משרד הבריאות

אגף הרוקחות

המחלקה לניסויים קליניים

נוהל

פיקוח ובקרה על

ניסויים רפואיים בבני-אדם

נוהל מספר 144/01

בתוקף
01/02/2017

שם	תפקיד	תאריך	חתימה
ד"ר מרים כהן-קנדלי	מנהלת בקרה ניסויים קליניים	03/01/2017	החתימות בעותק המקור
ד"ר קתרין אלה	מנהלת המחלקה לניסויים קליניים		
מגר' אלי מרום	ס' ראש אגף הרוקחות		
ד"ר איל שורצברג	ראש אגף הרוקחות		
שרה קובריגרו	מנהלת הבטחת איכות		

תוכן

רשימת קיצורים..... 2
מבוא..... 3

1. מהות..... 3
2. מסמכים ישימים..... 4
3. הגדרות..... 4
4. אחריות..... 7
5. יישום..... 7
   - 5.1 בקרה ע"י ועדת הלסינקי מוסדית..... 7
   - 5.2 בקרה ע"י גוף בקרה מוסדי..... 8
   - 5.3 פיקוח ע"י יחידת הבקרה, המחלקה לניסויים קליניים – משרד הבריאות..... 10
     - (א) ביקורות שטח 10
     - (ב) ביקורות על המידע הנשלח למשרד הבריאות..... 11
   - 5.4 כללי עבודה, אתיקה, סודיות ופרסום..... 12
6. נספחים..... 13
   - נספח 1–דוגמה לכלי בקרה של גוף בקרה מוסדי, רשימת תיוג (check list)..... 13
   - נספח 2–דוגמה לדו"ח ביקורת וסיכום הממצאים..... 17
   - נספח 3–רשימת מסמכים ומידע שיתכן וידרש טרם ביקורת..... 18
7. שינויים..... 19

רשימת קיצורים

ICH-GCP	HARMONIZED TRIPARTITE GUIDELINE FOR GOOD CLINICAL PRACTICE
GCP	GOOD CLINICAL PRACTICE
CRO	CONTRACT RESEARCH ORGANISATION
SAE	SERIOUS ADVERSE EVENT
ISO	INTERNATIONAL STANDARD ORGANIZATION
SOP	STANDARD OPERATING PROCEDURE
CAPA	CORRECTIVE AND PREVENTIVE ACTION
SUSAR	SUSPECTED UNEXPECTED SERIOUS ADVERSE REACTION
USADE	UNANTICIPATED SERIOUS ADVERSE DEVICE EFFECT
CRF/eCRF	CASE REPORT FORM / ELECTRONIC CASE REPORT FORM
TMF/eTMF	TRIAL MASTER FILE / ELECTRONIC TRIAL MASTER FILE
NTF	NOTE TO FILE

מבוא

ניסויים רפואיים בבני אדם נחוצים לשם קידום הבריאות, הכנסת טכנולוגיות חדשות וקידום טיפול מיטבי, יעיל ובטוח. הפיקוח עליהם הכרחי והוא מכח פקודת בריאות העם - תקנות בריאות העם (ניסויים רפואיים בבני אדם) [נוסח מעודכן], התשמ"א-1981, חקיקה נוספת הנוגעת לעניין וכן ההנחיות והנהלים הבינלאומיים (הצהרת הלסינקי ו- ICH-GCP).

פיקוח ובקרה הינם הכלים הרגולטורים בהם ניתן להבטיח את שלומם, רווחתם, כבודם וזכויותיהם של משתתפים בניסוי רפואי וכן להבטיח את איכות, שלמות ואמינות המידע המתקבל בניסויים.

באחריות הגופים המאשרים ניסויים רפואיים בבני אדם לבצע פעולות פיקוח ובקרה על הניסויים אותם אישרו (כל מוסד יפקח על המחקרים אותם אישר) ומשרד הבריאות ידגום בהתאם להחלטתו את כל המחקרים המתבצעים (ממועד הגשתם ועד למועד סיום תקופת השמירה).

נוהל זה מהווה "נוהל מסגרת" להנחיה כללית של פעילויות הפיקוח והבקרה על ניסויים רפואיים בבני-אדם. גופי הבקרה המוסדיים יגבשו נהלים תפעוליים הנגזרים מהכללים שנקבעו בנוהל זה (ובלבד שלא יסתרו או יקלו את הנחייתו) תוך יצירת "שפה אחידה". המסמך נערך תוך הדגשת הצורך בשיתוף פעולה ועבודת צוות בין הגורמים השונים.

נוהל זה מחליף את חוזר מנכ"ל 7/05 (מתאריך 6.3.05).

המנהל הכללי (המוגדר להלן בסעיף 4 בפרק "הגדרות") רשאי לאשר שינוי או חריגה מהנוהל בהתאם לשיקול דעתו, לפי נסיבות העניין, לאחר ששוכנע כי יש הצדקה לכך.

נוהל זה נמצא באתר האינטרנט של המחלקה לניסויים קליניים באגף הרוקחות, משרד הבריאות, בכתובת: www.health.gov.il/clinicaltrials

תחולת הנוהל – 01/02/2017

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

1. מהות

בנוהל זה מתוארים:

- תחומי הפיקוח והבקרה – אחריות ועדת הלסינקי המוסדית, אחריות גוף הבקרה המוסדי ואחריות יחידת הבקרה במחלקה לניסויים קליניים, אגף הרוקחות, משרד הבריאות.
- בסיס לכללי עבודה בעת ביצוע פיקוח ובקרה והצורך בשמירה על אחידות הביקורת.

2. מסמכים ישימים

2.1 פקודת בריאות העם [נוסח חדש], 1940
2.2 תקנות בריאות העם (ניסויים רפואיים בבני-אדם) תשמ"א- 1980, על תיקוניהן ותוספותיהן
2.3 נוהל לניסויים רפואיים בבני אדם [נוהל 14 של אגף הרוקחות המעודכן]
2.4 חוק הגנת הפרטיות, תשמ"א 1981
2.5 חוק זכיות החולה, התשנ"ו 1996
2.6 חוק חופש המידע, תשנ"ח 1998
2.7 פקודת הרופאים [נוסח חדש], התשל"ז 1976
2.8 פקודת הרוקחים [נוסח חדש], התשמ"א 1981
2.9 הצהרת הלסינקי (נוסח מעודכן משנת 2013)
2.10 הנוהל ההרמוני הבינלאומי להליכים קליניים נאותים:
ICH-GCP (E6), Harmonized Tripartite Guideline for Good Clinical Practice

2.11 EudraLex - Volume 10 Clinical trials guidelines - Chapter IV - Inspections
http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10_en

3. הגדרות

1. **"פיקוח"** - בדיקה הנעשית על ידי משרד הבריאות לבחינה רשמית של מסמכים, מתקנים, רשומות או כל אמצעי אחר הקשורים לניסוי הרפואי באתר הניסוי, באתר היזם או נציגו (CRO's) או באתר אחר הנדרש ע"י משרד הבריאות.

2. **"בקרה / ביקורת"** - בדיקה הנעשית על ידי המוסד הרפואי על מסמכים ורשומות הקשורים לניסוי הרפואי באתר הניסוי כדי לוודא כי הניסוי מתבצע בהתאם לאישור שניתן ממנהל המוסד.

3. **"ועדת הלסינקי"** - להלן הוועדה המוסדית, ועדה בלתי תלויה שהרכבה, דרכי מינויה ומניינה החוקי מוגדרים בתוספת השניה לתקנות בריאות העם (ניסויים רפואיים בבני אדם), התשמ"א-1981.

4. **"המנהל"** - המנהל הכללי של משרד הבריאות או מי שהוא הסמיך לענין תקנות אלה, כולן או מקצתן.

