



**משרד
הבריאות**

אגף הרוקחות

נוהל

**הגשת בקשה חדשה
לניסוי רפואי בבני-אדם**

**נוהל מספר 14 פרק 3
(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		
מגרי אלי מרום	ס' מנהל אגף הרוקחות		



אגף הרוקחות	נוהל הגשת בקשה חדשה לניסוי רפואי בבני-אדם
נוהל מספר 14-3/02	עמוד 2 מתוך 30

תוכן

3	רשימת קיצורים.....
4	1. מבוא.....
5	2. מהות.....
6	3. אחריות.....
7	4. מסמכי הגשה.....
7	4.1 תוכן הבקשה לניסוי רפואי.....
12	4.2 פרוטוקול הניסוי.....
17	4.3 חוברת לחוקר.....
18	4.4 ניסוי משולב.....
19	4.5 מידע המוגש ישירות למחלקה לניסויים קליניים.....
20	5. הליך בחינה ואישור בקשה.....
21	5.1 רישום באתר My Trial של MOH.....
21	5.2 ביטוח וחווה התקשרויות עם גופים מסחריים.....
22	5.3 מסלולי הטיפול בניסויים "לא מיוחדים" במשרד הבריאות.....
24	6. נספחים.....
24	נספח 1 – שאלון עזר לבחירת חבילת הגשה.....
25	נספח 2 – שאלון ליזם (טופס 5).....
28	נספח 3 – דגשים לבקשות בקנביס.....
30	7. שינויים.....



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

משרד
 הבריאות
 לחיים בריאים יותר

אגף הרוקחות	נוהל הגשת בקשה חדשה לניסוי רפואי בבני-אדם
נוהל מספר 14-3/02	עמוד 3 מתוך 30

רשימת קיצורים

ATMP	Advanced Therapy Medicinal Product
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



אגף הרוקחות	נוהל הגשת בקשה חדשה לניסוי רפואי בבני-אדם
נוהל מספר 14-3/02	עמוד 4 מתוך 30

1. מבוא

נוהל זה בא להסדיר את אופן הגשת המידע הנדרש לצורך אישור מחקרים רפואיים בבני-אדם. הנוהל מגדיר את התוכן הנדרש בעת ההגשה הראשונה וכן עדכנו עם התקדמות המחקר. הנוהל מתייחס לכל סוגי המחקרים הרפואיים בבני אדם בהתאם לתקנות בריאות העם (ניסויים רפואיים בבני-אדם), תשמ"א-1980 (להלן התקנות).

כל ניסוי, לרבות התכנון, האישור, הביצוע, התיעוד ואופן הדיווח של הניסוי הרפואי, חייב להיעשות תוך הקפדה יתרה על עקרונות הצהרת הלסינקי; תקנות בריאות העם (ניסויים רפואיים בבני-אדם), תשמ"א-1980; חוק מידע גנטי, תשס"א-2000; חוק הגנת הפרטיות, תשמ"א-1981; הוראות ניהול זה של משרד הבריאות; הוראות הנוהל ההרמוני הבינלאומי, להליכים קליניים נאותים (תכשיר)- Harmonized Guideline for Good Clinical Practice (ICH-GCP E6);

הוראות התקן למחקרים רפואיים בבני-אדם באביזרים ומכשור רפואי (אמ"ר)-
 ISO 14155: Clinical Investigation of Medical Devices for Human Subjects;
 וכן חוזרים ונהלים של המשרד המתפרסמים מעת לעת.

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

נוהל זה מחליף את נוהל 14 (פרקים 3, 5, 6, 7 ו-8). בנוסף, יוחלפו כל טפסי ההגשה בהתאם לנוהל זה. הנוהל וטפסי ההגשה מפורסמים באתר האינטרנט של המחלקה לניסויים קליניים באגף הרוקחות, משרד הבריאות, בכתובת: www.health.gov.il/clinicaltrials

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" של נוהל 14) רשאי לאשר שינוי או חריגה מהנוהל בהתאם לשיקול דעתו, לפי נסיבות העניין, לאחר ששוכנע כי יש הצדקה לכך.

תחולת הנוהל – 01/05/2020 הנוהל יחול על מחקרים שיוגשו לראשונה לאחר מועד זה.



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

משרד
 הבריאות
 לחיים בריאים יותר

אגף הרוקחות	נוהל הגשת בקשה חדשה לניסוי רפואי בבני-אדם
נוהל מספר 14-3/02	עמוד 5 מתוך 30

2. מהות

בנוהל זה מתוארים

- תוכן בקשה חדשה לניסוי רפואי בבני אדם.
- הליך אישור בקשות לניסויים רפואיים.



אגף הרוקחות	נוהל הגשת בקשה חדשה לניסוי רפואי בבני-אדם
נוהל מספר 14-3/02	עמוד 6 מתוך 30

3. אחריות

בקשה לניסוי רפואי בבני אדם תוגש ע"י יזם המחקר באמצעות החוקר הראשי לוועדת הלסינקי מוסדית. באחריות מגישי הבקשה לספק את כל המידע הנדרש כדי לאפשר הערכת הסיכונים והתועלת למשתתפים בניסוי. מגישי הבקשה ימסרו לוועדת הלסינקי ו/או למשרד הבריאות את כל המידע העדכני באופן מסוכם בהתאם להנחיות נוהל זה. הוועדה ו/או משרד הבריאות רשאים לבקש מידע נוסף הנדרש להערכת הבקשה.

בכל מקום בו כתוב החוקר הכוונה לחוקר הראשי או מי שהואצלה לו הסמכות בכתב ע"י החוקר הראשי.

סמכות שהואצלה לגורם אחר אינה פותרת את הגורם האחראי על פי כל דין. מאציל הסמכות יודא כי מקבל האחריות הוכשר לבצע את התפקיד המוטל עליו (השכלה, הדרכה וניסיון) והוא פועל בהתאם להנחיות.

החוקר הראשי רשאי להתחיל בניסוי רק לאחר קבלת אישור מנהל המוסד הרפואי (טופס 7). הניסוי יערך תוך הקפדה יתרה על הוראות התקנות, נוהל זה של משרד הבריאות, לרבות החוקים הרלוונטיים המוזכרים בו, הנהלים הבינלאומיים ודרישות פרוטוקול הניסוי, כפי שאושר ובהתאם לתנאי האישור.



אגף הרוקחות	נוהל הגשת בקשה חדשה לניסוי רפואי בבני-אדם
נוהל מספר 14-3/02	עמוד 7 מתוך 30

4. מסמכי הגשה

4.1 תוכן הבקשה לניסוי רפואי

בקשה לניסוי קליני תכיל טפסים, פרוטוקול ניסוי וכן מסמכים נוספים כגון חוברת לחוקר, מידע על תהליך הייצור ואיכות המוצר, בהתאם לסוג הניסוי ומאפייניו. חבילת מסמכים לניסויים במוצר יכללו בתוכם את הבדיקות הגנטיות הנעשות כחלק מהניסוי. תיק איכות והצהרה על תנאי ייצור יישלחו אך ורק למחלקה לניסויים קליניים (לא יישלחו לוועדות המוסדיות).

לכל סוג ניסוי רפואי קיימת חבילת הגשה נפרדת, כמתואר בטבלה מספר 1 להלן:

- | | | |
|---|---|-----------------------------------|
| כולל בדיקות גנטיות שהן חלק מהניסוי או פארמקו-גנטי | { | א' - ניסוי בתכשיר |
| | | ב' - ניסוי באמ"ר |
| | | ג' - ניסוי בתרפיות מתקדמות |
| | | ד' - ניסוי גנטי |
| | | ה' - ניסוי ללא מוצר מחקר |
| | | ו' - מחקר בנתונים קיימים ושאלונים |

טבלה מס' 1: מסמכי ההגשה הנדרשים עבור בקשה לניסוי רפואי בבני אדם

מחקרים רפואיים ללא מוצר			ניסויים רפואיים במוצר מחקר			סוג מסמכים / טפסים
נתונים קיימים ושאלונים	ללא מוצר	גנטי	תרפיות מתקדמות	אמ"ר	תכשיר	
ו	ה	ד	ג	ב	א	חבילת הגשה
+	+	+	+	+	+	1- טופס בקשה
+/-	+/-	+	+	+	+	טופס הסכמה 2- משתתף בגיר 3.1- הורי הקטין 3.2- אפוטרופוס
+	+	+	+	+	+	4- התחייבות היזם
-	-	-	-	+	+	5- שאלון ליזם (המלצה לסיווג האישור)
+	+	+	+	+	+	9- הצהרת היזם
-	+/-	-	+	+	+	11- מכתב לרופא
+	+	+	+	+	+	פרוטוקול ניסוי
-	-	-	+	+	+	חוברת לחוקר
למשרד הבריאות בלבד			+	+	+	תיק איכות מוצר
			+	+	+	אישורי ייצור בתנאים נאותים

אגף הרוקחות	נוהל הגשת בקשה חדשה לניסוי רפואי בבני-אדם
נוהל מספר 14-3/02	עמוד 8 מתוך 30

הנחיות כלליות:

4.1.1 הטפסים יוגשו בעברית, פרט לטפסי 4 ו-5 שניתן להגיש באנגלית כאשר היזם מסחרי.

