



**המחלקה לניסויים קליניים  
שאלות ותשובות על הנוהל  
לניסויים רפואיים בבני אדם**

**מסמך 14/Q&A02**



אגף הרוקחות	שאלות ותשובות על נוהל 14
מסמך 14/Q&A02	עמוד 2 מתוך 9

## הקדמה

המסמך מרכז תשובות לשאלות נפוצות, הנוגעות לנוהל 14 של אגף הרוקחות. המסמך מחייב כחלק מנוהל 14 ותחולתו מיום פרסומו.

נציין כי הנהלים ההרמוניים ובפרט ICH-E6 נמצאים בשלבי עדכון ויתכנו תיקונים בנוהל ניסויים רפואיים בסמוך לכניסתם לתוקף הבינלאומי.

## 1. תחולה של נוסח טופס ההסכמה

### 1.1 מתי חובה להגיש טופס הסכמה בנוסח 2020?

**תשובה:** החל מ-01/07/2020, טופסי ההסכמה יוגשו לוועדות אך ורק בנוסח החדש (לפי נוהל 2020). תחולת הנוהל נדחתה מה-01/05/2020 ל-01/07/2020 לצורך הערכות כל הגורמים. בהנחיה מתאריך 19/04/2020 (על דחיית הכניסה לתוקף של נוהל ניסויים רפואיים) צוין שהוועדות יכולות לקבל את טפסי ההסכמה בנוסח 2020 כקובץ מצורף. יזמים שטרם נערכו עם הנוסח החדש של טפסי ההסכמה הורשו להגיש את המסמכים בנוסח הישן אך הובהר כי לאחר כניסת הנוהל לתוקף, החל מ-01/07/2020, טופסי ההסכמה יוגשו לוועדות אך ורק בנוסח החדש (לפי נוהל 2020).

### לגבי מחקרים שהוגשו ואושרו לפני 01/07/2020:

**1.1.1** אם למחקר ניתן אישור לטופס בנוסח הישן והיזם מבקש לפתוח מרכז חדש, הוא רשאי להשתמש בנוסח שלו ניתן האישור (שימוש בגרסה האחרונה שקיבלה אישור) ולהוסיף את דף המידע למטופל (כמפורט בסעיף 1.1.2 להלן). **הסיבה** – לא היו שינויים בתוכן ולכן אין צורך לשנות את הטופס.

**1.1.2** במחקר קיים, יש למסור למשתתפים את המידע הכללי של טופס ההסכמה בנוסח 2020 על גבי דף מידע למטופל. הנוסח הגנרי מפורסם באתר המחלקה לניסויים קליניים.

**1.1.3** כאשר היזם מבקש לעדכן את המידע בטופס ההסכמה, עליו לפעול בהתאם לסעיף 3.1.7 בנוהל (פרק 2) ולהגיש טי' הסכמה בגרסה מעודכנת (קרי 2020). **המחלקה לניסויים קליניים מאשרת ארכה של שנה ותתיר לבצע עדכון בטופס, ללא חובת מעבר לנוסח 2020 עד לתאריך 01/07/2021 בלבד.** עבור משתתפים שכבר חתמו על טופס ההסכמה, רצוי לרכז עבורם את המידע החדש במכתב עדכון או בדף מידע למטופל.

אגף הרוקחות	שאלות ותשובות על נוהל 14
מסמך 14/Q&A02	עמוד 3 מתוך 9

**1.1.4** מטופל שסיים את השתתפותו במחקר (על פי הפרוטוקול) אינו חייב לקבל את דף המידע, גם אם המחקר עדיין פעיל, אלא אם כן מידע זה חיוני לבריאותו.

**1.1.5** אין צורך להגיש את דף המידע למשתתפים במחקרים של שאלונים ונתונים קיימים.

## **1.2** האם נדרש אישור טרם מסירת דף המידע למשתתפים?

**תשובה:** בהתאם להנחיות ה-GCP וכן נוהל 14, כל מידע הנמסר למשתתפים נדרש לאישור מראש של ועדת הלסינקי המוסדית. אולם, אם החוקר מעביר למשתתף רק את דף המידע למטופל בנוסח של משרד הבריאות, אין צורך באישור נוסף של הוועדה המוסדית. המידע יועבר למטופל פעם אחת בלבד.

**1.3** האם סעיף 2 בטופס ההסכמה מתייחס רק לדגימות גנטיות או לדגימות מכל סוג שהן, שנלקחות לצורך המחקר? כלומר, אם במחקר אין חלק גנטי, אבל נלקחות דגימות אחרות לצורך המחקר, האם מידע זה צריך להופיע בסעיף 2, או שיש להסיר לחלוטין את הסעיף?

