



**משרד
הבריאות**

אגף הרוקחות

**נוהל
פעילות ועדת הלסינקי
ניסויים רפואיים בבני אדם**

**נוהל מספר 14 פרק 1
(02)
המחלקה לניסויים קליניים**

בתוקף
01/05/2020

שם	תפקיד	תאריך	חתימה
ד"ר קתרין אלה	מנהלת המחלקה לניסויים קליניים	13/02/2020	חתימות בעותק מקור
מגרי' חנה ביליג	מנהלת היחידה לניסויים קליניים בתרופות		
ד"ר מרים כהן-קנדלי	מנהלת בקרה ניסויים קליניים		
גבי' מירה גבאי	מנהלת ענף (ועדות מינויים ואישורים)		
מגרי' אלי מרום	ס' מנהל אגף הרוקחות		



אגף הרוקחות	נוהל פעילות ועדת הלסינקי ניסויים רפואיים בבני אדם
נוהל מספר 14-1/02	עמוד 2 מתוך 30

תוכן

3	רשימת קיצורים.....
4	1. מבוא.....
5	2. מהות.....
6	3. אחריות.....
8	4. יישום.....
8	4.1 מינוי ועדת הלסינקי.....
10	4.2 מינוי תת-ועדה.....
11	4.3 התנאים לפעילות הוועדה.....
15	4.4 פורום חוקי להחלטה על מחקרים חדשים.....
15	4.5 פורום חוקי להחלטות נוספות.....
16	4.6 הנחיות לסיווג אישור "מיוחד".....
19	4.7 בחינת חריגות מהנוהל.....
19	4.8 שינויים, הארכות תוקף, דיווחי בטיחות ודיווחי סיום.....
23	4.9 פעילות מול המחלקה לניסויים קליניים.....
24	4.10 שמירת מסמכים.....
25	4.11 דמי טיפול.....
26	5. שינויים.....
27	6. נספח 1 – בקשה לאישור מינוי / שינוי הרכב ועדה מוסדית.....
28	נספח 2 – טופס הצהרה על שמירה על סודיות והעדר ניגוד עניינים.....
29	נספח 3 – שאלון לחבר ועדה בבחינת ניסוי רפואי.....



המינהל לטכנולוגיות רפואיות ותשתיות
אגף הרוקחות | המחלקה לניסויים קליניים
Clinical Trials Department

משרד
הבריאות
לחיים בריאים יותר

אגף הרוקחות	נוהל פעילות ועדת הלסינקי ניסויים רפואיים בבני אדם
נוהל מספר 14-1/02	עמוד 3 מתוך 30

רשימת קיצורים

ADR	Adverse Drug Reaction
CSR	Clinical Safety Report
GCP	Good Clinical Practice
GMP	Good Manufacturing Practice
ICH	International Council for Harmonisation
IMP	Investigational Medicinal Product
IMPD	Investigational Medicinal Product Dossier
ISO	International Organization for Standardization
MoH	Ministry of Health
SAE	Serious Adverse Event
SOP	Standard Operating Procedure
DSUR	Development Safety Update Report



אגף הרוקחות	נוהל פעילות ועדת הלסינקי ניסויים רפואיים בבני אדם
נוהל מספר 14-1/02	עמוד 4 מתוך 30

1. מבוא

נוהל זה בא להסדיר את הכללים לעבודת ועדת הלסינקי המוסדית בבחינה של הניסויים והמחקרים הרפואיים בבני-אדם. הנוהל מתייחס לכל סוגי המחקרים הרפואיים בבני אדם בהתאם לתקנות בריאות העם (ניסויים רפואיים בבני-אדם), תשמ"א-1980 (להלן התקנות).

בהתאם לתקנות, מואצלת סמכות המנהל הכללי לאישור ניסויים רפואיים בבני אדם למנהלי המוסדות הרפואיים. סמכות זו מותנית בעמידה מלאה בדרישות המפורטות בתקנות ובנוהל זה, והיא ניתנת להסרה במקרה של אי-עמידה בדרישות.

אחד התנאים לאישור המנהל הוא אישור ע"י ועדת הלסינקי מוסדית, בהתאם לכללים שנקבעו בתקנות. במקרים בהם נדרש אישור משרד הבריאות (ניסוי "לא מיוחד"), מנהל המוסד יאשר את ביצוע הניסוי רק לאחר אישור הוועדה המוסדית ואישור משרד הבריאות.

מנהל המוסד ימנה ועדת הלסינקי שתייעץ לו בנושא ניסויים רפואיים בבני אדם אך, כתב המינוי יהיה בתוקף רק לאחר קבלת אישור המנהל הכללי (כמפורט בפרק הגדרות). באחריות ועדת הלסינקי לשמור על בטיחותם, רווחתם וזכויותיהם של המשתתפים במחקר.

הנוהל מחליף את נוהל 14 (פרקים 1, 4, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 20 ו-21) משנת 2016.

במקרה של אי-התאמה בין נהלים או הנחיות, הנוהל הקובע הוא נוהל משרד הבריאות. בנושאים בהם אין הנחיות של משרד הבריאות, ההנחיות תהיינה על פי הנהלים הבינלאומיים.

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

הנוהל מופיע באתר האינטרנט של המחלקה לניסויים קליניים אגף הרוקחות, משרד הבריאות,

בכתובת: www.health.gov.il/clinicaltrials

תחולת הנוהל – 01/05/2020

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



המינהל לטכנולוגיות רפואיות ותשתיות
אגף הרוקחות | המחלקה לניסויים קליניים
Clinical Trials Department

משרד
הבריאות
לחיים בריאים יותר

אגף הרוקחות	נוהל פעילות ועדת הלסינקי ניסויים רפואיים בבני אדם
נוהל מספר 14-1/02	עמוד 5 מתוך 30

2. מהות

בנוהל זה מתוארים:

- הליך הסמכת ועדות הלסינקי מוסדיות.
- תנאים הנדרשים לפעילות ועדת הלסינקי בנושא ניסויים רפואיים בבני אדם.
- הנחיות לתהליכי עבודה של ועדת הלסינקי המוסדית.



אגף הרוקחות	נוהל פעילות ועדת הלסינקי ניסויים רפואיים בבני אדם
נוהל מספר 14-1/02	עמוד 6 מתוך 30

3. אחריות

לוועדת הלסינקי אחריות בבחינת המחקרים המוגשים לאישורה וכן במעקב אחר התקדמות המחקר ושמירה על העקרונות שנקבעו בהצהרת הלסינקי, בנהלים ההרמוניים ובהנחיות משרד הבריאות בנושא. הוועדה תשמור על זכויותיהם, בטיחותם ורווחתם של כל המשתתפים במחקר ואלה יישמרו לכל אורך הניסוי. תשומת לב מיוחדת תינתן לניסויים בהם ייכללו משתתפים העלולים להיות חשופים ללחץ או ניצול.

להלן סיכום העקרונות של הנוהל ההרמוני (ICH-GCP ו-ISO 14155). עקרונות אלה ישמרו על ידי כל בעלי התפקידים המעורבים במחקר הרפואי.

3.1 המחקר ייתבצע בהתאם לעקרונות האתיים כפי שנקבעו בהצהרת הלסינקי.

3.2 לפני תחילת ניסוי יש לבצע הערכת סיכונים צפויים או אי נוחות מול יתרונות למשתתף בניסוי ולחברה (society). המחקר יכול להתבצע רק כאשר היתרונות מצדיקים את הסיכון ואת אי נוחות הכרוכים בו. הסיכונים הצפויים למשתתף בניסוי יהיו קטנים ככל שניתן, הודות לשימוש בשיטות מחקר נכונות ובהליכים שכבר בוצעו בבני אדם או בבעלי חיים.

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

3.4 המידע הקיים (קליני ולא קליני) על מוצר המחקר או ההליך המחקרי, מספק ותומך בביצוע הניסוי.

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

3.6 המחקר יתנהל בהיענות לפרוטוקול הניסוי ולאחר שקיבל אישור מנהל המוסד הרפואי.

3.7 טיפול רפואי והחלטות רפואיות על משתתפים בניסוי יהיו באחריות חוקר בניסוי שהוא רופא מורשה או רופא שיניים מורשה (פקודת הרופאים, התשל"ז - 1976).

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

3.9 הסכמה מדעת הוגנת צריכה להתקבל מכל משתתף טרם הכללתו בניסוי.



אגף הרוקחות	נוהל פעילות ועדת הלסינקי ניסויים רפואיים בבני אדם
נוהל מספר 14-1/02	עמוד 7 מתוך 30

3.10 המידע והנתונים מהניסוי יתועדו, יטופלו ויאורכבו באופן המאפשר דיווח, עיבוד ואימות מדוייק. המידע יכול להישמר בעותק נייר או אלקטרוני העומד בדרישות איכות וחקיקה מקומית.