4.1.2 הטפסים כתובים בלשון זכר מטעמי נוחות. ממלאי הטפסים רשאים לערוך שינוי בנושא זה לפי העניין.

4.1.3 בעת מילוי הטפסים אין לשנות את נוסח הסעיפים או להשמיטם. אם לדעת ממלא הטופס, סעיף מסוים אינו רלוונטי, ניתן למחוק את הסעיף על ידי העברת קו חוצה ולציין את סיבת המחיקה (לפרט את הסיבה בטופס 1 בסעיף בקשות לחריגה מהנוהל). מחיקה שאינה מוצדקת (כלומר שלא ניתן הסבר למחיקה) תחשב כאי-מילוי נכון של המידע הנדרש ועלולה להוביל לדחיית הטיפול בבקשה. לאחר קבלת אישור יעשה שימוש במסמכים נקיים (ללא קווים חוצים).

הבהרה: ניסויים **רב מרכזיים** בארץ שהיזם ממליץ לסווגם כ"לא מיוחדים" יוגשו גם בהתאם לנוהל 168. דגשים למחקרים **בקנביס** מפורטים בנספח 3.

4.1.4 טופס בקשה לניסוי רפואי במוצר מחקר (טופס **1א**, **1ב**, **1ג**):

הטופס יכיל את פרטי מגיש הבקשה, פרטי מוצר המחקר, תקציר בעברית כפי שיעלה לאתר המחקרים הקליניים (MyTrial או תוכן דומה ל-NIH), הצהרת החוקר הראשי וחוקרי המשנה.

- נושא הניסוי - תרגום לעברית של כותרת הפרוטוקול, בשפה קלה וברורה לכל אדם. הנושא יועתק לטופס ההסכמה ולאחר המחקרים הקליניים MyTrial (כאשר נדרש לפרסום).

- שם / מספר פרוטוקול הניסוי - סימון הפרוטוקול כפי שניתן ע"י היזם באופן מלא ומדויק. אם אין שם או מספר ייחודי, ניתן להשתמש במספר הבקשה בוועדה המוסדית, כולל אותיות זיהוי המוסד.

- שם / מספר טופס הסכמה - לציין את סוג הטופס, למשל: 2 הוא סוג טופס למשתתף בגיר כשיר.

- שם / מספר חוברת לחוקר - שם המוצר באנגלית.

עבור המסמכים - פרוטוקול, טופס הסכמה, חוברת לחוקר ומכתב לרופא המטפל – יש לציין תאריך המסמך ו/או גרסה.

- פרטי המוצר - חובה למלא לכל מוצר לפחות אחד מאלה: שם קוד, שם גנרי או שם מסחרי. במקרה שקיימים כל השמות יש לצייןם בשדות המתאימים. אם אין את כל השמות, יש להשאיר את השדות ריקים, ללא סמלים, אותיות, מרווחים וכו'.



אגף הרוקחות	נוהל הגשת בקשה חדשה לניסוי רפואי בבני-אדם
נוהל מספר 14-3/02	עמוד 9 מתוך 30

- מידע על דגימות - בניסויים בהם נלקחות דגימות (כולל בדיקות בסינון או **פרמקו-גנטי**) יש להוסיף את המידע הנדרש על הדגימות והשימוש בהן.
 - מספר המשתתפים - יש להזין את מספר המשתתפים המבוקש במרכז. בניסויים רב מרכזיים יש לפרט על המרכזים בארץ ובעולם.
 - חתימות - החוקרים יחתמו על ההצהרות לפי אחריותם בניסוי. אם החוקר הראשי אינו רופא, נדרשת גם חתימה של רופא האחראי לניסוי. למשרד הבריאות ישלחו בקשות חתומות **בלבד**.
- 4.1.5** טופס בקשה למחקר רפואי ללא מוצר (**טופס 1ד, 1ה, 1ו**):
- הטופס יכיל את פרטי מגיש הבקשה, מידע על דגימות או נתונים הנאספים במחקר, תקציר הפרוטוקול בעברית, הצהרת החוקר הראשי, חוקרי המשנה ודף חתימות.
- נושא המחקר - תרגום לעברית של כותרת הפרוטוקול, בשפה קלה וברורה לכל אדם. הנושא יועתק לטופס ההסכמה ו/או לאתר המחקרים הקליניים MyTrial (כאשר נדרש לפרסום).
 - שם / מספר פרוטוקול המחקר - **סימון הפרוטוקול** כפי שניתן ע"י היזם באופן מלא ומדויק. אם אין שם / מספר ייחודי, ניתן להשתמש במספר הבקשה בוועדה המוסדית, כולל אותיות זיהוי המוסד.
 - שם / מספר טופס הסכמה - לציין את סוג הטופס, למשל: 2 הוא סוג טופס למשתתף בגיר כשיר. במקרה שהיזם מבקש פטור, אין למלא את סעיף 4 שורה 2. יש למלא את הבקשה לפטור בסעיף 8 כולל הסיבה לבקשה. לא יינתן אישור אוטומטי לכל חריגה מהנוהל. האישור יינתן במפורש על גבי טופס אישור הוועדה.
 - מידע על דגימות ו/או נתונים - בניסויים בהם נלקחות דגימות ו/או נאספים נתונים יש להוסיף את המידע הנדרש.
 - מספר המשתתפים - יש להזין את מספר המשתתפים המבוקש במרכז. בניסויים רב מרכזיים יש לפרט על המרכזים בארץ ובעולם.
 - חתימות - החוקרים יחתמו על ההצהרות לפי אחריותם בניסוי. אם החוקר הראשי אינו רופא, יש לבחון אם נדרשת גם חתימה של רופא האחראי לניסוי. למשרד הבריאות ישלחו בקשות חתומות **בלבד**.



אגף הרוקחות	נוהל הגשת בקשה חדשה לניסוי רפואי בבני-אדם
נוהל מספר 14-3/02	עמוד 10 מתוך 30

4.1.6 כל מידע הנמסר למשתתפים, יקבל את אישור הוועדה המוסדית טרם המסירה למשתתפים. טופסי הסכמה מדעת למשתתף בגיר (2), להורי משתתף קטין (3.1) ולאפוטרופוס של משתתף חוסה (3.2), נמצאים בחבילות ההגשה. טופסי הסכמה מורכבים מחלק קבוע שבה לעגן את זכויות המשתתף וחלק משתנה שמכיל את תמצית המידע על הניסוי הרפואי כפי שיימסר למשתתף, ויש למלאו בהתאם להנחיות **נוהל הסכמה מדעת** (פרק 2 של נוהל 14).

במקרים בהם יידרשו מסמכים בפורמט שונה מהטפסים הרגילים, כגון **בהליך הסכמה מקוצר** [במצב של דחיפות רפואית], **הסכמה בדיעבד** [במצב של חירום רפואי] וכו', החוקר ינסח את המסמך הנדרש בהסתמך על ההנחיות של נוהל הסכמה מדעת.

מידע הנמסר למשתתפים **במהלך הניסוי** (לאחר שנכללו בניסוי) הכולל **מידע חדש** שמבקשים להביא לידיעת המשתתפים, יקבל את אישור הוועדה המוסדית טרם המסירה למשתתפים. יש לתעד את מסירת המידע החדש והסכמת המשתתף להמשיך בניסוי.

אופן העברת המידע החדש למשתתפים (טופס הסכמה מלא או מסמך קצר המכיל את המידע החדש) ייקבע על פי החלטת הוועדה המוסדית.

