



מערך הרוקחות והאכיפה

המחלקה לניסויים קליניים נוהל

נוהל הוועדה הארצית לניסויים קליניים רב
מרכזיים
פיילוט למחקרים המסווגים כ"ניסויים לא מיוחדים"

נוהל מספר 168

בתוקף החל מ-
00/00/2019

שם	תפקיד	תאריך	חתימה
ד"ר קתרין אלה	מנהלת המחלקה לניסויים קליניים		
איל לביא	מנהל היחידה ניסויים קליניים רב-מרכזיים		
מגרי חנה ביליג	מנהלת היחידה ניסויים קליניים בתכשירים		
מגרי אלי מרום	ס' מנהל מערך הרוקחות והאכיפה		



תוכן

מבוא..... 3

גוף הנוהל

- 1. מהות..... 4
- 2. מסמכים ישימים..... 4
- 3. הגדרות..... 5
- 4. אחריות..... 6
- 5. יישום..... 6
- 5.1 פעילות הוועדה הארצית לניסויים רב-מרכזיים..... 6
- 5.2 תהליך הגשת המחקר, בחינת המחקר ואישורו/דחייתו בוועדה במהלך הפיילוט..... 7
- 5.3 דיווחי בטיחות..... 8
- 5.4 שינויים במסמכים לאחר אישור המחקר..... 8
- 6. שינויים..... 9



מבוא

מחקרים רב מרכזיים אושרו עד כה לאחר דיונים שהתקיימו בוועדות הלסינקי השונות בכל מרכז רפואי בנפרד. מצב זה יצר מורכבות רבה בתהליך אישור המחקרים, גרם לחוסר אחידות במסמכי הניסוי ולהארכה בזמני הטיפול.

על מנת להתמודד עם דרישות השטח והתחרות הבינלאומית עלה הצורך בשינוי התהליכים הקיימים ובדומה למדינות שונות בעולם - ארה"ב, קנדה, אנגליה ומדינות רבות באירופה, הוחלט על הקמה של ועדה ארצית במשרד הבריאות שתפקידה לדון במחקרים רב מרכזיים. הוועדה תדון, תאשר או תדחה בקשת מחקר עבור כלל המרכזים בישראל בהם המחקר מתוכנן להתבצע, על מנת לפשט תהליכים וליצור אחידות במסמכי הבקשה.

הוועדה תורכב מחברים שימונו לתקופה קצובה וקבועה, אנשי מקצוע ממגוון רחב של תחומי הרפואה, על מנת לאפשר לוועדה לבחון את התקפות המדעית של המחקרים המוגשים לה ובהתאם להרכב ועדת הלסינקי המוגדר בתקנות בריאות העם.

נציגים מהוועדות המוסדיות יוכלו לבקש להשתתף בדיון בוועדה הארצית כאשר ידונו מחקרים המתוכננים להיערך במרכזים. ההשתתפות אינה חובה, כך ששיבות הוועדה יתקיימו גם ללא נציגי הוועדות המקומיות.

נוהל זה מתייחס לתהליך ההגשה, הבחינה וקבלת ההחלטות עבור בקשות למחקרים רב מרכזיים (3 מרכזים ומעלה) בתכשירים ובאמ"ר בשלבי פיתוח מתקדמים (מפאזה IIb ומעלה או בשלב מקביל באמ"ר).

לצורך התקדמות יעילה של תהליך זה נמצא לנכון להתחיל ב- "פיילוט" אשר יאפשר למידה של התהליך במשרד הבריאות וייתן למרכזים הרפואיים זמן ללמוד את היתרונות בוועדה.

בשלב הפיילוט, הוועדה הארצית תדון בבקשות לניסויים קליניים המסווגים כניסויים "לא מיוחדים", הנדרשים לאישור משרד הבריאות.

סיווג הבקשה כניסוי מיוחד / לא מיוחד, ייעשה בהתאם לקריטריונים המפורטים בפרק 4 בנוהל ניסויים קליניים ולא יושפע מהגדרתו כרב-מרכזי.

בשלב זה לא יידונו בוועדה בקשות למחקרים רב מרכזיים בתרפיות מתקדמות.

נוהל זה מחליף את פרק 5.5 בנוהל 14 של אגף הרוקחות (הנוהל לניסויים רפואיים בבני-אדם, מהדורה 2 התשע"ו 2016).

המנהל הכללי (המוגדר להלן בסעיף 5 בפרק "הגדרות") רשאי לאשר שינוי או חריגה מהנוהל בהתאם לשיקול דעתו, לפי נסיבות העניין, לאחר ששוכנע כי יש הצדקה לכך.

