוקר.
יש להתייחס לעלות פר משתתף בהצעת המחקר.

על הועדה לדון בגובה התשלום.

82. מקרר לשמירת דגימות וסרומים

על המקרר ייכתב: "לשימוש מחקרי בלבד".
אסור לאחסן בו שום דבר אחר.
חייבים בקרה ורישום טמפרטורה.

83. כרטיס משתתף

יש לתת לכל משתתף **כרטיס משתתף**

1. במחקר התערבותי (למעט מחקר שעניינו לקיחת דגימות דם, חד פעמי)
2. במחקר הכולל מוצר מחקר חד פעמי הכולל מעקב.

הכרטיס יונפק ע"י היזם או ע"י החוקר. כרטיסים למחקרים שהיזם לא הנפיק, יסופקו ע"י המרכז הרפואי "רבין".

מילוי פרטי המחקר על הכרטיס שהופק ע"י מרכז רפואי "רבין", לא דורש אישור נוסף של הועדה.
יש להמליץ למשתתפים לשאת את הכרטיס איתם.

במחקר ביוזמת חוקר, מומלץ להשתמש בתיק חוקר, בלוגים ובכרטיס מחקר למשתתף שהופקו ע"י שירותי בריאות כללית ו/או מרכז רפואי "רבין".

84. שליחה וקבלת חומר על מטופלים מבתי חולים אחרים

כשבי"ח אחר מבקש סיכומי אשפוז, לגבי חולה המשתתף אצלם במחקר ואושפז אצלנו, שליחת החומר מתבצעת על ידי מחלקת רשומות של בית החולים.

על החוקר מבי"ח אחר להציג לרשומות את טופס ההסכמה של החולה כדי לקבל החומר הרפואי.
כנ"ל כשהמצב הפוך: כשחולה הנמצא במחקר ב"רבין", אושפז בבית חולים אחר והחוקר מכאן מעונין בסיכום אשפוז מאותו בי"ח, הוא רשאי לשלוח אליהם טופס הסכמה בכדי לקבל את החומר.

85. תיעוד ההשתתפות במחקר

יש לבצע מספר פעולות:

1. POPUP ב"קמליון".
2. תיעוד ברשומה הרפואית.
3. מילוי Check List (מילוי הטופס בגדר המלצה בלבד).

1. לפי ה-GCP, במחקר התערבותי , חובה **לסמן על גבי כריכת תיק החולה** את ההשתתפות.
במחלקות/מרפאות שעובדים עם תוכנת "קמליון" בשימוש קליני (או בגיליון רפואי ממוחשב בתוכנה אחרת כגון: Meta Vision) , החוקר הראשי ידאג לסימון **(Popup)** של כל חולה המשתתף במחקר התערבותי או מחקר תצפיתי/שאלונים שאינו חד פעמי.

במחקר בו משתתפים **הורי קטינים** (בד"כ מחקר שאלונים בו ההורה חותם על טופס הסכמה לבגיר), יש לתעד (בטופס שיישמר בתיק חוקר) שהמשתתף (ההורה), גוייס למחקר, קיבל הסבר, חתם על טופס ההסכמה, קיבל העתק מטופס ההסכמה החתום וכו' אך בתיק הרפואי של הילד, לא צריך להיות זכר להשתתפות ההורה (גם לא POPUP ב"קמליון").

המטרה ב- POPUP היא ליידע את צוות ביה"ח על השתתפות אותו אדם במחקר.
ולכן אם ההשתתפות היא חד פעמית, אין צורך ב- POPUP (אך יש צורך בתיעוד כי המשתתף קיבל העתק מטופס ההסכמה וכו').
מאידך, במחקר שאלונים שאינו חד פעמי, יש לרשום POPUP.
(אין צורך ב- POPUP בשלב ה-SCREENING אלא רק כשהמשתתף מתחיל במחקר בפועל).

אין לרשום קוד ב-POPUP.