**תשובה:** סעיף 2 בטופס ההסכמה צריך לכלול מידע על כל סוגי הדגימות שהן חלק חובה ממבנה הניסוי. יש למסור מידע על כל סוגי הדגימות שנלקחות.

סעיף 6 בטופס 1 הוא המקום בו צריך לפרט על כל סוגי הדגימות הנלקחות במסגרת הניסוי. המידע, מטופס 1, ישוקף בטי' ההסכמה למטופל. אם המחקר אינו כולל איסוף דגימות גנטיות יש למחוק (בקו חוצה עד לקבלת אישור הוועדה) את המשפטים שאינם מתאימים לניסוי ולצרף הסבר בטי' 1 תחת "בקשות לחריגה מהנוהל".



אגף הרוקחות	שאלות ותשובות על נוהל 14
מסמך 14/Q&A02	עמוד 4 מתוך 9

## 2. הבהרות על אישורי GMP (סעיף 4.5.3 בפרק 3)

**2.1** ניסויים בתכשירים ובתרפיות מתקדמות בפאזה 3: יש להגיש אישור GMP בתוקף מכל אחד מאתרי הייצור. אתרי יצור בארה"ב אינם עוברים ביקורת ע"י ה-FDA ואין עבורם אישור GMP, מה להגיש?

תשובה: עבור אתרי ייצור בישראל יש להגיש אישורי GMP תקפים. עבור אתרי ייצור מחוץ לישראל, יש להגיש אישורי GMP או הצהרת QP על עמידה בתנאי GMP.

**2.2** ניסויים בתכשירים ובתרפיות מתקדמות בפאזה 1 ו-2: למה מתייחסת ההצהרה על עמידה בתנאי ייצור נאותים (GMP)?

תשובה: ההצהרה מתייחסת לתנאי הייצור וגם למעבדות הבדיקה, לרבות בדיקות במיקור חוץ. עבור מעבדות בדיקה מיקרוביאליות, אשר אינן תחת הצהרת ה-GMP של היצרן, נדרש אישור GMP או אקרדיטציה מרשות מוסמכת. תוגש הצהרה חתומה על ידי אחראי אבטחת איכות או QP.

## 3. הסכמה למחקר עתידי

**3.1** בשונה מטופס הסכמה בגיר, בטופס הסכמה להורי קטין או חוסים לא קיימים סעיפים 8 (דגימות ו/או בדיקות שאינן חובה) ו-9 (איסוף מידע למחקרים עתידיים). האם אי המצאות סעיפים אלו בטופס ההסכמה משמעותה שהם אסורים לביצוע באוכלוסיות אלה?

תשובה: ככלל, עריכת ניסוי רפואי באוכלוסיות אלה מוצדקת אם הדבר חיוני לקידום בריאותן והניסוי אינו יכול להיערך באוכלוסייה אחרת הכשירה מבחינה משפטית לתת הסכמה מדעת. ההסכמה של אפוטרופוס לביצוע בדיקות או הליכים אופציונאליים שאינם חובה לצורך ההשתתפות במחקר אינה מובנת מאליה. לכן, סעיפים 8 ו-9 לא נכללו בטופס ההסכמה הסטנדרטי. אולם, ניתן להוסיף את החלק האופציונאלי כאשר ברור שהבדיקות/איסוף המידע נועד באופן ישיר ומוגדר לקידום בריאות אוכלוסיית הניסוי ולא באופן כללי ולכל מטרה.

שאלות ותשובות על נוהל 14	אגף הרוקחות
עמוד 5 מתוך 9	מסמך 14/Q&A02

### **3.2 האם ההסכמה הנוספת (שאינה חובה) מתייחסת רק לדגימות גנטיות או באופן כללי למחקר**

עתידי?

**תשובה:** סעיפים 8 ו-9 בטופס ההסכמה נועדו לכל האפשרויות של מחקר עתידי; מידע נוסף מדגימות שכבר נאספו במסגרת המחקר או דגימות נוספות שיילקחו במסגרת המחקר (או גם וגם). ההסכמה הנוספת מתייחסת לדגימות גנטיות, דגימות שאינן גנטיות ומידע נוסף. ניתן לערוך את הסעיפים הללו לפי הנחיית היזם ולהתאימם למבנה המחקר המבוקש. יודגש כי הוראות הנוהל חלות גם על סעיפים 8 ו-9. אם המחקר העתידי כולל דגימות גנטיות יש למסור את המידע הנדרש למטופל וגם לוועדת הלסינקי בהתאם להנחיות הוועדה העליונה (בטי' ההסכמה ובפרוטוקול הגנטי). כמו כן, אין להחריג נושאים המופיעים בטי' ההסכמה, כגון נושא פרטיות המידע.