הנוהל מפורסם באתר האינטרנט של המחלקה לניסויים קליניים במערך הרוקחות והאכיפה, משרד הבריאות, בכתובת: www.health.gov.il/clinicaltrials

תחולת הנוהל –

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



1. מהות

נוהל זה מפרט את תהליכי העבודה של הוועדה הארצית לניסויים רב-מרכזיים, של יזם המחקר ושל הוועדות המוסדיות בנוגע למחקרים רב מרכזיים ויחסי הגומלין בין כל הגורמים. נוהל זה מתייחס לתהליכי העבודה בזמן הפיילוט בלבד ותקף עד לפרסום נוהל חדש.

2. מסמכים ישימים

- 2.1 חוק זכויות החולה, התשנ"ו 1996
- 2.2 פקודת בריאות העם [נוסח חדש], 1940
- 2.3 פקודת הרוקחים [נוסח חדש], התשמ"א 1981
- 2.4 תקנות בריאות העם (ניסויים רפואיים בבני-אדם) תשמ"א-1980, על תיקונייהן ותוספותיהן
- 2.5 תקנות הרוקחים (תכשירים) [נוסח חדש], התשמ"ו 1986
- 2.6 נוהל לניסויים רפואיים בבני אדם [נוהל 14 של מערך הרוקחות והאכיפה המעודכן]
- 2.7 נוהל פיקוח ובקרה על ניסויים רפואיים בבני אדם [נוהל 144 של מערך הרוקחות והאכיפה המעודכן]
- 2.8 נוהל דיווח ומעקב על מידע בטיחותי במהלך ניסויים רפואיים בבני אדם [נוהל 164 של מערך הרוקחות והאכיפה]
- 2.9 הצהרת הלסינקי [נוסח מעודכן]
- 2.10 הנוהל ההרמוני הבינלאומי להליכים קליניים נאותים :
ICH-GCP (E6), Guideline for Good Clinical Practice
- 2.11 הנהלים ההרמוניים הבינלאומיים לניהול מידע בטיחות קליני :
ICH-GCP (E2A-E2F), Pharmacovigilance
- 2.12 הנוהל ההרמוני הבינלאומי למבנה ותוכן של דיווחים במסגרת ניסויים קליניים :
ICH-GCP (E3), Structure and Content of Clinical Study Reports
- 2.13 תקן עדכני למחקרים קליניים בבני-אדם באמ"ר :
ISO 14155-1, 14155-2: Clinical Investigation of Medical Devices for Human Subjects



3. הגדרות

- 3.1 "המרכז הרפואי הראשון" – המרכז הרפואי אשר על פי בקשת היזם יגדיר את המחקר כ"מחקר לא מיוחד" כפי שמתחייב על פי תקנות בריאות העם. שאר המרכזים אשר משתתפים במחקר יוכלו להגדיר את המחקר כ-"מחקר מיוחד".
- 3.2 "ועדת הלסינקי/ועדה מוסדית" - 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.
- 3.3 "ועדה ארצית לניסויים רב-מרכזיים" - ועדה מייעצת לניסויים רפואיים שמינה מנכ"ל משרד הבריאות שתפקידה לדון בניסויים רב מרכזיים.
- 3.4 "יזם הניסוי" - אדם לרבות תאגיד, או מוסד האחראים לייזומו, ניהולו ומימונו של הניסוי הרפואי.
- 3.5 "מחקר רב מרכזי" – ניסוי רפואי המתוכנן להתבצע ביותר ממרכז רפואי אחד בארץ, על פי אותו פרוטוקול.
- 3.6 "ניסוי רפואי מיוחד" - ניסוי רפואי זה אינו נדרש לאישור של משרד הבריאות בנוסף לאישור ועדת הלסינקי המוסדית, כמוגדר בתוספת הרביעית לתקנות ובנוהל 14. הליך האישור של ניסוי "מיוחד" כולל: אישור ועדת הלסינקי מוסדית (טופס 6 או טופס 16) ולאחריו אישור מנהל המוסד (טופס 7 או טופס 17).
- 3.7 "ניסוי רפואי שאינו מיוחד" - ניסוי רפואי הנדרש לאישור משרד הבריאות, לאחר שאושר על-ידי ועדת הלסינקי המוסדית. הליך האישור של ניסוי "לא מיוחד" כולל: אישור ועדת הלסינקי מוסדית (טופס 6), אישור משרד הבריאות (טופס 8) ולאחריו אישור מנהל המוסד (טופס 7).



