

משרד הבריאות
אגף הרוקחות
ירושלים

נוהל לניסויים רפואיים בבני-אדם

הנוהל

בהתאם לתקנות בריאות העם
(ניסויים רפואיים בבני-אדם) התשמ"א-1980

התשס"ו - 2006

שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם		
תאריך: ינואר 2006	מספר הנוהל: 14	עמוד 2 מתוך 33

תוכן העניינים

4	כללי
4	הגדרות
7	תוכן הנוהל
7	1. תנאים לעריכת ניסוי רפואי בבני אדם
8	2. תוכן הבקשה לניסוי רפואי
8	2.1 טופס בקשה
8	2.2 תכנית מפורטת לניסוי רפואי (פרוטוקול הניסוי):
9	2.3 חוברת לחוקר
13	2.4 תעודת אנליזה ממעבדה מוכרת:
14	2.5 טופס הסכמה מדעת
14	2.6 התחייבות היוזם
14	2.7 טופס הצהרת היוזם או נציגו בארץ (טופס מספר 5)
14	2.8 רשימת המסמכים - CHECK LIST
14	2.9 מודעת גיוס משתתפים
14	2.10 מכתב לרופא המטפל בקופת חולים
14	3. הליך הסכמה מדעת
17	4. כללי אישור הבקשה לניסוי רפואי
17	5. סמכויות מנהל המוסד הרפואי
	6. הניסויים הרפואיים המיוחדים והשינויים המיוחדים שבסמכות מנהל המוסד הרפואי לאשרם ללא צורך באישור נוסף של משרד הבריאות
17	6.1 תכשירים רפואיים (לרבות מוצרים ביולוגיים)
17	6.2 אביזרים ומכשירים רפואיים (אמ"ר)/ציוד רפואי
18	6.3 שונות: ניסויים ללא תכשירים רפואיים או ללא אמ"ר/ציוד רפואי
18	6.4 שינויים
19	7. מסלול הטיפול בבקשה לניסוי רפואי או לשינוי בניסוי רפואי
19	7.1 הטיפול בבקשות חדשות לניסויים רפואיים מיוחדים - במוסד הרפואי
19	7.2 הטיפול בבקשות לשינויים מיוחדים בניסויים רפואיים - במוסד הרפואי:
20	7.3 הטיפול בבקשות חדשות לניסויים רפואיים שאינם מיוחדים ולשינויים שאינם מיוחדים - במוסד הרפואי
20	7.4 הטיפול בבקשות חדשות לניסויים רפואיים שאינם מיוחדים - במשרד הבריאות
21	7.5 הטיפול בבקשות לשינויים שאינם מיוחדים - במשרד הבריאות
21	7.6 ניסוי רב-מרכזי בארץ:
22	8. טיפול ניסויי בחולה בודד
22	9. הסכם חוזי לביצוע ניסוי רפואי
23	10. פרסום/פרסומת
23	11. סימון מוצרי המחקר לניסויים רפואיים (LABELLING)
23	12. ייבוא מוצר מחקר לניסוי רפואי

שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם		
תאריך: ינואר 2006	מספר הנוהל: 14	עמוד 3 מתוך 33

13	אספקת מוצר המחקר לניסוי הרפואי	24
14	שינויים במסמכי הבקשה	24
15	דיווחים	24
15.1	דיווחי בטיחות על אירועים חריגים רציניים (SAE's) שאירעו במהלך ניסוי רפואי	24
15.2	דיווח ביניים / הארכת תוקף הניסוי	26
15.3	דיווח על סיום הניסוי הרפואי	27
15.4	דיווח שנתי	27
16	סיום ניסוי רפואי או הפסקתו	28
17	המשך מתן מוצר המחקר לאחר סיום הניסוי הרפואי	29
18	פיקוח על הניסויים הרפואיים	30
18.1	פיקוח ועדת הלסינקי:	30
18.2	פיקוח המוסד הרפואי:	30
18.3	פיקוח משרד הבריאות:	30
19	שמירת מסמכים	30
19.1	ועדת הלסינקי המוסדית / מנהל המוסד הרפואי	30
19.2	יוזם/חוקר הראשי	30
19.3	בית המרקחת	31
20	דמי שירות	31
21	חבילת מסמכי ההגשה הנדרשת עבור בקשה לאישור ניסוי רפואי	31
22	טפסים נוספים לשימוש לאחר אישור הניסוי	32
23	תחולה	32
24	עדכון	32
25	מסמכים ישימים	32
26	תפוצה	33
נספח 1 -	פטור מהדרישה להסכמה מדעת לניסוי רפואי <u>במצב חירום רפואי</u>	34
נספח 2 -	סעיף ביטוח בהתקשרויות עם גופים מסחריים לביצוע ניסויים קליניים בבתי-חולים ממשלתיים	35

שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם		
תאריך: ינואר 2006	מספר הנוהל: 14	עמוד 4 מתוך 33

כללי

נוהל זה בא להסדיר את אופן ההגשה, האישור והבקרה של הניסויים והמחקרים הרפואיים בבני-אדם. הנוהל מגדיר את מסלול הטיפול בבקשות לניסויים רפואיים, הדרישות לאופן ביצועם ואת צורת הפיקוח עליהם. כל ניסוי, לרבות התכנון, האישור, הביצוע, התייעוד ואופן הדיווח של הניסוי הרפואי חייב להיעשות תוך הקפדה יתרה על:

עקרונות הצהרת הלסינקי, תקנות בריאות העם (ניסויים רפואיים בבני-אדם), התשמ"א-1980, על תוספותיהן ותיקונייהן עד תשנ"ט-1999 (להלן: התקנות), חוק מידע גנטי, התשס"א, 2000 (להלן: חוק מידע גנטי), הוראות נוהל זה של משרד הבריאות, הוראות הנוהל ההרמוני הבין-לאומי, העדכני, להליכים קליניים נאותים (מוצרי מחקר):

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

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

ISO 14155-1, 14155-2 (2003):

Clinical Investigation of Medical Devices for Human Subjects

וכן חוזרים ונהלים של המשרד המתפרסמים מעת לעת.

עמידה בדרישות הנהלים הנ"ל באה להגן על המשתתפים בניסוי ולהבטיח שזכויותיהם, בטיחותם ורווחתם של המשתתפים במחקר תשמרנה וכן שהמידע שייאסף במחקר יהיה אמין.

במקרה של סתירה בין הנהלים האמורים לעיל, הנוהל הקובע הוא נוהל משרד הבריאות. בנושאים בהם אין הנחיות מחייבות בנוהל משרד הבריאות - ההנחיות תהיינה על פי הנהלים הבין-לאומיים (המוגדרים להלן).

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

הגדרות

1. "אוכלוסייה מיוחדת" - נשים בהריון, קטינים¹, חולים אשר עקב מצבם הגופני או הנפשי נפגע כושר השיפוט שלהם ואנשים הנמצאים במשמורת חוקית.

2. "אירועים חריגים בניסוי רפואי":

(א) **אירוע חריג - (AE) ADVERSE EVENT**: תופעה רפואית בלתי רצויה שאירעה למשתתף בניסוי קליני, המטופל במוצר מחקר, ואשר אין בהכרח קשר בין התופעה לטיפול במוצר.

(ב) **אירוע חריג רציני - (SAE) SERIOUS ADVERSE EVENT**: אירוע חריג שהנו:

מוות

מסכן חיים

גורם לאשפוז או להארכת משך האשפוז הקיים (למשל בשל צורך בהתערבות רפואית, או בשל סיכון לנכות או בשל סיכון לחיים)

גורם לנכות או למוגבלות קשה ו/או ממושכת, או

מום מולד

(ג) **תופעת לוואי - (ADR) ADVERSE DRUG REACTION או (ADE) ADVERSE DEVICE EFFECT**: אירוע חריג הקשור במידה כלשהי לטיפול במוצר המחקר.

(ד) **תופעת לוואי רצינית - (SADR) SERIOUS ADVERSE DRUG REACTION או (SADE) SERIOUS ADVERSE DEVICE EFFECT**: אירוע חריג רציני הקשור במידה כלשהי לטיפול במוצר המחקר.

3. "המנהל הכללי" - המנהל הכללי של משרד הבריאות או מי שהוא הסמיך לעניין התקנות האלה, כולן או מקצתן.

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

שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם		
תאריך: ינואר 2006	מספר הנוהל: 14	עמוד 5 מתוך 33

4. "הליכים קליניים נאותים" (GCP) - נהלי עבודה ומתודולוגיה המיועדים להבטיח את שלומם וזכויותיהם של המשתתפים בניסוי, את איכות הניסוי ואת יעילותו.

5. "הנהלים הבין-לאומיים" - שני תקני איכות בין-לאומיים, אתיים ומדעיים, לתכנון, ביצוע, תיעוד ודיווח של מחקרים שמעורבים בהם בני אדם.

למוצרי מחקר: הנוהל ההרמוני הבין-לאומי להליכים קליניים נאותים:

(להלן: ICH-GCP - Harmonized Tripartite Guideline for Good Clinical Practice; ICH-GCP).

לציוד רפואי/אמ"ר: התקן הבין-לאומי למחקרים רפואיים בבני אדם באמ"ר: ISO 14155-1, ISO 14155-2:-

Clinical Investigation of Medical Devices for Human Subjects (להלן: ISO14155)

6. "ועדת הליסינקי של בית חולים או של מוסד רפואי" - ועדה בלתי תלויה שהרכבה, דרכי מינויה ומניינה החוקי מוגדרים בתקנות. תפקידה להבטיח את זכויותיהם, בטיחותם ורווחתם של המשתתפים המגויסים לניסוי הרפואי, בין היתר, על-ידי בחינה ואישור פרוטוקול הניסוי הרפואי וטופס ההסכמה מדעת. כמו כן, תפקידה של הוועדה לנהל מעקב שוטף אחר מהלך הניסוי, לרבות השינויים החלים בפרוטוקול ובטופס ההסכמה מדעת, ולפקח על הניסוי הרפואי, כמפורט בסעיף 18.1 בנוהל זה.

7. "ועדת הליסינקי עליונה" - ועדה בלתי תלויה שהרכבה, דרכי מינויה ומניינה החוקי מוגדרים בתקנות. תפקידה הוא לתת חוות דעת על ניסויים הנוגעים למערך הגנטי של האדם, להפריית אישה שלא בדרך הטבע, ולעניינים אחרים שהמנהל הכללי מבקש לדון בהם, לרבות ניסוי המוסדר על-פי חוק מידע גנטי.

8. "ועדה מרכזית לניסויים רפואיים בבני אדם" - ועדה מייצעת לניסויים רפואיים שמינה מנכ"ל משרד הבריאות, לאחד מהנושאים הבאים (או לכל נושא אחר עליו יוחלט בעתיד):

(א) תכשירים רפואיים;

(ב) אביזרים ומיכשור רפואי (אמ"ר)/ציוד רפואי

(ג) מוצרים המכילים תאים ורקמות חיים ממקור הומני וקסנוטרנספלנטציה

9. "זיקה" - קשר של העסקה בשכר, או קשר מסחרי או עסקי, או קשר משפחתי או אישי, וכל קשר אחר, לרבות קשר של כפיפות בעבודה, שיש בו כדי לעורר חשש לקיום ניגוד עניינים או תלות, למעט החזר הוצאות או תשלום עבור השתתפות בוועדות לפי נוהל זה.

10. "חוקר ראשי (Investigator or Principal Investigator)" - רופא מורשה או רופא שיניים מורשה המשמש חוקר אחראי לעריכת הניסוי הרפואי באתר הניסוי כמוגדר בפרוטוקול הניסוי.

11. "חוקר משנה (Sub-Investigator)" - כל אדם בצוות הניסוי הרפואי שמונה על-ידי החוקר הראשי ונמצא בהשגחתו באתר הניסוי לביצוע תהליכים קריטיים הקשורים בניסוי ו/או לקבלת החלטות חשובות הקשורות בניסוי.

12. "יוזם (Sponsor)" - אדם לרבות תאגיד, או מוסד האחראים לייזומו, ניהולו ומימונו של הניסוי הרפואי.

13. "יוזם-חוקר (Sponsor-Investigator)" - אדם, למעט תאגיד או מוסד, שהוא גם יוזם הניסוי הרפואי וגם החוקר הראשי, בין במימון עצמי ובין במימון צד ג' וללא תלות במקור המימון. החובות החלים עליו הם גם של החוקר הראשי וגם של היוזם.

14. "מדינה מוכרת" - אחת מאלה:

א. ארצות הברית;

ב. מדינה החברה באיחוד האירופי;

ג. שוויץ;

ד. נורבגיה;

ה. איסלנד;

ו. אוסטרליה;

ז. ניו-זילנד;

ח. יפן;

שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם		
תאריך: ינואר 2006	מספר הנוהל: 14	עמוד 6 מתוך 33