4.1.7 טופס התחייבות היזם (טופס 4):

היזם (או נציגו בארץ שהואצלה לו סמכות בכתב לחתום בשם היזם) יחתום על ההתחייבות בטופס 4 והחוקר הראשי יאשרה בחתימתו. **התחייבות היזם** ניתנת על מספר נושאים שלפיהם היזם יפעל בניהול המחקר באופן כללי. טופס 4 לניסויים במוצר מחקר מכיל גם התחייבות להמשך מתן מוצר המחקר לאחר סיום הניסוי **לתקופה של שלוש שנים**. ההחלטה לגבי המשך מתן מוצר המחקר נתונה בידי ועדת הלסינקי של המוסד הרפואי. לחוקר הראשי וליזם שמורה זכות עירעור על החלטה זו למנהל הכללי של משרד הבריאות או למי שהוסמך על ידו לעניין זה.

לתשומת לב היזם, החוקר והוועדה: אם במהלך הניסוי המוצר ירשם בארץ וייכנס לסל ובניסוי הוכללו משתתפים בעלי נתינות זרה, אנשים ללא מעמד אזרחי, פליטים וכד' (שאינם זכאים לקבל את המוצר בסבסוד) נדרשת היערכות כל הגורמים לכך שגם משתתפים אלה ימשיכו לקבל את המוצר לתקופה של 3 שנים.

כאשר היזם או החוקר מבקשים פטור מההתחייבות להמשך מתן מוצר המחקר, הם יציינו זאת על גבי טופס 1 בסעיף "בקשות לחריגה מהנוהל", כולל נימוק לבקשת הפטור. אם ועדת הלסינקי מחליטה לפטור מההתחייבות זו (חלקה או כולה), היא תתעד את החלטתה המנומקת במסמכי



אגף הרוקחות	נוהל הגשת בקשה חדשה לניסוי רפואי בבני-אדם
נוהל מספר 14-3/02	עמוד 11 מתוך 30

האישור (בסעיף תנאים והמגבלות). באחריות היזם לעדכן את טופס ההסכמה מדעת בהתאם להחלטת הוועדה.

לאחר אישור הניסוי על ידי הוועדה המוסדית, מנהל בית החולים יחתום על טופס 4. במקרה של יזם מסחרי, טופס 4 יצורף להסכם החוזי בין יזם הניסוי למוסד הרפואי (חוזה ההתקשרות המסחרית).

4.1.8 שאלון ליזם (המלצה לסיווג הניסוי - טופס 5) :

שאלון זה נועד לשמש כלי עזר ליזם בהמלצה על סיווג האישור (מיוחד או לא מיוחד) ומתבסס על התוספת הרביעית בתקנות ונוהל 14 פרק 1. היזם יגיש את המלצתו במסמך רישמי (הטופס אינו באתר המשרד) ההמלצה של היזם נתונה לבחינה והחלטה סופית של הוועדה המוסדית.

4.1.9 הצהרת היזם (מסמכים נוספים המוגשים לוועדה - טופס 9) :

המסמך מחולק ל-2 חלקים, הראשון הצהרה של היזם על המסמכים אותם מסר והשני אישור קבלה ע"י רכז הוועדה המוסדית.

4.1.10 מכתב לרופא המשפחה / המטפל (טופס 11) :

במקרים בהם הניסוי הרפואי כרוך בביצוע בדיקות רפואיות או באספקת תכשירים, אביזרים או משתלים, החוקר ימלא טופס זה ויבקש מהמשתתף למסור אותו לרופא המשפחה בהקדם האפשרי. יש לציין תאריך וגרסה למסמך.



אגף הרוקחות	נוהל הגשת בקשה חדשה לניסוי רפואי בבני-אדם
נוהל מספר 14-3/02	עמוד 12 מתוך 30

4.2 פרוטוקול הניסוי

פרוטוקול הניסוי הוא מסמך המתאר את תכנית המחקר וכולל את הנושאים בהתאם להנחיות הנהלים הבינלאומיים כאשר מדובר בניסוי במוצר מחקר. אם הניסוי במוצר מחקר כולל בדיקות גנטיות (במסגרת הסינון או הניסוי עצמו) יוגש פרוטוקול אחד הכולל גם את המידע הנדרש על החלק הגנטי (ניתן להגיש באנגלית כפי שמתקבל מהיזם). תוכן פרוטוקול לניסוי ללא מוצר רפואי (חבילות ד', ה', ו') מפורט בהמשך.

4.2.1 פרוטוקול ניסוי בתכשיר כמפורט בנוהל הבינלאומי (ICH-GCP) פרק 6.

4.2.2 פרוטוקול ניסוי באמ"ר כמפורט בנוהל הבינלאומי (Annex A (ISO 14155).

4.2.3 פרוטוקול ניסוי בתרפיות מתקדמות כמפורט בנוהל הבינלאומי (ICH-GCP) פרק 6, מורחב בנושאים הבאים:

- במוצר תאים /רקמות: מקור התאים והליך הסכמה מדעת של התורם.
- במוצר תאים /רקמות: מספר התאים שניתן להזריק לחולה וחיותם בזמן ההזרקה.
- במוצר רפואי לטיפול גני: מידע על *viral shedding* ואמצעי זהירות הנדרשים לגבי המוצר.
- תכנית המעקב הקליני, תוך התאמה למאפייני המוצר.

4.2.4 פרוטוקול ניסוי משולב (כולל פרמקוגנטי)

ניסוי בו השילוב הוא של מוצרים נפרדים מסוגים שונים (לדוגמה תכשיר ואמ"ר) או מוצר אחד המשלב כמה רכיבים (לדוגמה סטנט המכיל תרופה).

פרוטוקול של ניסוי משולב יכיל את המידע על כל המוצרים או רכיבי המוצר **במסמך אחד** בהתאם לנוהלים המתאימים לכל מוצר.

4.2.5 פרוטוקול ניסוי גנטי

4.2.5.1 מידע כללי

- כותרת הפרוטוקול, סימון, תאריך וגרסה.
- פרטי היזם (שם, כתובת ואופי היזם: מסחרי / מלכ"ר / אקדמיה / יזם-חוקר).
- שם החוקר הראשי (טלפון, פקס ודוא"ל).
- שם המוסד וכתובתו.
- אם ניתן אישור למחקר קודם יש לציין מספרו.



אגף הרוקחות	נוהל הגשת בקשה חדשה לניסוי רפואי בבני-אדם
נוהל מספר 14-3/02	עמוד 13 מתוך 30

- הרקע המדעי, הרציונל לביצוע הניסוי שכולל בדיקות DNA וסקירת ספרות מדעית (בקצרה).
- מטרות הניסוי.
- מדדים לפיהם תוערכנה התוצאות (ENDPOINTS).
- לוח זמנים לפעולות: איסוף הדגימות, עיבוד הנתונים, אחסון הדגימות ומשך שמירתן כמזוהות.

4.2.5.2 מידע על משתתפי הניסוי

- מספר המשתתפים כולל *power analysis* או הצדקה סטטיסטית לגודל המדגם.
- תיאור שיטת גיוס המשתתפים (כולל לקבוצת הביקורת).
- גיוס בני משפחה של המשתתף: הפנייה לבני המשפחה תעשה על ידי המשתתף, על מנת להימנע מפגיעה בפרטיות וסודיות רפואית.
- קריטריונים להכללה ולאי-הכללה בניסוי.
- התייחסות לנושאים אתיים (כגון משתתפים העלולים להיות חשופים ללחץ או ניצול - *Vulnerable Subjects*, אופן הטיפול בממצאים אקראיים וכו')

4.2.5.3 שיטות

- מקור הדגימות: לפרט האם הדגימות נאספות למחקר הנוכחי או נעשה שימוש בדגימות קיימות ממקור אחר. אם הדגימות ממקור אחר, יש לציין את המקור והאם ניתנה הסכמה של מוסרי הדגימות לשימוש במחקר (הסכמה למחקר עתידי).
הערה: בדגימות שניטלו במקור לצרכים קליניים, יש להקפיד כי הבדיקות במסגרת המחקר לא ימנעו שימוש בדגימות אלו לאבחנה, טיפול, או כל שימוש אחר עפ"י דין.

• איסוף DNA

- מקור הדגימה: דם / ביופסיה של ___ (לפרט) / תרבית תאים / רירית הפה / דגימות ארכיון / פתולוגיה / אחר (לפרט).
- לפרט את הסוג המדויק של שורות התאים והאם הדגימה מיועדת להכנה של שורות תאים תמידיות.
- מקום האיסוף (עיר, שם המעבדה והמוסד) הקשורים לאותו אתר ניסוי.
- שם וכתובת האחראי על האיסוף (באתר).



אגף הרוקחות	נוהל הגשת בקשה חדשה לניסוי רפואי בבני-אדם
נוהל מספר 14-3/02	עמוד 14 מתוך 30

○ אופן העברת הדגימות לבדיקה (מזוהה או מקודד) והאמצעים לאבטחת מידע.