### **3.3 אם במסגרת הניסוי נשלח מידע ליזם ללא פרטים מזהים והמידע מועבר ע"י היזם למאגרי**

מידע כלליים. האם נדרשת הסכמת המטופל או הוועדה המוסדית לבצע אנליזות על המידע?

**תשובה:** המידע נמסר ליזם בהסכמת המטופלים למטרות מסוימות ויש לעשות בו שימוש למטרות שלשמן ניתן. אם היזם מבקש לבצע שימוש נוסף במידע לצורך אנליזות/מחקרים עתידיים, המידע נחשב מותמם והיזם נדרש לקבל אישור מוועדות אתיקה מתאימות.

## **4. טופס 4 ו-9 וטופס הסכמה בניסוי ללא מוצר (בחבילה ה')**

### **4.1 פורסמו טופס 4 ו-9 עבור מוצר מחקר. לעומת זאת רשום שבהגשה של מחקר ללא מוצר**

(חבילה ה') יש להגיש גם טופס 4 ו-9 אך אין טפסים ייעודים לחבילה זו?

**תשובה:** בהתאם להנחיות הנוהל בפרק 3 סעיף 4.1.3, אם סעיף מסויים בטופס אינו רלוונטי, ניתן למחוק אותו ע"י העברת קו חוצה ולציין את הסיבה בטופס 1 (בסעיף חריגות מהנוהל). לעיתים, חבילה זו כוללת מוצרים רשומים להם ניתן פטור מהחוברת לחוקר אך נדרש מסמך המעיד על רישום המוצר (לדוגמה עלון לרופא) ולכן בחרנו להכין טופס שמכיל את כל האפשרויות למסמכים הנדרשים (טופס 9). בדומה לכך, טופס 4 גם מכיל את כל האפשרויות אך ניתנה הרשאה למחיקה כאשר היא מוצדקת.



אגף הרוקחות	שאלות ותשובות על נוהל 14
מסמך 14/Q&A02	עמוד 6 מתוך 9

**4.2** מה לגבי טופס הסכמה של חבילה ה' (ללא מוצר)? באתר המשרד פורסמו טפסי הסכמה עם מוצר וטפסים לחבילה ו' (נתונים קיימים ושאלונים) האם יפורסמו טפסים נוספים ספציפיים לחבילת הגשה זו?

**תשובה:** בהתאם להנחיות הנוהל פרק 2 סעיף 4.7 ניתן לבצע שינויים בטופס ההסכמה הסטנדרטי (המתייחס לניסוי עם מוצר) ולהשמיט סעיפים שאינם מתאימים לסוג הניסוי.

## 5. ניסוי גנטי וניסוי פרמקוגנטי

**5.1** בנוהל 2020, אין התייחסות למידע הנדרש עבור הגשת בדיקות גנטיות, חלק ב' הינו חלק מנספח 6 לנוהל 2016, שאינו בתוקף עוד. איזה מידע נדרש להגשה גנטית?

**תשובה:** לא חל שינוי במידע הנדרש להגשה גנטית. נספח 6 מנוהל 2016 נכלל כעת בגוף הנוהל בפרק 3 סעיף 4.2.5 - פרוטוקול ניסוי גנטי. בניסוי פרמקוגנטי יש לכלול בהגשה גם פרוטוקול גנטי עבור הבדיקות הגנטיות, בהתאם להנחיית הוועדה העליונה.

**5.2** האם צריך להגיש את השאלון הגנטי (על פי נספח 6 חלק ב' בנוהל 2016) בניסוי פרמקוגנטי? **תשובה:** כן, המידע נדרש **במלואו** במסמך נפרד. הוועדות מחוייבות לבדוק את הנושא ולהמשיך לדווח לוועדה העליונה בהתאם לתנאי ההאצלה שנקבעו. לפיכך, הוועדות ינחו את המגישים לצרף את המידע בהתאם להנחיות נוהל 14 פרק 3 סעיף 4.2.5 "פרוטוקול לניסוי גנטי".