15. "מוצר מחקר (Investigational Product)" - תכשיר רפואי (או אינבו-PLACEBO), ציוד רפואי/אמ"ר, מוצר רפואי המכיל תאים ורקמות חיים, תכשיר קוסמטי, מזון, תוסף מזון, תכשיר הומיאופתי או צמח מרפא, ועוד. מוצר הנבדק או המשמש כמוצר ייחוס בניסוי רפואי בבני אדם, כולל מוצר המאושר לשיווק, כאשר נעשה בו שימוש באופן שונה מן השימוש הרשום, או כאשר השימוש הוא להתוויה בלתי רשומה או כאשר השימוש נועד בכדי לרכוש מידע נוסף על שימוש רשום.
16. "מחקר רב מרכזי בארץ" - ניסוי רפואי בו משתתפים בארץ יותר ממרכז רפואי אחד.
17. "מנהל המוסד הרפואי" - המנהל הרפואי, או ממלא מקומו, של בית החולים או של המוסד הרפואי שבו נערך הניסוי הרפואי, לעניין התקנות, כולן או מקצתן.
18. "מנטר" - אדם האחראי לביצוע ניטור במהלך ניסוי רפואי בבני-אדם, ושעבר הכשרה מקצועית רלוונטית לכך.
19. "ניטור" - פעולת הבקרה בזמן אמת של תהליכי ניסוי רפואי בבני-אדם, הבאה להבטיח שביצועו, תיעודו ואופן דיווחו יהיו על-פי פרוטוקול הניסוי, ההליכים הקליניים הנאותים, האישור שניתן לביצוע הניסוי והוראות הדין הנוגעות לעניין.
20. "ניסוי רפואי/מחקר רפואי/ניסוי קליני" - ניסוי רפואי בבני-אדם, כמוגדר בתקנות:
- (1) עשיית שימוש בתרופה, בקרינה או בחומר כימי, ביולוגי, רדיולוגי או פרמקולוגי, בניגוד לאישור שניתן לאותו שימוש לפי חיקוק, או כאשר השימוש האמור אינו מקובל בישראל לצרכים שמבוקש 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.
- (2) עשיית כל הליך, פעולה או בדיקה בבן אדם, שאינם מקובלים.
- בנוסף, ניסוי רפואי בבני אדם כולל את הניסויים הרפואיים המיוחדים, כמוגדר בתוספת הרביעית לתקנות. מטרתו של מחקר רפואי בבני אדם, כמוגדר באמנת הלסינקי, הן לשפר טיפול, אבחון ומניעה של מחלות, וכן לתרום להבנת האטיולוגיה והפתוגנזה של מחלות.
21. "ניסוי גנטי/מחקר גנטי" - מחקר שבו נלקחת דגימה ביולוגית ומופק DNA לצורך קבלת מידע גנטי, והמוסדר על פי חוק מידע גנטי. למעט: בדיקות גנטיות קליניות (איתור וזיהוי מוטציות בגן ידוע, הקשור למחלה ידועה), וכן מחקרים שמטרתם לבדוק תוצרי DNA (RNA, ביטוי חלבון, או פעילות אנזימים).
22. "ניסוי רפואי מיוחד" - ניסוי רפואי שבסמכות מנהל המוסד הרפואי לאשרו. ניסוי רפואי זה אינו נדרש לאישור של משרד הבריאות בנוסף לאישור ועדת הלסינקי המוסדית, כמוגדר בתוספת הרביעית לתקנות, ונכלל ברשימה המופיעה בפרק 6 לנוהל זה.
23. "ניסוי רפואי שאינו מיוחד" - ניסוי רפואי הנדרש לאישור משרד הבריאות, לאחר שאושר על-ידי ועדת הלסינקי המוסדית.
24. "ציוד רפואי/אמ"ר" - מכשיר, אביזר, חומר כימי, מוצר ביולוגי או מוצר ביוטכנולוגי, המשמש בטיפול רפואי, או הנדרש לצורך פעולתו של מכשיר או אביזר המשמש לטיפול ושאינו מיועד בעיקרו לפעול על גוף האדם כאמצעי תרופתי.
25. "ציוד רפואי מוכר" - ציוד רפואי שנתקיים בו אחד מאלה:
- (א) הוא נמצא בשימוש רפואי שגרתי והמנהל הכללי אישר את בטיחותו;
- הוא אושר לשיווק בידי מינהל המזון והתרופות האמריקאי (F.D.A.) ונמכר בארה"ב;
- (ב) הוא אושר לשווק ונמכר במדינה החברה באיחוד האירופי (יש לו CE MARK);
26. "רופא מורשה", "רופא שיניים מורשה" - רופא שהוא בעל תואר אקדמי מוכר בישראל – רופא או רופא שיניים שהוא בעל תואר אקדמי מוכר בישראל – MDD, MD שהם בעלי רשיון ברפואה או ברפואת שיניים בישראל, בהתאם להוראות פקודת הרופאים [נוסח חדש] התשל"ו-1976, ופקודת רופאי השיניים [נוסח חדש] התשל"ט-1979.
27. "שינוי בניסוי רפואי שבסמכות מנהל המוסד הרפואי לאשרו" - שינוי בבקשה לביצוע ניסוי רפואי שאינו נדרש לאישור של משרד הבריאות בנוסף לאישור של ועדת הלסינקי המוסדית, ונכלל בסעיף 6.4 לנוהל זה.
28. "תכשיר" - כמשמעותו בפקודת הרוקחים [נוסח חדש], התשמ"א-1981.

שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם		
תאריך: ינואר 2006	מספר הנוהל: 14	עמוד 7 מתוך 33

תוכן הנוהל

1. תנאים לעריכת ניסוי רפואי בבני אדם

- 1.1 ניסוי רפואי בבני אדם לא ייערך אלא לפי הוראות התקנות ונוהל זה.
- 1.2 א לא ייערך ניסוי רפואי בבני-אדם, אלא אם אושר על ידי ועדת הלסינקי של מוסד רפואי, וכן על ידי מנהל המוסד הרפואי ובהתאם לכללים שנקבעו בתקנות ובנוהל זה;
- ב ניסוי רפואי בבני-אדם שאינו ניסוי רפואי מיוחד, טעון אישור משרד הבריאות, וזאת בנוסף לאישור ועדת הלסינקי המוסדית;
- ג בקשה לאישור ניסוי רפואי בבני-אדם יכול להגיש אך ורק רופא מורשה או רופא שיניים מורשה (על פי נושא המחקר), שיהיה החוקר הראשי בניסוי;
- ד החוקר הראשי יגיש בקשה לאישור ניסוי רפואי בבני-אדם לוועדת הלסינקי של המוסד הרפואי, כמפורט בפרק 2 בנוהל זה;
- 1.3 ועדת הלסינקי לא תאשר עריכת ניסוי רפואי בבני-אדם, אלא אם שוכנעה להנחת דעתה, כי מתקיימים כל התנאים שלהלן ותנאים נוספים לפי שיקול דעתה:
- א היתרונות הצפויים, למשתתף בניסוי ולחברה מצדיקים את הסיכון ואי הנוחות הכרוכים בניסוי למשתתף בו;
- ב המידע הרפואי והמדעי הקיים עד כה מצדיק את עריכת הניסוי הרפואי המבוקש;
- ג במקרה של ניסוי רפואי באוכלוסייה מיוחדת, הניסוי נחוץ לקידום הבריאות של אוכלוסייה זו ואינו יכול להיערך באוכלוסייה אחרת במקומה;
- ד הניסוי הרפואי מתוכנן בצורה מדעית, המאפשרת מענה לשאלה הנבדקת, ומתואר בצורה ברורה, מפורטת ומדויקת בפרוטוקול הניסוי ותואם את עקרונות הצהרת הלסינקי;
- ה הסיכונים החזויים למשתתף בניסוי קטנים ככל שניתן, בשל שימוש בשיטות מחקר נכונות, ושימוש במידת האפשר, בהליכים שכבר בוצעו בבני אדם או נוסו בבעלי חיים;
- ו בפרוטוקול הניסוי יוגדרו קריטריונים ברורים לבחירת המשתתפים בניסוי;
- ז טופס הסכמה מדעת לניסוי הרפואי כולל את תמצית כל המידע הנדרש, כמפורט בנוהל זה;
- ח תכנית הניסוי כוללת הוראות בדבר דרכי השמירה על פרטיות המשתתפים וסודיות המידע שנאסף;
- ט קיים בתכנית הניסוי מנגנון מסודר לנטור אופטימלי של הניסוי;
- י על יוזם הניסוי הרפואי לספק כיסוי ביטוחי הולם ולבטח את האחריות החוקית שלו על פי דיני מדינת ישראל מפני תביעות שיוגשו על ידי משתתפים בניסוי הרפואי ו/או תביעות צד ג' הכל בקשר עם הניסוי הקליני, בין בתקופת הניסוי ובין לאחריו. הביטוח יורחב לכלול את האחריות החוקית של המוסד הרפואי ו/או הצוות הרפואי ו/או החוקר הנובעים מהמעורבות שלהם בעריכת הניסוי, בכפוף לחריג במקרה של רשלנות או חריגה מכוונת מפרוטוקול הניסוי;
- יא תובטח אספקת מוצר המחקר ללא תשלום למשתתפים בניסוי למשך כל תקופת הניסוי;
- יב היוזם, החוקר הראשי, והמוסד הרפואי מסוגלים ומתחייבים להקצות את המשאבים הנדרשים לביצוע נאות של הניסוי הרפואי, לרבות כוח אדם מיומן וציוד נדרש;
- יג אין באופי ההתקשרות המסחרית עם החוקר הראשי ועם המוסד הרפואי בו נערך הניסוי הרפואי כדי לפגוע בביצוע הולם של הניסוי הרפואי;
- יד במידה שמשתתפים בניסוי הרפואי, כולם או חלקם, עלולים להיות חשופים ללחץ או השפעה בלתי הוגנים להשתתף בניסוי הרפואי - ננקטו אמצעים מתאימים כדי למנוע לחץ או למזער השפעה כאמור;
- טו זכויות ובטיחות המשתתפים בניסוי הרפואי יישמרו לכל אורך הניסוי;
- טז כל החלטה וטיפול רפואי, הניתן למשתתף במסגרת הניסוי הרפואי, ייעשה באחריות רופא מורשה או רופא שיניים מורשה, לפי העניין;

שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם		
תאריך: ינואר 2006	מספר הנוהל: 14	עמוד 8 מתוך 33

- 1.4 ניסוי רפואי בבני אדם ייערך תוך הקפדה יתרה על הוראות התקנות, נוהל זה של משרד הבריאות, לרבות החוקים הרלוונטים המוזכרים בו, הנהלים הבין-לאומיים ודרישות פרוטוקול הניסוי, כפי שאושר על ידי ועדת הלסינקי ובהתאם לתנאי האישור;
- 1.5 חוקר ראשי וחוקר משנה (להלן: חוקר) הנוטל חלק בניסוי רפואי בבני אדם יהיה בעל הכשרה מתאימה לביצוע ניסויים קליניים ובעל מיומנות וניסיון בתחומו, לעריכת הניסוי הרפואי;
- 1.6 כל מידע הנוגע לניסוי רפואי בבני אדם, שיש בו כדי להביא לחשיפת זהותו או פרטים על מצבו הרפואי או הגנטי של משתתף בניסוי, יישמר בסודיות ויחולו עליו הוראות סעיף 19 לחוק זכויות החולה, התשנ"ו - 1996, בשינויים המחויבים. כאשר הדבר נוגע למידע גנטי, לא ייכללו תוצאות בדיקה גנטית למטרות מחקר בתיק הרפואי, על פי סעיף 30 לחוק מידע גנטי.

2. תוכן הבקשה לניסוי רפואי

הערה כללית:

תוכן מסמכי הבקשה משתנה בהתאם לאופי הניסוי: ניסוי בתכשיר רפואי; ניסוי אמ"ר; ניסוי במוצר שמקורו בתאים וברקמות חיים; ניסוי גנטי; ניסוי רפואי שאינו כרוך בשימוש במוצר מחקר וניסוי. לכל סוג של ניסוי קיימת חבילת הגשה נפרדת, כמפורט בטבלה בסעיף 21 בנוהל ובטפסים של הנוהל. הבקשה תכלול את המסמכים והנתונים הבאים:

2.1 טופס בקשה (לתכשירים רפואיים - טופס מספר 1 א', לאמ"ר - טופס מספר 1 ב', למוצרים המכילים תאים ורקמות חיים - טופס מספר 1 ג', לניסויים גנטיים - טופס מספר 1 ד', לניסוי רפואי ללא מוצר מחקר - טופס מס' 1 ה')

2.2 תכנית מפורטת לניסוי רפואי (פרוטוקול הניסוי):

2.2.1 פרוטוקול ניסוי במוצר מחקר:

- באופן כללי הפרוטוקול יכלול את הנושאים המפורטים בהנחיות הנהלים הבין-לאומיים, ובפרט:
- ❖ שם, מספר, תאריך וגרסה של הפרוטוקול;
 - ❖ שם וכתובת יוזם המחקר ומנטר המחקר (באם אינו היוזם);
 - ❖ שם ותפקיד החותם על הפרוטוקול;
 - ❖ רקע ורציונל הניסוי הרפואי, כולל סקירת ספרות מדעית;
 - ❖ שם ותיאור מוצר המחקר, ההתוויות הקליניות וסיכום הידע הפרה-קליני והקליני הקיים לגביו. בניסוי באמ"ר יצוין גם שם היצרן, שם הדגם, העזרים הנלווים, מספר מזהה של גרסת התוכנה ואופן השימוש בניסוי;
 - ❖ מטרות הניסוי הרפואי;
 - ❖ מדדים לפיהם תוערכנה התוצאות (ENDPOINTS);
 - ❖ סך הכל של מספר המשתתפים, ומספר המרכזים המתוכננים להשתתף, מספר הפאזה ומתכונת הניסוי הרפואי - פתוח, סמוי וכד';
 - ❖ קריטריונים להכללה, לאי-הכללה ולהוצאה מהניסוי הרפואי;
 - ❖ תכנית הטיפול במוצר מחקר/באמ"ר (כולל: מינון, דרך מתן, משך הטיפול ומספר הטיפולים);
 - ❖ תכנית המעקב הקליני (רצוי לצרף גם לוח זמנים ו/או תרשים זרימה של הניסוי);
 - ❖ בדיקות מעבדתיות וכל בדיקה רלוונטית אחרת האמורות להתבצע במהלך הניסוי ובתקופת המעקב;
 - ❖ תנאים להפסקת הניסוי הרפואי;
 - ❖ שיטות להערכת בטיחות ואופן הדיווח על תופעות לוואי רציניות (הדיווח יהיה בהתאם לכללי הנוהל);
 - ❖ שיטת ניתוח ועיבוד תוצאות;

שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם		
תאריך: ינואר 2006	מספר הנוהל: 14	עמוד 9 מתוך 33

- ❖ סוגיות אתיות של הניסוי;
- ❖ דוגמאות של CASE REPORT FORMS (לפי הצורך);
- ❖ אופן ביצוע ה-ACCOUNTABILITY למוצר המחקר;
- ❖ בדיקות קליניות, שאלונים.

2.2.2 פרוטוקול של ניסוי גנטי:

הפרוטוקול יכול את הנושאים המפורטים בחלק ב' (סעיף 1: המידע הנדרש בהצעת המחקר) של ההנחיות לחוקרים וטפסים למילוי לצורך הגשת בקשות לאישור מחקרים גנטיים בבני אדם, 2005. הנחיות אלו מופיעות באתר האינטרנט שצוין בעמוד 3 לעיל.