● בדיקת DNA

- מקום ביצוע הבדיקה (מדינה, עיר, שם המעבדה והמוסד).
- שמו וכתובתו של האחראי על הבדיקה.
- סוג הבדיקה או הבדיקות אשר יבוצעו על הדגימה במסגרת הניסוי.
- שיטת ניתוח ועיבוד תוצאות.
- האם מתוכנן שימוש נוסף או חוזר ב-DNA במחקרים אחרים. אם כן, מהו.

● אחסון DNA

- מקום אחסון דגימות ה-DNA (מדינה, עיר, שם המעבדה והמוסד). יש לציין את כל המקומות.
- שמו וכתובתו של האחראי על האחסון (בכל מקום).
- משך ושיטות אחסון הדגימות.
- אופן הטיפול בדגימות בסיום המחקר, כולל לוח זמנים (למחיקת מידע מזוהה, השמדת הדגימות, העברתן לחוקרים אחרים וכד').

4.2.5.4 אבטחת המידע הגנטי

- אמצעים להגנה על פרטיות המשתתפים וסודיות המידע.
- שם האחראי מטעם היזם להגנת המידע הגנטי (תפקיד, מוסד, כתובת, טלפון, דוא"ל).
- מידע **מזוהה או מקודד** - מקום ושיטת אחסון (מדינה, עיר, שם מעבדה והמוסד), האמצעים להגנת המידע והרשאות גישה למידע.

4.2.5.5 זכויות משתתפים

- תיאור אופן מסירת תוצאות של בדיקה גנטית מזוהה, אם יתגלה ממצא בעל משמעות.
- האפשרות למתן יעוץ גנטי ללא תשלום למשתתף ולבני משפחתו על מידע שהתקבל מהמחקר.

4.2.5.6 בדיקות קליניות, שאלונים (לפי הצורך).



אגף הרוקחות	נוהל הגשת בקשה חדשה לניסוי רפואי בבני-אדם
נוהל מספר 14-3/02	עמוד 15 מתוך 30

4.2.6 פרוטוקול ניסוי ללא מוצר מחקר

- דף כותרת המכיל את הפרטים הבאים :
כותרת הפרוטוקול, סימון, תאריך וגרסה.
פרטי היזם (שם, כתובת ואופי היזם : מסחרי / מלכ"ר / אקדמיה / יזם-חוקר).
שם ותפקיד החותם על הפרוטוקול (היזם והחוקרים) ותאריך חתימה.
- הרקע המדעי, הרציונל לביצוע הניסוי שכולל סקירת ספרות מדעית.
- מטרות הניסוי.
- מדדים לפיהם תוערכנה התוצאות (ENDPOINTS).
- מספר המשתתפים ומספר המרכזים המתוכננים להשתתף במחקר.
- אופן גיוס המשתתפים ותיאור הליך ההסכמה.
- קריטריונים להכללה ולאי-הכללה במחקר.
- לוח זמנים של המחקר.
- שיטות והליך המחקר.
- (אם יש) איסוף, אחסון, בדיקת הדגימות הביולוגיות ואופן הטיפול בהן בתום המחקר.
- דרכי השמירה על פרטיות המשתתפים וסודיות המידע שנאסף.
- (אם יש) בדיקות מעבדתיות וכל בדיקה אחרת האמורות להתבצע במהלך המחקר ובתקופת המעקב, ומקום הביצוע של הבדיקות.
- שיטת ניתוח ועיבוד תוצאות.
- סוגיות אתיות של הניסוי.

4.2.7 פרוטוקול מחקר בנתונים קיימים או בשאלונים

- דף כותרת המכיל את הפרטים הבאים :
כותרת הפרוטוקול, סימון, תאריך וגרסה.
פרטי היזם (שם, כתובת ואופי היזם : מסחרי / מלכ"ר / אקדמיה / יזם-חוקר).
שם ותפקיד החותם על הפרוטוקול (היזם והחוקרים) ותאריך חתימה.
- הרקע המדעי, הרציונל לביצוע המחקר שכולל סקירת ספרות מדעית.



אגף הרוקחות	נוהל הגשת בקשה חדשה לניסוי רפואי בבני-אדם
נוהל מספר 14-3/02	עמוד 16 מתוך 30

- מטרת המחקר.
- מדדים לפיהם תוערכנה התוצאות (ENDPOINTS).
- מספר המשתתפים, ומספר המרכזים המתוכננים להשתתף במחקר.
- אופן גיוס המשתתפים ותיאור הליך ההסכמה.
- קריטריונים להכללה ולא-הכללה במחקר.
- לוח זמנים של המחקר.
- שיטות והליך המחקר.
- דרכי השמירה על פרטיות המשתתפים וסודיות המידע שנאסף (כולל הגורם האחראי על שמירת המידע, דרך העברתו, אופן שמירתו, משך השמירה וכו').
- שיטת ניתוח ועיבוד תוצאות.



אגף הרוקחות	נוהל הגשת בקשה חדשה לניסוי רפואי בבני-אדם
נוהל מספר 14-3/02	עמוד 17 מתוך 30

4.3 חוברת לחוקר

4.3.1 חוברת לחוקר של ניסוי בתכשיר ובתרפיות מתקדמות כמפורט בנוהל הבינלאומי (ICH-GCP) פרק 7.

4.3.2 חוברת לחוקר של ניסוי באמ"ר כמפורט בנוהל הבינלאומי (Annex B (ISO 14155).

4.3.3 מידע הנדרש במקרים של מוצר רשום (פטור מחוברת לחוקר)

יש להגיש מידע על כל מוצר המשמש בניסוי (כולל מוצר השוואתי) אולם כאשר המוצר רשום ניתן להגיש את המידע להלן במקום החוברת לחוקר:

4.3.3.1 מוצרים רשומים בישראל או מדינה מוכרת בהתוויה רשומה

- עלון לרופא או SmPC - לניסוי בתכשיר שהינו מוצר המחקר או תכשיר השוואה.
- אישור אמ"ר או CE או 510k/PMA - לניסוי בציוד רפואי מוכר ו/או רשום בפנקס האמ"ר.

4.3.3.2 חוקר-יזם העושה שימוש במוצר רשום בישראל בהתוויה חדשה

החוקר יצרף חוברת מקוצרת שתכלול את האישורים לעיל (ב-4.3.4.1) וסיכום מאמרים מהספרות המקצועית התומך ברציונל להתוויה המבוקשת.

4.3.3.3 מוצרים המותרים לשיווק בישראל או במדינה מוכרת

(כגון: מזון, תוסף תזונה, תכשיר הומיאופתי, צמח מרפא או תכשיר קוסמטי)

- תעודת אנליזה (הרכב המוצר) חתומה ממעבדה מוכרת – בישראל או בחו"ל.
- מונוגרף עבור כל אחד מהמרכיבים.
- מידע על פעילות כל מרכיב וכיצד תורם להתוויה המיועדת.
- אישורי GMP (מזון) ליצרן.
- ספציפיקציות של כל אחד מהמרכיבים והתחייבות לכך שהם נמצאים בטווח המוגדר בספציפיקציות.

אגף הרוקחות	נוהל הגשת בקשה חדשה לניסוי רפואי בבני-אדם
נוהל מספר 14-3/02	עמוד 18 מתוך 30

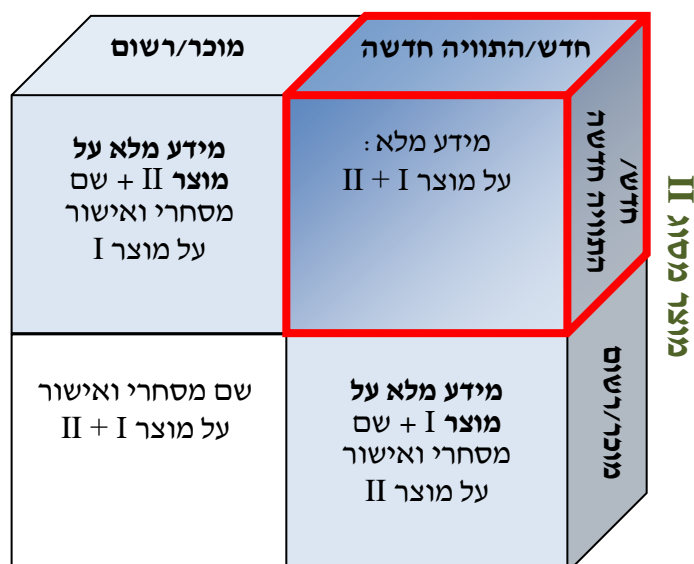
4.4 ניסוי משולב

ניסוי משולב הינו ניסוי שבו נבדקים שניים או יותר **סוגים** של מוצרי מחקר, הכוונה ל:

- מוצרי מחקר נפרדים מסוגים שונים, לדוגמה תכשיר ואמ"ר.
- מוצר מחקר אחד המורכב מכמה סוגי מוצרים, לדוגמה סטנט המכיל תרופה.