5. **"מנהל המוסד"** - המנהל הרפואי של בית החולים או של המוסד הרפואי שבו נערך הניסוי הרפואי, לעניין התקנות כולן או מקצתן, או ממלא מקומו.

6. **"מפקח"** - עובד משרד הבריאות בעל הכשרה והסמכה כדין לפיקוח.

7. **"מבקר"** - עובד מטעם המוסד הרפואי בעל הכשרה לנושא הבקרה שהוסמך ע"י מנהל המוסד. המבקר המוסדי, הנו חלק מגוף בקרה, יהיה בלתי תלוי בחוקרים או ביזמים של הניסוי, המבצע את הבדיקה.

8. **"ממונה על המבקר"** - ביחס לביצוע ביקורת הממונה על המבקר הוא יו"ר גוף הבקרה.

9. **"גוף בקרה"** - ועדה פנימית של מוסד רפואי, שהקים מנהל המוסד, לשם הערכת פעילות המחקר הרפואי ושיפור אופן ביצוע המחקר הרפואי באותו המוסד. גוף הבקרה ימנה לפחות שלושה חברים ובהם: נציג בכיר של הנהלת המוסד שהוא בעל מקצוע רפואי או יועץ משפטי - והוא ישמש כיו"ר; חבר בעל ידע, הבנה וניסיון בניטור ניסויים קליניים; חבר נוסף לפי החלטת המנהל.

10. **"מפוקח / מבוקר"** - אירגון, תוכנית, פעילות או אדם, נשוא הבדיקה, המבצע או האחראי על ביצוע מחקר רפואי או חלק ממנו במדינת ישראל. נושאי הבדיקה יכולים להיות גם מסמכים או מוצרים המשמשים במחקר.

11. **"אתר הביקורת" -** מקום בו אושר או מתבצע ניסוי, או מתקן בו נאסף מידע, או מאוחסנים בו מסמכי הניסויים, ומקום בו מיוצר או מאוחסן מוצר המחקר, ציוד נלווה או דגימות בו נערכת הביקורת/ פיקוח.

12. **"רשימת ממצאים" -** סיכום אי ההתאמות שנצפו בעת הביקורת. סיווג הממצאים נעשה בהתאם להנחיות הבינלאומיות (EUDRALEX Volume 10) והוא מופיע להלן:

א. "**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.

ב. "**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.

ג. "**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.

13. **"דו"ח ביקורת" -** רכוז הממצאים העולים בביקורת וסיווגם. הדו"ח יכול להכיל ההמלצות ו/או הדרישות לתיקון מהמפוקח/ מבוקר.

14. **"מוסד רפואי" -** אחד מאלה:

א- מוסד רפואי כהגדרתו בפקודת בריאות העם;

ב- קופות חולים, כהגדרתה בחוק ביטוח בריאות ממלכתי, התשנ"ד 1994;

15. **"חוקר ראשי" -** רופא מורשה, או רופא שיניים מורשה, המשמש החוקר האחראי על המחקר. החוקר הראשי אחראי, בין היתר, על הגשת הבקשה לאישור ועדת הלסינקי של המוסד הרפואי ולעריכת הניסוי הרפואי באתר הניסוי, כמוגדר בפרוטוקול הניסוי ובהתאם להנחיות משרד הבריאות וההנחיות הבינלאומיות. במחקרים בנתונים ושאלונים, גם חוקר בעל תואר שני ומעלה יכול לשמש כחוקר ראשי. <u>חובות החוקר</u> מפורטות בנוהל ניסויים רפואיים (נוהל 14 של אגף הרוקחות) וב-GCP (פרק 4).

16. **"יזם (*Sponsor*)" -** אדם לרבות תאגיד, או מוסד האחראים לייזומו, ניהולו ומימונו של הניסוי הרפואי. <u>חובות היזם</u> מפורטות בנוהל ניסויים רפואיים (נוהל 14 של אגף הרוקחות) וב-GCP (פרק 5).

17. **"יזם/חוקר" -** חוקר, למעט תאגיד או מוסד, שהוא גם יזם הניסוי הרפואי וגם החוקר הראשי, בין במימון צד ג' וללא תלות במקור המימון. על החוקר שהוא גם יזם חלים החובות הן של החוקר הראשי והן של היזם. <u>חובות היזם /חוקר</u> מפורטות בנוהל ניסויים רפואיים (נוהל 14 של אגף הרוקחות) וב-GCP (פרקים 4 ו-5).

18. **"הליכים קליניים נאותים (GCP)" -** נהלי עבודה ומתודולוגיה המיועדים להבטיח את שלומם וזכויותיהם של המשתתפים בניסוי ואת איכות ואמינות הנתונים הנאספים בניסוי. בניסויים בתכשירים, ותרפיות מתקדמות הכוונה לנוהל ההרמוני הבינלאומי להליכים קליניים נאותים: ICH-E6 העדכני. בניסויים באמ"ר הכוונה לתקן העדכני למחקרים קליניים בבני-אדם באמ"ר: ISO 14155. במחקרים גנטיים או מחקרים בהם נאספות דגימות הכוונה גם לנוהלים ההרמוניים: ICH-E15 & E18 העדכניים. במחקר בנתונים קיימים ושאלונים יחולו הנחיית הנוהלים ההרמוניים בנושאים הקשורים לאחריות מבצעי ומאשרי המחקרים, הגנה על המשתתפים, דיווחי בטיחות ואמינות המידע הנאסף במהלך המחקר.

19. **"מסמכי מקור" -** רשומה בה מנוהל המידע הרפואי המחקרי כנדרש 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. לגבי מוסדות ממשלתיים ועירוניים – חוק ותקנות הארכיונים.

20. **"עותק מהימן" -** עותק נייר או אלקטרוני של מסמך אשר עבר אימות (למשל ע"י חתימה מתוארכת) או שנוצר בעזרת תהליך מאומת לייצור עותק מדוייק המכיל את כל הפרטים והמידע כפי שמופיע במסמך המקורי.

21. **"אתיקה" -** כללים וקודים של התנהגות מוסרית המנחים את ההתנהגות הראויה והמקצועית של המפקח והמבקר.

22. **"סודיות" -** מניעת גילוי, לאדם שאינו מורשה, מידע שהנו רכושו של היזם או פרטים מזהים של משתתף בניסוי.

23. **"פרוטוקול הניסוי " -** מסמך כתוב המתאר את תכנית המחקר וכולל את כלל הנושאים הנדרשים כמפורט בהנחיות והנהלים הבינלאומיים ונוהל ניסויים רפואיים (נוהל 14, סעיף 3.2).

24. **"פרוטוקול דיון הוועדה המוסדית" -** סיכום דיון ועדת הלסינקי המוסדית בבקשות המחקר המוגשות לאישורה, הארכת תוקף מחקר, סיום מחקר, שינויים של מחקר או הודעות על ארועים חריגים רציניים[1] (*SAE's*). הדיונים וההחלטות של הוועדה לגבי הניסוי יופיעו בפרוטוקול הישיבה (כמפורט בפרק 17 לנוהל). כל בקשת מחקר המופיעה בפרוטוקול תכיל את פרטי הניסוי, עיקרי הדיון וההחלטות הוועדה, בהתאם למפורט בנספח 8 לנוהל ניסויים רפואיים בבני אדם.

25. **"ניגוד עניינים"-** לעניין חברי גוף הבקרה : קשר של העסקה בשכר, או קשר מסחרי או עסקי, או קשר משפחתי או אישי, למי מהמבוקרים וכל קשר אחר, שיש בו כדי לעורר חשש לקיום ניגוד עניינים או תלות. **<u>לדוגמה</u>** : חבר בגוף הבקרה הוא חוקר במחקר / מתאם במחקר / יועץ בשכר / כפוף ליזם המחקר.