2.2.3 פרוטוקול של ניסוי רפואי ללא מוצר מחקר:

- ❖ שם, מספר ותאריך הפרוטוקול;
- ❖ שם כותב הפרוטוקול וחתימתו;
- ❖ רקע ורציונל המחקר הרפואי, כולל סקירת ספרות מדעית;
- ❖ מטרת המחקר הרפואי;
- ❖ מדדים לפיהם תוערכנה התוצאות (ENDPOINTS);
- ❖ מספר המשתתפים, ומספר המרכזים המתוכננים להשתתף במחקר;
- ❖ קריטריונים להכללה ולאי-הכללה במחקר;
- ❖ לוח זמנים של המחקר;
- ❖ אם רלוונטי: בדיקות מעבדתיות וכל בדיקה רלוונטית אחרת האמורות להתבצע במהלך המחקר ובתקופת המעקב, מקום הביצוע של הבדיקות והטיפול בדגימות בתום המחקר;
- ❖ שיטת ניתוח ועיבוד תוצאות;
- ❖ סוגיות אתיות של הניסוי;

2.3 חוברת לחוקר (INVESTIGATOR'S BROCHURE)

2.3.1 חוברת לחוקר - תכשירים רפואיים:

- חוברת לחוקר **עדכנית** הכוללת מידע על מוצר המחקר כמפורט בנוהל הבין-לאומי (ICH-GCP), לרבות:
- ❖ דף כותרת הכולל: פרטי יוזם המחקר, שם ו/או קוד מוצר המחקר, תאריך ומספר מהדורה;
 - ❖ תוכן העניינים;
 - ❖ מבוא הכולל רציונל מדעי;
 - ❖ נתונים פיזיקליים, כימיים ופרמצבטיים של התכשיר המוגמר, נושא הניסוי;
 - ❖ נתונים פרה-קליניים: פרמקולוגיה, פרמקוקינטיקה וטוקסיקולוגיה;
 - ❖ נתונים קליניים עדכניים כולל מידע על בטיחות ויעילות;
 - ❖ סיכום הנתונים, סיכום הסיכונים הצפויים למשתתף והוראות שימוש במוצר המחקר;

הערות:

- ניתן יהיה לקבל ממשד הבריאות פטור מהחוברת לחוקר במקרים הבאים:
- ❖ הניסוי בתכשיר רשום המאושר בישראל ומתייחס להתוויה הרשומה.
- ❖ הניסוי בתכשיר רפואי שאושר בעבר לניסוי רפואי בישראל, לאותה התוויה ובאותה דרך מתן.

שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם		
תאריך: ינואר 2006	מספר הנוהל: 14	עמוד 10 מתוך 33

הניסוי הרפואי מתייחס להתוויה נוספת, צורת מינון נוספת, או משטר מינון נוסף, של תכשיר הרשום בישראל. כל עוד מדובר בדרך מתן זהה לזו של התכשיר הרשום ובמינון שאינו חורג מהמקובל בספרות. יש לצרף לבקשה פרסומים רלוונטיים: מאמרים מהספרות המקצועית התומכים ברציונל של הניסוי הרפואי.

אם מדובר בדרך מתן אחרת, יש להגיש את הפרקים הספציפיים בחוברת לחוקר, המתייחסים לדרך המתן המבוקשת.

❖ ניסוי של זמינות ביולוגית, כאשר אחד המוצרים או שניהם רשומים בארץ או במדינה מוכרת.

2.3.2 חוברת לחוקר - אמ"ר

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

2.3.2.1 דף כותרת הכולל: פרטי יוזם המחקר, שם ו/או קוד האמ"ר, מספר/שם הדגם, גרסת התוכנה, פרטי היצרן, תאריך ומספר מהדורה;

2.3.2.2 תוכן העניינים

2.3.2.3 מבוא הכולל רקע ורציונל לשימוש המיועד של האמ"ר בניסוי ולפיתוח הטכנולוגיה

2.3.2.4 תיאור כללי של האמ"ר והעזרים הנלווים, בציון הדגמים (כולל תיאור טכני ומרכיביו הפעילים), ומספר הגרסה של התוכנה.

סעיף זה יכלול בין היתר:

א. מידע לגבי החומרים מהם עשוי האמ"ר והתאמתם לייעודם. (כל אמ"ר נדרש לעמידה בדרישות לביקומפטיביליות לפי תקן ISO 10993);

ב. אם האמ"ר מחדיר או מוציא אנרגיה לגוף או ממנו - סוג האנרגיה, תיאורה וכמותה במדדים פיסיקליים, קצב זרימתה;

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

ד. אם האמ"ר מכיל תכשיר רפואי - יצוין שמו, שם היצרן, כמות/חוזק, אופן השחרור ומידע נוסף כמקובל;

ה. אם האמ"ר מכיל חומר ביולוגי - תיאור החומר, מקורו ואופן הטיפול בו לשם הכללתו באמ"ר

ו. אם האמ"ר הינו מכשיר מדידה - יפורטו המשתנים הנמדדים ומידת הדיוק;

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

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

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

❖ הסטטוס הרגולטורי של האמ"ר המקורי בצרף אישורים.

❖ תיאור השינוי באמ"ר

❖ ההשלכות האפשריות של השינוי על הביצועים של האמ"ר, בטיחותו, יעילותו, אופן השימוש בו ופעולתו הקלינית; תצורפנה אסמכתאות מהספרות, הוכחות חישוביות ודיווח על ניסויים פרה-קליניים.

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

2.3.2.5 הסבר לאופן פעולתו, ביצועיו ואופן השימוש בו בצירוף הוראות של היצרן לשימוש/הפעלה/התקנה/החזקה (לפי העניין).

תיאור הפעולה הקלינית (בהתייחס לשימוש המיועד למטופלים המתאימים) וההתוויות.

שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם		
תאריך: ינואר 2006	מספר הנוהל: 14	עמוד 11 מתוך 33

2.3.2.6	תיאור המחקרים הפרה-קליניים והתוצאות: ניסוי מעבדה וניסויים בבעלי חיים הרלוונטים להוכחת בטיחות של האמ"ר ויעילותו למטרה לה נועד. הניסויים בבעלי-חיים ייערכו לפי כללי ה- Good Laboratory Practice (GLP) הנהוגים בארה"ב או במדינה החברה באיחוד האירופי.
2.3.2.7	סיכום הניסיון הרפואי הקיים עם האמ"ר, לרבות ניסויים קודמים בבני-אדם, היסטוריה שיווקית ודיווח על אירועים חמורים חריגים בבני-אדם/תקלות באמ"ר.
2.3.2.8	רשימת התקנים (שם התקן, סמל/מספר, מחבר), הדרישות הרגולטוריות לפיהן תוכן/נבנה/טופל/נבדק האמ"ר וסיכום RISK ANALYSIS.
2.3.2.9	תיאור המאפיינים הייחודיים של האמ"ר לעומת אמ"רים מקבילים, מקובלים או מאושרים לשימוש (פרמטרים רלוונטיים, שימושים, סיכונים ותועלת).
2.3.2.10	סיכום המידע והנחיות לחוקר
2.3.2.11	אופן ביצוע ה-ACCOUNTABILITY
2.3.2.12	חומר שיווקי (אם קיים)

הערות:

ניתן יהיה לקבל ממשרד הבריאות פטור לגבי הגשת חומר במקרים הבאים:

- ❖ פטור לגבי הגשת חומר כמפורט בסעיפים 2.3.2.4 (יידרש תקציר בלבד) ו-2.3.2.9 - במקרים של ציוד רפואי מוכר, או אמ"ר שאושר לניסוי רפואי בישראל.
- ❖ פטור לגבי הגשת החומר המפורט בסעיף 2.3.2.7 - במקרים של אמ"ר שאושר בעבר לניסוי רפואי בישראל לאותה התוויה.
- ❖ במקרים של שינוי באמ"ר מאושר לשימוש, כמפורט בסעיף 25 בהגדרות, ו/או אושר לניסוי קליני בעבר, או שימוש בעזרים שאינם מאושרים - יש לתאר את השינוי ואת העזרים ולצרף מידע בהתאם לכל סעיף 2.3.2 לעיל, אם רלוונטי.

2.3.3 חוברת לחוקר - מוצרים רפואיים המכילים תאים ורקמות חיים ממקור הומני

חוברת לחוקר עדכנית בהתאם ל-

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

שפורסם ע"י CPMP של EMEA בתאריך 31.5.2001.

(<http://www.emea.eu.int/>)

החוברת תכלול את המידע הפרה-קליני הנדרש להוכחת וביטוחותו של מוצר רפואי המכיל תאים ורקמות חיים ממקור הומני (להלן - המוצר) המיועד לניסוי קליני, ובפרט:

- 2.3.3.1 דף כותרת הכולל: שם המוצר, שם יזם המחקר, תאריך ומספר מהדורה.
- 2.3.3.2 פרטים של היצרן (במקרים בהם היצרן הנו החוקר - יצינו פרטי החוקר): שם, כתובת, מס' טל', מס' פקס, שם איש הקשר לנושא ניסויים רפואיים.
- 2.3.3.3 אתר הייצור.
- 2.3.3.4 אפיון המוצר, הכולל:
 - ❖ תיאור ביולוגי של המוצר הסופי והספציפיקציות שלו, ייעודו הקליני (התוויה)
 - ❖ מקור התאים/הרקמה:
 - אוטולוגי (ממקור עצמי), אלוגנאי (ממקור הומני שאינו עצמי).
 - תיאור התאים/הרקמה המקוריים
 - ❖ דרך מתן

שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם		
תאריך: ינואר 2006	מספר הנוהל: 14	עמוד 12 מתוך 33

❖ מנגנון פעולה.

2.3.3.5 הטכנולוגיה - סקירה:

רצינול, רקע מדעי והיסטורי, הניסיון הקליני הקיים עם טכנולוגיה זו בבני אדם, הניסיון הקיים במודלים של חיות (בציון מראי מקום בספרות ובצירוף צילומים של ספרות תומכת).

2.3.3.6 אפיון תהליכים:

2.3.3.6.1 התורם:

❖ אפיון התורם: כולל מין (gender) וגיל, הטיפול התרופתי שקיבל לקראת ההפקה.

❖ בחירת התורם: (Donor Selection):

❖ הליך סקירה לגורמים פתוגניים Screening and Testing: (בציון המעבדות/גופים בודקים). תהיה התייחסות להיסטוריה הרפואית של התורם.

הערה:

מגישי הבקשה יתייחסו לתקנים והנחיות של ארגונים רלוונטיים, בהתאם למקור הרקמה.

❖ תיאור והליך רישום התורם, עם התייחסות לאפשרות איתורו במקרים של הופעת מחלה זיהומית אצל המקבל (Tracking).

❖ הליך רישום ואחסון של נסיוב התורם עם התייחסות לאפשרות לבודקו במקרים של הופעת מחלה זיהומית אצל המקבל.

2.3.3.6.2 מקור ואפיון של חומרים בתהליך הייצור:

❖ תיאור ואיכות מצעי הגידול ומרכיביהם.

❖ פירוט הבדיקות לאיתור גורמים מזהמים.

❖ מרכיבים מן החי (הומניים או אנימליים): עדיפות למצעי גידול ללא מרכיבים כנ"ל.

דרישות מינימום לגבי מרכיבים מן החי, במידה שיהיה שימוש בהם, בהתאם לחוזרי משרד הבריאות המפורטים להלן:

א. חוזר מנהל רפואה מס' 45/97 מה- 10.11.1997: "דרישות ייחודיות ליבוא דם מלא ומרכיביו".

ב. חוזר מנהל רפואה מס' 32/98 מה- 7.5.1998: "מצעי מזון (מדיה המשמשים לגידול חומר המיועד לשימוש באדם) שהופקו מן החי או המכילים רכיבים שהופקו מן החי - חובת רישום".

ג. חוזר אגף הרוקחות מה- 19.4.2001: "תכשירים רפואיים המכילים או הנחשפים לחומרים בהם קיים חשש ל- Transmissible Spongiform Encephalopathy (TSE)".

במידה שיפורסם נוסח מעודכן של אחד החוזרים - הדרישות תהיינה על-פי הנוסח המעודכן.

2.3.3.6.3 ייצור:

❖ תיאור המניפולציה ex vivo (עם דגש על אופטימיזציה של התנאים למזעור הסיכון של זיהומים על ידי גורמים מזהמים (Infective Agents) וכן של זיהומים עם סוגי תאים אחרים.

❖ בקרות IPC - (In Process Controls).

• תיעוד התהליכים והבקרות התוך-תהליכיות

• בדיקות לזיהומים (מיקרוביולוגיות, וירולוגיות, מיקולוגיות).

• בדיקת שלמות ותפקוד בכל שלב.

❖ אפיון המוצר תוך כדי פיתוח.

❖ תרשים זרימה.

2.3.3.6.4 אפיון המוצר הסופי:

❖ המטרות.

❖ פעילות ביולוגית צפויה ורלוונטית.

שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם		
תאריך: ינואר 2006	מספר הנוהל: 14	עמוד 13 מתוך 33

- ❖ העדר סיכון לטווח רחוק.
- ❖ הערכת זהות, ניקיון, פעילות ביולוגית (identity, purity, potency) בשיטות in vitro מתאימות, ואם ניתן - בדיקות in vivo במודל מתאים (יש צורך בוולידציה של מודל החיה).
- ❖ זיהוי כמותי של מס' התאים הפעילים ושיעורם היחסי.
- ❖ יציבות: בדיקת המאפיינים הפנוטיפיים והגנטיים של התאים לאורך זמן.
- ❖ טוקסיות - גבול עליון של הכמות המותרת לשאריות של החומרים המשמשים בתהליך הייצור וניסויים בתרבית רקמה ובחיה, אם ניתן.

2.3.3.6.5 תוצאות ניסויים במודל in vitro

2.3.3.6.6 תוצאות ניסויים במודל חיה.

2.3.3.6.7 תוצאות ניסויים קודמים בבני אדם.

2.3.3.6.8 תיאור מערכת אבטחת איכות.

הערה:

בחוברת תהיה התייחסות לחוקים/ תקנות/ חוזרי-מנכ"ל/ תקנים/ נהלים / הנחיות מקובלים בארץ ובעולם, התאמה אליהם, ויצורפו אישורים מתאימים על עמידה בהם.

2.3.4 חוברת לחוקר - קסנוטרנספלנטציה (XENOTRANSPLANTATION):

הוראות לחוברת לחוקר מפורטות במסמך "הנחיות לביצוע קסנוטרנספלנטציה", הנמצא באתר האינטרנט שצוין בעמוד 3 לעיל. מפאת אורכן של ההוראות, הן לא פורטו בנוהל זה.

2.3.5 חוברת לחוקר - תרפיה גנטית:

ההנחיות לגבי מוצרים רפואיים של תרפיה גנטית מפורטות במסמך של ה-EMEA:

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

מפאת אורכן של ההוראות, הן לא פורטו בנוהל זה.

2.4 תעודת אנליזה ממעבדה מוכרת:

תעודה זו נדרשת במקרה של ניסוי בתכשיר לא רפואי (תכשיר קוסמטי, מזון, תוסף מזון, תכשיר הומיאופתי, או צמח מרפא) שאינו משווק בישראל.

שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם		
תאריך: ינואר 2006	מספר הנוהל: 14	עמוד 14 מתוך 33

2.5 טופס הסכמה מדעת (לניסויים רפואיים במוצרי מחקר ולטיפול ניסויי בחולה בודד- טופס מספר 2א', לניסויים גנטיים - טופס מספר 2ב', לניסויים רפואיים ללא מוצר מחקר - טופס מספר 2ג', בניסויים רפואיים בהם משתתפים קטינים/חסויים/פסולי דין, טופס הסכמה מדעת של ההורים/האפוטרופוס ממוספר כטופס מספר 3. ניסויים במוצרי מחקר, ניסויים גנטיים וניסויים ללא מוצר מחקר ממוספרים כטופס מספר 3א', 3ב' ו-3ג', בהתאמה. בבקשה לניסוי הכולל גם אוכלוסייה בוגרת וגם אוכלוסייה של קטינים/חסויים/פסולי דין, יצורפו טופסי ההסכמה המתאימים למסמכי הבקשה).

טופס הסכמה מדעת יכול את תמצית המידע על הניסוי הרפואי שנמסר למשתתף לפי סעיפים 3.4 ו-3.5 להלן, ובלבד שכל מידע שקבוע שהוא הצהרה יירשם באופן מפורט. תוכנו של הטופס יכתב בשפה תקינה, ברורה ובהירה המובנת לכל אדם ובשפתו של המשתתף, במידת האפשר.

2.6 התחייבות היוזם (לניסויים רפואיים במוצרי מחקר - טופס מספר 4א', לניסויים גנטיים - טופס מספר 4ב', לניסויים רפואיים ללא מוצר מחקר - טופס מספר 4ג'):

2.6.1 היוזם יחתום על התחייבות זו והחוקר הראשי יאשרה בחתימתו. התחייבות זו תצורף גם להסכם של היוזם עם החוקר הראשי/המוסד הרפואי.

2.6.2 במקרה של יוזם-חוקר, הוא יחתום על התחייבות זו, ומנהל בית החולים, או מי שהסמיכו, יאשרה בחתימתו.

2.7 טופס הצהרת היוזם או נציגו בארץ (טופס מספר 5)

2.8 רשימת המסמכים - CHECK LIST: לפני הגשת הבקשה לוועדת הלסינקי של המוסד הרפואי ימלא החוקר הראשי ויחתום על רשימת המסמכים (טופס מספר 9א', 9ב' או 9ג', בהתאם לסוג הניסוי).

2.9 מודעת גיוס משתתפים (טופס מספר 10): במידת הצורך, יצרף החוקר למסמכי הבקשה נוסח של מודעת גיוס משתתפים לניסוי הרפואי.

אם החוקר מבקש לחרוג מנוסח זה, עליו לבקש אישור לכך ממשרד הבריאות.

2.10 מכתב לרופא המטפל בקופת חולים (טופס מספר 11): במקרים בהם הניסוי הרפואי כרוך בביצוע בדיקות רפואיות או באספקת אביזרים, תכשירים או משתלים, החוקר ימלא טופס זה.

הערה כללית:

משרד הבריאות / ועדת הלסינקי של המוסד הרפואי רשאים, כל אחד, לדרוש מסמכים או נתונים נוספים לאלה הנזכרים לעיל - הכל לפי העניין.

3. הליך הסכמה מדעת

3.1 לא ייערך ניסוי רפואי המעורבים בו בני אדם אלא אם קיבל החוקר¹ את הסכמתו מדעת של אדם המשתתף בניסוי הרפואי, לאחר שהחוקר נתן למשתתף בניסוי הסבר מילולי מתאים והמשתתף קרא את טופס ההסכמה מדעת לניסוי הרפואי. הסכמה להשתתפות בניסוי הרפואי תינתן בכתב, על גבי טופס הסכמה מדעת, שאושר על ידי ועדת הלסינקי לאותו ניסוי. טופס הסכמה מדעת יחתם הן על ידי המשתתף והן על ידי החוקר. העתק של הטופס החתום יימסר לידי המשתתף.

3.2 אם המשתתף הנו קטין, פסול דין, חסוי, או שאינו מסוגל לתת הסכמה מדעת לטיפול רפואי ויש לו אפוטרופוס שמונה כחוק, או אם המשתתף מינה לעצמו מיופה כוח לפי סעיף 16 לחוק זכויות החולה התשנ"ו - 1996,² (להלן: נציגו החוקי), יקבל החוקר את הסכמת נציגו החוקי בנוסף או במקום הסכמת המשתתף. במקרה זה - בכל מקום בפרק זה בו נאמר "משתתף" - גם נציגו החוקי במשמע. בן משפחה שלא מונה כנציג חוקי אינו רשאי לתת הסכמה במקום המשתתף.

¹ החוקר הוא החוקר הראשי או חוקר משנה

² במקרים מסוימים, יפוי-כוח לטיפול רפואיים, במתכונת חוק זכויות החולה עלול שלא להספיק ונדרש יפוי-כוח לעניין השתתפות בניסויים רפואיים.

שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם		
תאריך: ינואר 2006	מספר הנוהל: 14	עמוד 15 מתוך 33

במידה שלחוקר יש ספק לגבי כשירותו של המשתתף לתת הסכמה מדעת וידוע לחוקר שלא מונה למשתתף נציג חוקי, על החוקר לקבל הערכה של פסיכיאטר/גריאטר בלתי תלוי במחקר. האוכלוסיות הנמנות בסעיף זה לא יכללו בניסוי רפואי אלא אם הכללתן הכרחית לקידום בריאותן והניסוי אינו יכול להיערך באוכלוסייה חלופית, הכשירה מבחינה משפטית.

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

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

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

3.3.2 במקרה שהמשתתף ו/או נציגו החוקי אינו מסוגל לקרוא את טופס ההסכמה, עד בלתי תלוי יהיה נוכח בעת ההסבר על-ידי החוקר למשתתף ויקריא לו את נוסח טופס ההסכמה מדעת וכל חומר נלווה אחר. המשתתף בניסוי ו/או נציגו החוקי יאשר בעל-פה כי הבין את הנאמר וכי חתימתו מהווה הסכמה להשתתף בניסוי. רק אז יחתום העד הבלתי תלוי

על טופס ההסכמה, וחתימה זו מאשרת כי תהליך ההסבר וקריאת החומר נעשו ברצונו החופשי של המשתתף וללא הפעלת לחץ או השפעה בלתי הוגנים.

3.4 מידע על הניסוי הרפואי כולל:

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

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

3. תיאור היתרונות הצפויים למשתתף או לאחרים, כתוצאה מהניסוי;

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

5. במידה שיש בניסוי הרפואי סיכון למשתתף - הסבר על הטיפול הרפואי שיקבל במקרה של פגיעה בבריאותו והאחריות לנתינתו;

6. נסיבות בהן עלולה השתתפותו בניסוי הרפואי להיפסק בהחלטת החוקר או היוזם;

7. במחקר הכרוך במתן טיפול רפואי למשתתף;

7.1 הצהרה כי ההשתתפות בניסוי הרפואי לא תהא כרוכה בעלות כספית נוספת למשתתף מעבר לעלות הכרוכה בטיפול רגיל שעליו לקבל;

7.2 הסבר על טיפולים חלופיים, ועל יתרונותיהם וחסרונותיהם, באם ישנם כאלה, למשתתף;

3.5 בנוסף, ימסור החוקר למשתתף מידע כמפורט להלן -

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

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

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

4. הסבר לחולה שנתוני תיקו על מסמכיו הרפואיים נבדקים על ידי גורמים מוסמכים בלבד (לדוגמה: ועדת הליסינקי, גוף מבקר בבית החולים, משרד הבריאות, נציגי החברה האחראית לניסוי ולניטור), תוך שמירה

שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם		
תאריך: ינואר 2006	מספר הנוהל: 14	עמוד 16 מתוך 33

מוחלטת על סודיות, והימנעות מחשיפת זהותו של החולה לאנשים בלתי מוסמכים או בפרסומים בעל-פה או בפרסומים מדעיים/רפואיים;

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

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

3.7 בטופס ההסכמה בניסויים הגנטיים, יש להתייחס בפרט לנושאים הייחודיים להם:

1. אופן הטיפול בדגימות ה-DNA, אחסוןן ושמירתן בתום הניסוי.

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

התיק הרפואי של המשתתף לא יכיל כל תוצאות של הניסוי הגנטי.

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

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

3.9 בתנאים מיוחדים, כמפורט להלן, רשאית ועדת הלסינקי לאשר ויתור על דרישת קבלת הסכמה מדעת:

1. מדובר במחקר רטרופקטיבי המתבסס על נתונים לא מזוהים הנלקחים מתיקים רפואיים של חולים.

2. על פי חוק מידע גנטי, בניסויים שנעשה בהם שימוש רק בדגימות DNA בלתי מזוהות, או שנעשה שימוש בדגימות DNA קיימות שהפרטים המזוהים הופרדו מהם באופן שלא ניתן בכל דרך שהיא לחזור אליהם, לא חלה הדרישה למלא טופס הסכמה מדעת.

3. לגבי ניסוי רפואי המיועד להיערך רק על משתתפים המצויים במצב חירום רפואי כהגדרתו בחוק זכויות החולה, התשנ"ו, 1996 בנסיבות בהן לא ניתן לקבל הסכמה מדעת של המשתתף, או אפוטורפוסו, או מיופה כוחו (להלן: נציגו החוקי), ויש יסוד סביר לצפות כי הניסוי המבוקש יביא לשיפור במצבו הרפואי של המשתתף, בסבירות גבוהה יותר מאשר טיפול מקובל אחר ועולה על הנזק שבפגיעה בזכויותיו או ברווחתו.

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

הרופא האחראי לניסוי הרפואי יצהיר בכתב כי:

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

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

3.10 במקרים מיוחדים, כמפורט להלן, רשאית ועדת הלסינקי לאשר ויתור על דרישת קבלת הסכמה מדעת בכתב:

הסיכון היחידי למשתתף בניסוי הרפואי הוא מחשיפת מידע מזהה אודותיו, וסיכון זה מוגבר במידה רבה על ידי הדרישה כי הסכמה מדעת תינתן בכתב; אושר ויתור על דרישת הכתב במקרה זה, תינתן תמיד למשתתף האפשרות לבחור לתת הסכמתו מדעת בכתב. בכל מקרה, על החוקר לתעד את קבלת ההסכמה בעל-פה של המשתתף.

שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם		
תאריך: ינואר 2006	מספר הנוהל: 14	עמוד 17 מתוך 33

4. כללי אישור הבקשה לניסוי רפואי

האישור הסופי לכל ניסוי רפואי לעניין זה, יינתן כמוגדר בתקנות:

- 4.1 ניסוי רפואי מיוחד - מנהל המוסד הרפואי ינפיק את האישור האמור לאחר שוועדת הלסינקי המוסדית אישרה את הניסוי הרפואי וקבעה שהוא ניסוי רפואי מיוחד.
- 4.2 ניסוי רפואי שאינו מיוחד- מנהל המוסד הרפואי ינפיק את האישור האמור לאחר שוועדת הלסינקי המוסדית אישרה את הניסוי הרפואי, קבעה שהוא ניסוי רפואי שאינו מיוחד, הנדרש לאישור משרד הבריאות, ובתנאי שהתקבל אישור משרד הבריאות לניסוי.

5. סמכויות מנהל המוסד הרפואי

סמכות מנהל המוסד הרפואי לאשר ניסויים רפואיים מואצלת לו על-ידי המנהל הכללי של משרד הבריאות. סמכות זו מותנית בעמידה מלאה בדרישות המפורטות בנהל ובתקנות, והיא ניתנת להסרה במקרה של אי-עמידה בדרישות אלו.

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

ניסויים רפואיים מיוחדים:

6.1 תכשירים רפואיים (לרבות מוצרים ביולוגיים)

6.1.1 ניסוי רפואי העושה שימוש בתכשיר רפואי הרשום בארץ, או המותר לשיווק במדינה מוכרת להתוויה רשומה ובמינון המקובל.

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

ניסויים רפואיים קודמים לבדיקת בטיחות ויעילות התכשיר, שנערכו במדינה מוכרת, הסתיימו ותוצאותיהם מדווחות בפרוטוקול הניסוי ובנספחיו.

- הניסוי הרפואי מתייחס להתוויה, צורת מינון ודרך מתן שאליהם התייחסו הניסויים הקודמים.
- הניסוי הרפואי אינו מתוכנן להיערך באוכלוסייה מיוחדת.

6.1.3 ניסוי רפואי המתוכנן להתבצע במקביל בכמה בתי חולים בארץ, שהמנהל הכללי נדרש לאשרו ואישר את עריכתו במרכז אחד לפחות, ובלבד שפרוטוקול הניסוי ונוסח ההסכמה מדעת זהים לאלה שכבר אישר המנהל הכללי.

למעט במקרים שבהם הוועדה המרכזית במשרד הבריאות מגבילה באישורה את מספר המשתתפים ו/או מספר המרכזים.

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

6.2 אביזרים ומכשירים רפואיים (אמ"ר)/ציוד רפואי

6.2.1 ניסוי רפואי העושה שימוש בציוד רפואי מוכר, לפי ההתוויה המקובלת ובאותן המגבלות ובלבד שהטיפול והמעקב אחר המשתתף בניסוי אינם שונים מהמקובל ביחס לטיפול במצבו.

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

❖ האמ"ר עומד בכל תקני-הבטיחות הרלוונטיים לאמ"ר מסוגו;

שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם		
תאריך: ינואר 2006	מספר הנוהל: 14	עמוד 18 מתוך 33

- ❖ ניסויים רפואיים קודמים לבדיקת הבטיחות בבני-אדם, שנערכו במדינה מוכרת, הסתיימו ותוצאותיהם מדווחות בפרוטוקול הניסוי או בנספחים;
- ❖ הניסוי הרפואי מתייחס לצורת השימוש שאליה התייחסו הניסויים הקודמים;
- ❖ הניסוי הרפואי לא ייערך על אוכלוסייה מיוחדת;

6.2.3 ניסוי רפואי המתוכנן להתבצע במקביל בכמה בתי חולים בארץ, שהמנהל הכללי נדרש לאשרו ואישר את עריכתו במרכז אחד לפחות, ובלבד שפרוטוקול הניסוי ונוסח טופס ההסכמה מדעת זהים לאלה שכבר אישר המנהל הכללי.

למעט במקרים שבהם הוועדה המרכזית במשרד הבריאות מגבילה באישורה את מספר המשתתפים ו/או מספר המרכזים.