3.11 יש לשמור על חסיון מידע הנאסף על המשתתפים.

3.12 ייצור, אחזקה ואיחסון של מוצר המחקר ייתבצע בהתאם להנחיות הנהלים בתחום ה-GMP והשימוש בו יעשה בהענות לפרוטוקול.

3.13 יש ליישם מערכת לאבטחת איכות בכל היבט של הניסוי.

למנהל המוסד אחריות באישור הניסויים בבית החולים בהיענות להצהרת הלסינקי ותקנות בריאות העם.



אגף הרוקחות	נוהל פעילות ועדת הלסינקי ניסויים רפואיים בבני אדם
נוהל מספר 14-1/02	עמוד 8 מתוך 30

4. יישום

4.1 מינוי ועדת הלסינקי

חברי הוועדה יחדיו יהיו בעלי הכישורים והמומחיות לבחון ולהעריך את התקפות המדעית, הרפואית והאתית של הבקשות לניסויים רפואיים בבני אדם. זכות הצבעה תנתן רק לחברי ועדה שהשתתפו בבחינת הבקשה ובדיון בה, ושאינן להם זיקה ליזמים ולחוקרים. מנהל המוסד הממנה את חברי הוועדה במוסדו, יוודא יצוג מגדרי ומגזרי הולם בהתאם לנסיבות. כתב המינוי ייכנס לתוקף רק לאחר בחינה ואישור משרד הבריאות כפי שמתואר להלן.

4.1.1 ועדת הלסינקי תמנה 7 חברים לפחות בהרכב הבא:

- (1) **נציג ציבור**, שהוא איש דת או משפטן ושאינו עובד המוסד;
- (2) **שלושה רופאים**, שהם מנהלי מחלקות, או בעלי תואר פרופסור חבר או מן המניין בבית ספר מוכר לרפואה. אחד מהם יהיה **יושב ראש הוועדה**. לפחות אחד מהרופאים לעיל יהיה **מומחה לרפואה פנימית**. בהתאם לדרישות הנהלים ההרמוניים, יש לצרף לוועדה מומחה לאוכלוסייה העלולה להיות חשופה ללחץ או ניצול [לדוגמה קטינים (לפי נוהל ICH-E11) או אוכלוסייה גריאטרית (לפי נוהל ICH-E7)]. לחילופין, הוועדה רשאית להיוועץ במומחה כזה אד-הוק. המומחה יהיה בקיא בתחומים קליניים, אתיים ופסיכוסוציאליים של האוכלוסייה.

- (3) **רופא נוסף, נציג הנהלה**. הנציג אינו בא כח "המנהל" לעניין חתימה על טופס 7;
- (4) **רוקח בכיר** כך שבמכלול השיקולים של הוועדה יבואו לידי ביטוי היבטים ומיומנויות מקצועיות אותן מייצג הרוקח בכל ניסוי שבו נבחן טיפול בתכשיר (רשום או לא רשום).
- (5) **נציג מומחה** בעל תואר PhD בנושאי המחקר ממקצועות הבריאות (סיעוד, גנטיקה קלינית, ריפוי בעיסוק, פיזיותרפיה, קלינאות תקשורת, תזונה וכדומה) או מומחה בהיבטים אתיים או בבטיחות המוצר או המחקר (הנדסה רפואית, ביוסטטיסטיקה, עבודה סוציאלית וכו'). כמו כן, יש למנות נציגים הנחוצים לאישור שימושים משניים במידע בריאות בהתאם לצורך. כל זאת, לפי שיקולי הנהלת המוסד הרפואי ואופי המחקרים במוסד.

נוכחים נוספים, כגון משקיף (גם מנהל המוסד), רכז ועדה, נציג גוף בקרה מוסדי וכדומה, לא ייכללו במניין החוקי של הוועדה ואינם בעלי זכות הצבעה. אישור נוכחותם הינו באחריות הנהלת המוסד הרפואי.



אגף הרוקחות	נוהל פעילות ועדת הלסינקי ניסויים רפואיים בבני אדם
נוהל מספר 14-1/02	עמוד 9 מתוך 30

4.1.2 הקמת ועדה חדשה - מכתב רשמי מאת הנהלת המוסד המבקש למנות ועדת הלסינקי יישלח לאישור המשנה למנכ"ל משרד הבריאות. ההודעה תשלח בדוא"ל בהתאם להנחיות המופיעות בנספח 1. באופן כללי, המכתב הרשמי יכיל את הטבלה מנספח 1 והצהרה על התחייבות לעמידה בהנחיות המשרד (בפרט סעיף 4.3 בנוהל זה "התנאים לפעילות הוועדה"). באחריות הנהלת המוסד להבהיר אם קיימת זיקה של חברי הוועדה. במקרה ומנהל המוסד הוא החוקר או היזם בניסוי, נדרשת בקשה להאצלת סמכות ה"מנהל" מהמשנה למנכ"ל.

רצוי למנות ממלאי מקום לכל אחד מהחברים על מנת להבטיח הרכב חוקי בכל התכנסויות הוועדה. אין מגבלה על מספר החברים בוועדה, אולם רצוי לשמור על איזון מקצועי הדומה להרכב שנכתב בתקנות.

4.1.3 בכל פנייה בנושא אישור מינוי הוועדה יש לצרף התכתבויות קודמות עם לשכת המשנה בנושא ועדת הלסינקי (כולל כתב המינוי האחרון).

4.1.4 הרכב הוועדה ייבדק בלשכת המשנה ורק לאחר הנפקת כתב מינוי חתום ע"י המשנה למנכ"ל משרד הבריאות תחל הוועדה לפעול בנושא ניסויים רפואיים בבני אדם. עותק מכתב המינוי יישלח להנהלת המוסד ו/או רכז הוועדה המוסדית.

4.1.5 תוקף האישור נקבע ל-24 חודשים מיום הנפקתו.

4.1.6 עדכון הרכב הוועדה – ניתן לרכז את השינויים ולהגיש בקשה לשינוי בהרכב הוועדה המוסדית אחת לשנה. במקרים חריגים, כאשר קיים חשש להתכנסות שלא בפורום (הכוונה למניינה החוקי כמפורט בסעיף 4.4 ו-4.5 להלן), תנתן אפשרות לחידוש כתב המינוי בתכיפות גבוהה יותר.

הנהלת המוסד תשלח מכתב רשמי הנושא תאריך עדכני ללשכת המשנה למנכ"ל. המכתב יכלול את השינויים המבוקשים בוועדה בהתאם להנחיות נספח 1. באופן כללי, המכתב הרשמי יציין את חברי הוועדה שסיימו תפקידם וכן חברי הוועדה שהוספו, את הטבלה מנספח 1 ואת כתב המינוי האחרון.



אגף הרוקחות	נוהל פעילות ועדת הלסינקי ניסויים רפואיים בבני אדם
נוהל מספר 14-1/02	עמוד 10 מתוך 30

4.2 מינוי תת-ועדה

מנהל המוסד רשאי לקבוע כי במוסד שבניהולו הבקשות למחקרים בנתונים קיימים ושאלונים, ייבדקו על-ידי ועדת הלסינקי בהרכב הרגיל או על-ידי תת-ועדה.

תת-ועדה תמונה על-ידי יו"ר ועדת הלסינקי המוסדית ויהיו בה שלושה חברים לפחות ללא זיקה ליוזמי המחקר או החוקרים. יו"ר ועדת הלסינקי ימנה יושב ראש לתת הוועדה מבין חבריה.

4.2.1 תת-ועדה תמנה חברים מתוך ועדת הלסינקי המוסדית בהרכב הבא :

- (1) נציג ציבור ;
- (2) רופא נציג ההנהלה ;
- (3) נציג מומחה בעל תואר PhD בנושאי המחקר ממקצועות הבריאות (סיעוד, גנטיקה קלינית, ריפוי בעיסוק, פיזיותרפיה, קלינאות תקשורת, תזונה וכדומה) או מומחה בהיבטים אתניים או בבטיחות המחקר (הנדסה רפואית, ביוסטטיסטיקה, עבודה סוציאלית וכו'). כמו כן, יש למנות נציגים הנחוצים לאישור שימושים משניים במידע בריאות בהתאם לצורך. כל זאת, לפי שיקולי הנהלת המוסד הרפואי ואופי המחקרים במוסד.

4.2.2 מינוי תת-ועדה אינו נדרש לאישור נוסף במשרד הבריאות.



אגף הרוקחות	נוהל פעילות ועדת הלסינקי ניסויים רפואיים בבני אדם
נוהל מספר 14-1/02	עמוד 11 מתוך 30

4.3 התנאים לפעילות הוועדה

4.3.1 רכז ועדה.