26. **"מנטר" -** אדם האחראי מטעם יזם המחקר לביצוע ניטור במהלך ניסוי רפואי שעבר הכשרה מקצועית רלוונטית לכך, והאחראי לדווח ליזם בכתב לאחר כל ביקור באתר ו/או כל התקשרות אחרת הקשורה לניסוי בהתאם לנהלי העבודה של היזם (SOPs).

27. **"ניטור" -** מעקב שוטף על התקדמותו של הניסוי הרפואי, והבטחה כי דרך התנהלותו, תיעודו ואופן דיווחו יהיו על-פי פרוטוקול הניסוי, נהלי עבודה של היזם (SOPs) ההליכים הקליניים הנאותים (GCP), האישור שניתן לביצועו והוראות הדין הנוגעות לעניין, בהתאם לתוכנית ניטור המפרטת את השיטות, האחריות והדרישות עבור ניטור הניסוי.

28. **"אודיט"** AUDIT- בחינה מערכתית בלתי תלויה, מטעם היזם, בנקודת זמן מסויימת של התהליכים והמסמכים הקשורים לניסוי רפואי, הכוללת בדיקת ההתאמה של הפעילויות המחקריות שבוצעו ושל הנתונים שנאספו, תועדו, נותחו ודווחו בצורה מדוייקת בהתאם לפרוטוקול המחקר, לנהלים הפנימיים (SOP), לדרישות ה-GCP וכן לחוקים, תקנות והוראות החלים במדינת ישראל.

29. **"שימוע" -** הליך בו מאפשרים למי שזכויותיו עלולות להפגע מהחלטה מנהלית או מקצועית, הזדמנות להשמיע את טיעוניו בפני המנהל.

30. **"בירור" -** כל דיון שמתקיים עם הנהלת המוסד ו/או יו"ר ועדת הלסינקי בעקבות ביקורת של המחלקה לניסויים קליניים ו/או גוף הבקרה המוסדי, שנמצאו בהם ממצאים שיש לטפל בהם או לשפרם.

[1] הטיפול ב-SAE's יכול להיות בדיוני יו"ר בהתאם ל-SOP של הוועדה.

31. **"פעולת תיקון ומניעה (CAPA)" -** תוכנית לפעולות נקודתיות למניעת ליקויים ולתיקון ליקויים שנמצאו ודווחו והנם טעוני תיקון ושיפור. תוכנית זו כוללת לוח זמנים לביצוע. באחריות המבוקר לאתר את שורש הליקוי ו/או הגורם לליקוי ולהכין תכנית לתיקון ומניעת השנות הליקוי או ליקויים דומים.

4. אחריות

כל האמור בנוהל זה הנו בנוסף לאחריות היזם על ניטור מחקריו באמצעות ממונים מטעמו (פרק 5 ב-ICH-GCP) אחריות זו חלה גם על יזם-חוקר.

4.1 אחריות ועדת הלסינקי המוסדית היא כמפורט בסעיפים 5.1 ו-5.4 לנוהל זה.
4.2 אחריות גוף בקרה מוסדי היא כמפורט בסעיפים 5.2 ו-5.4 לנוהל זה.
4.3 אחריות יחידת הבקרה במשרד הבריאות היא כמפורט בסעיפים 5.3 ו-5.4 לנוהל זה. התהליכים בסעיף זה נכתבו באופן כללי בלבד.

5. יישום

5.1 בקרה ע"י ועדת הלסינקי מוסדית

בקרת הוועדה תתבצע במהלך תהליך אישור המחקר (סעיף 5.1.1 להלן) ולאחר אישורו על סמך דיווחים תקופתיים ודיווחים על אירועים חריגים המתקבלים מהחוקר הראשי (כפי שמפורט בסעיפים 5.1.2 עד 5.1.6 להלן), וכן דיווחים של גוף הבקרה המוסדי (סעיף 5.1.7).

באחריות החוקר הראשי לשלוח לידיעת הוועדה המוסדית את הדיווחים המפורטים בסעיפים 5.1.2 עד 5.1.2 להלן. הוועדה המוסדית תבדוק את המידע המתקבל בדיווחים ותבחן את אופן ביצוע המחקר בהתאם לעקרונות הצהרת הלסינקי (כמפורט בסעיף 1.3 בנוהל ניסויים רפואיים 2016). ועדה מוסדית שנודע לה כי החוקר לא הגיש את המסמכים המפורטים כראוי או בפרק הזמן המחוייב, תדרוש מהחוקר הסבר ותבצע בירור או שימוע וכן תוודא כי הוכנה ויושמה CAPA.

במקרים בהם לחוקר יש יותר ממחקר אחד באותו תחום ובאותה אוכלוסיה, צריך לבחון כיצד מתבצעת ההחלטה על שיוך משתתפים למחקרים השונים.

5.1.1 חוקר ראשי יגיש את בקשת אישור המחקר בהתאם למפורט בפרק 3 לנוהל. רכזות ועדת הלסינקי, בתיאום עם יו"ר הוועדה, תבצענה בדיקת התאמה לדרישות הנוהל ותנחנה את החוקרים במקרה של תיקונים ו/או השלמות. יבדקו הנושאים הבאים:

- התאמה של חבילת המסמכים לסוג המחקר.
- הגשה מלאה- האם הוגשו כל המסמכים הדרושים (טפסי הבקשה כולל התייחסות לניגוד עניינים, פרוטוקול ניסוי, חוברת לחוקר ומסמכים רגולטוריים). ועדת הלסינקי תקבע בנוהל העבודה כיצד לבצע את הבדיקה (אם בעזרת טפסי 5 ו-9 או לא).
- במחקרים בתכשירים ובאמ"ר, יזם המחקר ימלא שאלון שיעזור בסיווג הניסוי ל"מיוחד / לא מיוחד" כפי שמופיע באתר המשרד (חבילות ההגשה א ו-ב).

- לאחר הדיון בבקשת המחקר בוועדה, החוקר הראשי יבצע את התיקונים / שינויים / תוספות שבוצעו ורכזת הוועדה תבדוק אם התקבלו כל התיקונים הדרושים. התיקונים יועברו לאישור הוועדה או ליו"ר בהתאם לנוהל עבודה פנימי.
- לאחר הנפקת טופס 6, באחריות החוקר הראשי לבצע רישום באתר משרד הבריאות וה-NIH (בהתאם לדרישות), לוודא סיום ביצוע הליך התקשרות בחוזה התקשרויות וקיומו של ביטוח. מידע זה ימסר לרכזת הוועדה שתעביר את טופס 7 לחתימת המנהל.

5.1.2 חוקר ראשי מחוייב להגיש דיווחים תקופתיים לוועדת הלסינקי המוסדית בתדירות של לפחות אחת לשנה (דו"ח ביניים). הוועדה יכולה לדרוש דיווחים תכופים יותר לפי העניין. במקרים בהם הניסוי טרם הסתיים, אי מילוי חובת הגשת הדו"ח במועד תחייב את החוקר להגיש בקשה לחידוש הניסוי כבקשה חדשה. אם הוכללו משתתפים ו/או נאסף מידע במסגרת ניסוי שאינו בתוקף, **לא** יורשה שימוש במידע זה כחלק מתוצאות הניסוי. החוקר יגיש דו"ח ביניים לפי המפורט בסעיף 14.1.1 בנוהל ניסויים רפואיים. במסגרת הדיווח התקופתי ניתן לכלול את הרשימה המרוכזת של SUSAR's/USADE's שאירעו במהלך ביצוע המחקר במרכזים אחרים בארץ ו/או בחו"ל (בהתאם לסעיף 13.1.1.3 בנוהל ניסויים רפואיים).