החוקר הראשי יבחר את חבילת מסמכים **אחת** עליה יגיש את בקשתו בהסתמך על חדשנות מוצרי המחקר. להלן איור האפשרויות:

מוצר מסוג I



בקשה למחקר משולב תכיל את כל המסמכים הדרושים למחקר רגיל, בתוספת השינויים הבאים:

4.4.1 טופס בקשה (טופס 1): לאחר בחירה של חבילת ההגשה יש למלא בטופס את פרטי כל המוצרים / רכיבים המשמשים במחקר ("פרטי מוצר המחקר").

4.4.2 טופס הסכמה מדעת: יוגש טופס הסכמה אחד שיכיל מידע על כל מוצרי / רכיבי המחקר. במקרה של חבילות נפרדות, טופס הסכמה יהיה זהה.

4.4.3 טופס התחייבות היזם (טופס 4): טופס זה יורחב ויחול על כל מוצרי / רכיבי המחקר.

4.4.4 פרוטוקול הניסוי - מדובר במחקר אחד ולכן יוגש פרוטוקול ניסוי אחד.

4.4.5 חוברת לחוקר - עבור מוצר אחד המורכב מכמה סוגי מוצרים תוגש חוברת אחת. עבור ניסוי המשלב סוגי מוצרים נפרדים יש להגיש חוברת לחוקר על כל מוצר.



אגף הרוקחות	נוהל הגשת בקשה חדשה לניסוי רפואי בבני-אדם
נוהל מספר 14-3/02	עמוד 19 מתוך 30

4.5 מידע המוגש ישירות למחלקה לניסויים קליניים (לא יוגש לוועדה המוסדית בחבילת ההגשה)

4.5.1 תיק איכות של תכשירים

המחלקה לניסויים קליניים רשאית לבקש מידע על איכות המוצר, לפי שיקול דעתה. ההחלטה על דרישת תיק האיכות תתקבל לגופו של עניין במקרה של **תכשיר רשום** בישראל או במדינה מוכרת (כולל תכשירי ייחוס או השוואה) ותכשיר אינבו.

תיק איכות יוגש עבור ניסויים המיועדים לאישור משרד הבריאות (ניסויים לא מיוחדים) ב:
א. תרפיות מתקדמות בכל שלבי הפיתוח.

ב. תכשירים ביולוגיים סטריליים בפאזה ראשונה. ההחלטה על דרישת תיק האיכות בבקשה כזו תתקבל לגופו של עניין במקרים בהם הוא הוגש למדינה מוכרת.

המידע בתיק יכלול מידע על מוצר המחקר בהתאם לפאזה הניסוי, במסמך IMPD (Investigational Medicinal Product Dossier). שינויים מהותיים בהליך הייצור ו/או באיכות של מוצר המחקר יישלחו כמפורט בנוהל 14 פרק 1 (סעיף 4.8.1). שינוי משמעותי בתיק האיכות (*Substantial Modification*) נדרש לאישור המחלקה טרם יישומו.

4.5.2 תיק איכות לניסויים באמ"ר בשלבי פיתוח ראשוניים, תוגש הצהרה על עמידה בתקנים המתאימים לסוג האמ"ר (לדוגמה ISO 10993 או בדיקת מכון התקנים וכו').

4.5.3 תנאי ייצור נאותים

בהתאם לתקנות הרוקחים (תנאי ייצור נאותים לתכשירים - תקנה 18) ונוהל ייצור ויבוא תכשירים ניסיוניים במדינת ישראל (EX-012), יש להחיל את דרישות תנאי הייצור הנאותים (GMP) על תכשירים ותרפיות מתקדמות ניסיוניות בהתאמה להתקדמות שלבי הפיתוח והניסוי הקליני. ניסויים **בתכשירים ובתרפיות מתקדמות בפאזה 3**: יש להגיש אישור GMP בתוקף מכל אחד מאתרי הייצור.

ניסויים **בתכשירים ובתרפיות מתקדמות בפאזה 1 ו-2**: תוגש הצהרה על עמידה בתנאי ייצור נאותים (GMP) חתומה על ידי אחראי אבטחת איכות או QP. עבור מעבדות בדיקה לבדיקות מיקרוביאליות נדרש אישור GMP ממדינה מוכרת.

ניסויים באמ"ר בשלבי מחקר מתקדמים (מקביל לפאזה 3 בתכשיר): יש לצרף אישור ISO לסוג האמ"ר.

ניסויים **בתכשירים** (למעט תרפיות מתקדמות) בפאזה 1 ו-2 שהיזם אינו מסחר, תתאפשר הצהרה על עמידה בנהלי אגף הרוקחות (נוהל 132 [הכנות לא סטריליות] או נהל 135 [הכנות סטריליות ואספטיקות]) במקום הצהרת GMP.



אגף הרוקחות	נוהל הגשת בקשה חדשה לניסוי רפואי בבני-אדם
נוהל מספר 14-3/02	עמוד 20 מתוך 30

5. הליך בחינה ואישור בקשה

הליך אישור בקשה חדשה מתבסס על בריאות העם (ניסויים רפואיים בבני-אדם), תשמ"א-1980.

באופן כללי, השלבים לבחינה ואישור הבקשות:

- החוקר / היזם יגיש את מסמכי הניסוי לבחינה של ועדת הלסינקי במוסד הרפואי לפי סוג הניסוי (תכשיר/ אמ"ר/ תרפיות מתקדמות וכו').
- יו"ר הוועדה יסווג את מסלול האישור כניסוי "מיוחד" או "לא מיוחד" בתוך 2 ימי עבודה מקבלת הבקשה המלאה (כולל המלצת היזם לסיווג האישור), בהתאם לתקנות ולנוהל 14 פרק 1. בקשות לניסויים "לא מיוחדים" יישלחו לטיפול משרד הבריאות במקביל להעברתם לדיון בוועדה המוסדית.
- ועדת הלסינקי תדון בכל בקשה, בין אם זו נדרשת לאישור משרד הבריאות ובין אם לא, ותקבע אם לאשר את הבקשה, לבקש תיקונים / השלמות או לדחותה. הוועדה תעביר למשרד הבריאות את החלטותיה על ניסויים "לא מיוחדים" בתום הדיון בהם.
- לאחר שהוועדה מאשרת את ביצוע הניסוי, יו"ר הוועדה יחתום על טופס 6. הוועדה תעביר למשרד הבריאות את אישורה.
- החוקר יודא כי היזם פעל לרישום הניסוי באתר MyTrial של משרד הבריאות כמפורט בסעיף 5.1. כמו כן, יש להסדיר ביטוח וחווה התקשרויות כמפורט בסעיף 5.2.
- ניסויים "לא מיוחדים" בלבד - משרד הבריאות יבחן את הבקשות לניסויים הללו במסלולים המפורטים בסעיף 5.3. אישור משרד הבריאות יינתן על גבי טופס 8.
- לבסוף, אישור לביצוע ניסוי יינתן על ידי מנהל המוסד הרפואי על גבי טופס 7 (או טופס 17). החוקר רשאי להתחיל בגיוס משתתפים רק לאחר קבלת אישור זה.

ניסויים רב מרכזיים בארץ שיזם הניסוי ממליץ לסווגם כ"לא מיוחדים" יוגשו בהתאם לנוהל 168.



אגף הרוקחות	נוהל הגשת בקשה חדשה לניסוי רפואי בבני-אדם
נוהל מספר 14-3/02	עמוד 21 מתוך 30

5.1 רישום באתר MyTrial של ה-MOH

מטרת האתר להנגיש בעברית את המידע העדכני בתחום המחקרים הקליניים הנערכים כיום בארץ. באתר יירשמו מחקרים מבוקרים ופרוספקטיביים, הכוללים התערבות רפואית אחת או יותר ובחינת ההשפעה על תוצאים של בריאות (שאינם כוללים מתנדבים בריאים).