הנהלת המוסד הרפואי תמנה אדם בעל הכשרה, מיומנות וניסיון בתחום הניסויים הקליניים שירכז את עבודת הוועדה. הכשרה המתאימה תכלול ידיעת הנהלים ההרמוניים, והנהלים והחוקים המקומיים. תיעוד על הכשרתו, התחייבות בדבר היעדר ניגוד עניינים ושמירה על סודיות יישמרו בתיק אישי במוסד הרפואי. הנהלת המוסד תודיע לחוקרים ולמחלקה לניסויים קליניים על מינוי הרכז או כל שינוי במינוי זה.

הרכז ינהל את פעילות הוועדה בין היתר בתחומים הבאים:

- כתיבה ועדכון נהלי עבודה פנימיים.
- בדיקת ראשונית של איכות המידע, בכל שלבי המחקר, המועבר לבחינת היו"ר או הוועדה; הנחיית החוקרים לתיקון או להשלמות של המידע, בכל שלבי המחקר (כולל שינוי חבילת הגשה).
- ניהול התכנסות הוועדה ושמירה על מניינה החוקי, תיעוד התכנסויותיה והחלטותיה.
- הפצת הנחיות והחלטות הוועדה לחוקרים.
- ריכוז נושא ניגוד עניינים של חברי ועדה (נספח 2).
- כל פעילות הנדרשת לניהול תקין של הוועדה (כגון מערכת איכות, כולל במערכות המחשוב של הוועדה).

רכז הוועדה יעמוד, בין היתר, בקשר עם החוקרים, וינחה אותם כיצד להשלים את משימותיהם כלפי הוועדה. באופן כללי, בנוהל העבודה הפנימי, יוגדר הזמן למענה של הרכז בכל פנייה מהחוקרים וכן של החוקרים במענה לרכז.

4.3.2 כללים לניהול עבודת הוועדה.

4.3.2.1 ועדת הלסינקי של מוסד רפואי תפעל על פי נוהל עבודה כתוב (SOP) בהתאם להנחיות נוהל זה ופרק 3 של ה-ICH-E6 GCP. הוועדה תקבל את החלטותיה בישיבות שמועדיהן ידועות מראש ובמניינה החוקי (סעיף 4.4 או 4.5 להלן) ותשמור תיעוד על פעילותה ודיוני הישיבות.

4.3.2.2 הוועדה תבחן את המידע הנדרש בהתאם לנוהל 14 פרק 3.

טופס הבקשה (טופס 1- בו ייכללו בין השאר בקשות מנומקות לחריגה מהנוהל); **תיאור הליך הגיוס**, **טופס הסכמה** וכל מידע כתוב הנמסר למשתתפים; **התחייבות היזם** (טופס 4);



אגף הרוקחות	נוהל פעילות ועדת הלסינקי ניסויים רפואיים בבני אדם
נוהל מספר 14-1/02	עמוד 12 מתוך 30

פרוטוקול הניסוי; **חוברת לחוקר**; מידע על בטיחות; **מכתב לרופא המטפל** (טופס 11); מידע על תשלום או תגמול המוצע למשתתפים; קורות חיים של החוקרים והכשרתם לביצוע הניסוי; מידע אחר לפי דרישת הוועדה.

הוועדה תבחן, בין היתר, את הנושאים הבאים במסמכי הבקשה:

- האם פרוטוקול הניסוי מכיל את הנושאים הנדרשים בהתאם להנחיות הבינלאומיות והמקומיות לרבות קריטריונים ברורים לבחירת המשתתפים.
 - אם אוכלוסיית הניסוי, כולה או חלקה, עלולה להיות חשופה ללחץ או השפעה בלתי הוגנת להשתתף בניסוי הרפואי, ינקטו אמצעים מתאימים כדי למנוע לחץ או למזער השפעה כאמור. האישור לשתף אוכלוסיות אלו בניסויים יינתן כאשר הניסוי נחוץ לקידום הבריאות של אותה אוכלוסיה ואינו יכול להיערך באוכלוסיה אחרת במקומה.
 - קיים מידע על החלופות הטיפוליות הזמינות למשתתפים במהלך ולאחר סיום הניסוי.
- 4.3.2.3 הוועדה תבחן את הבקשות** בפרק זמן סביר ותתעד את החלטותיה בכתב תוך זיהוי המחקרים, המסמכים שנבדקו והתאריכים עבור:
- אישור (כולל ההחלטות על קבלה או דחייה של חריגות מהנוהל);
 - תיקונים הנדרשים לצורך קבלת אישור;
 - דחייה;
 - ביטול או השהיה של אישור קודם.

4.3.2.4 הוועדה תוודא כי לחוקרים הכישורים המתאימים לביצוע הניסוי המוצע, כולל: הכשרה לביצוע ניסויים רפואיים בבני אדם (GCP, הנוהל והחוקים המקומיים), מיומנות וניסיון בתחומם לעריכת הניסוי הרפואי כפי שמתועד בקו"ח ו/או במסמכים אחרים הנדרשים ע"י הוועדה. כל החלטה וטיפול רפואי, הניתן למשתתף במסגרת הניסוי הרפואי, ייעשה באחריות רופא מורשה או רופא שיניים מורשה, לפי העניין.

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



אגף הרוקחות	נוהל פעילות ועדת הלסינקי ניסויים רפואיים בבני אדם
נוהל מספר 14-1/02	עמוד 13 מתוך 30

כמו כן, הוועדה תוודא כי אין באופי ההתקשרות המסחרית עם החוקר הראשי ועם המוסד הרפואי בו נערך הניסוי הרפואי כדי לפגוע בביצוע הולם של הניסוי.

4.3.2.5 הוועדה תבדוק כי **תכנית הניסוי** כוללת הוראות בדבר דרכי השמירה על פרטיות המשתתפים וסודיות המידע שנאסף. הוועדה תבדוק כי קיים בתכנית הניסוי מנגנון מסודר לניטור הניסוי. הוועדה תמשיך לעקוב אחר מהלך הניסוי בפרקי זמן מתאימים בהתאם לרמת הסיכון של הניסוי ולפחות אחת לשנה.

4.3.2.6 הוועדה תבחן **שהמידע הנמסר למשתתפים** על גבי טופס הסכמה מדעת לניסוי הרפואי כולל את תמצית המידע הנדרש, כמפורט בנוהל 14 פרק 2. הוועדה רשאית לבקש שינויים במידע שיימסר למשתתפים לצורך הגנה על זכויותיהם, בטיחותם ורווחתם. במקרים בהם הוועדה החליטה לאשר חריגות מהנוהל, יש לוודא כי המידע משוקף למשתתף. לדוגמה, במקרה של אישור פטור (מלא או חלקי) מאספקת מוצר המחקר, יובהר למשתתף התנאים החדשים לקבלת מוצר המחקר בתום הניסוי והסיבה לכך.

4.3.2.7 הוועדה תבחן את הליך ההסכמה בכל הבקשות לניסויים. כמו כן, הוועדה תבחן כל בקשה לחריגה מהליך ההסכמה הרגיל ותתעד את החלטתה לאשר זאת (בפרוטוקול הדיון ובמסמכי האישור).

4.3.2.8 במקרים בהם **לא ניתן לקבל את הסכמת המטופל** (למשל: אי כשירות), הוועדה תוודא כי הניסוי המוצע מתייחס לכל הדרישות בנוהל 14 פרק 2 (סעיף 4.4).

4.3.2.9 **ויתור** על קבלת הסכמה מדעת **בכתב** (למעט במחקרים גנטיים) - על הוועדה לשקול האם קיים סיכון למשתתף במחקר מחשיפת מידע מזהה אודותיו, האם סיכון זה מוגבר במידה רבה על-ידי הדרישה למתן הסכמה מדעת בכתב, כיצד תעשה הפנייה למשתתפים וכיצד תתקבל הסכמתם, וכיצד יישמרו הנתונים הנאספים במסגרת המחקר.

4.3.2.10 **ויתור** על קבלת הסכמה מדעת יכול להינתן למחקר בדגימות ו/או במידע מותממים. מתן הפטור מותנה בביצוע התממה שתעשה רק על-ידי איש צוות מתוך ארגון הבריאות בו מתבצע המחקר, בעל הרשאה מתאימה (בהתאם לאסדרה בנושא "שימושים משניים במידע בריאותי").



אגף הרוקחות	נוהל פעילות ועדת הלסינקי ניסויים רפואיים בבני אדם
נוהל מספר 14-1/02	עמוד 14 מתוך 30

4.3.2.11 הוועדה תוודא כי המשתתף לא ישלם עבור השתתפותו בניסוי וכי יזם הניסוי יספק את מוצר המחקר למשתתפים למשך כל תקופת הניסוי ללא תשלום ובהמשך לפי הצורך (עד 3 שנים).