5.1.3 החוקר הראשי מחוייב להגיש דיווחי בטיחות על אירועים חריגים המתרחשים במהלך המחקרים שבאחריותו [חוקר בחסות יזם מסחרי -מקרה מוות (סעיף 13.1.1.1) ודיווחי SUSAR's/USADE's שהתקבלו מהיזם (סעיף 13.1.1.3)] [יזם/חוקר- מקרה מוות (סעיף 13.1.2.1), SAE- (סעיף 13.1.2.2)]. בנוסף, החוקר יעביר לוועדת הלסינקי דיווחי בטיחות נוספים כמפורט בסעיף 13.2.1.1. לגבי תקלה באמ"ר שהוא מוצר המחקר יש לדווח ליו"ר הוועדה בהתאם לסעיף 13.3.1.

5.1.4 בהתאם לתנאי האישור (טופס 7 סעיף 3) ולהנחיות ה-GCP, באחריות החוקר הראשי לדווח על כל חריגה מפרוטוקול המחקר. ככלל, אין לבצע חריגה בלתי מאושרת מפרוטקול הניסוי (חריגה מפרוטוקול תתאפשר רק במקרה של סכנה מיידית למשתתף במחקר, ויש לידע את הוועדה על המקרה מיידית).

5.1.5 החוקר הראשי ידווח על סיום הניסוי בהתאם לסעיף 14.2.1.1 (חוקר בחסות יזם) או 14.2.1.2 (יזם/חוקר). סיום הניסוי מוגדר כתום כל ההליכים המפורטים בפרוטוקול הניסוי במשתתף האחרון במרכז.

5.1.6 החוקר הראשי אשר מבקש להפסיק את המחקר, ידווח על הפסקת הניסוי הרפואי בהתאם לסעיף 14.2.1.1 (חוקר בחסות יזם) או 14.2.1.1 (יזם/חוקר). הפסקת הניסוי מוגדרת כאי המשך הניסוי טרם פקיעת תוקף האישור לביצוע המחקר (טופס 7/7א).

5.1.7 גוף הבקרה המוסדי ידווח תקופתית ליו"ר ועדת הלסינקי על ממצאי הבקרה שהתבצעו במוסד הרפואי. במקרה ונמצאו בבקרה ליקויים או אי-סדרים קריטיים, יו"ר גוף הבקרה ידווח מיידית להנהלת המוסד הרפואי וליו"ר ועדת הלסינקי. יו"ר גוף הבקרה, יו"ר הוועדה המוסדית והנהלת המוסד ידונו בממצאי הבקרה, יחליטו על סיווג הממצאים וישקולו את הפעולות לתיקון שיש לבצע בלוחות זמנים מוגדרים. בנוסף, ידונו בצעדים המתאימים למניעת הישנות הליקויים (CAPA). לאחר בירור, יו"ר הגוף הבקרה ויו"ר ועדת הלסינקי ו/או הנהלת המוסד רשאים להטיל סנקציות על החוקר הראשי או היזם לרבות הפסקת גיוס, הפסקת ניסוי, איסור על אישור מחקרים נוספים וכו'.

5.2 בקרה ע"י גוף בקרה מוסדי

5.2.1 מינוי גוף בקרה מוסדי
מנהל המוסד הרפואי, או מי מטעמו שאחראי לנושא הניסויים הרפואיים במוסד, ימנה גוף בקרה מוסדי לצורך ביצוע ביקורת על הניסויים הרפואיים שאושרו במוסד להערכת פעילות המחקר הרפואי ושיפור אופן ביצועו.
גוף הבקרה ימנה 3 חברים לפחות :
- נציג בכיר של ההנהלה שהוא בעל מקצוע רפואי/ יועץ משפטי של המוסד (יו"ר),
- חבר בעל ידע, הבנה וניסיון בניטור ניסויים קליניים,
- חבר נוסף.

הממנה יקבע מי ירכז את פעילות גוף הבקרה.

גוף הבקרה יהיה בלתי תלוי בחוקרים או ביוזמי המחקרים.
הודעה על מינוי חדש בגוף בקרה או שינויים בהרכב הגוף תשלח למשרד הבריאות (ct_compliance@MOH.GOV.IL).

יו"ר גוף הבקרה ידווח למנהל המוסד הרפואי ויו"ר ועדת הלסינקי ויעבוד בשיתוף עם יו"ר ועדת הלסינקי המוסדית. שיתוף הפעולה יהיה גם בנושאים בהם נדרש עדכון בעבודת ועדת הלסינקי.

אם היועץ המשפטי של המוסד הרפואי אינו חבר בגוף הבקרה יש לדווח גם לו על ליקויים שנמצאו.

5.2.2 גוף הבקרה יכתוב נוהל עבודה פנימי, בתיאום עם יו"ר ועדת הלסינקי, לקביעת מתכונת הבדיקות ותדירותן. בכל שנה, יו"ר גוף הבקרה ויו"ר ועדת הלסנקי יקבעו את היקף הביקורת על המחקרים הפעילים במוסד הרפואי.

הביקורת תתבצע בהיקף התואם את כמות המחקרים הנערכים במוסד, סוגיהם ומורכבותם שלא יפחת מ-5% עד 10% מהמחקרים הפעילים. במוסד רפואי בו נערכים פחות מ-30 מחקרים בשנה – יש לבצע ביקורות על 50% מהמחקרים לפחות. במוסד רפואי שעיקר מטופליו הם "אוכלוסיה מיוחדת" רצוי לבצע יותר ביקורות.

הנוהל הפנימי יציין את הסמכויות, האחריות ותהליכי העבודה המקובלים במוסד הרפואי. נוהל זה יתבסס על הדרישות שנקבעו באגף הרוקחות במשרד הבריאות ומופיעות בנהליו ובחוזרים המתפרסמים במשרד הבריאות ועל פי חוקי המדינה ותקנותיה ולא יסתרו אותם.

5.2.3 גוף הבקרה יקבע בתוכנית עבודה שנתית את הבקרות השגרתיות או המתוכננות (*Routine/Surveillance*). בנוסף, גוף הבקרה רשאי לבצע ביקורות פתע ולהוסיף ביקורת (*Directed/'For Cause'*) לרבות לאחר קבלת תלונה או חשד העולה מצדו או מצד ועדת הלסינקי או פניה ממשרד הבריאות או כל גורם אחר, בהתאם לשיקול דעתם.

5.2.4 גוף הבקרה יודיע למבוקר כי בכוונתו לבצע ביקורת על ידי מכתב תיאום (למעט ביקורת פתע). במועד הביקורת המבקרים יציגו את עצמם ואת תפקידם. למבקרים תורשה גישה, בפרק זמן סביר ולפני הביקורת, למסמכי הניסוי לצורך הבדיקה (אם מוצג עותק יש לוודא כי מדובר בעותק מהימן). באמצעות בדיקת מסמכי הניסוי ותשאול של המבוקר (החוקר הראשי ו/או חוקרי משנה ו/או מתאמי מחקר או כל אדם אחר בעל אחריות בביצוע המחקר). המבקרים יבדקו את מידת ההיענות לנוהל משרד הבריאות, לפרוטוקול הניסוי, ואישור הניסוי (טופס 7). בנוסף, ייבדקו בין היתר הנושאים הבאים:

- אמינות מידע הנאסף במחקר (בדיקת רישום, דיווח ותיעוד בהתאם לדרישות פרוטוקול המחקר).
- שמירה על בטיחות וזכויות המשתתפים.
- מהלך דיווחים על תופעות לוואי.
- העדר ניגוד עניינים (כספי ו/או ערכי).
- ניטור המחקר (במחקרים ביוזמה מסחרית).

דוגמה לכלי בקרה בנספח 1. דוגמה זו ניתנת לשינוי והתאמה לאופי המוסד הרפואי וסוג המחקר הנבדק במעמד הביקורת. נספח 1 מתייחס למחקרים בתכשירים ויש לבצע התאמות לסוג המחקר ואופי מוצר המחקר.