5.1.1 לאחר שהחוקר קיבל הודעה מוועדת הלסינקי על אישור הניסוי הרפואי (טופס 6), היזם יפעל לרישום הניסוי באתר ה-MyTrial ויעביר את מספר הרישום לוועדת הלסינקי. רק לאחר הרישום באתר רשאי מנהל המוסד הרפואי לאשר את ביצוע הניסוי (טופס 7).

5.1.2 באחריות היזם לבדוק את נכונות המידע ולעדכן במידת הצורך את עמוד המחקר אחת לרבעון או כאשר תתקבל הודעה על כך - המוקדם מביניהם.

5.1.3 במקרים חריגים בהם היזם או החוקר מבקשים פטור מרישום באתר ה-MOH מסיבות של קניין רוחני (מחקר היתכנות וככל שלא רשמו את המחקר באתר ה-NIH), עליהם לנמק את בקשתם בכתב (בטופס 1) ולקבל את אישור ועדת הלסינקי לכך (אישור הפטור יצויין בטופס 6).

5.1.4 רישום נוסף באתר ה-NIH לפי הנחיות בינלאומיות אינו תנאי למתן אישור לביצוע המחקר ונמצא באחריות החוקרים ויזמי המחקרים.

5.2 ביטוח וחובה התקשרויות עם גופים מסחריים

5.2.1 הכללים להתקשרויות בעלות אופי מסחרי מפורטים בחוזר המנהל הכללי מס' 13/2018. ניתן להשתמש בטיוטת חוזה בין המרכז הרפואי והיזם כפי שפורסם באתר משרד הבריאות.

5.2.2 חברה מסחרית, המתקשרת עם מוסד רפואי ו/או חוקר לביצוע ניסוי קליני, תדאג לביטוח על פי דיני מדינת ישראל מפני תביעות שיוגשו על-ידי המשתתפים בניסוי הקליני ו/או תביעות צד ג' – בכל קשר עם הניסוי הקליני, בין בתקופת ביצוע הניסוי ובין לאחריו.

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 המוסד הרפואי עקב חריגה מפרוטוקול הניסוי הקליני, לרבות ביצוע רשלני, חוסר זהירות או טעות שמקורם בביצוע פרוטוקול הניסוי הקליני על-ידי הצוות הרפואי.



אגף הרוקחות	נוהל הגשת בקשה חדשה לניסוי רפואי בבני-אדם
נוהל מספר 14-3/02	עמוד 22 מתוך 30

הניסוי יהיה על בסיס האירוע ובמקרה של פוליסה על בסיס הגשת התביעה יצוין במפורש כי הכיסוי כפוף גם לחוק ההתיישנות של מדינת ישראל. החברה המסחרית תמציא אישור ביטוחי למוסד הרפואי.

גבול האחריות לא יפחת מ-3,000,000 \$ (שלושה מיליון דולר ארה"ב).

החברה המסחרית תמציא אישור ביטוחי תואם למוסד הרפואי.

5.2.3 ניסויים ביוזמת חוקר, החוקר יקבל את הסכמת המוסד הרפואי לבטח את צוות המחקר העוסק בניסוי הרפואי מפני תביעות אשר עלולות להיות מוגשות על-ידי המשתתפים במחקר.

5.3 מסלולי הטיפול בניסויים "לא מיוחדים" במשרד הבריאות

5.3.1 המען לשליחת בקשות לניסויים "לא מיוחדים":

א. תכשירים וללא מוצר – יישלחו ליחידה לניסויים קליניים בתכשירים בעותק אחד קשיח +

עותק אלקטרוני (מדיה דיגיטלית - דיסק און קי, CD וכו') אך לא הודעת דוא"ל).

ב. אמ"ר ותרפיות מתקדמות – יישלחו ליחידה לניסויים קליניים באמ"ר בשני עותקים

קשיחים + 2 עותקים אלקטרוניים (מדיה דיגיטלית).

ג. גנטי, פריון ובקשות הכוללות שינוי מהליך ההסכמה הרגיל (לפי סעיף 4.4.3 בנוהל 14-2) –

יישלחו למדור ועדת הלסינקי בלשכת המדען הראשי בהתאם להנחייתם.

כל יחידה תבחן את שלמות הבקשות (קיט מלא) עם קבלתן לטיפול במשרד הבריאות ותשלח אישור קבלה לאחר בחינה זו. במסמך "אישור קבלה" יפורטו חסרים ובקשות להשלמות לצורך התחלת טיפול. במקרים בהם החסרים בבקשה לא מאפשרים טיפול, תשלח הודעת דחייה.

5.3.2 כל יחידה תחליט על מסלול טיפול בהתאם לאפשרויות הבאות:

א. דיון בוועדה מרכזית (לניסויים בתכשירים או באמ"ר או בתרפיות מתקדמות) או בוועדה

עליונה (לניסויים המטופלים בלשכת המדען הראשי או לניסויים בטיפול גנטי).

מועדי התכנסות הוועדות השונות מופיעים באתר המחלקה לניסויים קליניים ב"הודעות המחלקה". הוועדות דנות בבקשות שכל החומר הנדרש התקבל במשרד הבריאות עד 15 ימי עבודה לפני הדיון. ניסויים בהם נבחנת איכות המוצר, יש להגיש את תיק האיכות 30 ימי עבודה לפני הדיון.



אגף הרוקחות	נוהל הגשת בקשה חדשה לניסוי רפואי בבני-אדם
נוהל מספר 14-3/02	עמוד 23 מתוך 30

החלטה (אישור או דחייה) תינתן תוך **60 ימי עבודה**, מיום קבלת הבקשה המלאה (למעט בקשות לניסוי בתרפיות מתקדמות).

ב. חוות דעת מומחים. ההחלטה תינתן תוך **45 ימי עבודה**, מיום קבלת הבקשה המלאה.

ג. ריכוז מקצועי במחלקה לניסויים קליניים. ההחלטה תינתן תוך **30 ימי עבודה**, מיום קבלת הבקשה המלאה.

בכל מקרה שתדרשנה השלמות במהלך הטיפול בבקשה, זמן ההמתנה להשלמות אינו נכלל בחישוב זמן הטיפול. היחידה המטפלת בבקשה תשלח מכתב החלטה שיכלול את רשימת ההשלמות והתיקונים הנדרשים להמשך טיפול בבקשה. **ניתן להגיש תיקונים והשלמות פעם אחת בלבד.**

לוח הזמנים להגשת תיקונים והשלמות הוא **עד 6 חודשים** מתאריך מכתב ההחלטה.

אם לא מתקבל מענה או אם המענה שהתקבל אינו מכיל את המידע כפי שנדרש במכתבי ההחלטה וללא הסבר, הטיפול בבקשה יסתיים והיא תיסגר (סיום טיפול).

5.3.3 תיקונים והשלמות הנדרשים לצורך מתן אישור משרד הבריאות:

החוקר / הזים יגיש לוועדה המוסדית את המסמכים המתוקנים. במסמכים המתוקנים יש לסמן באופן המבדיל את שינויים שנדרשו על-ידי הוועדה מאלה שנדרשו על-ידי משרד הבריאות. ועדת הלסינקי תאשר את הניסוי ותעביר למשרד הבריאות את אישורה על גבי טופס 6 בו יצוינו הגרסאות המאושרות. בנוסף, הוועדה המוסדית תעביר בממשק את המסמכים לצורך הנפקת טופס 8.

5.3.4 הטיפול בבקשות חדשות למחקרים שנערכים על-ידי משרד הבריאות

חוקר שהינו עובד משרד הבריאות (למעט עובד בבית חולים ממשלתי), המתכנן לערוך מחקר יגיש את הבקשה למזכירות הוועדה העליונה לניסויים רפואיים בבני-אדם. ועדה זו, המשמשת כוועדת הלסינקי מוסדית עבור משרד הבריאות, לכל דבר ועניין, לרבות דיווחים והארכות תוקף אישור.

אישור ועדת הלסינקי העליונה (ע"ג טופס 6) יועבר למנהל הכללי של משרד הבריאות או מי שהסמיכו לעניין זה. המנהל ינפיק אישור למחקר ובו פירוט התנאים וההגבלות (ע"ג טופס 7).

חוקר המבקש לבצע מחקר של משרד הבריאות באופן רב מרכזי במוסדות רפואיים נוספים, יציג למנהל המוסד הרפואי את אישור משרד הבריאות לביצוע המחקר (טופס 7), ויקבל את אישורו לביצוע המחקר במוסדו.