6.2.4 איסוף נתונים מבגירים תוך שימוש בצידוד רפואי מוכר, ושאינו חודרני, לרבות שקילה, אלקטרוקרדיוגרפיה, אלקטרואנצפלוגרפיה, תרמוגרפיה, זיהוי רדיואקטיביות הקיימת באופן טבעי, אקוגרפיה דיאגנוסטית, אלקטרורטינוגרפיה, אולטרהסאונד, בדיקת MRI, ולמעט איסוף נתונים שיש בו חשיפה לקרינה מייננת.

6.3 שונות: ניסויים ללא תכשירים רפואיים או ללא אמ"ר/צידוד רפואי

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

6.3.2 לקיחת דמים מזוריד בכמות כוללת שאינה עולה על 450 סמ"ק, למשך תקופה של שמונה שבועות ובתדירות שאינה עולה על פעמיים בשבוע, מבגירים שמצב בריאותם תקין (לא כולל נשים בהריון), ולמעט לקיחת דמים המיועדים למחקר גנטי.

6.3.3 לקיחת נוזלי גוף, הפרשות או רקמות מתות (למעט: שיער, ציפורניים, שיניים) מבגירים, בדרך המקובלת, ולמעט אלה המיועדים למחקר גנטי.

6.3.4 הקלטות קול כמקובל במחקרים של קשיי דיבור.

6.3.5 תרגול גופני מתון הנערך על מתנדבים בריאים.

6.3.6 ניסוי רפואי המתבצע על נתונים קיימים, מסמכים, הקלטות, רישומים, צילומים (כגון צילומי רנטגן, צילומי אולטרה-סאונד וכד'), דגימות פתולוגיות או דגימות דיאגנוסטיות שנלקחו למטרות רפואיות.

6.3.7 איסוף מידע באמצעות שאלונים (מידע המתייחס באופן ישיר למצבו הבריאותי, הגופני או הנפשי של המשתתף/המטופל או לטיפול הרפואי בו).

שינויים מיוחדים:

6.4 השינויים שבסמכות מנהל המוסד הרפואי (או מי שהוסמך על ידו) לאשרם ושאינם נדרשים לאישור נוסף של משרד הבריאות:

6.4.1 שינויים בניסויים רפואיים שאישרם בתוקף.

6.4.1.1 שינוי שאינו מגדיל במידה משמעותית את ההסתברות לסיכון למשתתף בניסוי רפואי, אינו פוגם בערכו המדעי של המחקר ואינו גורם לפגיעה בזכויותיהם, בטיחותם, בריאותם ורווחתם של המשתתפים במחקר, ובכלל זה:

❖ שינויים אדמיניסטרטיביים

❖ הגדלת מספר המשתתפים בניסוי רפואי, אם לא הוגבל על-ידי משרד הבריאות מלכתחילה (לדוגמא, עקב רמת נשירה גבוהה מהניסוי הרפואי, שאינה נובעת ממוצר המחקר)

שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם		
תאריך: ינואר 2006	מספר הנוהל: 14	עמוד 19 מתוך 33

6.4.2 הארכת תוקף האישור

6.4.1.2 הארכת תוקף תינתן לאחר קבלת דיווח כנדרש, לדוגמה, במקרים הבאים:

- ❖ הניסוי הרפואי תוכנן מראש לתקופה העולה על תוקף האישור
- ❖ מועד התחלת הניסוי הרפואי השתהה מסיבות טכניות או לוגיסטיות
- ❖ גיוס המשתתפים בניסוי היה איטי מהצפוי.

7. מסלול הטיפול בבקשה לניסוי רפואי או לשינוי בניסוי רפואי

החוקר הראשי יגיש את הבקשה לניסוי רפואי או לשינוי בניסוי לוועדת הלסינקי של המוסד הרפואי. ועדת הלסינקי תדון בבקשה, או בשינוי הניסוי הרפואי ותקבע אם לאשר את הבקשה או לדחותה. כמו כן, הוועדה תקבע, על-פי הקריטריונים וההגדרות המפורטים בפרק 6 לעיל, אם בסמכות מנהל המוסד הרפואי לאשר את הניסוי הרפואי או את השינוי בניסוי, או אם יש צורך באישור נוסף של משרד הבריאות. ככלל, על ועדות הלסינקי לפעול על פי נוהל עבודה כתוב. בפרט, כל החלטות הוועדה (אישורים ודחיות) חייבות להיות מנומקות ומתועדות בכתב בפרוטוקול הישיבה. בפרוטוקול יתועדו ההחלטות, הן לגבי בקשות חדשות והן לגבי בקשות קיימות שאישורן בתוקף (שינויים, הארכות תוקף ודיווחים). בבקשות לניסויים במוצרי מחקר יש לציין בפרוטוקול את שם מוצר המחקר ושם היצרן.

7.1 הטיפול בבקשות חדשות לניסויים רפואיים מיוחדים - במוסד הרפואי

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

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

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

7.2 הטיפול בבקשות לשינויים מיוחדים בניסויים רפואיים - במוסד הרפואי:

7.2.1 ועדת הלסינקי תקבע בנוהל העבודה שלה אלו שינויים נדרשים לאישורה ולאישור מנהל המוסד הרפואי, אלו שינויים נדרשים לאישורה בלבד ואלו שינויים מובאים לידיעתה בלבד. כמו כן, הוועדה תקבע אלו שינויים ניתנים לאישור ע"י יו"ר הוועדה בלבד, אשר יובאו לידיעת הוועדה בישיבתה הבאה.

אישור יו"ר הוועדה יימסר לחוקר על-גבי טופס בקשה לשינויים בניסוי רפואי (טופס מס' 12). החוקר יעביר עותק מהאישור ליוזם.

7.2.2 יו"ר ועדת הלסינקי יעביר למנהל המוסד הרפואי את החלטות הוועדה לגבי הארכות תוקף של ניסויים שבסמכות המנהל לאשרם, בהתאם לסעיף 6.4.2. האישור להארכת תוקף ניסוי יינתן על גבי טופס מספר 6א', בו יצוינו הגרסאות והתאריכים המעודכנים של מסמכי הבקשה.

בהתאם לאישור זה, המנהל ינפיק אישור להארכת תוקף ניסוי רפואי לחוקר הראשי ובו פירוט התנאים וההגבלות (טופס מספר 7א'). העתק מאישור המנהל יועבר למנהל בית המרקחת במוסד הרפואי (על פי הצורך). החוקר יעביר ליוזם עותק מהאישור.

7.2.3 יו"ר ועדת הלסינקי יודיע למשרד הבריאות על כל הארכת תוקף/סיום מחקר. להודעה יצורף הדיווח של החוקר לוועדת הלסינקי.

הדיווח הוא כלי בקרה של ועדת הלסינקי ושל משרד הבריאות. הדיווחים המתקבלים במשרד הבריאות מעדכנים את הרשומה הממוחשבת של הניסויים הרפואיים התקפים.

שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם		
תאריך: ינואר 2006	מספר הנוהל: 14	עמוד 20 מתוך 33

7.3 הטיפול בבקשות חדשות לניסויים רפואיים שאינם מיוחדים ולשינויים שאינם מיוחדים - במוסד הרפואי

לאחר כל ישיבה של ועדת הלסינקי, מזכירות הוועדה תעביר למשרד הבריאות את המסמכים הבאים:
 א. הפרוטוקול המלא של הישיבה.

❖ הפרוטוקול יישלח למדור ניסויים קליניים וכן לרכזת ארצית לניסויים רפואיים באמ"ר - באגף הרוקחות.

ב. הבקשות לניסויים רפואיים הנדרשים לאישור נוסף של משרד הבריאות, כולל אישורי ועדת הלסינקי (טופס מס' 6) לבקשות אלו:

❖ **בקשות לניסויים רפואיים באמ"ר** ובפרוצדורות רפואיות וכן בקשות לניסויים במוצרים המכילים **תאים ורקמות חיים** יועברו לרכזת ארצית לניסויים רפואיים באמ"ר, **ב-5 עותקים**.

❖ **בקשות לניסויים גנטיים ולניסויים בהפריה חוץ-גופית** - יועברו למדור ניסויים קליניים, **ב-13 עותקים**.

❖ **כל יתר הבקשות לניסויים רפואיים** - יועברו למדור ניסויים קליניים באגף-הרוקחות, **בעותק אחד**.

ג. השינויים שאינם מיוחדים

ד. הדיווחים המוזכרים בסעיף 7.2.3 לעיל*.

* השינויים והדיווחים יועברו למדורים הרלוונטיים, בהתאם לאופי הניסוי.

7.4 הטיפול בבקשות חדשות לניסויים רפואיים שאינם מיוחדים - במשרד הבריאות

7.4.1 קבלת פרוטוקול מהישיבה של ועדת הלסינקי

משרד הבריאות יודיע בכתב ליו"ר ועדת הלסינקי על התאריך בו נתקבל הפרוטוקול. כל הבקשות הנכללות בפרוטוקול ושאושרו על-ידי הוועדה ממוחשבות ומקבלות מספר בקשה. רשימה של בקשות אלו נשלחת למזכירות ועדת הלסינקי.

בכל פנייה עתידית למשרד הבריאות (לגבי שינויי פרוטוקול, הארכת תוקף האישור, דיווחים וכדומה) יש לציין מספר זה. דיווחים, שינויים והארכות תוקף, הנכללים בפרוטוקול, מוכנסים למאגר הממוחשב של הניסויים הקליניים, אך לא נשלחת הודעה נפרדת על כך.

7.4.2 מסלולי הטיפול בבקשה חדשה:

משרד הבריאות יבחן את הבקשה, ויחליט על דרך הטיפול בה בהתאם לאחת מ-3 האפשרויות הבאות:

7.4.2.1 ניתן אישור לניסוי רפואי:

משרד הבריאות ישלח אישור (טופס מספר 8) ליו"ר ועדת הלסינקי והעתק יישלח למנהל המוסד הרפואי. המנהל ינפיק לחוקר הראשי אישור לניסוי הרפואי ובו פירוט התנאים וההגבלות (טופס מספר 7). החוקר יעביר עותק מהאישור ליוזם, ולמנהל בית המרקחת במוסד הרפואי (על פי הצורך).

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

7.4.2.2 הבקשה תועבר לקבלת חוות דעת מומחים:

ההודעה תישלח ליו"ר ועדת הלסינקי והלה יודיע לחוקר. בהודעה יפורטו המסמכים או הנתונים הנדרשים לצורך המשך הטיפול בבקשה.

במידה שהמומחים ממליצים לאשר את הבקשה, משרד הבריאות ישלח אישור כמפורט בסעיף 7.4.2.1 לעיל. במידה שאין המלצה לאשר את הניסוי, הבקשה תובא לדיון בוועדה מרכזית לניסויים רפואיים.

שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם		
תאריך: ינואר 2006	מספר הנוהל: 14	עמוד 21 מתוך 33

7.4.2.3 הבקשה תועבר לדין בוועדה מרכזית לניסויים רפואיים, או בוועדת הלסינקי העליונה³:

הוועדה תישלח ליו"ר ועדת הלסינקי והלה יודיע לחוקר. בהודעה יפורטו המסמכים או הנתונים הנדרשים לצורך המשך הטיפול בבקשה.

הוועדות המרכזיות לניסויים רפואיים וועדת הלסינקי העליונה במשרד הבריאות מתכנסות כל 6-8 שבועות, ודנות בבקשות שכל החומר הנדרש לגביהן התקבל עד 2-3 שבועות לפני מועד הדיון.

לאחר הדיון בוועדה וקבלת המלצותיה והחלטותיה, משרד הבריאות ישלח את ההחלטה ליו"ר ועדת הלסינקי והלה יודיע לחוקר;

❖ אם הוחלט לאשר את הבקשה, יינתן אישור לפי סעיף 7.4.2.1 לעיל.

❖ אם נדרשות השלמות לצורך דיון נוסף בבקשה, התהליך המפורט בסעיף 7.4.2.3 יחזור על עצמו.

❖ אם הוחלט לא לאשר את הבקשה, תישלח תשובה מנומקת. במקרה של ערעור על החלטת ועדה מרכזית או ועדה עליונה, תינתן הזדמנות לחוקר להשמיע את טיעונו בפני הוועדה. זאת, לאחר שיעבירם בכתב למשרד הבריאות.

7.4.3 לוח זמנים לטיפול:

לוחות הזמנים נבדקים עתה במשרד הבריאות. הודעה מפורטת בנושא תישלח בנפרד תוך 90 ימים ממועד הפצת נוהל זה.

7.5 הטיפול בבקשות לשינויים שאינם מיוחדים - במשרד הבריאות

יו"ר ועדת הלסינקי יעביר למשרד הבריאות כל בקשה לשינוי בניסוי רפואי, שאינו נכלל בסעיף 6.4 לעיל. זמן הטיפול בבקשה לשינוי ייקבע לפי העניין, אך לא יעלה על לוח הזמנים לטיפול בבקשות חדשות, כמפורט בסעיף 7.4.3 לעיל.

7.6 ניסוי רב-מרכזי בארץ

יזום הניסוי יודיע למשרד הבריאות על כוונתו לביצוע ניסוי רפואי רב-מרכזי בארץ, עם קבלת האישור לניסוי מוועדת הלסינקי, לפחות באחד מהמרכזים הרפואיים המתוכננים להשתתף בו.

ההודעה תכלול את הפרטים הבאים:

❖ נושא המחקר.

❖ מספר ותאריך הפרוטוקול.

❖ שמות המוסדות הרפואיים (הצפויים להשתתף במחקר).

❖ שמות החוקרים הראשיים (הצפויים להשתתף במחקר).

❖ תאריך אישור ועדת הלסינקי המוסדית (של המוסד הראשון, לפחות) + החלטת הוועדה לגבי סיווג הניסוי כניסוי מיוחד/שאינו מיוחד.

לאחר שבקשה לניסוי רב-מרכזי אושרה באחד ממסלולי הטיפול המפורטים לעיל, ולאחר שהאישור נשלח לוועדת הלסינקי של מרכז רפואי אחד וליוזם, היוזם יודיע לשאר המרכזים הרפואיים המתוכננים להשתתף בניסוי על אישור משרד הבריאות.

ועדת הלסינקי בכל אחד משאר המרכזים תדון בבקשה. במידה שהבקשה תאושר על-ידי ועדת הלסינקי, אין צורך להעבירה לאישור נוסף של משרד הבריאות, ומנהל המוסד הרפואי יוכל להנפיק אישור לניסוי.