5.2.5 חבר מגוף הבקרה יציג לחוקר הראשי, במעמד שיחת סיכום הביקורת, את עיקרי ממצאיו, בע"פ ולאחר מכן יוציא מכתב סיכום בהתאם לממצאי הביקורת. סיכום בכתב, לאחר קבלת הערות ותגובה ולאחר השלמת מידע ככל שידרש - ישלח בתוך 4 שבועות לכל היותר מתאריך הביקורת.

5.2.6 במקרה ונמצאו ממצאים קריטיים, גוף הבקרה ידווח בתוך 48 שעות, ליו"ר גוף הבקרה ובהנחייתו להנהלת המוסד הרפואי וליו"ר ועדת הלסינקי, לשם קבלת החלטה כיצד לפעול.

בירור ממצא קריטי יבוצע בדחיפות, בפרק זמן שאינו עולה על 10 ימים מההודעה על הממצא. יו"ר הגוף הבקרה ויו"ר ועדת הלסינקי ו/או הנהלת המוסד (אחד מהם לפי נוהל פנימי) רשאים לקבל החלטות מיידיות ביחס למחקר או החוקר הראשי או היזם, לרבות: החלטות על הפסקת גיוס משתתפים, הפסקת הניסוי, אי אישור מחקרים נוספים וכו'.

אם נתגלו ממצאים קריטים מהם נשקפת **סכנה מיידית לבריאות הציבור**, יו"ר גוף הבקרה ימסור לחוקר הראשי דיווח על הממצא הקריטי בתוך 24 שעות, עם עותק להנהלת המוסד ויו"ר ועדת הלסיניקי. יו"ר גוף הבקרה, יו"ר ועדת הלסינקי ומנהל המוסד ידונו בדרך הטיפול בממצא זה. ממצא קריטי בעל סכנה מיידית לבריאות הציבור יועבר במקביל למשרד הבריאות בפרק זמן של 24 שעות, המשרד יבחן את הממצא ויחליט על המשך צעדים ככל שנדרש.

5.2.7 (סעיף 5.1.7 לעיל) גוף הבקרה ידווח אחת לשנה על פעילותו, ועל ממצאי הבקרה שהתבצעו במוסד הרפואי, להנהלת המוסד וליו"ר ועדת הלסינקי. יו"ר גוף הבקרה, יו"ר הוועדה המוסדית והנהלת המוסד ידונו בצעדים המתאימים למניעת השנות הליקויים.

5.2.8 גוף הבקרה יבדוק את הפעילויות שבוצעו בעקבות ממצאי הבקרה, בהתאם לצורך, וידווח תקופתית להנהלת המוסד וליו"ר ועדת הלסינקי על האופן בו טופלו הממצאים וכיצד מנוהל המחקר בעקבות הבקרה.

5.2.9 יו"ר גוף הבקרה ישלח לאגף הרוקחות (המחלקה לניסויים קליניים- בקרה) במשרד הבריאות:

(1) דו"ח שנתי הכולל את עיקרי הנושאים שנבדקו היקף הפעילות, ממצאים עיקריים, מסקנות, החלטות והמלצות (מבנה לדוגמה בנספח 2).

(2) סיכום אירוע בו נמצא ממצא קריטי (כמפורט בסעיף **5.2.6**) מיד לאחר החלטת הנהלת המוסד על הטיפול בממצא.

5.3 פיקוח ע"י יחידת הבקרה, המחלקה לניסויים קליניים – משרד הבריאות

(א) <u>ביקורות שטח</u>

5.3.1 יחידת הבקרה באגף הרוקחות תעבוד לפי תוכנית עבודה שנתית בה יקבעו ביקורות שטח שגרתיות או מתוכננות (*Routine/Surveillance*). בנוסף, יחידת הבקרה רשאית לבצע ביקורות פתע או בעקבות תלונות או אירועים חריגים בניסוי (*Directed/'For Cause'*). ביקורת פתע תקבע על פי שיקול דעת המנהל, או באופן רנדומלי, או על בסיס ניהול סיכונים. תוכנית הפיקוח השנתית תפורסם באתר המחלקה לניסויים קליניים. התוכנית הפיקוח עלולה להשתנות בהתאם לאילוצים וכמובן לא תכלול בקרות פתע.

5.3.2 במסגרת הפיקוח תבדק פעילות ועדות הלסינקי המוסדיות, גופי הבקרה, בתי המרקחת של המוסד הרפואי וכן מבצעי המחקרים (אתר הניסוי). בנוסף, פיקוח יתבצע על יזמים, חברות CRO או כל גורם אחר המבצע תפקידים במסגרת ניסויים רפואיים בבני-אדם. נהלי הפיקוח בהם משתמשת היחידה לניסויים קליניים אומצו מהנחיות האיחוד האירופי- EudraLex-Volume 10 Clinical trials guidelines-Chapter IV-Inspections כפי שמפורסם באתר: http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10_en.

5.3.3 יחידת הבקרה תודיע למפוקח בכתב על כוונתה לבצע ביקורת במכתב תיאום שישלח כששה שבועות לפני הביקורת (למעט ביקורת פתע או ביקורת לבדיקת תלונה). עם ההודעה לתיאום תאריך הביקורת, תשלח הבקשה לקבל מידע מהמפוקח (דוגמה לרשימת מסמכים ומידע שיתכן וידרש טרם הביקורת מופיע בנספח 3). המפוקח ישלח את המידע הנדרש עד ארבעה שבועות לפני תאריך הביקורת לצורך קביעת תכנית הבקרה. מכתב "סדר יום" ישלח עד שלושה שבועות לאחר קבלת הנתונים מהמפוקח.

5.3.4 במועד הביקורת, מבצעי הביקורת יציגו את עצמם ואת תפקידם. למבצעי הביקורת תורשה גישה, למסמכים הרלוונטיים לבקרה, לרבות מסמכי הניסוי (לגבי TMF/eCRF, באחריות המבוקר להסדיר הרשאות

צפייה טרם הביקורת). מבצעי הביקורת יבדקו את מידת התאמה לנוהלי משרד הבריאות, הנהלים הבינלאומיים ולפרוטוקול הניסוי ולאישור הניסוי (טופס 7) בהתאם לתוכנית בקרה. בנוסף, במעמד הביקורת ייבדקו גם הנושאים הבאים:

- מידע ונתונים המאפיינים את המחקר במוסד / אתר
- נהלים ותהליכים פנימיים כולל העדר ניגוד עניינים (כספי ו/או ערכי)
- האצלת סמכויות והכשרת בעלי התפקידים
- התנהלות המחקר
- דיווחים על אירועים חריגים
- שמירה על בטיחות וזכויות המשתתפים
- ניהול מוצר המחקר
- מעבדות ותוצאות מעבדות ו/או ציוד

5.3.5 יחידת הבקרה תסכם בע"פ את ממצאיה העיקריים, במעמד שיחת סיכום הביקורת, ולאחר מכן תוציא מכתב סיכום ודו"ח ביקורת בו יפורטו כל ממצאיה. סוגי המכתבים יכולים להיות:

- **מכתב סיכום ביקורת ובקשה לפעולות תיקון-** מכתב בו מסוכם הליך הביקורת בה נמצאו ממצאים הדורשים תיקון. המכתב ישלח למפוקח בדוא"ל ועליו להשיב בתוך 15 ימי עבודה. אי הענות למכתב ו/או אי מתן הסבר מספק לממצאים שנמצאו עלולה לגרור תגובה מנהלית כנגד הגורם המפוקח.

- **מכתב סיכום ביקורת-** מכתב בו מסוכם הליך הביקורת. מכתב זה לרוב אינו דורש את תשובת הנמען.