ב"**קמליון**" יש לשלוח "**הודעה למערכת**"
ההודעה יכולה להיכתב ע"י כל איש צוות בעל הרשאות ל"קמליון".

1. פותחים את התיק הרפואי ולוחצים "שלח הודעה".
2. מסמנים "למטופל".
3. מוסיפים את **תאריך הסיום המשוער** (יש לקבוע טווח תאריכים להודעה ב"קמליון").
4. בתוכן ההודעה רושמים: "חולה זה משתתף במחקר ..... (רושמים מספר המחקר בהלסינקי וב"מטרות") ... שם המחקר (ניתן לרשום שם מחקר מקוצר) .... החוקר הראשי ..."
5. בפעם הבאה שיפתחו את הקמליון לחולה זה, תופיע ההודעה.
6. **בסיום המחקר**, יש לוודא שההודעה הוסרה.

במחלקות/מרפאות שאינן עובדים עם "קמליון" , יירשם (Popup) ב"**קליקס**"(או בגיליון רפואי ממוחשב בתוכנה אחרת).

2. יש **לתעד בתיק החולה (ב"רשומה הרפואית")** (בתיק הממוחשב ב"קמליון"/ב"קליקס"/בתוכנה אחרת), כי המשתתף, משתתף במחקר.

יש לציין איזה מחקר הוצע לחולה להשתתף (רישום מספר המחקר ונושא המחקר בקיצור) , ניתן לו זמן לשאלות, הוא חתם על הסכמה וניתן למשתתף עותק מטופס ההסכמה.

במקרים הרלבנטיים, יש לפרט יותר מכך (למשל ב-NTF) ובעיקר במקרים של חריגה מהנוהל שאושרה למשל: הורה אחד חתם כמקובל והשני הסכים למחקר טלפונית), במקרים שהיה צורך ב"עשד בלתי תלוי" וכיצ"ב (**ראה נספח טמפלט לתיעוד ברשומה הרפואית בסוף פרק כ"ב**).

במחקר שנערך במחלקה, יש לכתוב **במכתב הסיכום** (או במכתב העברה למחלקה אחרת) כי החולה משתתף במחקר ובאיזה נושא המחקר.

הבהרה:
במחקר שאינו התערבותי אין דרישת סימון אך דרישת התיעוד של קבלת עותק מטופס ההסכמה וכו', בעינה עומדת.
על הרופא החוקר ,לתעד בעצמו (ולא למשל באמצעות מתאמת המחקר).

הנחיות לשימוש ב**טופס הייעודי לתיעוד בתיק מחקר:**

לנוחיות החוקרים, במ.ר. "רבין" הוכן **טופס תיעוד ייעודי** (**ראה נספח** בסוף פרק **כ"ב**).

נבהיר כי קיימת חובת תיעוד אך השימוש בנספח הוא בגדר רשות.

1. יש להשלים מספר המחקר ונושא המחקר ולסמן הדרוש סימון.
2. אם המשתתף מאושפז או בטיפול בשירות האמבולטורי, יש לתעד האמור לעיל, ברשומה הרפואית ("קמליון" או תוכנה אחרת).
3. כשאין גיליון (למשל: משתתפים בריאים), ניתן לתייק התיעוד בצמוד לטופס ההסכמה, בתיק משתתף וכו'.
4. חומר מזוהה (כולל תיעוד מזוהה), חייב להיות בנפרד מה-CRF.

במקרים המתאימים, יש לתעד כי נשלח **טופס 11** לרופא המשפחה (בנוסף לצילום המכתב הספציפי).