4.3.2.12 הוועדה תבחן את גובה ואופן התגמול למשתתפים (במקרה שהיזם מחליט להציע החזר הוצאות) בכדי למנוע חשש להטייה או לחץ בלתי סביר על המשתתפים. התשלום המוצע ישוקף למשתתפים בטופס הסכמה ולא יהיה מותנה בהשלמת הניסוי (למשל: להציע תשלום מדורג כך שניתן לפרוש בכל שלב ועדיין לקבל תגמול חלקי).

4.3.2.13 הוועדה תבחן את גובה ואופן התשלום למתנדבים בריאים. התשלום יהיה ידוע מראש בטופס הסכמה ולא יהיה מותנה בהשלמת הניסוי (למשל: להציע תשלום מדורג כך שניתן לפרוש בכל שלב ועדיין לקבל פיצוי חלקי).

4.3.3 הנחיות לחוקרים

הוועדה תפרסם לחוקרים את נוהל העבודה שלה (SOP) על אופן הטיפול בבקשות חדשות, שינויים (משמעותיים ולא משמעותיים) במסמכי הניסוי, הארכת תוקף, דיווחים תקופתיים, דיווחי בטיחות וכו'.

4.3.3.1 במהלך הדיון בבקשה, חוקרים רשאים להוסיף הבהרות. החוקר לא ישתתף בהחלטה על בקשתו.

4.3.3.2 הוועדה תיידע את החוקרים כי אין להכליל משתתפים במחקר טרם קבלת אישור המנהל בכתב.

4.3.3.3 הוועדה תיידע את החוקרים כי אין לסטות או לשנות את מסמכי הניסוי טרם קבלת אישורה על כך. הוועדה תציין כי סטייה מפרוטוקול, ללא אישורה מראש, תתכן רק במקרים הבאים:

א. הסטייה מהפרוטוקול בוצעה כדי למנוע או למזער נזק מיידי למשתתף בניסוי והחוקר ידווח על כך לוועדה מייד לאחר האירוע. דיווח על סטיות מסוג זה ייכלול מידע על מצב המשתתף, מדוע נדרשה הסטייה מהפרוטוקול ועוד.

ב. שינויים אדמיניסטרטיביים או לוגיסטיים (כגון שינוי שם נציג היזם, שינוי פרטי התקשרות וכדומה) שאינן נדרשים לאישור מראש של הוועדה (יישלחו לידיעתה בלבד).



אגף הרוקחות	נוהל פעילות ועדת הלסינקי ניסויים רפואיים בבני אדם
נוהל מספר 14-1/02	עמוד 15 מתוך 30

4.4 פורום חוקי להחלטה על מחקרים חדשים

4.4.1 ההחלטה על ניסוי רפואי חדש תינתן לאחר דיון בבקשה במניין חוקי של חמישה חברי ועדה לפחות כמפורט בסעיף 4.1.1 (בתת סעיף 1 עד 3 ובאופו כללי: נציג ציבור, 3 רופאים ורופא נציג הנהלה). בבחינת ניסויים בתכשיר יש לכלול בפורום הוועדה גם את הרוקח (הכנות רוקחות, תנאי אחסון, תיווי, ניטור אחר ארועים חריגים וכו').

4.4.2 החלטה על ניסויים רב מרכזיים, הנשלחים לאישור משרד הבריאות (נוהל 168), יכולה להתקבל בפורום שנקבע במוסד הרפואי לצורך העברת הערות לוועדה הארצית בפרק הזמן שניתן. לאחר קבלת החלטה בוועדה הארצית והנפקת אישור (טופס 8), הוועדה המוסדית רשאית לקבל או לדחות את ביצוע הניסוי במוסד ללא שינוי במסמכי הניסוי.

4.4.3 ההחלטה במחקרים בנתונים קיימים ושאלונים (תת ועדה) תינתן לאחר דיון בבקשה במניין חוקי של שלושה חברי ועדה לפחות כמפורט בסעיף 4.2.1 (בתת סעיף 1 עד 3 ובאופו כללי: נציג ציבור, רופא נציג הנהלה ונציג מומחה).

4.5 פורום חוקי להחלטות נוספות

כל מוסד יקבע בנוהל העבודה את דרך הטיפול באישורים וההחלטות הנוספות הניתנות ע"י הוועדה המוסדית, האם נדרשת התכנסות הוועדה כולה או האם ניתן לקבל החלטה בפורום מצומצם יותר (כגון דיוני יו"ר). בנוהל העבודה ייקבע מי יבדוק אם נענו כל דרישות הוועדה והתקבל המידע המלא. בנוסף, ייקבע מי יחליט על המשך הטיפול (אישור, דחייה או השלמות נוספות).

נושאים לדוגמה:

- החלטה על קבלת תיקונים לצורך מתן אישור (לאחר אישור בהתנייה).
- החלטה על הארכת תוקף הניסוי, דיווחי סיום או הפסקת ניסוי.
- טיפול בשינויים במסמכי הניסוי.
- טיפול בדיווחי בטיחות.



אגף הרוקחות	נוהל פעילות ועדת הלסינקי ניסויים רפואיים בבני אדם
נוהל מספר 14-1/02	עמוד 16 מתוך 30

4.6 הנחיות לסיווג אישור "מיוחד"

ניסויים "מיוחדים" נדרשים לאישור הוועדה המוסדית ולאחר מכן לאישור מנהל המוסד. להלן רשימת התנאים והנימוקים שעל פיהם ניתן לסווג את האישור שניתן כ"מיוחד".

4.6.1 ניסויים בתכשירים (למעט תרפיות מתקדמות)

- א. ניסוי העושה שימוש בתכשיר רשום או בתכשיר המותר לשיווק במדינה מוכרת, להתוויה הרשומה ובמינון המקובל, ולרבות ניסוי כאמור, במשתתפים העלולים להיות חשופים ללחץ או ניצול ובלבד שההתוויה הרשומה או ההיתר לשיווק מתייחסים במפורש לאותו סוג אוכלוסייה.
- ב. ניסוי שמטרתו העיקרית בדיקת יעילות של תכשיר ובלבד שנתקיימו כל אלה:
 - 1) ניסויים קודמים לבדיקת בטיחות התכשיר, שנערכו במדינה מוכרת, הסתיימו בהצלחה ותוצאותיהם מדווחות בפרוטוקול הניסוי או בנספחו.
 - 2) הניסוי מתייחס להתוויה, לצורת מתן ולמינון שאליהם התייחסו הניסויים הקודמים.
 - 3) הניסוי לא יכלול משתתפים העלולים להיות חשופים ללחץ או ניצול למעט אם הניסויים הקודמים נערכו במשתתפים אלה.
- ג. ניסוי המתבצע (או עתיד להתבצע) בכמה מרכזים רפואיים בארץ, שאושר (או נמצא בבחינה) על ידי המנהל הכללי במרכז רפואי אחד, ובלבד שפרוטוקול הניסוי ונוסח טופס ההסכמה מדעת זהים לאלו שכבר אושרו.
- הבהרה:** כאשר הניסוי נמצא בבחינה במשרד הבריאות, יסווג המחקר במרכז הרפואי כ"מיוחד - ממתין לאישור משרד הבריאות".
- ד. ניסוי שמטרתו בחינת זמינות ביולוגית השוואתית בתכשיר גנרי כנגד תכשיר רשום, או תכשיר המותר לשיווק במדינה מוכרת.
- ה. ניסוי העושה שימוש במוצרי תאים ורקמות פשוטים.
- ו. ניסוי העושה שימוש במוצר מחקר מסוג מזון, תוסף תזונה, תכשיר הומאופתי, צמח מרפא או תכשיר קוסמטי המותר לשיווק במדינה מוכרת ו/או בישראל.



אגף הרוקחות	נוהל פעילות ועדת הלסינקי ניסויים רפואיים בבני אדם
נוהל מספר 14-1/02	עמוד 17 מתוך 30

4.6.2 ניסויים באביזרים ומכשירים רפואיים (אמ"ר) / ציוד רפואי

א. ניסוי העושה שימוש בציוד רפואי / אמ"ר מוכר, לפי ההתוויה המקובלת ובאותן המגבלות ובלבד שהטיפול והמעקב אחר המשתתף בניסוי אינם שונים מהמקובל ביחס למטופל במצבו, ולרבות ניסוי כאמור, במשתתפים העלולים להיות חשופים ללחץ או ניצול ובלבד שההתוויה הרשומה או ההיתר לשיווק מתייחסים במפורש לאותו סוג אוכלוסייה.

