



01/11/2021

לכבוד
חברות התרופות
יזמי ניסויים קליניים
מנהלי בתי חולים
וועדות הלסינקי מוסדיות

הנדון: הארכת תוקף הפיילוט לניהול מחקרים עד סוף שנת 2022

בעקבות התפרצות נגיף הקורונה ועל מנת לאפשר ככל הניתן את המשך פעילות המחקרים בישראל, נכתבו הנחיות מיוחדות לתקופת המשבר. חלק מההנחיות שפורסמו בתקופת הקורונה נשארו בתוקף במסגרת פיילוט שתוקפו עד סוף שנת 2021 (כפי שמפורט במסמך זה). לאור הצלחת הפיילוט הוחלט להאריך את תוקפו עד לסוף שנת 2022. הנחיות אלו נתונות לשינוי במידת הצורך ובהתאם לחומרת המשבר.

נושאים שאינם מצוינים בהודעה זו ימשיכו להתנהל בהתאם למקובל (נוהל 14, 164, 128, 137 ועוד).

א. ביצוע המחקר ואספקת מוצר המחקר בבית המטופל:

מדידות פרמטרים רפואיים מרחוק; טיפול בבית המטופל; ואספקת מוצר המחקר לבית המטופל יעשו בהתאם לצורך ובכפוף לאישור הוועדה המוסדית.

בהמשך להנחיות הקודמות בנושא אספקת תרופת המחקר לבית המטופל ניתן להסתמך על נהלים 137/128 לאחר ההתאמות הנדרשות לצורך ביצוע המחקר הרפואי בהתאם לפרוטוקול המחקר, טופס ההסכמה מדעת ואישור הוועדה המוסדית, כמפורט:

נוהל 137

1. ניתן לקיים קשר רציף עם המטופל ובהסכמתו במרווחי זמן מוסכמים כדי לוודא שמוצר המחקר ניטל כנדרש. **קשר רציף עם המטופל ייעשה בהתאם לפרוטוקול המחקר וטופס הסכמה מדעת.**

2. במסגרת פניית המטופל או חזרה אליו, ובהתאם לעניין, יש לוודא האם המטופל מקפיד לפדות את המרשמים בזמן, נוטל את התרופות כפי שנרשמו לו וכי הוא אינו אוגר תרופות שניתנו לו מבלי ליטול אותן. **Drug accountability ממשיך במחקר.**





3. העברת דיווחים על תופעות לוואי – בהתאם לנוהל 164.

4. הדרכת מטופלים או מפגש עם מטופלים לנטילה נכונה של מוצר המחקר הדורשת הדרכה פנים אל פנים תעשה על ידי גוף שלישי בלבד רק לאחר שנרשמה התרופה על ידי מטפל שרשם את המרשם. מרשם יינתן ע"י חוקר ראשי או חוקרים משניים בהתאם להאצלת הסמכויות ולפי פרוטוקול המחקר.

נוהל 128:

1. חתימת משתתף במחקר על יפוי כוח לבית המרקחת לאספקת התכשיר - לא רלוונטי. קיים טופס הסכמה למחקר.
2. תכשירים בקירור והקפאה – בקשה ראשונית על ידי הרוקח האחראי הוגשה ואושרה על ידי הרוקח המחוזי - אין צורך באישור של הרוקח המחוזי אלא באישור של ועדות הלסינקי המוסדיות בבית החולים ובתיאום עם הרוקח האחראי בבית המרקחת של המוסד הרפואי.
3. אספקת מוצר המחקר – על פי ה-GCP אספקת המוצר הינה באחריות החוקר הראשי או מי שקיבל האצלת סמכויות ובתיאום עם הרוקח האחראי בבית המרקחת של המוסד הרפואי.

אספקת מוצר המחקר וטיפול בבית המטופל:

1. במקרה הצורך ולאחר קבלת אישור הוועדה המוסדית ניתן להעביר את התכשיר מבית המרקחת במוסד הרפואי בו מתנהל המחקר לבית המטופל בהתאם להנחיות האגף.
2. במידה ומתן הטיפול מחייב רופא / אחות, עדיף שהמשתתף יקבל אותו במוסד רפואי מתאים. ניתן לקבל את הטיפול בבית המטופל ע"י צוות רפואי מתאים אם הרופא האחראי למחקר סבור כי זאת לטובת המטופל.
- בהמשך לכך, המטופל יכול לקבל את הטיפול במתן עצמי במידה והרופא האחראי למחקר הסביר למטופל את אופן המתן ווידא כי המטופל הצליח לתת לעצמו את הטיפול תחת השגחתו הישירה (או תחת השגחת ממונים מטעמו) לפחות פעם אחת. ביצוע כל אחת מפעולות אלו דורש אישור של הוועדה המוסדית.
3. על יזם המחקר לקבוע נהלים פנימיים SOP המתייחסים למניעת MIX UP.