**5.3** כיצד יאושר מחקר כזה ע"י ועדות בהאצלה, ועדות שאינן בהאצלה ובמקרה שהניסוי נדרש לאישור ע"י המחלקה לניסויים קליניים?

**תשובה:** כאשר ניסוי כולל רכיב גנטי, יש להגיש את הבקשה כניסוי אחד עם כל המסמכים הנדרשים ולהוסיף פרוטוקול גנטי. להלן פירוט כל האפשרויות:

א- בניסוי "מיוחד" (עומד באחד מהתנאים המפורטים בסעיף 4.6 בפרק 1 של הנוהל)-

- **מרכזים שקיבלו האצלה** מהוועדה העליונה (לשכת מדען ראשי) יוכלו לאשר את הניסוי בהתאם להאצלה שניתנה (ניסוי בבגירים כשירים). על הוועדה לתעד באישור "הפרוטוקול הגנטי אושר על ידי הוועדה המוסדית במסגרת האצלת סמכות מהוועדה העליונה" –או נוסח דומה.

אגף הרוקחות	שאלות ותשובות על נוהל 14
מסמך 14/Q&A02	עמוד 7 מתוך 9

- **מרכזים שלא קיבלו האצלה** מהוועדה העליונה יוכלו לאשר את הפרוטוקול הגנטי על סמך האישור שניתן על-ידי מרכז שקבל האצלה.

- אם במחקר לא משתתף אף מרכז שקבל האצלה, או הניסוי אינו בתחום ההאצלה (ניסוי בקטינים או בבגירים שאינם כשירים), יש לשלוח את הבקשה לטיפול בוועדה העליונה (בלשכת המדען) **ולא** למחלקה לניסויים קליניים. יחד עם זאת, המחלקה לניסויים קליניים תנפיק אישור (טופס 8) לחלק הגנטי של המחקר לאחר שקיבלה את החלטת הוועדה העליונה.

ב- בניסוי "לא מיוחד" (אינו עומד בתנאים המפורטים בסעיף 4.6 בפרק 1 של הנוהל)-

- **מרכזים שקיבלו האצלה** יוכלו לאשר את הפרוטוקול הגנטי בהתאם להאצלה שניתנה, לתעד באישור את הנימוק וגם את המסמך "פרוטוקול גנטי". במקרה זה, מכיוון שהמחלקה לניסויים קליניים אינה בוחנת את המסמך "פרוטוקול גנטי", הוא לא יופיע באישור של המחלקה (טופס 8). יחד עם זאת, בסעיף "תנאים והגבלות" שבטופס 8 יצוין: "הפרוטוקול הגנטי אושר על-ידי הוועדה המוסדית במסגרת האצלת סמכות מהוועדה העליונה".

- **מרכזים שלא קיבלו האצלה** מהוועדה העליונה יוכלו לאשר את הפרוטוקול הגנטי על סמך האישור שניתן על-ידי מרכז שקבל האצלה.

- אם במחקר לא משתתף אף מרכז שקבל האצלה, או הניסוי אינו בתחום ההאצלה (ניסוי בקטינים או בבגירים שאינם כשירים), יש לשלוח את הבקשה לטיפול בוועדה העליונה **לאחר אישור הוועדה המוסדית (טופס 6)**. למחלקה לניסויים קליניים יש לשלוח את הבקשה **במקביל** לוועדה המוסדית (לפי הנוהל). המחלקה לניסויים קליניים תנפיק אישור (טופס 8) לפרוטוקול הגנטי לאחר שקיבלה את החלטת הוועדה העליונה.

נבהיר כי, המחלקה תוציא אישור מוקדם ככל הניתן לצורך הערכות לתחילת הניסוי ויהיו מצבים בהם טופס 8 לא יכלול את הפרוטוקול הגנטי. ברגע שתקבל החלטה מהוועדה העליונה יונפק אישור (טופס 8) נפרד למסמך "פרוטוקול גנטי".



אגף הרוקחות	שאלות ותשובות על נוהל 14
מסמך 14/Q&A02	עמוד 8 מתוך 9

## 6. כתובות לשאלות

למי ניתן לשלוח שאלות?

תשובה: רצוי לשלוח את השאלות לפי הנושאים המפורטים להלן - **אין לכתב תיבות אישיות שלא לצורך ואין לכתב כמה תיבות**. שאלות על סטטוס טיפול בבקשות לניסויים שהוגשו למשרד הבריאות יש להפנות ליחידה המטפלת:

- ניסויים גנטיים, פריון, ניסויים של חוקרים ממשרד הבריאות או שהמחקרים מתבצעים ע"י משרד הבריאות, מחקרים בהם מבקשים פטור מהסכמה מדעת במצבים נוספים לאלו שפורטו בנוהל, מאגרי דגימות ומידע למחקר וכן נושאים אתיים חדשים, יש לשלוח את השאלות ללשכת המדען הראשי לעו"ד אפרת נאות מרקוביץ, מנהלת מדור, ועדת הלסינקי (העליונה): [EFRAT.NAOT@MOH.GOV.IL](mailto:EFRAT.NAOT@MOH.GOV.IL).