ב. ניסוי שמטרתו העיקרית בדיקת יעילות של ציוד רפואי ובלבד שנתקיימו כל אלה:
 (1) ניסויים קודמים לבדיקת בטיחות האמ"ר, שנערכו במדינה מוכרת ו/או בישראל, הסתיימו בהצלחה ותוצאותיהם מדווחות בפרוטוקול הניסוי או בנספחיו.
 (2) הניסוי מתייחס לצורת השימוש שאליה התייחסו הניסויים הקודמים.
 (3) הניסוי לא יכלול משתתפים העלולים להיות חשופים ללחץ או ניצול למעט אם הניסויים הקודמים נערכו במשתתפים אלה.

ג. ניסוי המתבצע (או עתיד להתבצע) בכמה מרכזים רפואיים בארץ, שאושר (או נמצא בבחינה) על ידי המנהל הכללי במרכז רפואי אחד, ובלבד שפרוטוקול הניסוי ונוסח טופס ההסכמה מדעת זהים לאלו שכבר אושרו.
הבהרה: כאשר הניסוי נמצא בבחינה במשרד הבריאות, יסווג המחקר במרכז הרפואי כ"מיוחד - ממתין לאישור משרד הבריאות".

ד. איסוף נתונים שאינם חלק מהטיפול או המעקב הרפואי השגרתי, תוך שימוש בציוד רפואי מוכר, ושאינו חודרני (לדוגמה שקילה, EEG, ECG, תרמוגרפיה, זיהוי רדיואקטיביות הקיימת באופן טבעי, אקוגרפיה דיאגנוסטית, ERG, אולטרהסאונד), למעט איסוף נתונים שיש בו חשיפה לגורם מסכן (לדוגמה קרינה מייננת, חומרי ניגוד רדיואקטיביים וכד'). סעיף זה אינו כולל בדיקת MRI בילדים.



אגף הרוקחות	נוהל פעילות ועדת הלסינקי ניסויים רפואיים בבני אדם
נוהל מספר 14-1/02	עמוד 18 מתוך 30

4.6.3 ניסויים בתרפיות מתקדמות

ניסוי העושה שימוש במוצר מסוג תרפיה מתקדמת, הרשום או המותר לשיווק במדינה מוכרת ו/או בישראל, להתוויה הרשומה ובמינון המקובל, ולרבות ניסוי כאמור, במשתתפים העלולים להיות חשופים ללחץ או ניצול ובלבד שההתוויה הרשומה או ההיתר לשיווק מתייחסים במפורש לאותו סוג אוכלוסייה.

4.6.4 ניסויים גנטיים ופארמקו-גנטיים

- א. מוסדות שקיבלו האצלה מהוועדה העליונה - ניסוי פארמקו-גנטי בבגירים כשירים.
- ב. ניסוי גנטי שמטרתו לבדוק מחלות מונוגניות משפחתיות.

4.6.5 ניסויים ללא מוצר מחקר (ללא בדיקות גנטיות)

- א. ניסוי רפואי לא התערבותי כהגדרתו בנוהל זה.
- ב. ניסוי שכרוך בלקיחת דמים מבגירים (לא כולל נשים בהריון) בכמות כוללת שאינה עולה על 450 סמ"ק, בתקופה של שמונה שבועות רצופים ובתדירות שאינה עולה על פעמיים בשבוע.
- ג. ניסוי שכרוך בלקיחת דם מילדים בכמות שאינה עולה על 0.8 סמ"ק/ק"ג משקל גוף, בלקיחה אחת וכן לקיחת דם מילדים בכמות כוללת שאינה עולה על 2.4 סמ"ק/ק"ג משקל גוף בתקופה של ארבעה שבועות רצופים.
- ד. ניסוי שכרוך בלקיחת נוזלי גוף, הפרשות או רקמות מתות בדרך המקובלת.
- ה. ניסוי שכרוך בהקלטות קול, תרגול גופני מתון (המותאם לאוכלוסיית המשתתפים).
- ו. מחקר המתבצע על דגימות קיימות שנלקחו למטרות רפואיות או למטרות מחקר עתידי.

4.6.6 מחקרים בנתונים קיימים ושאלונים

- א. מחקר רטרוספקטיבי בנתונים קיימים, בו נאסף מידע מרשומות רפואיות של מטופלים, ללא עירוב המטופלים.
- ב. מחקר פרוספקטיבי בו נאסף מידע מבני אדם תוך אינטראקציה עמם. המידע מתייחס באופן ישיר למצבו הבריאותי, הגופני או הנפשי של המשתתף/ המטופל או לטיפול הרפואי בו.



אגף הרוקחות	נוהל פעילות ועדת הלסינקי ניסויים רפואיים בבני אדם
נוהל מספר 14-1/02	עמוד 19 מתוך 30

4.7 בחינת חריגות מהנוהל

כל חריגה או שינוי במסמכי הניסוי המקוריים יצוינו בסעיף 8 של טופס הבקשה לניסוי (טופס 1) כולל הסיבה המצדיקה את החריגה או השינוי. לאחר בחינה, הוועדה המוסדית רשאית לאשר או לדחות את בקשת החריגה או השינוי. החלטת הוועדה תצוין במפורש במסמכי האישור. דוגמאות לנושאים נפוצים פורטו בנוהל הסכמה מדעת (נוהל 14 פרק 2) בסעיף 4.7.

4.8 שינויים, הארכות תוקף, דיווחי בטיחות ודיווחי סיום

הוועדה תוודא ניהול גרסאות למסמכים הבאים :
פרוטוקול הניסוי, חוברת לחוקר, טופס ההסכמה מדעת, טופס 11 (מכתב לרופא המטפל), טופס 12 (טופס שינויים), טופס 13 (הודעה על אירוע חריג) וטופס 14 (פטירת משתתף בניסוי רפואי).

4.8.1 שינויים במסמכי הניסוי

כל שינוי בתוכן מסמכי הבקשה לניסוי רפואי יוגש על ידי החוקר הראשי לוועדת הלסינקי המוסדית על גבי טופס 12 (טופס בקשה לשינויים) בצירוף המסמכים המתוקנים. הוועדה תקבע בנוהל העבודה שלה אלו שינויים נדרשים לאישורה ואלו לאישור היו"ר בלבד.

הוועדה תקבע בנוהל העבודה אלו שינויים אינם נדרשים לאישור כלל. שינויים אלא יובאו לידיעת מזכירות הוועדה בלבד (שינויים אדמיניסטרטיביים ולוגיסטיים הקשורים לניסוי הרפואי, כגון שינוי שם נציג היזם, שינוי כתובת או מס' טלפון של היזם וכד').

אישור יו"ר הוועדה לשינויים יימסר לחוקר על-גבי טופס 12 (עותק למשרד הבריאות בממשק). החוקר יעביר עותק מהאישור ליזם.

הוועדה תעביר לאישור משרד הבריאות את השינויים הבאים בניסויים "לא מיוחדים":

א. שינויים שקשורים לתנאים / הגבלות שפורטו באישור הקודם של משרד הבריאות, לדוגמה בקשה להגדלת מספר המרכזים או מספר המשתתפים בניסוי רפואי מעבר לזה המצוין באישור.

ב. שינויים המגדילים במידה משמעותית את ההסתברות לסיכון למשתתף בניסוי רפואי (לדוגמה שינוי במינון, הוספת תכשירים במקביל וכו').

ג. שינויים העלולים לפגוע בערכו המדעי של הניסוי הרפואי או עלולים לגרום לפגיעה בזכויותיהם, בטיחותם, בריאות או רווחתם של המשתתפים בניסוי הרפואי.



אגף הרוקחות	נוהל פעילות ועדת הלסינקי ניסויים רפואיים בבני אדם
נוהל מספר 14-1/02	עמוד 20 מתוך 30

ד. שינויים מהותיים בהליך הייצור או באיכות של מוצר המחקר. שינוי משמעותי בתיק האיכות (*Substantial Modification*) אשר נבדק על ידי משרד הבריאות. הגדרה לשינוי משמעותי בתכשיר ביולוגי מופיעה במסמך .EMA/CHMP/BWP/534898/2008. הגדרה לשינוי באמ"ר מופיעה במסמך NBOG BPG 2014-3.

4.8.2 החלטה על הארכת תוקף הניסוי

החוקר הראשי יפעל להארכת תוקף האישור לפני פקיעת תוקפו. הוועדה תבקש מהחוקרים דיווח על התקדמות הניסוי (דו"ח ביניים) והצדקה להארכת תוקף. הדיווח יכלול את הנושאים הבאים:

- א. מספר הבקשה במוסד הרפואי ובמשרד הבריאות.
- ב. מספר המשתתפים שגויסו עד כה במוסד הרפואי. אם טרם גוייסו משתתפים יש לציין זאת ואת הסיבה לכך.
- ג. מספר המשתתפים שסיימו או עומדים לסיים את הליכי הניסוי ומועמדים לטיפול המשך. מהן המלצות החוקר להמשך הטיפול לאותם מועמדים והאם קיימת הערכות היזם לאספקת מוצר המחקר (שמירה על רצף טיפול).
- ד. אירועים חריגים שנצפו במרכז בתקופת הדיווח (לפי נהלי אגף הרוקחות: נוהל 6 עבור תכשירים רשומים בארץ או נוהל 164 עבור תכשירים ניסיוניים).
- ה. מועד משוער של סיום גיוס המשתתפים או סיום הניסוי.
- ו. נימוק לבקשה להארכת תוקף הניסוי הרפואי.