3. **מילוי טופס** Check List

כדי לעמוד בדרישות התיעוד, מומלץ להשתמש בנספח ה- **Chack List תיעוד (בעבר נקרא: טופס תיעוד ייעודי בסוף פרק כ"ב)**

86. השמדת תרופות, דגימות וציוד במחקר

1. השמדת תרופות:
   - על ידי היזם - לוג העברה להשמדה הכולל מועד ותכולה.
   - על ידי בית המרקחת, בהתאם לנהליו - לוג השמדה הכולל מועד, תכולה, מקום השמדה ומבצע.
2. השמדת חפצים חדים (מחטים, ואקונטיינר וכד') - פח מחטים אדום, לא דורש תיעוד.
3. השמדה של ציוד שאינו חד ולא היה בשימוש - פח רגיל, לא דורש תיעוד.
4. מבחנות שלא נעשה בהן שימוש - לא דורש תיעוד. אם מזכוכית לפח מחטים אדום, אם מפלסטיק פח רגיל.

1. השמדת דגימות שאינן גנטיות בתום משך שמירה המוגדר (פרוטוקול המחקר והנהלים) ואופן ההשמדה המקובל במעבדה - לוג השמדה הכולל מועד, תכולה, מקום השמדה ומבצע. (יש לפרט משך השמירה בסעיף 2.4 לטופס ההסכמה).
   (לגבי דגימות גנטיות, ראה סעיף **19.8.9** ל-SOP זה).

השמדת קיטים של בדיקות מעבדה
יש לפנות לאחראי רעלים ביה"ח מטעם המעבדות ולתאם אתו.
יש לתעד את ההשמדה.

87. שמירת סודיות ופרטיות המשתתפים:
הכלל: יש לשמור על פרטיות וחסיון המשתתפים.

רק ב- ID Log רשומים גם הקוד וגם פרטי המשתתף ("מסמך ההמרה").
אם התיק מוגדר כ**תיק משתתף** (בניגוד ל-CRF) יכולים להופיע בו גם מסמכים מקודדים וגם שמיים.

בטופס ההסכמה יש לרשום רק את פרטי המשתתף ולא את קוד המשתתף (גם לא באמצעים "זמניים" כגון: מדבקה נתלשת, עיפרון וכיוצ"ב).

יש לקדד כל יתר המסמכים (כולל שאלונים, מבחנות, וכו').
CRF – רק מקודד.

חריג:
אם החוקר סבור כי גוף החיצוני שמבקש פרטי המשתתף (גורמי הרווחה/מקרפ"ר וכו'), חייב משיקולים מהותיים למחקר, לקבל את הפרטים, עליו לנמק זאת לועדת הלסינקי של מ.ר. "רבין" כולל הסבר כיצד ישמר החסיון.

יש לעמוד בכללי ה-**GDPR** (רגולצית הגנת הפרטיות האירופאית) שקובע כללים ברורים לאבטח מידע במקרים כאלה.

יש לצרף התחייבות חתומה ע"י החוקר וע"י האחראי למחקר באותו גוף.

יש לכתוב הנימוקים מדוע במחקר זה יש מקום לחרוג מהכלל הרגיל, **באותיות בולטות.**

יש ליידע המשתתף (בהבלטה **בטופס ההסכמה** ובהסבר בע"פ) שנתוניו יצאו מחוץ לביה"ח כשאינם מקודדים).

88. ביקור נציג יזם (למשל: טכנאי) בבית המשתתף

- יש ליידע את ההנהלה (בד"כ עוד טרם קבלת אישור מנהל).
- יש לוודא שהטכנאי עובד בחברת היזם ומאושר על ידה.
- כל פעילות הטכנאי תהיה בידיעה ואישור מראש של החוקר הראשי.
- על הטכנאי לתעד את פעילותו ולחתום על התיעוד. על החוקר לאשר בחתימתו שקרא את המסמך.
- על המשתתף להסכים בכתב (בטופס ההסכמה הרגיל למחקר או במסמך אחר שאושר ע"י ועדת הלסינקי).
- יש לוודא שיש ביטוח של החברה לטכנאי.