5.3.6 במקרה ונמצאו ממצאים קריטיים, יחידת הבקרה תדווח מיידית להנהלת המוסד הרפואי, וכן להנהלת משרד הבריאות. הנהלת משרד הבריאות רשאית לזמן את הגורם המפוקח ל**שימוע** בעקבותיו יוחלט על **פעולת תיקון** (CAPA), כולל לוח זמנים לביצוע ו/או על סנקציות אחרות.

במקרה של חשש לבריאות משתתפים במחקר או סכנה לבריאות הציבור - יחידת הבקרה, בתיאום עם הנהלת המשרד, רשאית להורות על הפסקת המחקר או השעייתו המיידית של המחקר, וצעדים נחוצים אחרים לפי שיקול דעתה.

(ב) <u>ביקורות על המידע הנשלח למשרד הבריאות</u>

5.3.7 יחידת הבקרה תבצע בדיקה מדגמית של המסמכים המגיעים למחלקת ניסויים קליניים במשרד הבריאות, לרבות:

- פרוטוקולים של ועדות הלסינקי מוסדיות וטופסי 15 - ישלחו בהתאם לדרישות הנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם, בדוא"ל לכתובת: Protocols.clinicaltr@MOH.GOV.IL.
- דו"ח שנתי של גופי בקרה מוסדיים והודעות על סיכום אירוע - ישלחו בדוא"ל לכתובת: ct_compliance@MOH.GOV.IL.
- מסמכי ניסוי שהוגשו לאישור משרד הבריאות - ביחידה לניסויים קליניים בתכשירים, ביחידה לניסויים קליניים באמ"ר ותרפיות מתקדמות או הוועדה העליונה.
- דיווחים על ארועים חריגים ותופעות לוואי - ישלח בדוא"ל בהתאם לדרישות הנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם- פרק 13 מעודכן.

לאחר בדיקת המסמכים ועפ"י הצורך, ישלח מכתב בירור למפוקח (שמסמכיו נבדקו), עליו יש להשיב בתוך 15 ימי עבודה. אי הענות למכתב בירור ו/או אי מתן הסבר מספק עלולה לגרור תגובה מנהלית כנגד המפוקח.

יחידת הבקרה לא תשלח מכתבי אישור על קבלת המסמכים. אולם, עבור מסמכים שנבדקו מדגמית יחידת הבקרה תשלח הודעה כי בוצעה בדיקת מסמכים והם נמצאו תקינים.

מועדי שליחת המסמכים:

- פרוטוקול ישיבת ועדת הלסינקי- בסמוך ולאחר כל ישיבה.
- טופס 15 (סיכום שנתי) - עד ה-31 למרץ של כל שנה.
- דו"ח בקרה (סיכום שנתי) - עד ה-31 למרץ של כל שנה.

5.4 כללי עבודה, אתיקה, סודיות ופרסום

5.4.1 אתיקה בבקרה ובפיקוח באה להסדיר את מערכת היחסים הראויה בין המבקר לבין המבוקרים. האתיקה מושתת על: ידע מקצועי וחוקי, אי תלות, סודיות, הגינות, כבוד אישי, שקיפות, אחריות אישית, אחידות ושוויוניות.

כללי האתיקה מאפשרים קבלת החלטות מושכלות ושמירה על נטרליות ואוביקטיביות.

יש לזכור כי סמכויות הביקורת והפיקוח הנן מתוקף תקנות בריאות העם ולא מכוחו של המבקר. לפיכך יש להתבסס על החקיקה המקומית והנוהל הבינלאומי, להכירם היטב ולפעול על פיהם.

- לא ישלח מבקר לגוף מבוקר מסוים אם קיימים או היו קיימים, קשרים אישיים או עסקיים בינו ובין מנהלי הגוף המבוקר או עובדיו. בקרה המתבצעת מתוך המוסד הרפואי יש להצהיר על קשרים אישיים או עיסקיים ליו"ר גוף הבקרה טרם ביצוע הביקורת. יו"ר גוף הבקרה יבחן ויאשר ביצוע או אי ביצוע ע"י אותו גורם שהצהיר על ניגוד העניינים.
- אין לקבל מהגוף המבוקר תשר כלשהו (דגימות לשימוש עצמי, מתנה וכו').
- המבקר ינהג באופן שווה ואחיד לכל מבוקר, באותם מדדים ובאותו יחס.
- המבקר ינהג בשקיפות מתוך שיקולים ברורים הניתנים לבחינה על ידי המבוקר.
- המבקר ישאל שאלות הבהרה מקצועיות וייתן הסבר מקצועי אם יתבקש.
- יש להמציא למבוקר הערות ודרישות לפעולות מתקנות בכתב תוך 3 שבועות לכל היותר מתאריך הביקורת. כאשר מן הממצאים של הביקורת עולה כי נשקפת סכנה מיידית לבריאות הציבור ימסר דו"ח הביקורת באותו היום.

5.4.2 המוסד הרפואי ישמר על סודיות הממצאים וההיבטים העיסקיים והאישיים של המבוקר, כל עוד אין הדבר מסכן את בריאות הציבור. כל המידע יהיה נתון לבדיקה ופיקוח של משרד הבריאות בכל עת.

5.4.3 יחידת הבקרה תפרסם מדי שנה מספר הביקורות שביצעה, הגופים המפוקחים ותאריכי הביקורת.

6. נספחים

נספח 1 – דוגמה לכלי בקרה של גוף בקרה מוסדי, רשימת תיוג (check list)
מסמך זה הנו דוגמה בלבד וניתן לשנותו

תאריך בקרה: _____

סוג הבקרה	היקף צוות הבקרה	מטרת הבקרה
☐ פתע / אד הוק ☐ מתוכננת	☐ מצומצם -המשתתפים_____ ☐ מלא -המשתתפים_____	☐ ביקורת חדשה ☐ בעקבות תלונה (צרוף מסמכי התלונה) ☐ ביקורת חוזרת ☐ מעקב ביצוע דרשות ☐ בעקבות פניה (ממשרד הבריאות, מוועדת הלסינקי, הנהלת המרכז -מחק מיותר)

שם הבודק: _____ תפקידו: _____
נוכחים (מבוקר) בעת ביצוע הביקורת כולל תפקיד: _____

שם החוקר הראשי: _____ מס' הניסוי הנבדק: _____ (בוועדה ובמשרד הבריאות)
נושא הניסוי: _____

הנחיות כלליות:

1- **יש לבצע התאמה במסמך לאופי המחקר טרם ביצוע הביקורת.**
2- **יש לבחור את סוג הממצא המתאים ביותר.**
3- **יש לנהוג באחידות לכל סוגי המחקרים.**
4- **במקרה של ממצאים קריטים יש לדווח מיידית ליו"ר גוף הבקרה.**

פרק 1 : מסמכי הניסוי - תיק מחקר (סימוכין: נוהל ניסויים רפואיים בבני-אדם 2016)

	הנחיות למבקר	הנושא הנבדק	סוג הממצא	תאור הממצא (אופן אי הענות לדרישה)	סימוכין	הערות
1.0	בדיקה מול עותק הוועדה	מסמכי הניסוי כולל גרסאות תואמים לאישור שניתן (אם לא, קיים טופס 12 המבהיר זאת)	תקין / משני / מהותי / קריטי /		(בנוהל 14 ו/או GCP)	
1.1		קיים תיעוד לעידכונים במסמכי הניסוי			(פרק 12)	
1.2		סיווג הניסוי מתאים למסמכים שהוגשו			פרק הגדרות	
1.3		מוצר המחקר בו נעשה שימוש בפועל תואם את האישור שניתן			(פרוטוקול, חוברת לחוקר וטופס 1)	
1.4		האם גוייסו משתתפים? כן / לא לא- יש לתעד נימוק החוקר כן- בדיקת שלמות רשימת הגיוס (גוייסו/ נשרו, תאריך גיוס משתתף ראשון בהצלבה לאישור המחקר וטופס הסכמה)				
1.5		מספר טפסי הסכמה מתאים למספר המשתתפים המאושר ברשימות (תואם ל-CRF וללוג רשימת המטופלים)				
1.6		קיים תיעוד מסודר לביצוע הליך המחקר (בהתאם לפרוטוקול הניסוי)			(פרוטוקול הניסוי)	
1.7		שמירת נתונים במחשב מתבצעת בעזרת מפתח קידוד				
1.8		קיים אישור בתוקף לכל אורך הניסוי				

סיכום הפרק בהתייחס לממצאים –
האם הייתה פגיעה / חשש לפגיעה במשתתפים (שלומם, רווחתם, כבודם וזכויותיהם)?
האם הייתה פגיעה / חשש לפגיעה באמינות נתוני המחקר?
האם המחקר מתבצע בהתאם לאישור שניתן?