אגף הרוקחות	נוהל הגשת בקשה חדשה לניסוי רפואי בבני-אדם
נוהל מספר 14-3/02	עמוד 24 מתוך 30

6. נספחים

נספח 1 – שאלון עזר לבחירת חבילת ההגשה

- 1) האם בניסוי נעשה שימוש במוצר מחקר (אחד או יותר) לפי הגדרה "מוצר מחקר"?
 - אם התשובה כן, יש להמשיך לשאלה 2.
 - אם התשובה לא, יש להמשיך לשאלה 3.
- 2) מה סוג המוצר? תשובות אלה נכונות גם כאשר נעשות בדיקות גנטיות במסגרת הניסוי.

בטופס 1 יש למלא פרטים על כל מוצרי המחקר.

 - תכשיר, לפי פקודת הרוקחים, תשמ"א-1981: יש להשתמש בחבילת הגשה א'.
 - אמ"ר, לפי חוק ציוד רפואי, תשע"ב-2012: יש להשתמש בחבילת הגשה ב'.
 - תכשיר מסוג תרפיה מתקדמת, לפי הגדרה 59: יש להשתמש בחבילת הגשה ג'.
 - מוצר משולב של תכשיר (לא מסוג תרפיה מתקדמת) ואמ"ר: יש לבחון איזה מבין המוצרים/רכיבי המוצר הוא החדשני ביותר ובהתאם לכך לבחור בחבילת הגשה א' או ב'.
- 3) הניסוי ללא מוצר. מה נעשה במסגרת הניסוי?
 - לקיחה או שימוש בדגימות לצורך הפקת DNA לפי הגדרה "דגימה גנטית": יש להשתמש בחבילת הגשה ד'.
 - לקיחה או שימוש בדגימה ללא הפקת DNA לפי הגדרה "דגימה ביולוגית": יש להשתמש בחבילת הגשה ה'.
 - פרוצדורה חדשה, שאינה נהוגה בפרקטיקה הרפואית או המקצועית: יש להשתמש בחבילת הגשה ה'.
 - טיפול המוגדר כניסוי לא התערבותי, לפי הגדרה 40: יש להשתמש בחבילת הגשה ה'.
 - איסוף נתונים מרשומות (מידע בריאות, לפי הגדרה 29) בלבד: יש להשתמש בחבילת הגשה ו'.
 - איסוף נתונים מבני אדם תוך יצירת קשר עמם (מידע בריאות, לפי הגדרה 29) בלבד: יש להשתמש בחבילת הגשה ו'.



אגף הרוקחות	נוהל הגשת בקשה חדשה לניסוי רפואי בבני-אדם
נוהל מספר 14-3/02	עמוד 25 מתוך 30

נספח 2 – שאלון ליזם (טופס 5)

כיצד נמליץ על סיווג האישור (מיוחד / לא מיוחד) לניסוי בתכשיר או אמ"ר?

השאלון מתייחס לתכשירים (לא כולל תרפיות מתקדמות) ואמ"ר.
השאלון אינו מותאם למשלבי טיפול.

- 1) האם המוצר רשום ומשווק בפועל במדינה מוכרת ו/או בישראל?
 - אם התשובה כן, יש להמשיך לשאלה 2.
 - אם התשובה לא, המשך לשאלה 4.
- 2) האם המוצר רשום ומשווק להתוויה המבוקשת בניסוי?
 - אם התשובה כן, יש להמשיך לשאלה 3.
 - אם התשובה לא, המשך לשאלה 6.
- 3) האם השימוש במוצר הוא במינון המקובל ובמגבלות הרישום?
 - אם התשובה כן, ניתן להמליץ על סיווג האישור כ"מיוחד".
 - אם התשובה לא, המשך לשאלה 7.
- 4) האם המוצר נבדק בעבר בניסוי קליני במדינה מוכרת ו/או בישראל?
 - אם התשובה כן, יש להמשיך לשאלה 5.
 - אם התשובה לא, המשך לשאלה 8.
- 5) האם הניסויים הקודמים לבדיקת בטיחות המוצר הסתיימו בהצלחה ותוצאותיהם מדווחות במסמכי הניסוי?
 - אם כן, המשך לשאלה 6.
 - אם לא, המשך לשאלה 8.
- 6) האם ניסויים קודמים התייחסו להתוויה, לצורת המתן ולמינון בניסוי זה?
 - אם כן, המשך לשאלה 7.
 - אם לא, המשך לשאלה 8.
- 7) האם ניסויים קודמים התייחסו לאוכלוסיית המחקר הנוכחי?
 - אם כן, ציין כמה. ניתן להמליץ על סיווג האישור כ"מיוחד".
 - אם לא, המשך לשאלה 8.
- 8) האם הניסוי רב מרכזי בארץ?
 - אם כן, המשך לשאלה 9.
 - אם לא, ניתן להמליץ על סיווג האישור כ"לא מיוחד".



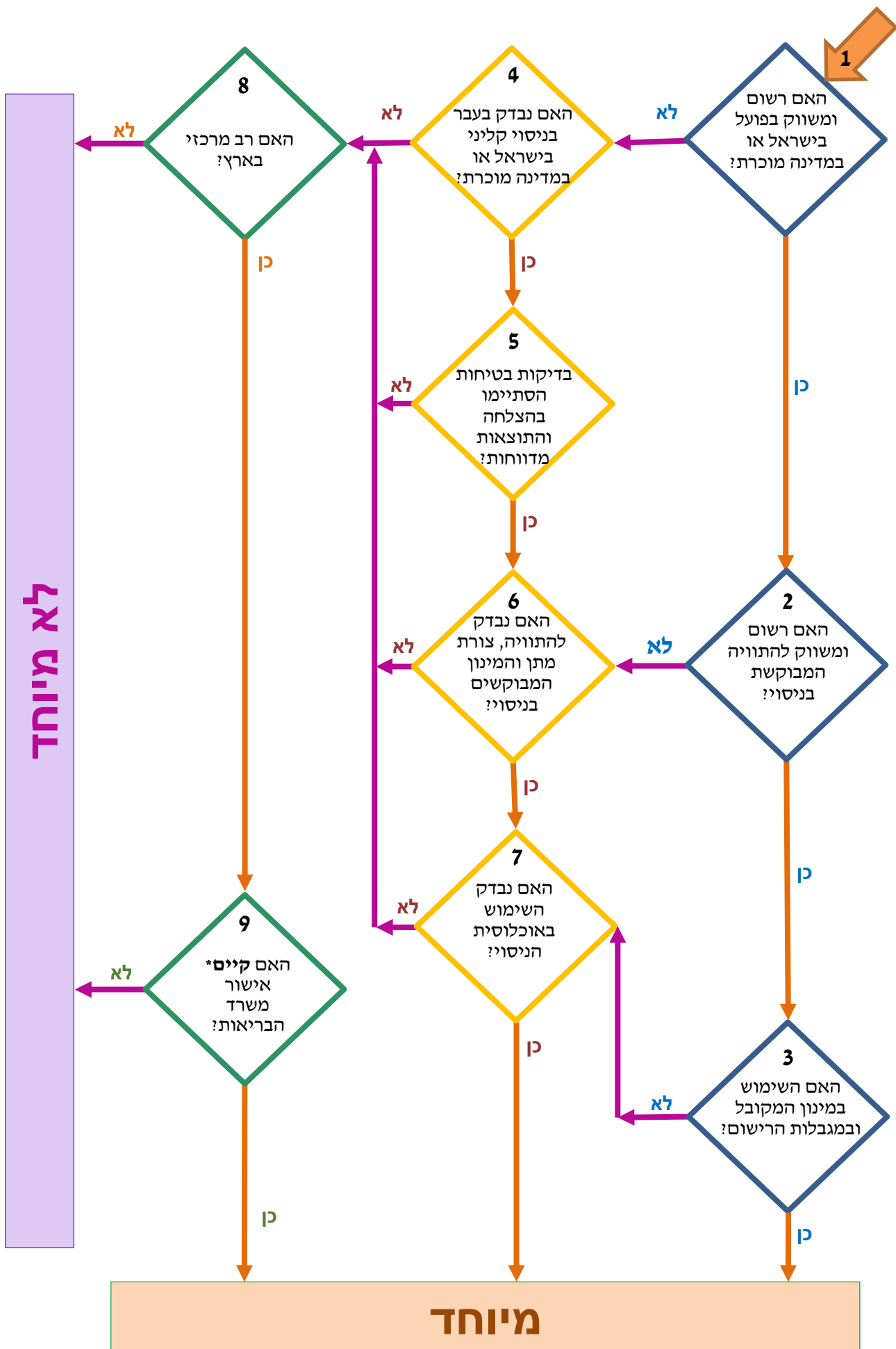
המינהל לטכנולוגיות רפואיות ותשתיות
 אגף הרוקחות | המחלקה לניסויים קליניים
 Clinical Trials Department

**משרד
 הבריאות**
 לחיים בריאים יותר

אגף הרוקחות	נוהל הגשת בקשה חדשה לניסוי רפואי בבני-אדם
נוהל מספר 14-3/02	עמוד 26 מתוך 30

- 9) האם הניסוי אושר¹ על ידי משרד הבריאות למרכז אחר?
- **אם כן**, ניתן להמליץ על סיווג האישור כ"מיוחד".
 - **אם לא**, ניתן להמליץ על סיווג האישור כ"לא מיוחד".