³ בנוסף לנושאים בהם דנה הוועדה העליונה (כמפורט לעיל בסעיף 6 להגדרות), הוועדה מייצעת לשר הבריאות בנושאים הכלולים בחוק איסור התערבות גנטית (שיבוט אדם ושינוי גנטי בתאי רבייה), התשנ"ט-1999. לפי סעיף 5 בחוק זה, השר רשאי, בתנאים מסוימים, להתיר בתקנות ביצוע פעולות של שימוש בתאי רבייה שעברו שינוי גנטי מכוון קבוע, במטרה לגרום ליצירת אדם, האסורים לפי סעיף 3(2) בחוק. זאת בהמלצת הוועדה העליונה.

שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם		
תאריך: ינואר 2006	מספר הנוהל: 14	עמוד 22 מתוך 33

8. טיפול ניסויי בחולה בודד

טיפול ניסויי בחולה בודד הנו טיפול במוצר מחקר חדשני שאינו רשום באף מדינה בעולם ויתכן שאין לגביו מידע מניסויים קליניים קודמים, שפורסם בספרות המקצועית. מטרת הטיפול היא להציל חיים במצב חירום או טיפול חמלה.

תוכן הבקשה לטיפול ניסויי בחולה בודד מפורט בטבלה בסעיף 21 בנוהל זה.

הבקשה תוגש ליו"ר ועדת הלסינקי. הלה יקבע אם בקשה כזו תאושר על-ידו בהליך מזורז, או במליאת הוועדה. לאחר מכן, הבקשה תועבר לאגף הרוקחות במשרד הבריאות, לרוקח האחראי על האישורים לפי תקנה 29 א' (3) לתקנות הרוקחים – לאישור סופי.

עם תום הטיפול הניסויי, בהתאם לפרוטוקול הטיפול, החוקר יעביר דיווח לוועדת הלסינקי המוסדית ובאמצעותה – לאגף הרוקחות.

9. הסכם חוזי לביצוע ניסוי רפואי

כל הסכם חוזי בין היוזם ובין החוקר הראשי המבצע את הניסוי הרפואי חייב לקבל את אישורם של הוועדה להתקשרויות עם חברות מסחריות ושל מנהל המוסד בו מתבצע הניסוי הרפואי, או מי שהסמיכו המנהל לכך, כגון מנהל קרן המחקרים של מוסד זה. אישור מנהל המוסד, כאמור לעיל, נדרש גם לכל התקשרות, בין היוזם, או נציגו, ובין החוקר הראשי או כל חוקר אחר הנוטל חלק בניסוי, שיש לו זיקה (כמוגדר לעיל) לניסוי הרפואי.

חוקר ראשי וכל חוקר אחר הנוטל חלק בניסוי רפואי המתבצע במסגרתו של מוסד רפואי, חייב באישור מראש של מנהל המוסד הרפואי, או מי שהסמיכו המנהל לכך, לקבלת כל תגמול שיש לו זיקה ישירה או עקיפה לניסוי הרפואי. אי קבלת האישור כאמור לעיל מהווה חריגה מנוהל זה.

כל הוראות התקשי"ר לגבי התקשרויות עם חברות מסחריות חלות על הסכם זה.

9.1 ההסכם יכלול, בין היתר, את הפרטים הבאים:

9.1.1 שמות כל הגופים החתומים על ההסכם כולל החוקר הראשי, היוזם ו/או נציגו והמוסד הרפואי או קרן המחקרים של מוסד זה;

9.1.2 פרוטוקול הניסוי הרפואי, מספר ותאריך הפרוטוקול וכן תאריכי שינויי הפרוטוקול (Protocol Amendments);

9.1.3 הצהרת החוקר הראשי על התחייבותו לבצע את הניסוי הרפואי על פי כללי ה- ICH-GCP (ו/או ה- ISO 14155 בניסויי אמ"ר) ועל פי דרישות נוהל משרד הבריאות;

9.1.4 מספר המשתתפים המשוער, תקציב הניסוי הרפואי ומועדי התשלומים;

9.1.5 שם היחידה העסקית של המוסד הרפואי או של קרן המחקרים של מוסד זה, אשר אליו יועברו התשלומים;

9.1.6 התחייבות יוזם הניסוי הרפואי לקיומו של ביטוח רפואי הולם, כולל ביטוח בפני תביעות צד ג' הנובעות מהניסוי הרפואי (ראה נספח 2 – סעיף ביטוח בהתקשרויות עם גופים מסחריים לביצוע ניסויים קליניים בבתי חולים ממשלתיים).

9.1.7 התחייבות החוקר הראשי והמוסד הרפואי לשיתוף פעולה הוגן והולם עם היוזם במקרה של תביעה משפטית הקשורה בניסוי הרפואי;

9.1.8 התחייבות היוזם שלא להתייחס במישרין ו/או בעקיפין בפרסומיו המסחריים, לשמו של המוסד בו מבוצע הניסוי הרפואי ו/או לשמו של כל עובד במוסד הקשור לניסוי הרפואי ולתוצאותיו, ולא להשתמש בשמותיהם כממליצים על טיב מוצר המחקר ו/או האמ"ר;

9.1.9 לכל הסכם תצורף התחייבות היוזם (טופס מס' 4); נוסח ההתחייבות יהיה בהתאם לדרישות הנוהל להתקשרויות עם חברות מסחריות.

שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם		
תאריך: ינואר 2006	מספר הנוהל: 14	עמוד 23 מתוך 33

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

הערה:

בניסויים שבהם היוזם הוא יוזם-חוקר, עליו להציג למנהל המוסד הרפואי, או מי שהסמיכו המנהל לכך הערכה לגבי עלות הניסוי, מידע לגבי מקורות המימון ועליו לקבל את הסכמת המוסד הרפואי לבטח את המשתתפים בניסוי ואת צוות המחקר העוסק בניסוי הרפואי.

10. פרסום

אין לפרסם מידע על הניסוי הרפואי בכלי התקשורת או בכל דרך אחרת (למעט בעיתונים מדעיים מקצועיים בהסכמת הצדדים) אלא למטרת גיוס משתתפים. נוסח מודעה סטנדרטית לגיוס משתתפים בריאים וחולים מופיע בטופס מספר 10. במקרים של נוסח שונה מהנ"ל, יש לקבל אישור משרד הבריאות. ניסויים רפואיים מבוקרים ופרוספקטיביים, המתאימים להנחיה המפורטת בחוזר המנהל הכללי מס' 32/05 מ-4.9.05, חייבים להירשם באתר clinicaltrials.gov של ה-NIH.

11. סימון מוצרי המחקר לניסויים רפואיים (LABELLING)

העקרונות לגבי סימון מוצרי מחקר מצוינים בהנחיות של הנהלים הבין-לאומיים. בנוסף, האריזות של מוצרי המחקר אותן מקבלים המטופלים בניסוי הרפואי יישאו את הסימונים הבאים על גבי התווית:

- ❖ "טיפול מחקרי בלבד" או: לניסוי רפואי בלבד" בעברית ו/או באנגלית* באותיות דפוס ברורות וקריאות, בצבע שונה ומובחן מצבע הרקע.
- ❖ שם ו/או קוד מוצר המחקר
- ❖ שם או קוד היצרן
- ❖ RETEST DATE , EXPIRY DATE (אם קיים)

הערה:

תכשירים רפואיים הרשומים בישראל והמשמשים במחקר צריכים לשאת את הסימון "לניסוי רפואי בלבד" וכן זיהוי כלשהו של הניסוי - על גבי התווית. כל זאת, בנוסף לסימון המקובל בהתאם לתקנות הרוקחים (תכשירים), התשמ"ו-1986.

12. ייבוא מוצר מחקר לניסוי רפואי

12.1 בכל פנייה למשרד הבריאות לצורך קבלת אישור לייבוא משלוח מוצר מחקר לניסוי רפואי, יש לצרף למסמכי הייבוא (-חשבון ספק/הזמנה/PROFORMA INVOICE), את אישור מנהל המוסד הרפואי לניסוי (טופס מספר 7).

12.2 אם פג תוקף האישור, והניסוי הרפואי טרם הסתיים, החוקר יפעל להמציא לגורמים המטפלים בייבוא מוצר המחקר אישור תקף של מנהל המוסד הרפואי לניסוי.

12.3 במקרים מיוחדים היבואן יוכל לקבל אישור לייבוא לפני שמולאו כל התנאים בסעיפים 12.1 ו-12.2. על-מנת לקבל היתר מיוחד זה, על היבואן לפנות בכתב למשרד הבריאות בצירוף אישור ועדת הלסינקי תקף, ולהתחייב כי:

א. התכשירים הרפואיים של הניסוי יישמרו בבית מסחר לתרופות של היבואן או בבית המרקחת של המוסד הרפואי. אמ"ר הניסוי/ מוצרי-מחקר אחרים שאינם תכשירים רפואיים יישמרו ברשות היבואן.

* בניסויים בהם טופס ההסכמה מדעת נכתב בשפות אחרות מעברית ואנגלית, יש להוסיף את הסימון: "טיפול מחקרי בלבד" או "לניסוי רפואי בלבד" גם בשפות האחרות.

שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם		
תאריך: ינואר 2006	מספר הנוהל: 14	עמוד 24 מתוך 33

- ב. מוצרי המחקר לא יופצו ולא יעשה בהם שימוש לפני קבלת אישור מנהל המוסד הרפואי לביצוע הניסוי.
- ג. ידוע לו שאין בתהליך זה הבטחה של משרד הבריאות לאישור הניסוי הרפואי.
- ד. במידה שלא יאושר הניסוי, יהיה באחריות היבואן להחזיר את מוצרי המחקר לשולח בחו"ל או להשמידם.

13. אספקת מוצר המחקר לניסוי הרפואי

אספקת מוצר המחקר (Investigational Product - IP) למוסד הרפואי בו נערך הניסוי הרפואי היא באחריות יוזם הניסוי הרפואי. אחסונו וניפוקו של מוצר המחקר למטופלים הם באחריות החוקר הראשי/המוסד הרפואי. במקרה של תכשיר, יבוצעו האספקה, האחסון והניפוק באמצעות בית המרקחת של המוסד הרפואי, אלא אם ועדת הלסינקי החליטה אחרת.

14. שינויים במסמכי הבקשה

כל שינוי בתוכן מסמכי הבקשה לניסוי רפואי יוגש על ידי החוקר לוועדת הלסינקי המוסדית, בציון תאריך השינוי ובצירוף המסמכים המתוקנים.

אופן הטיפול של ועדת הלסינקי בשינויים מפורט בסעיף 7.2 לעיל.

בקשות לשינויים בניסויים רפואיים יוגשו על גבי טופס מס' 12.

15. דיווחים

מטרת הדיווחים היא לאפשר בקרה שוטפת על מהלך הניסוי עד תומו על-ידי כל הגורמים המעורבים בעריכתו ובאישורו.

15.1 דיווחי בטיחות על אירועים חריגים רציניים (SAE's) שאירעו במהלך ניסוי רפואי

15.1.1 אחריות החוקר:

הערה:

הדרישות המפורטות להלן באות להוסיף על חובת הדיווח ליוזם המחקר, כמתחייב בפרוטוקול הניסוי הרפואי ועל-פי ההנחיות הבין-לאומיות.

15.1.1.1 מקרה מוות:

החוקר הראשי ידווח מיידית, תוך 48 שעות מרגע הבאת האירוע לידיעתו, ליו"ר ועדת הלסינקי המוסדית ולמנהל המוסד הרפואי.

החוקר ידווח על גבי טופס הדיווח של היוזם או על גבי טופס מספר 13.

(ההערה בסוף סעיף 15.1.2.1 תקפה גם לגבי אחריות החוקר).

15.1.1.2 SAE's אחרים:

החוקר ידווח מיידית, תוך 48 שעות מרגע הבאת האירוע לידיעתו, ליו"ר ועדת הלסינקי המוסדית, בתנאי שהתופעה בלתי צפויה (UNEXPECTED SAE) ולא ניתן לשלול קשר בינה ובין השימוש במוצר המחקר.

החוקר ידווח על גבי טופס הדיווח של היוזם או על גבי טופס מספר 13.

15.1.1.3 תקלה באמ"ר הניסוי:

החוקר ידווח, תוך 48 שעות מרגע הבאת האירוע לידיעתו, ליו"ר ועדת הלסינקי המוסדית על כל תקלה באביזר/מכשיר רפואי אשר יש לה השלכה לגבי בטיחותו ויעילותו של האמ"ר.

החוקר ידווח על גבי טופס הדיווח של היוזם או על גבי טופס מספר 13.

שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם		
תאריך: ינואר 2006	מספר הנוהל: 14	עמוד 25 מתוך 33

15.1.1.4 דיווחי בטיחות שהתקבלו מהיזום:

עם קבלת הדיווחים מהיזום, החוקר יעביר אותם לוועדת הלסינקי. הדיווחים יכללו מידע על כל SAE's בלתי צפויים ושלא ניתן לשלול קשר בינם وبين מוצר המחקר, שאירעו במרכז ובמרכזים אחרים בארץ ובחו"ל.

15.1.2 **אחריות המוסד הרפואי/ועדת הלסינקי המוסדית:**

15.1.2.1 מקרה מוות:

יו"ר ועדת הלסינקי, שקיבל את ההודעה על מקרה המוות, יבחן אותה מיד. אם יגיע למסקנה שמקרה המוות אינו קשור כלל לשימוש במוצר המחקר ו/או להשתתפות המטופל בניסוי, ידווח על האירוע ועל מסקנתו זו לוועדת הלסינקי ולמשרד הבריאות, בתוך 30 יום מיום הבאת האירוע לידיעתו.

אם יו"ר הוועדה יגיע למסקנה שלא ניתן לשלול קשר בין מקרה המוות לשימוש במוצר המחקר ו/או להשתתפות המטופל בניסוי, הוא יודיע מיד למנהל המוסד הרפואי שעליו למנות צוות בדיקה. הצוות ידון במקרה תוך 14 ימים מהבאת האירוע לידיעת מנהל

המוסד הרפואי, ייחליט אם יש קשר בין האירוע ובין השימוש במוצר המחקר ו/או ההשתתפות במחקר.

אם יוחלט שיש קשר, הצוות יחליט גם אם ניתן להמשיך בניסוי, או יש צורך לעצור את הניסוי (לא לגייס חולים חדשים), או אם יש להמליץ לוועדת הלסינקי על הפסקת הניסוי.

הצוות ידווח על מסקנותיו והחלטותיו למנהל המוסד הרפואי, לחוקר ולוועדת הלסינקי.

אם יוחלט לעצור, או להמליץ על הפסקת הניסוי - יו"ר ועדת הלסינקי (או מי מטעמו) יורה בכתב לחוקר לעצור את הניסוי. החלטה זו של צוות הבדיקה תובא לדין בוועדת הלסינקי המוסדית בישיבת הקרובה, וזו תחליט אם לקבל את החלטת הצוות או לא.