ב. בדיקות מדדים בבית המטופל

בדיקות מדדים יוכלו להתבצע בבית המטופל, באופן דיגיטלי מרחוק וכו' על פי הנחיות היזם.



ג. ניטור המחקר

אין מניעה לבצע ניטור מרחוק (SDV) הנעשה בהתאם להנחיות (GCP) ICH-E6. הנחיות מפורטות יישלחו בהמשך.

ד. תיווי מוצר המחקר (LABELING)

הקלות קודמות שניתנו בנושא תיווי מוצר המחקר מבוטלות.

1. **בתכשירים** - יש לפעול בהתאם להנחיות GMP המפורטות ב-Annex 13 (Eudralex volume 4), ובהתאם לדרישות נוהל "ייצור ויבוא תכשירים ניסיוניים במדינת ישראל" (EX-012/01). יש לבצע התאמות לפי סוג התכשיר (תכשירים סטריליים / תכשירים ביולוגיים / תכשירים רדיופרמצבטיים / תרפיות מתקדמות, ועוד).

2. **באמ"ר** – יש לפעול לפי תקני ISO עדכניים או חקיקה עדכנית ממדינה מוכרת (לדוגמה: CFR 21 part 801).

דגשים לסעיפים 1 ו-2:

- כל חריגה מהנחיות אלו צריכה לקבל את אישור משה"ב. בבקשה לחריגה על היזם להבהיר את הדברים הבאים: מהות החריגה וסיבתה; הסיכונים הנובעים ממנה; האמצעים שנוקט היזם לצמצם את הסיכונים (RISK MITIGATION).
- יש לוודא שהפרטים שבתיווי המוצר כתובים בצורה ברורה באנגלית בכל שלבי המחקר. ניתן להוסיף את הפרטים גם בעברית בהתחשב בקהל היעד, למשל אם מוצר המחקר נמסר למשתתפים, יש לכתוב את הפרטים בשתי השפות.
- יש להוסיף אזהרה באנגלית – "לשימוש בניסוי רפואי בלבד" או נוסח דומה עם משמעות זהה. ניתן להוסיף את הפרטים גם בעברית ו/או בעברית בהתחשב בקהל היעד, למשל אם מוצר המחקר נמסר למשתתפים דוברי ערבית ועברית, יש לכתוב את האזהרה בשלוש השפות.

ה. מחקרים בילדים

במחקרים בילדים חלה חובת חתימה של 2 ההורים על טופס ההסכמה (כפי שהיה נהוג לפני המשבר). **הקלות קודמות שניתנו מבוטלות.**



1. מידע המוגש לוועדות המוסדיות

1. הוועדה המוסדית תחליט כיצד יש להגיש בקשות חדשות (באמצעים אלקטרוניים או עותק קשיח למשל).
 2. מסמכים יחתמו לפי החוק בלבד (חתימה ידנית או אלקטרונית) של האדם המורשה.
 3. ניתן לקבל הסכמה מדעת בכתב (בהתאם לנוהל 14 פרק 2) או באמצעים דיגיטליים (בהתאם לנוהל 169).
 4. שינויים מנהליים, לוגיסטיים, או אדמיניסטרטיביים במסמכי הניסוי יטופלו ע"י הוועדה המוסדית בהליך נוטיפיקציה (Notification), אלא אם הועדה קבעה אחרת. שינויים מהותיים במסמכי הניסוי, לרבות שינויים הנובעים מבטיחות מוצרי המחקר נדרשים לבחינה בוועדה המוסדית ובמקרים מסוימים גם במשרד הבריאות, בהתאם להנחיות הנוהל.
- ז. מידע המוגש למחלקה לניסויים קליניים (מכתב מיום 22.07.2020)

א - **בקשות חדשות** יוגשו למחלקה **בממשק** וגם **בעותק דיגיטלי** על גבי Disk on key. המסמכים שיתקבלו בממשק ובעותק הדיגיטלי **חייבים להיות זהים**. העותק הדיגיטלי (DOK) יכיל את כל המסמכים הנדרשים לפי הנוהל (טבלה 1 בפרק 3) עם **מכתב נלווה** (מהוועדה – עם סיווג הניסוי כ"לא מיוחד" כולל נימוק, או מהיזם – המצהיר כי המסמכים המוגשים למחלקה זהים לאלה שהוגשו לוועדה) ו**טופס הבקשה** (טופס 1) בעותק מודפס וחתום.

למען הסר ספק – בקשות חדשות לא יתקבלו בדוא"ל. הטיפול בבקשה יחל רק לאחר קבלת הבקשה כנדרש (**אם יתקבל בממשק ולא בעותק דיגיטלי או להפך, לא יתחיל טיפול**).