פרק 2 : **הסכמה מדעת** (סימוכין : נוהל ניסויים רפואיים בבני אדם 2016)

	הנחיות למבקר	הנושא הנבדק	סוג הממצא	תאור הממצא (אופן אי הענות לדרישה)	סימוכין	הערות
2.0	נבדקו ___ מסה"כ טפסים חתומים	גרסאות הטופס תואמות את הגרסה האחרונה שאושרה ע"י ועדת הלסינקי	תקין / משני / מהותי / קריטי /		(בנוהל 14 ו/או GCP ו/או פרוטוקול)	
2.1		נתונים אישיים מולאו				
2.2	הואצלה סמכות להחתמה	החוקר המסביר חתם ותיארך את הליך ההסכמה המשתתף חתם ותיארך בכתב ידו במקום המיועד				
2.3	יש לבדוק חוקיות האפוטרופוס לנושא ניסויים	האם לדעת המבקר ניתנה למשתתף אפשרות לקבל החלטה לאחר שיקול דעת וללא הפעלת לחץ (גם מבחינת לו"ז).			סעיף 8.12 בהוראות למילוי הטפסים	
2.4		במקרה וההחתמה נעשתה ביום ביצוע הליך מחקרי (מוצר או פרוצדורה) האם נכתבה שעת ההחתמה ושעת ביצוע ההליך המחקרי			סעיף 8.12 בהוראות למילוי הטפסים	
2.5		חתימה תואמת את שפת הטופס אם לא, האם הוסבר ב-NTF. בכמה טפסים הופיע החריגה מסה"כ?			סעיף 8.6 בהוראות למילוי הטפסים	
2.6	במקרה של פטור לשני הורים, להציג מסמך מאושר	במחקר בו משתתפים ילדים- האם שני ההורים חתמו? האם הקטין חתם על Assent? האם הקטין קיבל הסבר והתחשבו בדעתו				
2.7		במחקר בו הוכללו חסרי כושר שיפוט נבדקה חוקיות האפוטרופוס לנושא ניסויים				
2.8	במקרה שנבדק שאינו מסוגל לקרוא לבד את טופס ההסכמה (אנאלפבית,לקוי בראיה)	האם יש חתימת <u>עד בלתי תלוי</u> המעיד על תהליך ההסבר וההסכמה מדעת			סעיף 8.7 בהוראות למילוי הטפסים	
2.9	בדיקת אישור יו"ר הוועדה לתרגום בעל-פה של טופס ההסכמה	האם יש חתימת <u>עד בלתי תלוי</u> נוסף לחתימת המשתתף המעיד על ההליך והתרגום בע"פ			סעיף 8.8 בהוראות למילוי הטפסים	
2.10	במקרים של ספק לגבי כשירותו של המשתתף לתת הסכמה מדעת	הערכה של <u>פסיכיאטר / גריאטר / רופא מומחה בתחום הרלבנטי</u> שהוא <u>בלתי תלוי במחקר</u>, חתם על נספח לטופס ההסכמה לתיעוד הערכתו.			סעיף 8.9 בהוראות למילוי הטפסים	
2.11	במקרי חירום ובמצבים נוספים בהם נדרשת החלטה של רופא בלתי תלוי על שיתוף החולה במחקר	<u>רופא בלתי תלוי</u> חתום על נספח לטופס ההסכמה			סעיף 8.10 בהוראות למילוי הטפסים	
2.12		תועדה מסירת עותק חתום מטופס ההסכמה למשתתף ובשפה אותה הוא קורא			סעיף 8.11 בהוראות למילוי הטפסים	
2.13		הליך גיוס המשתתפים- איתור משתתפים / אופן פנייה / חומר כתוב לצורך גיוס/ בהתאם לאישור				
2.14		האם הוסברו חלופות טיפוליות (כולל פליאטיבי)?				

2.15		ניתן מידע על תופעות הלוואי הצפויות				
2.16	במקרים שמערכת הרבייה הנה איבר מטרה	קודם המחקר הוסבר על החשש לפגיעה בעוברים ואמצעי הזהירות שינקטו				
2.17		תועדה מסירת מכתב לרופא המטפל				
סיכום הפרק בהתייחס לממצאים – האם הייתה פגיעה / חשש לפגיעה במשתתפים (שלומם, רווחתם, כבודם וזכויותיהם)? האם הייתה פגיעה / חשש לפגיעה באמינות נתוני המחקר? האם המחקר מתבצע בהתאם לאישור שניתן?						

פרק 3 : הגנה על פרטיות (סימוכין : חוק זכויות החולה וחוק הגנת הפרטיות)

	הנחיות למבקר	הנושא הנבדק	סוג הממצא	תאור הממצא (אופן אי הענות לדרישה)	סימוכין	הערות
3.0	בדיקה פיזית	הגבלת גישה לתיקי המחקר	תקין / משני / מהותי / קריטי /		(בנוהל 14 ו/או GCP)	
3.1	בדיקת האצלת סמכויות	האצלת סמכות לבעלי גישה למידע רפואי				
3.2	בדיקה פיזית	קיים הליך קידוד למידע טרם העברתו לגורם חיצוני				
סיכום הפרק בהתייחס לממצאים – האם הייתה פגיעה / חשש לפגיעה במשתתפים (שלומם, רווחתם, כבודם וזכויותיהם)? האם הייתה פגיעה / חשש לפגיעה באמינות נתוני המחקר? האם המחקר מתבצע בהתאם לאישור שניתן?						

פרק 4 : איכות רשומה רפואית ורשומה במחקר

	הנחיות למבקר	הנושא הנבדק	סוג הממצא	תאור הממצא (אופן אי הענות לדרישה)	סימוכין	הערות
4.0	על פי ___ רשומות מחקר	נתונים אישיים מלאים (שם משפחה שם פרטי מס' ת"ז תאריך לידה)	תקין / משני / מהותי / קריטי /			
4.1	רשומה רפואית	סימון בולט על השתתפות במחקר (במחקרים שהסתיימו- הסימון הוסר)				
4.2		רשימת הגורמים הקשורים למחקר				
4.3		מכלול הדיווחים על תופעות לוואי רציניות (SAE) ליזם				
4.4		דיווחי SUSAR (יזם מסחרי) ודיווחי SAE (יזם חוקר) במועד ליו"ר הוועדה				
4.5		פניה ליו"ר הוועדה במקרה של אי הסכמה נסיבתיות בסיווג SAE				
4.6		דיווח במועד על חריגות מפרוטוקול				
סיכום הפרק בהתייחס לממצאים – האם הייתה פגיעה / חשש לפגיעה במשתתפים (שלומם, רווחתם, כבודם וזכויותיהם)? האם הייתה פגיעה / חשש לפגיעה באמינות נתוני המחקר? האם המחקר מתבצע בהתאם לאישור שניתן?						