4. אחריות

- 4.1 א. על היזם לוודא את שלמות בקשת המחקר ולקבוע את סיווג המחקר (רב מרכזי בהתאם להנחיות נוהל זה ו-"לא מיוחד" בהתאם לנוהל 14 העדכני). על היזם לקבוע מהו "המרכז הרפואי הראשון" ממנו תשלח הבקשה למשרד הבריאות בהגדרה של "מחקר לא מיוחד".
- ב. על היזם לשלוח את הבקשה למשרד הבריאות במקביל לכל המרכזים הרפואיים המשתתפים במחקר.
- 4.2 על החוקר להגיש את בקשת המחקר לוועדה המוסדית במרכזו על פי המסמכים אשר הוגשו לו על ידי יזם המחקר.
- 4.3 על הוועדה הארצית לקלוט את בקשת המחקר, לבדוק את סיווגה, ולשלוח ליזם המחקר ולוועדות המוסדיות את החלטתה.
- 4.4 על כל ועדה מוסדית להמליץ למנהל בית החולים על אישור/דחיה של ביצוע המחקר במרכז רפואי שלה, בהתאם להחלטה של הוועדה הארצית וללא שינוי במסמכי הניסוי המאושרים.

5. יישום

5.1 פעילות הוועדה הארצית לניסויים רב-מרכזיים

- 5.1.1 בתקופת הפיילוט הוועדה תדון במחקרים הרב מרכזיים אשר מוגשים ל-3 מרכזים רפואיים (לפחות) בארץ והמסווגים כניסויים "לא מיוחדים" בתכשירים ובאמ"ר **בשלבי פיתוח מתקדמים** (מפאזה IIb ומעלה או בשלב מקביל באמ"ר).
- 5.1.2 הוועדה תתכנס לפחות 10 פעמים בשנה קלנדרית, על-פי תכנית שנקבעת בחודש האחרון של השנה היוצאת ומתפרסמת באתר משרד הבריאות.
- 5.1.3 כבסיס לחוות הדעת ולדיון ישמשו הממצאים הקליניים הקודמים לגבי מוצר המחקר וכן הנתונים הפרה-קליניים - מבחנים פיזיקליים, פרמקולוגיים וטוקסיקולוגיים שבוצעו במעבדה ובבעלי-חיים, בהתאם לנהלים הבינלאומיים המקובלים.
- 5.1.4 הוועדה תפיץ את החלטותיה לגורמים השונים המעורבים בבקשת המחקר.



5.2 תהליך הגשת המחקר, בחינת המחקר ואישורו/דחייתו בוועדה הארצית במהלך הפיילוט יהיה להלן:

- 5.2.1 בקשת המחקר תוגש ישירות על-ידי היזם למשרד הבריאות – למחלקה לניסויים קליניים, בצרף טופס המלצת היזם לסיווג המחקר כ"לא מיוחד". בטופס בקשת המחקר יצויין באלו מרכזים רפואיים המחקר עתיד להתבצע.
- 5.2.2 במקביל, היזם יגיש את בקשת המחקר באמצעות החוקרים למרכזים הרפואיים המשתתפים בניסוי, יזם המחקר יבחר על פי שיקול דעתו את "המרכז הרפואי הראשון" אשר ממנו תשלח למשרד הבריאות בקשת המחקר בהגדרה של ניסוי "לא מיוחד" ויודיע על כך לשאר המרכזים. הללו יגדירו את המחקר כ"מחקר מיוחד" וישלחו את בקשת המחקר אל המחלקה לניסויים קליניים, בממשק/כמקובל.
- 5.2.3 על היזם לצרף למסמכי ההגשה למשרד הבריאות מכתב הצהרה על כך שמסמכי המחקר מוגשים ל-3 מרכזים רפואיים לפחות, במקביל למשרד הבריאות. על היזם להעביר למשרד הבריאות אישור על הגשה לפחות ל-3 מרכזים עד 7 ימי עבודה מהגשת הבקשה למשרד הבריאות.
- 5.2.4 על יזם המחקר לשלוח למשרד הבריאות עותק מודפס יחד עם עותק אלקטרוני (על גבי מדיה מגנטית) של הבקשה.
- 5.2.5 העותק המודפס והאלקטרוני יכילו את המסמכים הבאים:
- טופס 1 גנרי המפרט את המרכזים הרפואיים אשר משתתפים במחקר ושמות החוקרים הראשים בכל מרכז ללא צורך בחתימת הגורמים הרלוונטים ובפורמט וורד.
 - טופס הסכמה מדעת גנרי ללא ציון של שם החוקר הראשי.
 - טופס 4 חתום על ידי יזם המחקר.
- יתר המסמכים המפורטים על פי סעיף 3 בנוהל 14 ישלחו בקבצים נפרדים הנושאים שם וגרסה של תוכן הקובץ. כל קובץ לא יעלה על 7 מגה בייט לכל היותר.
- 5.2.6 משרד הבריאות ישלח בפרק זמן שלא יעלה על 5 ימים מקבלת בקשת המחקר מכתב אישור קבלה אל הוועדות המוסדיות ואל היזם עם ציון מסמכי הניסוי ותאריך התכנסות הוועדה הארצית הקרובה.
- 5.2.7 על כל הוועדות המוסדיות לשלוח למשרד הבריאות הערות/הסתייגויות/החלטת דיון בנוגע לבקשת המחקר עד 5 ימים לפני ישיבת הוועדה הארצית.
- 5.2.8 באם לא יתקבלו הערות מוועדה מסויימת, יתפרש כי אין לוועדה המוסדית הערות למחקר.
- 5.2.9 בקשת המחקר תידון בוועדה הארצית לניסויים רב-מרכזיים, אשר תתכנס לפחות 10 פעמים בשנה קלנדרית.
- 5.2.10 לאחר הדיון בוועדה הארצית יישלח מכתב החלטה בתוך 5 ימי עבודה אל הוועדות המוסדיות של המרכזים המשתתפים במחקר ואל היזם.
- 5.2.11 היזם ישלח למשרד הבריאות ולוועדות המוסדיות את המסמכים המתוקנים בהתאם להנחיות הוועדה הארצית.
- 5.2.12 לאחר קבלת המסמכים המתוקנים ואישורם על ידי משרד הבריאות יישלח לוועדות המוסדיות מכתב בקשה לאישור המחקר (טופס 6). לאחר קבלת מכתב זה יהיה על הוועדות המוסדיות המשתתפות במחקר לשלוח למשרד הבריאות טופס 6 בפרק זמן שלא יעלה על שבועיים.
- 5.2.13 משרד הבריאות ינפיק טופס 8 לאחר שיתקבל טופס 6 מוועדה מוסדית אחת כלשהי.
- 5.2.14 חתימת מנהל המוסד הרפואי על טופס 7 תהיה לאחר קבלת אישור הוועדה המוסדית וחתימה על החוזה הכלכלי עם היזם.
- 5.2.15 טופס 7 ינתן בהתאם למסמכים המצויינים על גבי טופס 8 ללא אפשרות לשינוי פרט להוספת פרטי החוקרים הרלוונטים למרכז הרפואי.
- 5.2.16 הזמנים המוצגים יהיו תחת בקרה ופיקוח להבטחת יעילות התהליך.
- 5.2.17 לא ניתן להוסיף מרכזים רפואיים למחקר מעבר לאלו המופיעים בטופס 1 בתקופה של עד חודש מקבלת טופס 8.



נבקש להדגיש כי אין חובה לדון בניסויים רב מרכזיים בפורום מלא של הוועדה המוסדית. אמנם ישנו צורך בהמלצה על אישור/דחייה, אך הוועדה המוסדית תקבע בנוהל העבודה הפנימי את הליך קבלת החלטה עבור ניסויים אלה - דיון במליאה, החלטה על סמך חוות דעת מומחים, דיון בתת וועדה או על פי החלטת יו"ר הוועדה.

5.3 דיווחי בטיחות:

- 5.3.1 דיווחי SUSAR על ידי יזמי המחקר ידווחו למשרד הבריאות על פי נוהל 164.
- 5.3.2 ארועי בטיחות אשר נדרשים לדיווח לוועדה המוסדית ידווחו בהתאם לנוהל 164 (לוועדות המוסדיות באותם המרכזים המשתתפים במחקר).

5.4 שינויים במסמכים לאחר אישור המחקר

הערה: מדובר בשינויים הנדרשים לאישור משרד הבריאות על פי נוהל 14.

- 5.4.1 בקשה לשינוי בתוכן המסמכים של הניסוי (פרוטוקול, חוברת לחוקר, תיק איכות המוצר וטופס ההסכמה מדעת) תוגש על ידי היזם לוועדה הארצית לניסויים קליניים רב מרכזיים, בצירוף המסמכים המתוקנים (שיישאו מסי גרסה ותאריך עדכניים) ומכתב מלווה לביאור השינויים.
- 5.4.2 במקביל להגשת השינויים למשרד הבריאות, היזם יגיש את בקשת השינויים (באמצעות החוקר) לוועדה המוסדית בה מתבצע המחקר.
- 5.4.3 הוועדה הארצית תעיין במסמכי המחקר המעודכנים ותשלח את החלטתה ליזם המחקר ולוועדות המוסדיות השונות על פי לוח הזמנים של בקשה חדשה.