הדיון וההחלטה של ועדת הלסינקי יתועדו בפרוטוקול הישיבה, כמקובל.

ועדת הלסינקי תדווח למנהל המוסד הרפואי ולמשרד הבריאות על תוצאות הדיון בצוות הבדיקה והחלטות הוועדה - על גבי טופס מספר 14. הודעה מתאימה תישלח גם לחוקר.

הערה:

דרישה זו תקפה לניסויים רפואיים היזומים הן על-ידי החוקר הראשי במוסד הרפואי והן על-ידי יזום אחר, כגון חברה מסחרית, תאגיד, מוסד וכד'.

15.1.2.2 SAE's אחרים:

ועדת הלסינקי תקבל עדכונים מהחוקר לגבי המשך הטיפול בחולה בעקבות האירוע (FOLLOW UP), לצורך הדיון במקרה.

ועדת הלסינקי תדון בדיווחים ובהשלכתם על בטיחות המשתתפים בניסוי ותציין אותם בפרוטוקול ישיבת הוועדה.

ועדת הלסינקי תעביר למשרד הבריאות את הדיווחים, העדכונים ואת מסקנותיה, כולל לגבי קשר אפשרי בין האירוע ובין השתתפות האדם בניסוי הרפואי, תוך 30 יום, או עם הפרוטוקול של ישיבתה הבאה.

15.1.2.3 דיווחי בטיחות שהתקבלו מהיזום:

ועדת הלסינקי פטורה מלהעביר למשרד הבריאות דיווחים אלה, מאחר שחובת ההודעה חלה על היזום כמפורט בסעיף 15.1.3 שלהלן.

15.1.2.4 כל הודעה על הפסקת המחקר במוסד הרפואי, תועבר על-ידי ועדת הלסינקי למשרד הבריאות תוך 7 ימים מהחלטת הוועדה על הפסקת המחקר או מקבלת הודעה מהחוקר על הפסקת המחקר, תוך ציון הסיבה להפסקה זו.

הערה:

כאשר מדובר בניסוי רפואי מיוחד, שלא נדרש לאישור משרד הבריאות, והופסק בגלל SAE, ועדת הלסינקי תעביר למשרד הבריאות גם את כל מסמכי הבקשה לניסוי הרפואי. מידע זה ישמש להפקת לקחים.

שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם		
תאריך: ינואר 2006	מספר הנוהל: 14	עמוד 26 מתוך 33

15.1.3 אחריות היוזם

- 15.1.3.1 היוזם אחראי על ההערכה המתמדת של בטיחות מוצרי המחקר.
- 15.1.3.2 היוזם יודיע לכל הגורמים המעורבים בעריכה ובאישור הניסוי, קרי החוקרים, ועדות הליסינקי ומשרד הבריאות, על ממצאים העשויים להשפיע על בטיחות המשתתפים בניסוי, או שיש להם השלכה על אופן ביצוע הניסוי, או שעשויים להשפיע על החלטת הגופים שאישרו את הניסוי.
- 15.1.3.3 ככלל, היוזם ידווח למשרד הבריאות, לחוקרים ולכל הגורמים המעורבים בניסוי על-פי הנחיות ה-ICH-GCP, ובפרט על:
- ❖ SADR או SADE בלתי צפויים שהתרחשו במרכזים בארץ בלוח הזמנים המפורט להלן:
 - א. מקרי מוות או תופעות מסכנות חיים ידווחו תוך 7 ימים מיום הבאת האירוע לידיעת היוזם.
 - ב. כל היתר ידווחו תוך 15 ימים הבאת האירוע לידיעת היוזם.
 - ❖ עדכוני בטיחות לחוברת לחוקר (Safety Addenda). העדכונים יועברו למשרד הבריאות עם הכללתם בחוברת לחוקר.
 - ❖ מסקנות ועדת הבטיחות לניסוי הרפואי (Independent Data Safety Monitoring Board) לגבי שינויים בפרוטוקול, המשך או הפסקת ניסוי. המסקנות יועברו למשרד הבריאות תוך 7 ימים מיום הבאתם לידיעת היוזם.
 - ❖ כל הודעה על הפסקת הניסוי הרפואי מסיבה כלשהי, יש להעביר בתוך 7 ימים מההחלטה.
- 15.1.3.4 היוזם **פטור** מלהעביר למשרד הבריאות דיווח על SADR או SADE בלתי צפויים שהתרחשו **במרכזים בחו"ל**, המשתתפים באותו פרוטוקול ניסוי הנערך גם בארץ, או בפרוטוקולים אחרים של ניסויים באותו מוצר מחקר, הנערכים רק במרכזים בחו"ל.

15.2 דיווח ביניים / הארכת תוקף הניסוי

- חודשיים** לפני תום התקופה המאושרת לניסוי הרפואי, החוקר הראשי יפעל להארכת תוקף האישור, במידת הצורך, כדלקמן:
- החוקר יגיש לוועדת הליסינקי המוסדית **דו"ח התקדמות** של הניסוי הרפואי, שיכלול את הסעיפים הבאים:
- ❖ תאריך הדיווח;
 - ❖ תאריך אישור מנהל המוסד הרפואי לניסוי הרפואי ותוקף האישור;
 - ❖ מספר הבקשה או מספר האישור במשרד הבריאות;
 - ❖ שם החוקר ומחלקה;
 - ❖ שמות החוקרים הנוספים המשתתפים בניסוי;
 - ❖ נושא הניסוי הרפואי;
 - ❖ מספר ותאריך הפרוטוקול;
 - ❖ גרסה ותאריך טופס ההסכמה מדעת;
 - ❖ מספר המשתתפים שגויסו לניסוי הרפואי;
 - ❖ מספר המשתתפים שהוצאו מהניסוי הרפואי, והסיבות לכך;
 - ❖ מספר המשתתפים שהפסיקו השתתפותם בניסוי הרפואי והסיבות לכך;
 - ❖ פירוט האירועים החריגים שנצפו;
 - ❖ תוצאות הטיפול (במידת האפשר);
 - ❖ מועד משוער של סיום גיוס המשתתפים ו/או סיום הניסוי;
 - ❖ נימוק לבקשה להארכת תוקף הניסוי הרפואי;

שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם		
תאריך: ינואר 2006	מספר הנוהל: 14	עמוד 27 מתוך 33

בנוסף, במקרה הצורך, החוקר יציין את השינויים שחלו במסמכי הבקשה במהלך השנה. לאחר שוועדת הלסינקי מאשרת את הארכת תוקף הניסוי הרפואי (על גבי טופס מספר 6א'), האישור יועברו למנהל המוסד הרפואי לאישור, בהתאם למפורט בסעיף 7.2.2, או למשרד הבריאות לאישור נוסף, כאשר מדובר במקרים אחרים מהנ"ל. אישור מנהל המוסד הרפואי להארכת תוקף הניסוי (טופס מספר 7א') יישלח לחוקר הראשי. החוקר יעביר ליוזם עותק מהאישור.

במידה שנדרש אישור משרד הבריאות להארכת תוקף הניסוי, האישור (טופס מספר 8א') יישלח ליו"ר ועדת הלסינקי המוסדית, עם העתק למנהל המוסד הרפואי. הלה יוציא אישור להארכת תוקף הניסוי (טופס מספר 7א') כנ"ל. חוקר שלא ימלא את חובתו להגיש דו"ח התקדמות במועד האמור לעיל, במקרים בהם הניסוי טרם הסתיים, יחויב להגיש בקשה לחידוש הניסוי כבקשה חדשה.

15.3 דיווח על סיום הניסוי הרפואי

בתום הניסוי הרפואי החוקר יגיש לוועדת הלסינקי המוסדית **דו"ח סיום** של הניסוי, שיקלו את הסעיפים הבאים:

- ❖ תאריך הדיווח;
- ❖ תאריך אישור מנהל המוסד הרפואי לניסוי הרפואי (במידה שהוארך תוקף הניסוי בעבר, יש לציין את תאריכי ההארכות);
- ❖ מספר הבקשה או מספר האישור במשרד הבריאות;
- ❖ שם החוקר ומחלקה;
- ❖ נושא הניסוי הרפואי;
- ❖ מספר ותאריך הפרוטוקול (אם יש);
- ❖ גרסה ותאריך טופס ההסכמה מדעת;
- ❖ מספר המשתתפים שגויסו לניסוי הרפואי;
- ❖ מספר המשתתפים שהוצאו מהניסוי הרפואי, והסיבות לכך;
- ❖ מספר המשתתפים שהפסיקו השתתפותם בניסוי הרפואי והסיבות לכך;
- ❖ פירוט תופעות הלוואי שנצפו;
- ❖ תוצאות הניסוי הרפואי עד כה (אם יש כאלה);
- ❖ תאריך סיום הניסוי הרפואי;
- ❖ דווח על איסוף/השמדת כל מוצרי המחקר (במקרים הרלוונטיים);
- ❖ פירוט משך ומקום שמירת המסמכים של הניסוי;

15.3.1 ועדת הלסינקי תעביר את הדיווחים למשרד הבריאות יחד עם פרוטוקול הישיבה, כמפורט בסעיף 7.2.3 לעיל.

15.3.2 לאחר שיעשה עיבוד סופי של תוצאות הניסוי הרפואי, יוזם המחקר יעביר למשרד הבריאות את התוצאות או עותק של המאמר (אם פורסם). זאת, בבקשות שנדרשו לאישור משרד הבריאות.

15.4 דיווח שנתי

מנהל המוסד הרפואי ידווח למשרד הבריאות אחת לשנה על הניסויים הרפואיים שנערכו/נערכים במוסדו. הדיווח יהיה על גבי טופס דיווח (טופס מספר 15). מועד הדיווח: תאריך סיום שנת הכספים, ולא יאוחר משלושה חודשים לאחר מועד זה.

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

הדיווחים ישמשו ככלי בקרה של משרד הבריאות, לגבי מידת ההתאמה של החלטות ועדת הלסינקי ותהליך האישור של הבקשות לכללי הנוהל.

שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם		
תאריך: ינואר 2006	מספר הנוהל: 14	עמוד 28 מתוך 33

הערה:

ניתן לפטור את מנהל המוסד הרפואי מהעברת הדיווח השנתי למשרד הבריאות, אם ועדת הלסינקי העבירה את הפרוטוקולים המלאים של כל הישיבות שהתקיימו במהלך השנה, כסדרם. הפטור יינתן לפי בקשת המנהל ממשרד הבריאות.

16. סיום ניסוי רפואי או הפסקתו

16.1 הודעה על סיום/הפסקת ניסוי רפואי תכלול:

- ❖ שם מוצר המחקר
- ❖ שם היצרן.
- ❖ שם החוקר והמוסד הרפואי.
- ❖ נושא המחקר, מספר פרוטוקול.
- ❖ תאריך אישור המנהל.
- ❖ הסיבה להפסקת הניסוי הרפואי
- ❖ אופן הפסקת השימוש והחזרת מוצר המחקר
- ❖ תכנית המעקב אחרי המטופלים.

16.2 הליר מסירת ההודעה

הודעה על סיום/הפסקת ניסוי רפואי תועבר לכל הגופים המעורבים באישור ובניהול הניסוי. במקרה של הפסקת ניסוי רפואי מיוחד, אין צורך ליידע את משרד הבריאות - למעט במקרים בהם הפסקת הניסוי נעשתה מסיבות בטיחות מיוחדות, כגון בשל SAE.

16.2.1 הפסקה על-ידי היוזם או סיום מתוכנן:

היוזם יודיע לחוקר ולמשרד הבריאות, למדור ניסויים רפואיים בתרופות או באמ"ר, לפי העניין. החוקר יודיע ליו"ר ועדת הלסינקי במוסדו.

ועדת הלסינקי תודיע להנהלת המוסד הרפואי, וכן לבית-המרקחת המוסדי (אם יידרש, בניסויים בתכשירים רפואיים).

16.2.2 הפסקה על-ידי החוקר:

החוקר ישלח הודעה ליוזם ולוועדת הלסינקי של המוסד הרפואי.

ועדת הלסינקי תודיע להנהלת המוסד הרפואי, לבית המרקחת המוסדי (אם יידרש, בניסויים בתכשירים רפואיים) ולמשרד הבריאות.

16.2.3 הפסקה על-ידי ועדת הלסינקי של המוסד הרפואי:

יו"ר הוועדה יודיע לחוקר, ליוזם, להנהלת המוסד הרפואי, לבית המרקחת המוסדי, אם יידרש, ולמשרד הבריאות.

16.2.4 הפסקה על-ידי משרד הבריאות:

משרד הבריאות יודיע למנהל המוסד הרפואי, ליו"ר ועדת הלסינקי של המוסד הרפואי, ליוזם, לחוקר ולבית המרקחת המוסדי, אם יידרש.

שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם		
תאריך: ינואר 2006	מספר הנוהל: 14	עמוד 29 מתוך 33

16.3 איסוף/החזרת/השמדת מוצר מחקר (לגבי אמ"ר - רק במקרים רלוונטיים) המשמש בניסוי רפואי שהסתיים או הופסק:

על יוזם המחקר להבטיח את איסוף/החזרת/השמדת מוצר המחקר ואת הפסקת השימוש בהם, עם סיום או הפסקת הניסוי הרפואי. אופן איסוף/החזרת/השמדת מוצר המחקר יהיה בהתאם לנוהל כתוב (Standard Operating Procedures - SOP) של היוזם.

16.4 דיווח:

בתום ביצוע האיסוף/החזרה/השמדה של מוצר המחקר ידווח היוזם לוועדת הליסינקי של המוסד הרפואי, עם העתק למשרד הבריאות.

הדיווח יכלול:

- ❖ פרטים מזהים של הניסוי הרפואי, כמפורט בסעיף 16.1, כולל תאריך התחלת הניסוי.
- ❖ תאריך ההודעה על הפסקת הניסוי הרפואי והסיבה.
- ❖ פירוט הכמויות של מוצר המחקר/האמ"ר (לפי העניין) שהופצו באותו מוסד רפואי; בכמה השתמשו בניסוי הרפואי וכמה הוחזרו. במקרה של אמ"ר המיועד לשימוש חוזר - מספר השימושים שנעשו בו.
- ❖ דו"ח מסכם על מהלך הניסוי הרפואי עד להפסקתו כמפורט בסעיף 15.3.