פרק 5 : ניגוד עניינים

	הנחיות למבקר	הנושא הנבדק	סוג הממצא	תאור הממצא (אופן אי הענות לדרישה)	סימוכין	הערות
5.0	בין החוקרים ליזם (תשאול)	דווח לוועדת הלסינקי קשר של העסקה בשכר, או קשר מסחרי או עסקי, או קשר משפחתי או אישי, קשר של כפיפות בעבודה.	תקין / משני / מהותי / קריטי /			
5.1		דווח לוועדת הלסינקי כל קשר אחר, שיש בו כדי לעורר חשש לקיום ניגוד עניינים או תלות				
5.2		דווח למשתתפים (בטופס הסכמה) על קיום ניגוד עניינים בצורה מלאה והוגנת				
5.4		(במחקרים בינלאומיים ואם קיימת דרישה) קיימים טפסי FDA1572 ו FDA3455,34541				
סיכום הפרק בהתייחס לממצאים – האם הייתה פגיעה / חשש לפגיעה במשתתפים (שלומם, רווחתם, כבודם וזכויותיהם)? האם הייתה פגיעה / חשש לפגיעה באמינות נתוני המחקר? האם המחקר מתבצע בהתאם לאישור שניתן?						

פרק 6 : ניטור המחקר

	הנחיות למבקר	הנושא הנבדק	סוג הממצא	תאור הממצא (אופן אי הענות לדרישה)	סימוכין	הערות
6.0	בדיקה במסמכים, תשאול ובדיקת eCRF	קיים קשר רציף עם המנטר בכל שלבי המחקר (תחילת מחקר, סיכום ביקורי ניטור, דוחות ביקורת	תקין / משני / מהותי / קריטי /			
6.1		בוצעו פעולות תיקון בהתאם להערות המנטר				
6.2		האם היזם ממלא את חובותיו בהתאם לדרישות ה-GCP?				
סיכום הפרק בהתייחס לממצאים – האם הייתה פגיעה / חשש לפגיעה במשתתפים (שלומם, רווחתם, כבודם וזכויותיהם)? האם הייתה פגיעה / חשש לפגיעה באמינות נתוני המחקר? האם המחקר מתבצע בהתאם לאישור שניתן?						

סיכום הדו"ח-
סיכום הממצאים, אחריות לתיקון ולו"ז למענה.

עותק :

נספח 2 – דוגמה לדו"ח ביקורת וסיכום הממצאים של המוסד הרפואי

א- דו"ח ביקורת עבור יחידת הבקרה במחלקה לניסויים קליניים, משרד הבריאות
הצגת הדו"ח מאת ____ (מבצעי הביקורת)
במוסד הרפואי _____

<u>הנדון: דו"ח ביקורת לסיכום שנת _____ (תקופת הביקורת)</u>

- אופי הביקורות במהלך השנה המדווחת (שיגרתית / מתוכננת / בעקבות תלונה או אירועים חריגים) והגורמים לבחירת הנושאים לבדיקה.
- היקף הביקורת: מתוך X מחקרים פעילים בשנת _____ במוסד נבדקו Y מחקרים.
- ממצאים עיקריים (ניתן להציג בצורה של התפלגות הממצאים לפי סיווגם) ולהוסיף התייחסות לצבר ממצאים משניים.
- אופן הטיפול בממצאים ואיתור מקור הכשל ע"י גוף הבקרה והמבוקרים, החלטות יו"ר ועדת הלסינקי והנהלת המוסד.
- המלצות לטיפול בליקויים, הגורם האחראי לביצוע ופרק הזמן שניתן לביצוע.

חתימה

ב- דו"ח סיכום הצגת הממצאים בפני יו"ר ועדת הלסיניקי ומנהל המוסד (סיכום פנימי – ישמר ע"י הגוף המבקר)

מס' הניסוי (פנימי)	שם החוקר הראשי	נושא הבדיקה/ קטגוריה	סוג הממצא (משני, מהותי, קריטי)	תאור הממצא (אופן אי הענות לדרישה)	תגובת החוקר הראשי	המלצות / החלטות / שאלות (כולל אחריות ולו"ז לביצוע)
		חריגה מפרוטוקול	מהותי	הפרוטוקול קבע כי יש לבצע בדיקה לאחר שנה. בפועל בוצעה בדיקה לאחר 9 חודשים (לכתוב את התאריכים)		החריגה לא גרמה לנזק לחולים, לצורך המשך ביצוע המחקר יש לעדכן את פרוטוקול המחקר בהתאם ולהגישו לאישור הוועדה. החריגה לא גרמה נזק לחולה.
		מספר מטופלים שגוייס גדול מהמספר שאושר				
		ביטוח				
		אי דיוקים במידע שדווח לוועדה				
		אי התאמה בין __ ל___				
		דיווחי אירועי בטיחות				
		CRF				
		תקשורת עם הוועדה המוסדית				
		איחור בהחתמה על טופס הסכמה מעודכן				
		חריגה מפרוטוקול	מהותי			החריגה לא גרמה לנזק לחולים אך המחקר בוצע בניגוד להחלטת הוועדה ולכן להבא לא יאושרו מחקרים לחוקרים אלו. החוקרים במחקר זה וחוקרי המשנה חייבים לרענן את ידיעותיהם ב-GCP ולעבור קורס מחדש. רק לאחר מכן תיבדק כשירותם להמשיך ביצוע מחקרים.

נספח 3 – דוגמה למסמכים ולמידע טרם ביצוע פעולות פיקוח על ידי יחידת הבקרה (המחלקה לניסויים קליניים) אגף הרוקחות במשרד הבריאות

א- מידע מוועדת הלסינקי

רשימת הניסויים הפעילים במוסד לפי סוג הניסוי (תכשיר/ אמ"ר/ תרפיות מתקדמות/ גנטי/ ללא מוצר/ נתונים קיימים ושאלונים).

הרשימה תשלח בקובץ אקסל* ותכיל את הפרטים הבאים:

מס' מוסדי,
מס' במשרד הבריאות,
שם החוקר הראשי,
שם המוצר,
שם היזם,
תאריך דיון ראשון בוועדה,
תאריך אישור הוועדה (6),
תאריך אישור המנהל (7),
סיווג האישור (מיוחד/ לא מיוחד).

ב- מידע מאתר הניסוי (חוקר ראשי)

רשימת הניסויים באחריותו.

הרשימה תשלח בקובץ אקסל* ותכיל את הפרטים הבאים עבור כל ניסוי:

מס' מוסדי,
מס' במשרד הבריאות,
מס'/שם פרוטוקול,
שם מוצר המחקר,
שם היזם,
מצב גיוס (טרם החל/ החל/ הסתיים)
תאריך תחילת גיוס,
תאריך סיום גיוס,
מס' המשתתפים שאושרו לגיוס במרכז,
מס' המשתתפים שגוייסו עד כה במרכז,
SUSAR

ג- מידע מיזם /CRO

רשימת הניסויים הפעילים בארץ.

הרשימה תשלח בקובץ אקסל* ותכיל את הפרטים הבאים עבור כל ניסוי:

מס' מוסדי,
מס' במשרד הבריאות,
מס'/שם פרוטוקול,
שם מוצר המחקר,
סטאטוס המוצר (רשום בארץ/ קיים אישור שיווק ממדינה מוכרת/ אינדיקציה חדשה/ חדש)
פאזת הניסוי
[ל-CRO שם היזם],
[ל-CRO הואצלה סמכות בנושאים ____],
רשימת אתרים
מצב גיוס (טרם החל/ החל/ הסתיים)
מס' המשתתפים שגוייסו בארץ.

* **קובץ אקסל** -ללא תאים נעולים, ללא תאים מאוחים וללא פקודות מאקרו.

7. שינויים

גרסה	*תאריך*	*השינוי*
01		גרסה ראשונה