ועדת הלסינקי תדון בבקשה להארכת תוקף ותנחה את החוקר לכתוב פרוטוקול "טיפול במעקב" אם נדרש המשך טיפול למשתתפים העומדים לסיים את הליכי המחקר. אישור הוועדה להארכת התוקף, יועבר למנהל המוסד הרפואי על גבי טופס 6א. בהתאם לאישור זה, המנהל ינפיק אישור להארכת תוקף הניסוי (טופס 7א).

חוקר שלא ימלא את חובתו להגיש דו"ח ביניים במועד, והניסוי טרם הסתיים, יחויב להגיש בקשה לחידוש הניסוי כבקשה חדשה. הוועדה תקבע מה יעשה במקרים בהם הוכללו משתתפים או נאסף מידע במסגרת הניסוי בתקופה שלא היה אישור בתוקף.



אגף הרוקחות	נוהל פעילות ועדת הלסינקי ניסויים רפואיים בבני אדם
נוהל מספר 14-1/02	עמוד 21 מתוך 30

4.8.3 טיפול בדיווחי בטיחות

ועדת הלסינקי תבחן ותעריך את המידע המתקבל בדיווחי בטיחות ותחליט לגבי המשך המחקרים שאושרו על ידה כמפורט בנוהל 164 (סעיף 5.3 בנוהל). יש לדווח לרוקח האחראי על מעקב תרופתי (כמשמעו בתקנה 26 לתקנות הרוקחים), כאשר בניסוי נעשה שימוש בתכשיר רשום בארץ. הודעה למשרד הבריאות תישלח בהיענות לנוהל 164.

4.8.4 טיפול בדיווחי סיום או הפסקת ניסוי

4.8.4.1 החוקר הראשי יגיש לוועדה המוסדית דו"ח סיום לאחר שהסתיימו כל ההליכים המפורטים בפרוטוקול הניסוי במטופל האחרון במרכז.

הדיווח יכלול את הנושאים הבאים:

- א. מספר הבקשה במוסד הרפואי ובמשרד הבריאות.
 - ב. מספר המשתתפים שגויסו במוסד הרפואי. אם לא גויסו משתתפים יש לציין זאת ואת הסיבה לכך.
 - ג. מספר המשתתפים שסיימו את הליכי הניסוי ומועמדים לטיפול המשך. מהן המלצות הרופא האחראי להמשך הטיפול לאותם מועמדים והאם הסתיימה הערכות היזם לאספקת מוצר המחקר (שמירה על רצף טיפול).
 - ד. סיכום האירועים החריגים שנצפו במרכז בתקופת הניסוי.
- הוועדה תבחן ותעריך את המידע המתקבל בדיווח הסיום. כאשר ישנם מטופלים המועמדים לקבל את מוצר המחקר, הוועדה תבחן את פרוטוקול "טיפול במעקב" כולל טופס הסכמה מתאים. פרוטוקול "טיפול במעקב" נדרש לאישור הוועדה ומנהל המוסד הרפואי {תקנה 29 (א) 5} לכן יש לפעול עוד טרם סיום הטיפול במשתתפים כדי לשמור על רצף טיפולי. עותק מפרוטוקול המעקב יימסר ליזם.
 - הרופא האחראי על הניסוי ימשיך לעקוב אחר מצבו הבריאותי של המטופל וידווח ליזם ולוועדת הלסינקי על כל האירועים החריגים שאירעו במהלך טיפול המשך, כמקובל בניסויים רפואיים. החוקר ידווח ליזם ולוועדת הלסינקי לפחות אחת לשנה על התקדמות הטיפול ויוגש דו"ח סיום בתום התקופה של טיפול המשך.
 - המוסד הרפואי במסגרתו יינתן "טיפול במעקב" ידאג לכיסוי ביטוחי הולם לאחריות של המוסד הרפואי והחוקרים כלפי המטופל בגין המשך מתן מוצר המחקר לאחר סיום הניסוי הרפואי.



אגף הרוקחות	נוהל פעילות ועדת הלסינקי ניסויים רפואיים בבני אדם
נוהל מספר 14-1/02	עמוד 22 מתוך 30

שנה מתום הניסוי, לאחר שיעשה עיבוד סופי של תוצאות הניסוי הרפואי, יזם המחקר יעביר למשרד הבריאות את סיכום תוצאות הניסוי Clinical Safety Report –CSR (ליזם מסחרי) או עותק של המאמר (ליזם חוקר / אקדמיה / מלכ"ר).

4.8.4.2 הפסקת ניסוי רפואי הינה סיום הניסוי לפני המועד המתוכנן לפי פרוטוקול המחקר. החוקר הראשי יעביר לוועדה המוסדית הודעה על **הפסקת הניסוי** אשר הועברה מהיזם.

ההודעה תכלול את המידע הבא:

- א. מספר הבקשה במוסד הרפואי ובמשרד הבריאות.
- ב. מספר המשתתפים שגויסו במוסד הרפואי. אם לא גויסו משתתפים יש לציין זאת.
- ג. תאריך הפסקת הניסוי.
- ד. הסיבה להפסקת הניסוי.
- ה. תכנית המשך טיפול ומעקב אחרי המטופלים.

- הוועדה תבחן ותעריך את המידע המתקבל בהודעה ואת תכנית המשך הטיפול והמעקב אחר המטופלים שלהם הופסק הטיפול הניסיוני.

4.8.4.3 אם ועדת הלסינקי הורתה על הפסקת הניסוי (עצירה זמנית או מוחלטת) היא תודיע על כך לכל יתר הגופים המעורבים באישור הניסוי ובביצועו. ההודעה תכלול הסבר מפורט על החלטת הוועדה להפסיק את הניסוי. הוועדה רשאית להפוך את החלטתה אלא אם הוחלט אחרת על ידי משרד הבריאות.

אגף הרוקחות	נוהל פעילות ועדת הלסינקי ניסויים רפואיים בבני אדם
נוהל מספר 14-1/02	עמוד 23 מתוך 30

4.9 פעילות מול המחלקה לניסויים קליניים

4.9.1 הגשה מקבילה לאישור מחקרים "לא מיוחדים" (רב מרכזיים יוגשו לפי נוהל 168)

4.9.1.1 בקשות המוגשות לוועדה המוסדית יבדקו לשלמות המסמכים ויועברו לבחינה מהירה של יו"ר הוועדה. יו"ר הוועדה יבחן את מסמכי ההגשה והמלצת היזם (טופס 5) ויקבע האם ניתן לסווג את הניסוי כ"מיוחד" לפי הקריטריונים המפורטים בסעיף 4.6 לעיל.

4.9.1.2 רכז הוועדה יעביר בקשות לניסויים "לא מיוחדים" למחלקה לניסויים קליניים וכן ישבץ את הניסוי לדיון בוועדה המוסדית במקביל. הוועדה תשלח את החלטתה (סיכום הדיון) למשרד הבריאות מייד לאחר הדיון.

4.9.1.3 אם נדרשים תיקונים על ידי הוועדה, התיקונים יבוצעו רק לאחר קבלת הערות משרד הבריאות כך שתשובת היזם **תתקבל בפעם אחת**. לאחר שהתקבלו התיקונים / השלמות / הבהרות מהיזם*, הוועדה תעביר למחלקה לניסויים קליניים את אישורה לניסוי (טופס 6). אישור משרד הבריאות (טופס 8) ישלח למוסד הרפואי רק לאחר שהתקבל טופס 6.

* התשובה מהיזם תוגש במכתב רשמי. המסמכים המתוקנים יצורפו למכתב המפרט את השינויים במסמכי הניסוי.

4.9.1.4 מסלולי הטיפול בבקשות והליך אישור משרד הבריאות מפורטים בנוהל 14 פרק 3 סעיף 5.3. **ועדות הפועלות בממשק** אלקטרוני עם משרד הבריאות ישלחו את חבילת ההגשה בממשק וכן בעותק קשיח. הודעות דוא"ל מהמרכז הרפואי יישלחו במענה (Reply) להודעות המחלקה, ללא שינויים בכותרת ההודעה או התיבה המכותבת. לאחר אישור במוסד הרפואי, הוועדה תעביר בממשק את אישור המנהל (טופס 7).