17. המשך מתן מוצר המחקר לאחר סיום הניסוי הרפואי

17.1 במידה שיוברה לאחר סיום הניסוי הרפואי ויומלץ על ידי החוקר הראשי שטובת החולה המשתתף בניסוי מחייבת המשך הטיפול בו במוצר המחקר ואין לו טיפול רפואי חליפי מתאים אחר: החולה ימשיך לקבל את מוצר המחקר, בהתאם לפרוטוקול מעקב מסודר כתוב ללא תשלום, גם לאחר סיום הניסוי הרפואי לתקופה שלא תעלה על שלוש שנים, למעט אחד המקרים הבאים:

- א. מוצר המחקר אושר לשיווק במדינת ישראל להתוויה המבוקשת וניתן לקבלו מקופת חולים בו החולה מבוטח¹.
- ב. פיתוח המוצר הופסק או שהניסויים הרפואיים במוצר לא הסתיימו בהצלחה.
- ג. מתן מוצר המחקר לתקופה ממושכת זו עלול לפגוע בבריאותו של החולה, כי אין מספיק מידע על בטיחות המוצר במתן לטווח ארוך.
- ד. כאשר מוצר המחקר אינו תכשיר רפואי, כגון: מוצר קוסמטי / מזון / תוסף מזון / צמח מרפא.

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

הערה:

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

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

17.3.1 טיפול ההמשך יינתן במסגרת של פרוטוקול מעקב מסודר שייכתב על-ידי החוקר הראשי ויאשר על-ידי היוזם וועדת הליסינקי המוסדית.

17.3.2 טיפול ההמשך יינתן למשתתף לאחר אישור מנהל המוסד הרפואי, במקובל בבקשות לניסויים רפואיים.

¹ הכוונה: הן על פי סל הבריאות והן באמצעות הביטוח המשלים ובלבד שההשתתפות העצמית של המטופל לא תעלה על השתתפות העצמית שאושרו בתוכניות הגבייה לקופת החולים

שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם		
תאריך: ינואר 2006	מספר הנוהל: 14	עמוד 30 מתוך 33

- 17.3.3 באחריות החוקר הראשי להמשיך לעקוב באופן שוטף אחר מצבו הבריאותי של המטופל ולדווח לוועדת הלסינקי על כל האירועים החריגים שאירעו במהלך טיפול ההמשך, כפי שמקובל בניסויים רפואיים.
- 17.3.4 החוקר הראשי ידווח לוועדת הלסינקי לפחות אחת לשנה על התקדמות הטיפול בחולה.
- 17.3.5 המוסד הרפואי במסגרתו יינתן טיפול ההמשך ידאג לכיסוי ביטוחי הולם לאחריות של המוסד הרפואי והחוקר הראשי כלפי המטופל בגין המשך מתן מוצר המחקר לאחר סיום הניסוי הרפואי.

18. פיקוח על הניסויים הרפואיים

18.1 פיקוח ועדת הלסינקי:

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

בנוסף, הוועדה תקבל דיווחים שוטפים על אירועים חריגים שאירעו במהלך הניסוי ותדון בהם.

הוועדה תעקוב אחר דיווחי החוקרים, תפנה אל החוקר כחודשיים לפני תום הניסוי ותזכיר לו כי עליו להגיש לוועדה דו"ח על התקדמות, או על סיום של הניסוי, לפי העניין. ועדת הלסינקי תדון בממצאי הבדיקות של הגוף המבקר, המוזכר בסעיף 18.2 להלן, ותדווח עליהם למשרד הבריאות, אחת לשישה חודשים.

18.2 פיקוח המוסד הרפואי:

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

18.3 פיקוח משרד הבריאות:

משרד הבריאות יפקח על המוסדות הרפואיים (על-ידי ביצוע מבדקים מדגמיים) ובכלל זה בדוק התאמת ביצוע הניסויים הקליניים בפועל לפרוטוקולים שאושרו, להוראות הדין ולנהלי משרד הבריאות.

19. שמירת מסמכים

כל הגופים המעורבים בייזום, אישור, ביצוע ובקרת הניסוי הרפואי, חייבים בשמירה על מסמכי הניסוי, כמפורט להלן:

19.1 ועדת הלסינקי המוסדית / מנהל המוסד הרפואי ישמרו לפחות 7 שנים מתום הניסוי הרפואי את המסמכים הבאים:

- ❖ נהלי עבודה (תקנון) של הוועדה;
- ❖ רשימת חברי הוועדה שדנו באישור הניסוי הרפואי;
- ❖ מסמכים שהוגשו לצורך דיון;
- ❖ פרוטוקולים של הישיבות;
- ❖ תכתובת;
- ❖ החלטות המנהל;

19.2 יזום/חוקר הראשי ישמור את כל מסמכי הבקשה הכוללים את המסמכים שהוגשו לוועדת הלסינקי לאישור וכל המסמכים שנאספו במהלך הניסוי הרפואי, לפחות 15 שנים מתום הניסוי.

שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם		
תאריך: ינואר 2006	מספר הנוהל: 14	עמוד 31 מתוך 33

19.3 בית המרקחת ישמור את אישור הניסוי הרפואי, אישורי הייבוא - אם בית המרקחת יבואן, או אישור קבלת הטובין, וכן מסמכים הנוגעים להנפקה של התרופות בניסוי מסוים, לפחות 7 שנים מתום הניסוי.

הערה:

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

20. דמי שירות

על מנהל מוסד רפואי לגבות מן היוזם, כהגדרתו בנהל זה, דמי שירות בגין טיפול בבקשה לאישור ניסוי רפואי בבני-אדם, באותו המרכז. המוסד הרפואי יגבה סכום שלא יעלה על \$1,000, כאשר דמי השירות לטיפול בניסויים שאינם מיוחדים ושיש בהם מוצר מחקר מתחלקים באופן שווה בין המוסד הרפואי למשרד הבריאות. על כל שינוי או הוספה לאישור הניסוי הרפואי יגבה סכום של \$200, בהתאם.

21. חבילת מסמכי ההגשה הנדרשת עבור בקשה לאישור ניסוי רפואי

מסמכים	סוג ניסוי	ניסוי במוצר מחקר - תכשיר רפואי	ניסוי במוצר מחקר - אמ"ר	ניסוי במוצר מחקר - תאים ורקמות	ניסוי גנטי ¹	ניסוי ללא מוצר מחקר	טיפול ניסויי בחולה בודד
טופס בקשה	א'1	ב'1	ג'1	ד'1	ה'1	מכתב לוועדה ²	√
פרוטוקול ניסוי	√	√	√	√	√	√	√
חוברת לחוקר ³	√	√	√				
ספרות רלוונטית ⁴	√	√	√	√	√	√	√
טופס הסכמה - משתתף - אפטרופוס	א'2 - א'3	א'2 - א'3	א'2 - א'3	ב'2 - ב'3	ג'2 - ג'3	√	√
התחייבות יוזם הניסוי	א'4	א'4	א'4	ב'4	ג'4		
הצהרת היוזם לגבי זהות המסמכים	5	5	5	5	5		
מכתב לרופא המטפל בקופ"ח	11	11	11				
רשימת מסמכים	9	9	9	9	9		
מודעת גיוס משתתפים ⁵	10	10	10	10	10		

הערה:

יש לעיין בדברי ההסבר לפני מילוי הטפסים.

¹ הרחבה לגבי המידע הנדרש בניסויים גנטיים נמצא בהנחיות לחוקרים וטפסים למילוי לצורך הגשת בקשות לאישור מחקרים גנטיים בבני אדם, 2005.
² הנחיות אלו נמצאות באתר האינטרנט של אגף הרוקחות.
³ מכתב הפניה לוועדה כולל מידע מפורט ומעודכן על מהלך המחלה, על הטיפולים שהחולה קיבל והטיפול הניסויי המוצע.
⁴ המקרים בהם ניתן לפטור מהדרישה להגשת חוברת לחוקר מפורטים בסעיף 2.3 בנהל
⁵ בכל בקשה לניסוי רפואי שלגביה לא נדרש להגיש חוברת לחוקר, יש להגיש מאמרים עדכניים רלוונטיים לנושא המחקר טופס זה יוגש על פי הצורך

שם הנוהל: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם		
תאריך: ינואר 2006	מספר הנוהל: 14	עמוד 32 מתוך 33

22. טפסים נוספים לשימוש לאחר אישור הניסוי

- טופס מס' 6 - אישור ועדת הלסינקי של המוסד הרפואי לביצוע ניסוי רפואי בבני-אדם
- טופס מס' 6א' - אישור ועדת הלסינקי של המוסד הרפואי להארכת תוקף האישור לביצוע ניסוי רפואי בבני-אדם
- טופס מס' 7 - אישור מנהל המוסד הרפואי לביצוע ניסוי רפואי בבני-אדם
- טופס מס' 7א' - אישור מנהל המוסד הרפואי להארכת תוקף האישור לביצוע ניסוי רפואי בבני-אדם
- טופס מס' 8 - אישור משרד הבריאות לביצוע ניסוי רפואי בבני-אדם
- טופס מס' 8א' - אישור משרד הבריאות להארכת תוקף האישור לביצוע ניסוי רפואי בבני-אדם
- טופס מס' 10 - נוסח לפרסום מודעת גיוס משתתפים לניסוי רפואי באמצעי תקשורת המוניים
- טופס מס' 12 - טופס בקשה לשינויים בניסוי רפואי בבני-אדם
- טופס מס' 13 - טופס הודעת החוקר על SAE שאירע למשתתף בניסוי רפואי
- טופס מס' 14 - טופס פטירת משתתף בניסוי קליני - דו"ח בדיקת האירוע ומסקנות ועדת הלסינקי
- טופס מס' 15 - דיווח שנתי על ניסויים רפואיים בבני-אדם שאישר מנהל המוסד הרפואי

הערה:

יש לעיין בדברי ההסבר לפני מילוי הטפסים.

23. תחולה

הנוהל תקף מיום: 01/04/2006.

24. עדכון

נוהל זה מבטל ומחליף את הנוהל הקודם מספטמבר, 1999.

25. מסמכים ישימים

- 25.1 תקנות בריאות העם (ניסויים רפואיים בבני-אדם) התשמ"א-1980, על תיקוניהן ותוספותיהן עד התשנ"ט-1999.
- 25.2 הנוהל ההרמוני הבין-לאומי להליכים קליניים נאותים:
ICH-GCP (E6), 1996 Harmonized Tripartite Guideline for Good Clinical Practice
- 25.3 תקן למחקרים קליניים בבני-אדם באמ"ר:
ISO 14155-1, 14155-2: CLINICAL INVESTIGATION OF MEDICAL DEVICES FOR HUMAN SUBJECTS (2003)
- 25.4 הנחיות לגבי מוצרים של תרפיה גנטית:

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

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

1. החולה מצוי בסכנת חיים מיידית או קיימת סכנה מיידית כי תיגרם לחולה נכות חמורה, בלתי הפיכה;
 - הטיפולים הקיימים אינם נותנים סבירות שווה או גבוהה יותר להצלת חייו של החולה, וחשוב לקבוע את בטיחות ויעילות הטיפול באוכלוסיית חולים זו; הניסוי הרפואי לא יוכל להתבצע בפועל ללא ויתור על הדרישה לקבלה מראש של הסכמה מדעת של החולה.
2. השתתפות החולה בניסוי רפואי מבטיחה לו תועלת ישירה כי:
 - 2.1 החולה במצב מסכן חיים המצריך התערבות.
 - 2.2 ניסויים בחיות מעבדה וניסויים פרה-קליניים אחרים תומכים ביכולת האפשרית של התרופה להיטיב עם החולה.
3. לא ניתן לקבל הסכמה מדעת מהסיבות הבאות:
 - 3.1 אין אפשרות להתקשר עם החולה כתוצאה ממצבו הרפואי.
 - 3.2 הטיפול חייב להינתן בחלון זמן כפי שהוגדר בתכנית הניסוי הרפואי (להלן: חלון הזמן), כאשר אין מספיק זמן להשגת הסכמה מדעת מהנציג החוקי של החולה (אפוטרופוס, או בא כוחו לפי חוק זכויות החולה, התשנ"ו-1996).
4. כאשר מגיע חולה המועמד להשתתף בניסוי הרפואי, ואין אפשרות לקבלת הסכמתו בכתב:
 - 4.1 החוקר הראשי מתחייב לנקוט את כל המאמצים הסבירים לקבלת הסכמתו של הנציג החוקי של החולה במסגרת חלון הזמן. החוקר יתעד מהלכים אלו וידווח על כך לוועדת הלסינקי.
 - 4.1.1 בכל מקרה, לא יינתן טיפול במסגרת מחקר כאשר ידוע למי מהמטפלים כי המטופל, או נציגו החוקי מתנגד לקבלת הטיפול הרפואי.
 - 4.2 הכללתו של החולה בניסוי הרפואי (על פי כללי ההכללה ואי ההכללה המפורטים בפרוטוקול הניסוי) תאושר, בנוסף לקביעת החוקר הראשי, גם על ידי רופא נוסף בלתי תלוי⁴.

החוקר ידאג שבהזדמנות הראשונה, החולה או נציגו החוקי, יקבל מידע מפורט על הטיפול שניתן, באופן שהיה נמסר לצורך קבלת הסכמתו מדעת, ויחתום על טופס ההסכמה להמשך השתתפות בניסוי הרפואי. לחולה או נציגו החוקי יוסבר כי הוא יכול להפסיק את ההשתתפות בכל זמן, ללא שייפגע הטיפול בו, או שיאבד זכויות.

אם חולה שנכלל בניסוי הרפואי ללא חתימה על טופס ההסכמה נפטר לפני חתימה כזו ולפני שנוצר קשר עם נציגו החוקי, על החוקר להשתדל לאתר את הנציג החוקי של החולה, ולמסור לו מידע על הניסוי הרפואי.
5. הגנות נוספות על זכויות המשתתפים/ות:
 - 5.1 פרוטוקול המחקר יציין ועדה בלתי-תלויה לניטור המידע הנאסף במהלך המחקר ולהערכתו (INDEPENDENT DATA SAFETY MONITORING BOARD)¹
 - 5.2 ועדת הלסינקי של המוסד הרפואי תקבע מנגנון של בדיקה והערכה מתמדת (CONTINUED REVIEW) לגבי אופן ביצוע המחקר.

⁴ רופא זה אינו חלק מצוות המחקר, אולם הוא מכיר את פרוטוקול הניסוי.
¹ ועדה בלתי תלויה לניטור נתונים, שיכולה להיות מכוננת על-ידי היוזם, שתפקידה לבדוק במרווחי זמן את התקדמות הניסוי הרפואי, נתוני הבטיחות ונתוני האפקטיביות, ולהמליץ ליוזם אם להמשיך, לשנות את הפרוטוקול או להפסיק את הניסוי הרפואי.

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

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

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

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

החברה המסחרית תמציא אישור ביטוחי תואם למוסד הרפואי.