נספחים לפרק כ״ב

נספח א' – N.T.F - Note To File
נספח ב' - דוגמת תיק חוקר
נספח ג' - טופס SSL
נספח ד' - טופס ID Log
נספח ה' - טופס Screening Log
נספח ו' - טופס Enrolment Log
נספח ז' - Chack List תיעוד (בעבר הנספח נקרא: טופס תיעוד ייעודי)
נספח ח' - טמפלט לתיעוד ברשומה הרפואית
נספח ט' - נספח הדרכה לתיעוד ב"קמיליון"
נספח י' - דוגמא לכרטיס משתתף
נספח י"א - תיעוד הליך הסכמת טלפוני להורה שני
נספח י"ב - רשימת חברי ועדת הלסינקי אשר נכחו בדיון

פרק כ"ג: אופן הטיפול בממצאים אקראיים

89. אופן הטיפול בממצאים אקראיים

1.על החוקר לתעד עמדת המשתתף לקבלת מידע בעל משמעות שעשוי להתגלות (פרק 2 - סעיף 4.6.9 נוהל לניסויים רפואיים בבני אדם – התש"ף – 2020)
2.על החוקר למסור המידע לרופא המטפל. (פרק 2 – סעיף 4.1.12 נוהל לניסויים רפואיים בבני אדם – התש"ף – 2020)
3. יש להתייחס לכך בפרוטוקול. (פרק 3 סעיף 4.2.5.2 - נוהל לניסויים רפואיים בבני אדם – התש"ף – 2020) ובטופס ההסכמה.

<u>במחקר פרוספקטיבי</u>

- יש להתייחס לכך בפרוטוקול. (פרק 3 סעיף 4.2.5.2 , 4.2.5.5 הנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם – התש"ף – 2020)
- החוקר יתעד עמדת המשתתף (כולל במחקר גנטי) לקבלת מידע בעל משמעות שעשוי להתגלות (פרק 2 - סעיף 4.6.9 לנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם – התש"ף – 2020)
- יש להוסיף <u>תת הסכמה</u>: "**אני מעוניין/לא מעוניין** לקבל גם מידע על ממצאים אקראיים אם יימצאו כאלו. כולל שדות לחתימת המשתתף.
- המידע יימסר לרופא המטפל (למעט במחקר גנטי) (פרק 2 – סעיף 4.1.12 לנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם – התש"ף – 2020

במחקר **גנטי,** אם בודקים רק מוטציה סומטית אחת באופן ספציפי, לא חייבים לתת ייעוץ גנטי.
אם לא מגבילים, נכנסים למחויבות של ממצא אקראי ויש לתת ייעוץ גנטי.

במחקר כלל גנומי, יש לשנות את טופס ההסכמה הסטטוטורי.
יש להוסיף תת הסכמה: "אני מעוניין/לא מעוניין לקבל גם מידע על ממצאים אקראיים אם יימצאו כאלו. כולל שדות לחתימת המשתתף.

אם מסיבה כלשהי נמצא ממצא <u>במחקר רטרוספקטיבי</u>, דינו כמו מחקר פרוספקטיבי.
במחקר הכולל מעבר נוסף על בדיקות והדמיות, אם בודקים את התשובות/ את הצילומים באופן פרטני (שמו של החולה ידוע) – אם יהיה ממצא, יש לדאוג לטיפול בחולה.
בכל מקרה שבו מגלים טעות באבחנה הקודמת, בעלת משמעות, יש לטפל באופן פרטני , בשיתוף עם הרופא המטפל (אונקולוג המטפל וכו') וניהול סיכונים.

לאחרונה, הועברה לצורך הערות, **טיוטת חוזר מנכ"ל מ-29/11/22** בנושא:
שינויים שניוניים (Secondary finding) גורמי מחלה בגן בעל משמעות (actionable genes) המתגלים במסגרת מחקר גנטי .

טיוטת חוזר המנכ"ל מוזכרת כאן לידיעה על קיומו בלבד והיא אינה חלק מהנוהל ומתפעול המחקר הקליני באמצעותו בשלב זה.