ועדות שאינן בממשק אלקטרוני עם משרד הבריאות ישלחו את חבילת ההגשה בדואר (בעותק קשיח ובמדיה דיגיטלית, כמפורט בנוהל 14 פרק 3 סעיף 5.3). לאחר אישור במוסד הרפואי, הוועדה תעביר בדוא"ל את אישור המנהל (טופס 7) לתיבת היחידה המטפלת בבקשה.

4.9.2 העברת מידע על ניסויים המאושרים כ"מיוחדים"

בקשות שסווגו על ידי היו"ר כמיוחדות לפי הקריטריונים המפורטים בסעיף 4.6 לעיל, ישובצו לדיון בוועדה המוסדית.

ועדות הפועלות **בממשק** אלקטרוני עם משרד הבריאות ישלחו בממשק את הבקשות יחד עם מסמכי הבקשה והחלטת הוועדה לגביהן (סיכום הדיון והאישורים).

ועדות שאינן בממשק ישלחו טופס 15 פעם ברבעון. בנוסף לדיווח המפורט בסעיף 4.9.3 להלן.



אגף הרוקחות	נוהל פעילות ועדת הלסינקי ניסויים רפואיים בבני אדם
נוהל מספר 14-1/02	עמוד 24 מתוך 30

4.9.3 העברת דו"ח תקופתי ודיווחים אחרים

4.9.3.1 הוועדות ידווחו למשרד הבריאות אחת לשנה על הניסויים הרפואיים שאושרו על-ידי מנהל המוסד בשנה הקלנדרית האחרונה. הדיווח יהיה על גבי טופס דיווח ייחודי (טופס 15) אשר ישלח לדוא"ל: Protocols.clinicaltr@MOH.GOV.IL. הקובץ יהיה בפורמט אקסל פתוח, ללא תאים מאוחדים או פקודות מאקרו.

מועד הדיווח: עד חודש מסיום השנה הקלנדרית (עד ה-31 לינואר של כל שנה).

4.9.3.2 דיווחי בטיחות ודיווחים על הפסקת ניסוי או שינוי סטטוס הניסוי יישלחו בהתאם להנחיות נוהל 164.

4.9.4 פיקוח על ידי המחלקה לניסויים קליניים

פיקוח ובקרה של משרד הבריאות נעשה ע"י ביקורות שטח וכן בדיקת דיווחים הנשלחים למחלקה. הפיקוח נעשה, בין היתר, על ועדות הלסינקי המוסדיות (מפורט בנוהל 144).

הסף התחתון לביקורת תקינה נקבע על ציון של 75 בסיכום הביקורת.

לוועדה יישלח סיכום הביקורת וינתן זמן למענה בהתאם לחומרת הממצאים (בין 5 ל-21 ימי עבודה).

אם לא יתקבל מענה מלא או מתאים במועד שנקבע, ינקטו צעדים מנהליים. במקרה זה, אישור חזרה לפעילות יתבצע רק לאחר הצגת התיקונים לבחינה של המחלקה לניסויים קליניים.

4.10 שמירת מסמכים

כל הגופים המעורבים בייזום הניסוי הרפואי, אישורו, ביצועו ובקרתו, חייבים בשמירה על מסמכי הניסוי. המסמכים השמורים יהיו נגישים לגופים הרלוונטיים ולצורך ביקורת, על-פי בקשה. פירוט המסמכים הנדרשים לשמירה על ידי כל גורם מפורטים בפרק 8 של ה-GCP. השמירה של מסמכים יכולה להיעשות בעותק נייר או אלקטרוני כל עוד המסמך נאמן למקור ועומד בדרישות החקיקה בנושא שמירת מסמכים.

ועדת הלסינקי המוסדית תשמור את תיק הניסוי עם המסמכים הבאים:

- רשימת חברי הוועדה שדנו באישור הניסוי הרפואי.
- המסמכים שהוגשו לצורך דיון.
- החלטות הוועדה.



אגף הרוקחות	נוהל פעילות ועדת הלסינקי ניסויים רפואיים בבני אדם
נוהל מספר 14-1/02	עמוד 25 מתוך 30

- תכתובת עם החוקר, נציגי היזם ומשרד הבריאות.
- החלטות המנהל.
- מסמכים נוספים הקשורים לבקשה שהוגשו לאחר אישור הניסוי ועד לסיומו.

משך השמירה: שמירת המסמכים היא לתקופה של **7 שנים** לפחות מתום הניסוי במוסד הרפואי. אם לא גויסו משתתפים, המסמכים ישמרו לתקופה של **שנה** מיום הסגירה של המחקר במרכז.

4.11 דמי טיפול

הוועדה במוסד הרפואי תגבה מן היזם, דמי שירות בגין טיפול בבקשה לאישור ניסוי רפואי. דמי השירות שנקבעו הם:

- טיפול בבקשה חדשה – 7,500 ₪
- שינויים / הוספת מידע במסמכים לאחר הגשה ראשונית - 1000 ₪
- שינויים מנהליים או שינויים שאינם משמעותיים – **ללא עלות**
- דיווחי בטיחות – **ללא עלות**
- שינויים משמעותיים (במסמכים או במוצר) הנדרשים לאישור - 1000 ₪

כל גבייה נוספת תידרש לאישור מראש של המחלקה לניסויים קליניים. הגבייה תתאפשר רק לאחר שהמוסד יפרסם למגישים את המחירון החדש (לא תתבצע גבייה למפרע).



אגף הרוקחות	נוהל פעילות ועדת הלסינקי ניסויים רפואיים בבני אדם
נוהל מספר 14-1/02	עמוד 26 מתוך 30

5. שינויים

גרסה	תאריך	השינוי
01		גרסה ראשונה
02	12/02/2020	הסרת סעיף קטן ג' בסעיף 4.6.4. למען הסר ספק, לא ניתן לאשר "ניסוי גנטי שמטרתו בדיקת מוטציות ידועות בגידול סרטני" כמיוחד באופן גורף.
		תיקון נוסח בסעיף 4.1.2, הוסף "הקמת ועדה חדשה" ופירוט על תוכן המכתב הרשמי.
		תיקון נוסח בסעיף 4.1.6, הוסף "עדכון" ופירוט על תוכן המכתב הרשמי.
		הוסף בסעיף 4.1.2 : "באחריות הנהלת המוסד להבהיר אם קיימת זיקה של חברי הוועדה. במקרה ומנהל המוסד הוא החוקר או היזם בניסוי, נדרשת בקשה להאצלת סמכות ה"מנהל" מהמשנה למנכ"ל."
		בסעיף 4.8.4.1 שינוי נוסח בנקודות לאחר סעיף ד'. האחדה לטופס 4.
		בסעיף 4.9.1 בכותרת הוסף "יוגשו" כך שבסוגריים המשמעות נשמרת שניסויים רב מרכזיים יוגשו לפי נוהל 168.
		בסעיף 4.9.1 הוספו תתי סעיפים.
		בסעיף 4.9.1 (עכשיו 4.9.1.3) הוחלף "יוגשו" ב"יבוצעו" התיקונים יבוצעו בפעם אחת.
		סעיף 4.9.1.4 הוספו תיקוני נוסח לעבודה בממשק. הוספה הנחייה לוועדות שאינן בממשק.
		סעיף 4.9.2 הוספו תיקוני נוסח לעבודה בממשק. הוספה הנחייה לוועדות שאינן בממשק.
		4.11 שונתה עלות הגשה חדשה ל- 7,500 ₪



אגף הרוקחות	נוהל פעילות ועדת הלסינקי ניסויים רפואיים בבני אדם
נוהל מספר 14-1/02	עמוד 27 מתוך 30

6. נספחים

נספח 1 דוגמה למכתב בקשה למינוי ועדת הלסינקי

לכבוד _____ המשנה למנכ"ל משרד הבריאות

הנדון: בקשה למינוי/שינוי/חידוש הרכב ועדת הלסינקי למוסד _____

אבקש למנות את הרכב הוועדה הבאה בהתאם לתקנות בריאות העם (ניסויים רפואיים בבני-אדם) תשמ"א-1980 כמפורט בטבלה שלהלן:

שורה מס'	תפקיד בוועדה	שם מלא	מס' רשיון (לא מס' מומחיות)	ת.ז.	מומחיות	תיאור תפקיד במוסד	מינוי ודרגה אקדמית
1	יו"ר						
2	חבר ועדה (פנימאי)						
3	חבר ועדה						
5	נציג הנהלה (שהוא רופא)						
6	נציג רוקחות (רוקח בכיר)						
7	נציג מומחה						
8	נציג ציבור						

הנחיות כלליות

- במכתב הרשמי יצוינו חברי הוועדה שסיימו תפקידם וכן חברי הוועדה שהוספו, בצירוף הטבלה וכתב המינוי האחרון.
- חובה להקפיד על מילוי כל השדות, ולציין שמות מלאים (ולא כינויים או קיצורים).
- יש לפרט תיאור תפקיד חבר הוועדה לפי הקטגוריות הבאות: יו"ר / חבר ועדה (רופא פנימאי) / חבר ועדה / נציג הנהלה / רוקח בכיר / נציג מומחה / נציג ציבור / אחר (למשל מ"מ לתפקיד מסויים בוועדה).
- יש להוסיף הצהרה על כל מקרה של זיקה של חברי הוועדה. כולל אם מנהל המוסד הוא החוקר או היזם בניסוי.
- נציג הנהלה שהוא גם מ"מ יו"ר הוועדה לא ישמש באותה ישיבה גם כיו"ר הוועדה וגם כנציג הנהלה. במקרים בהם יש שני יו"ר ועדה ששניהם גם נציגי הנהלה, עליהם לבחור מי היו"ר ומי נציג הנהלה בכל ישיבה.
- נציג הנהלה שהוא מ"מ מנהל המוסד לא ישב באותה ישיבה גם כנציג הנהלה וגם כבא כוח ה"מנהל" לעניין חתימה על טופס 7.