ועדות שאינן בממשק, ימשיכו להגיש את הבקשות בעותק דיגיטלי (DOK) עם **מכתב מלווה** (מהוועדה – עם סיווג הניסוי כ"לא מיוחד" כולל נימוק, או מהיזם – המצהיר כי המסמכים המוגשים למחלקה זהים לאלה שהוגשו לוועדה) ו**טופס הבקשה** (טופס 1) בעותק מודפס וחתום.

דגשים להכנת ה-DOK:

- כל מסמך יופיע בקובץ נפרד (למשל, קובץ "טופס הבקשה" – טופס 1, קובץ "טופס הסכמה הורי הקטין" – טופס 3.1 וכו'). טופס 1 חייב להיות גם כקובץ WORD.
- **אין לצרף מסמכים סרוקים** פרט להצהרת החוקרים (חתימות על טופס 1).

- גודל הקובץ לא יעלה על 7MB למעט תיק איכות מוצר. מסיבה זו יתכן שנבקש עותק קשיח של מסמך זה. בנוסף ל-DOK, יש להגיש תיק איכות מודפס בבקשות מחקר חדשות של תרפיות מתקדמות.

ב - תיקונים והשלמות לבקשות קיימות יש לשלוח בדוא"ל במענה להודעה שנשלחה מהיחידה המטפלת. כותרת ההודעה תציין שמדובר בתיקונים/השלמות, סימון הפרוטוקול ומספר ההודעה מסך ההודעות (אם מדובר ביותר מהודעה אחת). יצוין כי במקרים מסוימים, יתכן ונבקש את המסמכים המתוקנים גם בעותק דיגיטלי (DOK).

ג - דיווח על מחקרים בקורונה מהמוסדות הרפואיים יישלח לתיבת פרוטוקולים בהתאם להנחיות קודמות (יש לדווח על מחקרים בתכשיר, אמ"ר או תרפיות מתקדמות בקובץ אקסל עם השדות שנדרשים).

ד - כל ניסוי התערבותי בתחום הקורונה (למעט מחקרים בתוספי מזון, ויטמינים או בדיקות ולידציה לערכות סרולוגיות מהירות – מחקרים אלה נדרשים לאישור מוסדי ואינם זקוקים לאישור נוסף של משרד הבריאות) חייב להישלח ליחידה המתאימה במחלקה לניסויים קליניים:

ניסויים בתכשירים חדשים או התוויות חדשות לדוא"ל:
clinicaltrials.pharm@moh.health.gov.il

ניסויים באמ"ר או בתרפיות מתקדמות (כולל טיפולי חמלה בתחומים אלה) לדוא"ל:
clinical.trials.devices@moh.health.gov.il

ניסוי רב מרכזי בארץ לפי נוהל 168 לדוא"ל:
central.clinicaltrials@moh.gov.il

השלמות והתכתביות יש להשיב במענה לתיבה ממנה התקבלה ההודעה בלבד וללא שינוי כותרת ההודעה.



בברכה,

ד"ר קתרין אלה

מנהלת המחלקה לניסויים קליניים

העתק:

ד"ר אסנת לוקסנבורג, ראש חטיבת טכנולוגיות רפואיות, מידע ומחקר
מג'ר' הדס רותם, מנהלת אגף הרוקחות
מג'ר' אלי מרום, סגן מנהלת אגף הרוקחות
ד"ר עפרה אקסלרוד, סגנית מנהלת אגף הרוקחות, ומנהלת המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה
עובדי המחלקה לניסויים קליניים

Clinical Trials Dept., Ministry of Health, P.O.B.1176,
Jerusalem 9101002

Pharmaceuticals: Tel.:02-5080246,Fax:02-6474865

clinicaltrials.pharm@moh.health.gov.il

Medical Devices & ATMP:Tel.: 02-5080247 ,Fax: 02-6474864

clinical.trials.devices@moh.health.gov.il

Multi center trials: Tel.: 02-5080278 ,Fax: 02-6476324

central.clinicaltrials@MOH.GOV.IL

GCP Inspectorate: :Tel.: 02-5080239/1 ,Fax: 02-6474864

ct_compliance@moh.gov.il

קול הבריאות



המחלקה לניסויים קליניים - משרד הבריאות

ת.ד. 1176 ירושלים 9101002

תרופות- טל: 02-5080246, פקס: 02-6474865

clinicaltrials.pharm@moh.health.gov.il

אמ"ר ותרפיות מתקדמות: טל.: 02-5080247, פקס: 02-6474864

clinical.trials.devices@moh.health.gov.il

ניסויים רב מרכזיים: טל.: 02-5080278, פקס: 02-6476324

central.clinicaltrials@MOH.GOV.IL

בקרה: טל: 02-5080239/1 פקס: 02-6474864

ct_compliance@moh.gov.il