¹ או נשלח לאישור על ידי מרכז אחר. במקרה זה באחריות יזם הניסוי לעדכן את כל המרכזים שעליהם להמתין לאישור משרד הבריאות. במרכז המגיש יסווג האישור כ"לא מיוחד" ובמרכזים הנוספים יסווג האישור כ"מיוחד".



* או נשלח לאישור על ידי מרכז אחר. במקרה זה באחריות יזם הניסוי לעדכן את כל המרכזים שעליהם להמתין לאישור משרד הבריאות. במרכז המגיש יסווג האישור כ"לא מיוחד" ובמרכזים הנוספים יסווג האישור כ"מיוחד".



אגף הרוקחות	נוהל הגשת בקשה חדשה לניסוי רפואי בבני-אדם
נוהל מספר 14-3/02	עמוד 28 מתוך 30

נספח 3 – דגשים לבקשות בקנביס

1. ההנחיות באות להדגיש היבטים ייחודיים למחקרים בקנביס ולהוסיף על הדרישות המפורטות בנוהל זה.

1.1. על פי הוראת פקודת הסמים המסוכנים [נוסח חדש] התשל"ג-1973, להלן הפקודה), קנביס – CANNABIS – הוא חומר המוגדר "סם מסוכן"; שחל לגביו איסור שימוש, אלא אם כן ניתן לדבר רישיון כדן.

1.2. בסמכות ה"מנהל" להתיר שימוש בקנביס למטרות רפואיות ולמחקר, בהתאם להוראת הפקודה והתקנות שעל פיה.

1.3. נקבע משטר פיקוח ובקרה ייחודי לסם זה ובכלל זה אחריות הסוכנות הממשלתית - היק"ר: היחידה לקנביס רפואי במשרד הבריאות, האחראית להסדרת הנושא.

2. הליך הגשת בקשה לניסוי קליני לטיפול בקנביס:

2.1. ניסויים קליניים בהם מוצר המחקר הוא קנביס יסווגו כניסויים "לא מיוחדים".

2.2. בקשה לניסוי בקנביס תוגש לוועדת הלסינקי ולמשרד הבריאות (למחלקה לניסויים קליניים) במסלול הגשה מקבילה, בדומה לבקשות לניסויים בתכשירים או באמ"ר.

2.3. בנוסף, על יזם המחקר להגיש בקשה ליק"ר, בהתאם להנחיות המפורטות בנוהל 108 של היק"ר.

2.4. הליך בחינת הבקשה והגשת תיקונים / השלמות יעשה בדומה לבקשות למחקרים בתכשירים / באמ"ר.

2.5. המחלקה לניסויים קליניים תשלח מכתב החלטה על הבקשה, הכולל את הערות היק"ר.

2.6. זמני הטיפול בבקשות למחקרים בקנביס עשויים לחרוג מזמני הטיפול המפורטים בסעיף 5.3 בנוהל זה, כתלות בזמני הטיפול של היק"ר.

2.7. החלטה חיובית ("אישור היתכנות") של היק"ר היא תנאי לאישור הבקשה (טופס 8).

3. מסמכי הבקשה:

3.1. טופס בקשה (1): יש להקפיד על רישום שם ייחודי למוצר המחקר ולא להסתפק בשם כללי, כגון: "מוצר קנביס".

3.2. טופס הסכמה מדעת (2,3):

- בסעיף "האחריות של המשתתף בהיענות לדרישות המחקר", יש לציין כי המשתתף יחתום על כתב ויתור על סודיות רפואית של משרד הבריאות לצורך קבלת רישיון אישי לשימוש בקנביס, וכי המשתתף מתחייב לקיים את תנאי הרישיון.

- בסעיף "הסיכונים הידועים ו/או אי הנוחות שניתן לחזותם", יש לציין את תופעות הלוואי הידועות מהספרות העדכנית לגבי קנביס, לרבות תופעות הנגרמות ממינון-יתר. כמו כן יש להוסיף אזהרות בנוגע לנהיגה ו/או הפעלת ציוד מכני כבד ובנוגע לשימוש בהריון, כמו לגבי כל סם מסוכן.



אגף הרוקחות	נוהל הגשת בקשה חדשה לניסוי רפואי בבני-אדם
נוהל מספר 14-3/02	עמוד 29 מתוך 30

- בסעיף המתייחס לאפשרות של המשך אספקת מוצר המחקר בתום הניסוי, יש לציין במפורש שהמשתתף לא ימשיך לקבל את מוצר המחקר לאחר תום הניסוי.

3.3 פרוטוקול:

בקריטריונים להכללה/אי-הכללה יש להתייחס **בין היתר** להתוויות הנגד הכלליות לשימוש בקנביס, הכוללות:
אי-ספיקת לב, פסיכוזה, מצב פסיכוטי בעבר, הפרעה חרדתית, תורשה פסיכיאטרית משמעותית בקרוב משפחה מדרגה ראשונה, במיוחד במטופלים צעירים מגיל 30, היסטוריה של התמכרות או שימוש לרעה בסמים, שימוש מקביל באופיאטים, אלכוהול ותרופות מרדימות.

3.4 חוברת לחוקר:

- כאשר המחקר כרוך במתן מספר מוצרי קנביס יש לפרט בחוברת לחוקר את שמו והרכבו של כל מוצר מחקר. אם במחקר ייבחנו מספר דרכי מתן שונות (כגון: פומי, תת-לשוני, שאיפה), יש להגיש חוברת לחוקר נפרדת עבור כל דרך מתן ולציין את דרך המתן בכותרת המסמך.
- יש לפרט, עבור כל מוצר מחקר, את הנושאים הבאים המתייחסים **לאיכות מוצר הקנביס** שישמש בניסוי: שם מגדל; מקום הגידול; יצרן; תהליך הייצור (תרשים כללי); הרכב המוצר המוגמר; מידע על פעילות כל מרכיב וכיצד תורם להתוויה המיועדת; ספציפיקציות של כל אחד מהמרכיבים והתחייבות לכך שהם נמצאים בטווח המוגדר בספציפיקציות.

3.5 טופס 11:

- בסעיף על תרופות / טיפולים האסורים למתן, יש להוסיף אזהרה לגבי שילוב קנביס עם אופיאטים, אלכוהול ותרופות מרדימות.
- יש להוסיף אזהרה לגבי טיפול משולב של קנביס עם אחת מהתרופות הבאות, הידועות כמעכבות מטבוליזם של קנביס:
Primidone, Phenobarbital, Carbamazepine, Rifampicin, Rifabutin, Troglitazone, וצמח המרפא פרע מחורר - Hypericum Perforatum.

4. רישיון למתן קנביס למשתתפי המחקר:

לאחר האישור במוסד הרפואי (**טופס 7**) ועם פתיחת המחקר וגיוס המשתתפים, על החוקר לפעול לקבלת רישיון אישי לכל משתתף במחקר, בהתאם לנוהל 108 של היק"ר.



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

משרד
 הבריאות
 לחיים בריאים יותר

אגף הרוקחות	נוהל הגשת בקשה חדשה לניסוי רפואי בבני-אדם
נוהל מספר 14-3/02	עמוד 30 מתוך 30

7. שינויים

<u>גרסה</u>	<u>תאריך</u>	<u>השינוי</u>
01		גרסה ראשונה
02	12/02/2020	הוספה הבהרה לאחר סעיף 4.1.3: ניסויים רב מרכזיים בארץ שהיזם ממליץ לסווגם כ"לא מיוחדים" יוגשו גם בהתאם לנוהל 168. דגשים למחקרים בקנביס מפורטים בנספח 3.
		תיקון סעיף 5.3.1 ג' – מספר העותקים לוועדה העליונה יישלחו בהתאם להנחייתם.
		נספח 3 סעיף 2.7 הוסף "אישור היתכנות" לאחר המילים החלטה חיובית.