- ניסויים בתכשירים וניסויים ללא מוצר, השלמות הנדרשות ע"י היחידה ושאלות על אופן ההגשה ליחידה או מועדי ישיבות יש לשלוח ליחידת תכשירים: [clinicaltrials.pharm@MOH.HEALTH.GOV.IL](mailto:clinicaltrials.pharm@MOH.HEALTH.GOV.IL).

- ניסויים באמ"ר וניסויים בתרפיות מתקדמות, השלמות הנדרשות ע"י היחידה ושאלות על אופן ההגשה ליחידה או מועדי ישיבות יש לשלוח ליחידת אמ"ר ותרפיות מתקדמות: [clinical.trials.devices@MOH.HEALTH.GOV.IL](mailto:clinical.trials.devices@MOH.HEALTH.GOV.IL).

- ניסויים קליניים רב מרכזיים, השלמות הנדרשות ע"י היחידה ושאלות על אופן ההגשה ליחידה או מועדי ישיבות יש לשלוח ליחידה הרב מרכזית: [central.clinicaltrials@MOH.GOV.IL](mailto:central.clinicaltrials@MOH.GOV.IL).

שאלות כלליות על כלל נהלי המחלקה, יש לשלוח לתיבה: [ClinicalTrialsQ&A@MOH.HEALTH.GOV.IL](mailto:ClinicalTrialsQ&A@MOH.HEALTH.GOV.IL). לתשומת לבכם, נהלי המחלקה אינם הוראות עבודה (SOP) ולכן לא ניתן מענה לשאלות על אופן ביצוע ההנחיות.





שאלות ותשובות על נוהל 14	אגף הרוקחות
עמוד 9 מתוך 9	מסמך 14/Q&A02

## 7. שינויים

גרסה	תאריך	השינוי
01	14/07/2020	גרסה ראשונה
02	14/01/2021	גרסה שנייה
		שאלה 1
		תיקון נוסח התשובה
		סעיף 1.1.1 הוסף הסבר
		סעיף 1.1.3 הוסף "קרי (2020)"
		סעיף 1.1.3 שינוי נוסח התשובה, <b>ניתנה ארכה עד 01/07/2021</b> להטמעה.
		סעיף 1.3 <b>שאלה חדשה</b> : "האם סעיף 2 בטופס ההסכמה מתייחס רק לדגימות גנטיות או לכל דגימות מכל סוג שהן, שנלקחות לצורך המחקר?"
		סעיף 3.2 <b>הוספה הבהרה</b> "...ולהתאימם למבנה המחקר המבוקש. נבקש להדגיש כי הוראות הנוהל חלות גם על סעיפים 8 ו-9..."
		סעיף 3.3 <b>שינוי מהות התשובה</b> "המידע נמסר ליזם בהסכמת המטופלים למטרות מסויימות ויש לעשות שימוש למטרות שלשמן הוא ניתן. אם היזם מבקש לבצע שימוש נוסף במידע לצורך אנליזות/מחקרים עתידיים, המידע נחשב מותמם והיזם נדרש לקבל אישור מוועדות אתיקה מתאימות (אין חובה לאישור בארץ)."
		סעיף 4.1 <b>הוסף הסבר</b> "לעיתים, חבילה זו כוללת מוצרים רשומים להם ניתן פטור מהחוברת לחוקר אך נדרש מסמך המעיד על רישום המוצר (לדוגמה עלון לרופא)..."
		סעיף 5.1 <b>תיקון נוסח</b>
		סעיף 5.2 <b>שינוי מהות התשובה</b> "כן, המידע נדרש <b>במלואו</b> במסמך נפרד. הוועדות מחוייבות לבדוק את הנושא ולהמשיך לדווח לוועדה העליונה בהתאם לתנאי ההאצלה שנקבעו. לפיכך, <u>הוועדות ינחו את המגישים לצרף את המידע בהתאם להנחיות נוהל 14 פרק 3 סעיף 4.2.5</u> "פרוטוקול לניסוי גנטי".
		סעיף 5.3 <b>שאלה חדשה</b> : " <u>כיצד יאושר מחקר כזה</u> ע"י ועדות בהאצלה, ועדות שאינן בהאצלה ובמקרה שהניסוי נדרש לאישור ע"י המחלקה לניסויים קליניים?"
		סעיף 6 <b>שינוי כתובת לשאלות כלליות</b> : "יש לשלוח לתיבה <a href="mailto:ClinicalTrialsQ&amp;A@MOH.HEALTH.GOV.IL">ClinicalTrialsQ&amp;A@MOH.HEALTH.GOV.IL</a> "