המכתב הרשמי יישלח בדוא"ל: ללשכת המשנה למנכ"ל - mmancal@MOH.GOV.IL, עם עותק לגבי מירה גבאי - mira.gabay@MOH.GOV.IL.



אגף הרוקחות	נוהל פעילות ועדת הלסינקי ניסויים רפואיים בבני אדם
נוהל מספר 14-1/02	עמוד 28 מתוך 30

נספח 2 – טופס הצהרה על שמירת סודיות והיעדר ניגוד עניינים

אני הח"מ: [שם מלא]

נוכח בישיבת ועדת הלסינקי של המרכז הרפואי _____ ומשמש כ- (יו"ר / נציג הנהלה / נציג ציבור / חבר / משקיף / _____).

נדרשתי לחתום על טופס הצהרה על סודיות והיעדר ניגוד עניינים זה כתנאי להשתתפותי בפורום הוועדה. הנני מתחייב בזאת כדלקמן:

1. ידוע לי שהמידע אשר נמסר לי לצורך מילוי תפקידי כולל סודות מסחריים, שגילויים עלול להסב נזק לצדדים שלישיים. בהקשר זה הובאו לתשומת ליבי הוראות חוק העונשין התשל"ז – 1977 וחוק הגנת הפרטיות, התשמ"א – 1981 ואני מתחייב לשמור על המידע בסודיות מוחלטת ולא לגלותו לאף גורם שלישי זולת בהוראת בית משפט או כל צו שיפוטי אחר. הריני מתחייב שלא למסור, להעביר, לגלות או לפרסם בכל צורה שהיא, במישרין או בעקיפין, במעשה או במחדל, כל מידע סודי אשר יגיע לידי וזאת ללא הגבלת זמן.
2. הריני מתחייב לפעול כמיטב יכולתי להכנת חוות הדעת, ולהקדיש לשם כך את הזמן הדרוש.
3. לא ידוע לי על כל תפקיד, עיסוק, כהונה או עניין אחר, שלי או של קרובי, שעלול לגרום לי להימצא במצב של חשש לניגוד עניינים.
4. הריני מתחייב כי בכל מקרה שאתבקש לתת חוות דעת בנושא שבו תהיה לי נגיעה ישירה או עקיפה, אודיע על כך לרכז הוועדה, ולא אהיה מעורב ובכלל זה בהכנת חוות הדעת בנושא במישרין או בעקיפין. לעניין זה "נגיעה" לרבות אינטרס ישיר או עקיף, אישי, לרבות כלכלי או רפואי במוצר, או בחברה המשוקת את המוצר.
5. הריני מתחייב להודיע לרכז הוועדה לפני כל חו"ד שאתן על כל שינוי או אינטרס או זיקה אשר עלולים להשפיע על תפקידי כמומחה בוועדה.

ובאתי על החתום:

חתימה

שם ומשפחה

תאריך

תוקף המסמך – שנתיים מיום החתימה עליו.



אגף הרוקחות	נוהל פעילות ועדת הלסינקי ניסויים רפואיים בבני אדם
נוהל מספר 14-1/02	עמוד 29 מתוך 30

נספח 3 – דוגמה לשאלון לחבר ועדה בבחינת ניסוי רפואי

1. מספר מוסדי של הבקשה :
 2. האם כותרת המחקר בעברית תואם לאנגלית ומנוסח בהתאם בט' הסכמה?
 3. מטרת המחקר ראויות? (המצב או המחלה הנחקרים בניסוי זה, האם קיים מענה לטיפול, מניעה או אבחנה בהשוואה להצעה בניסוי?)
 4. מהי אוכלוסיית הניסוי (טווח גילאים, מצב רפואי/נפשי, האם חשופים ללחץ או ניצול)?
 5. האם יש הצדקה (rational) לניסוי? (הסיכון או נזק למטופל לעומת התועלת למטופל)
 6. המבנה הסטטיסטי של המחקר – האם מבנה הניסוי יאפשר השגת יעדיו?
 7. האם תיאור הליך הגיוס מאפשר למשתתף או לנציגו הזדמנות נאותה לקרוא את המסמך לפני שהוא חותם עליו?
 8. מהן ההתערבויות הקליניות (בדיקות ופרוצדורות) והלא קליניות (שאלונים וכו') הנוספות לטיפול המקובל?
 9. האם ישנן פרוצדורות או התערבויות שיימנעו מהנבדק לאור השתתפותו במחקר?
 10. האם יש חשיפה לקרינה מייננת נוספת בעקבות פרוצדורות המחקר? פי כמה היא נוספת מהחשיפה בטיפול השיגרתי?
 11. האם הקריטריונים להכללה, אי הכללה והוצאה מהניסוי מוגדרים כראוי? האם הם תואמים את הבעיה הרפואית?
 12. מה משך הטיפול עבור כל משתתף?
 13. מה משך הניסוי הרפואי כולו כולל תקופת מעקב לאחר הניסוי?
 14. מה צפוי כמשך הטיפול בסוף הניסוי (רצף טיפולי והמשך מתן או חלופות אפשריות מבלי לפגוע באיכות הטיפול)
 15. האם יש צורך בוועדת בטיחות בלתי תלויה?
 16. האם הנבדקים מתוגמלים? האם התגמול יכול לשמש להפעלת לחץ להשתתף בניסוי או שהוא מכסה על אובדן זמן וכלכלה בלבד?
 17. האם יש הצדקה לשימוש בפלצבו או בקבוצת ביקורת פעילה (Standard of care)?
- א. האם היעדר טיפול מועיל מוכח או סירוב לקבלו (כגון Adverse Drug Reaction -ADR או דעות קדומות)?
- ב. האם לטיפול המוכח יש ADR המונעות שימוש סביר?



אגף הרוקחות	נוהל פעילות ועדת הלסינקי ניסויים רפואיים בבני אדם
נוהל מספר 14-1/02	עמוד 30 מתוך 30

- ג. האם המטופלים אינם מגיבים לטיפול המוכח?
- ד. האם הטיפול או הפלצבו ניתן בנוסף (Add On) לטיפול קיים?
- ה. האם הבעיה הרפואית המטופלת בניסוי הינה קלה ואין טיפול בעל יעילות גבוהה?
- ו. סיבה מתודולוגית – לדוגמה מחלה נדירה והשוואת הטיפולים תדרוש זמן והיקף רחב עד לקבלת תשובה ליעילות?
- ז. אחר.
18. האם המחקר ממומן ע"י גורם חיצוני?
19. אם לא קיים מימון, כיצד ניתן לבצע את המחקר?
20. האם קיימת זיקה של החוקרים ליזם?
- זיקה**: הזיקה היא בטווח של עד שנה לאחר גמר המחקר, והיא מתייחסת לחוקר, אשתו וילדיו עד גיל 18. "זיקה" הכוונה גם לתשלום המיזם המותנה בתוצאות לזכות, ל"קניין רוחני" במוצר המחקר, לבעלות, מניות, אופציות וכו' של היזם. כל זיקה כספית שתעלה על \$50,000, וכן תשלומים נוספים מהיזם בערך כולל של \$25,000 ומעלה (על ייעוץ, הרצאות וכו').
21. האם קיימות בקשות לחריגה מהנוהל? האם ביקשו פטור מקבלת הסכמה, פטור מקבלת הסכמה של שני ההורים, פטור מהגשת חוברת לחוקר, וכו'?
- האם הבקשה לחריגה מנומקת ומוצדקת?
22. האם פרוטוקול המחקר מתאר באופן ברור את הליכי הניסוי?
23. האם בניסוי קיימים אמצעים מתאימים להגן על סודיות המידע?
24. הערות נוספות
25. לסיכום, המלצת הסוקר:

תאריך:

חתימה: