משרד הבריאות

מערך הרוקחות והאכיפה

המחלקה לניסויים קליניים

נוהל

דיווח ומעקב על מידע בטיחותי במהלך ניסויים רפואיים בבני אדם

נוהל מספר 164/01

בתוקף החל מ-
01/01/2019

שם	תפקיד	תאריך	חתימה
ד"ר קתרין אלה	מנהלת המחלקה לניסויים קליניים	14/06/2018	החתימות בעותק המקור
מגר' חנה ביליג	מנהלת היחידה לניסויים קליניים בתרופות		
ד"ר מרים כהן-קנדלי	מנהלת בקרה ניסויים קליניים		
מגר' אלי מרום	ס' מנהל מערך הרוקחות והאכיפה		
גב' שרה קובריגרו	מנהלת הבטחת איכות		

תוכן

רשימת קיצורים..... 3
מבוא..... 4

גוף הנוהל

1. מהות..... 5
2. מסמכים ישימים..... 5
3. הגדרות..... 6
4. אחריות..... 8
5. יישום..... 9
   5.1 החוקר הראשי..... 9
   5.2 יזם המחקר..... 13
   5.3 ועדת הלסינקי המוסדית..... 16
6. נספחים..... 19
   נספח 1 - תיאור איסוף המידע, הסיווג והדיווח על אירועים חריגים..... 19
   נספח 2 - טופס 13 וטופס 14 20
7. שינויים..... 22

רשימת קיצורים

ADR	Adverse Drug Reaction
ADE	Adverse Device Effect
AE	Adverse Event
AR	Adverse Reaction
ATIMP	Advanced Therapy Investigational Medicinal Product
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences
CRF/eCRF	Case Report Form / Electronic Case Report Form
CRO	Contract Research Organisation
CSR	Clinical Study Report
DSMB/DMC	Data Safety Monitoring Board / Data Monitoring Committee
DSUR	Development Safety Update Report
GCP	Good Clinical Practice
GVP	Good Vigilance Practice
ICH	International Council for Harmonisation (Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use)
IB	Investigator's Brochure
ISO	International Organization for Standardization
MOH	Ministry Of Health
RSI	Reference Safety Information
SAE	Serious Adverse Event
SAR	Serious Adverse Reaction
SmPC	Summary of Product Characteristics
SOP	Standard Operating Procedure
SUSAR	Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction
USADE	Unanticipated Serious Adverse Device Effect

מבוא

ניסויים רפואיים בבני אדם נחוצים לשם קידום הבריאות, הכנסת טכנולוגיות חדשות וקידום טיפול מיטבי, יעיל ובטוח. המידע על הבטיחות של מוצר מחקר נאסף כדיווחים במהלך הניסוי הרפואי במטרה להבטיח את שלומם ובטיחותם של המשתתפים בניסוי. המעקב אחר אירועים חריגים הכרחי ונדרש בהתאם לפקודת בריאות העם - תקנות בריאות העם (ניסויים רפואיים בבני אדם) [נוסח מעודכן], התשמ"א-1981, חקיקה נוספת הנוגעת לעניין וכן ההנחיות והנהלים הבינלאומיים (הצהרת הלסינקי ונהלי ה-ICH).

באחריות כל הגורמים המעורבים בייזום, באישור ובעריכה של הניסוי הרפואי בבני אדם לעקוב אחר האירועים החריגים המתרחשים במהלך הניסויים, לתעד, להעריך את מידת הקשר למוצר המחקר או להליך הניסוי, להעריך האם היו צפויים בהסתמך על המידע הקיים ולדווח עליהם.

מעקב אחר דיווחי בטיחות הוא עניין שבשגרה ונעשה בגופים המאשרים את המוצרים הרפואיים לשיווק בארץ (המחלקה לניהול סיכונים ומידע תרופתי, והמחלקה לרישום תכשירים, אגף האמ"ר ומחלקת תמרוקים). אולם, מוצרים שנמצאים בשלבי פיתוח קליניים, חייבים בדיווח למחלקה לניסויים קליניים בנוסף לגורמים המעורבים בביצוע המחקרים. המעקב אחר דיווחי הבטיחות מאפשר להעריך בצורה מתמדת את הסיכונים בשימוש במוצר המחקר. כמו כן, התהליך מאפשר בחינת המאזן בין הסיכון לתועלת כאשר מתקבל מידע בטיחותי חדש, כדי להבטיח את בטיחות המטופלים בהווה (במהלך המחקר) ובעתיד (המשך השימוש במוצר המחקר ושיווקו).

נוהל זה מחליף את פרק 13 בנוהל 14 של מערך הרוקחות והאכיפה (הנוהל לניסויים רפואיים בבני-אדם, מהדורה 2 התשע"ו 2016).

המנהל הכללי (המוגדר להלן בסעיף 5 בפרק "הגדרות") רשאי לאשר שינוי או חריגה מהנוהל בהתאם לשיקול דעתו, לפי נסיבות העניין, לאחר ששוכנע כי יש הצדקה לכך.

הנוהל מפורסם באתר האינטרנט של המחלקה לניסויים קליניים במערך הרוקחות והאכיפה, משרד הבריאות, בכתובת: www.health.gov.il/clinicaltrials

תחולת הנוהל – 01/01/2019

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

1. מהות

בנוהל זה מפורטות הנחיות התיעוד, המעקב והדיווחים במהלך ניסויים רפואיים בבני אדם עבור

- אירועים חריגים רציניים (SAE) שהתרחשו במהלך ניסויים רפואיים במוצרי מחקר מסוג תכשיר, אמ"ר ותרפיות מתקדמות, הדורשים דיווח מהיר.
- עדכוני בטיחות ומידע בטיחותי נוסף.

2. מסמכים ישימים

2.1 חוק זכויות החולה, התשנ"ו 1996

2.2 פקודת בריאות העם [נוסח חדש], 1940

2.3 פקודת הרוקחים [נוסח חדש], התשמ"א 1981

2.4 תקנות בריאות העם (ניסויים רפואיים בבני-אדם) תשמ"א- 1980, על תיקוניהן ותוספותיהן

2.5 תקנות הרוקחים (תכשירים) [נוסח חדש], התשמ"ו 1986

2.6 נוהל לניסויים רפואיים בבני אדם [נוהל 14 של מערך הרוקחות והאכיפה המעודכן]

2.7 נוהל פיקוח ובקרה על ניסויים רפואיים בבני אדם [נוהל 144 של מערך הרוקחות והאכיפה המעודכן]

2.8 נוהל דיווח תופעות לוואי ומידע בטיחות חדש [נוהל 6 של מערך הרוקחות והאכיפה המעודכן]

2.9 מסמך שאלות ותשובות בנושא דיווחי תופעות לוואי בטיחותי חדש ותוכנית ניהול סיכונים [נוסח מעודכן]

2.10 הצהרת הלסינקי [נוסח מעודכן]

2.11 הנוהל ההרמוני הבינלאומי להליכים קליניים נאותים:
ICH-GCP (E6), Guideline for Good Clinical Practice

2.12 הנהלים ההרמוניים הבינלאומיים לניהול מידע בטיחות קליני:
ICH-GCP (E2A-E2F), Pharmacovigilance

2.13 הנוהל ההרמוני הבינלאומי למבנה ותוכן של דיווחים במסגרת ניסויים קליניים:
ICH-GCP (E3), Structure and Content of Clinical Study Reports

2.14 תקן עדכני למחקרים קליניים בבני-אדם באמ"ר:

ISO 14155-1, 14155-2: Clinical Investigation of Medical Devices for Human Subjects

3. הגדרות

1. **"אירועים חריגים בניסוי רפואי"**

א- **אירוע חריג** *Adverse Event* **(AE)** - תופעה רפואית בלתי רצויה שאירעה למשתתף בניסוי קליני, המטופל במוצר מחקר, ואשר אין בהכרח קשר בין התופעה לטיפול במוצר.

ב- **אירוע חריג רציני** *Serious Adverse Event* **(SAE)** - אירוע חריג שהנו אחד מאלה
- מוות
- מסכן חיים
- גורם לאשפוז או להארכת משך האשפוז הקיים (למשל בשל צורך בהתערבות רפואית, או בשל סיכון לנכות או בשל סכנת חיים)
- גורם לנכות או למוגבלות קשה או ממושכת
- גורם למות עובר, או מצוקה עוברית, או מום מולד.

ג- **תגובה חריגה לתכשיר** *Adverse Drug Reaction* **(ADR)** - תופעה רפואית בלתי רצויה שאירעה למשתתף בניסוי קליני, המטופל בתכשיר, אשר נמצא קשר נסיבתי סביר או אפשרי בין התכשיר והאירוע החריג.

ד- **תגובה חריגה מאמ"ר** *Adverse Device Effect* **(ADE)** - תופעה רפואית בלתי רצויה שאירעה למשתתף בניסוי קליני, במהלך שימוש באמ"ר, אשר נמצא קשר נסיבתי סביר או אפשרי בין האמ"ר והאירוע החריג. הגדרה זו כוללת גם תגובות הנובעות מליקוי באמ"ר.

ה- **תגובה חריגה רצינית שאינה צפוייה** *Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction* **(SUSAR)** - אירוע חריג רציני אשר אופיו, תדירות הופעתו או חומרתו אינם תואמים את המידע על ה**תכשיר** במסמכי המקור (למשל: בחוברת לחוקר) ואשר נמצא קשר נסיבתי סביר או אפשרי בין התכשיר והאירוע החריג.

ו- **תגובה חריגה רצינית שאינה צפוייה** *Unanticipated Serious Adverse Device Effect* **(USADE)** - אירוע חריג רציני אשר אופיו, תדירות הופעתו או חומרתו אינם תואמים את המידע על ה**אמ"ר** במסמכי המקור (למשל: בחוברת לחוקר) ואשר נמצא קשר נסיבתי סביר או אפשרי בין האמ"ר והאירוע החריג (כולל גם אירועים הנובעים מליקוי באמ"ר).

2. **"ליקוי באמ"ר"** *Device Deficiency* - כל אי התאמה בזיהוי, באיכות, ביציבות, באמינות, בבטיחות או בביצועים של אמ"ר ניסיוני כולל תקלה באמ"ר מסוג *malfunction*, *user errors* או אי התאמה במידע שנמסר ע"י היצרן.

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

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

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

6. **"ועדת בטיחות"** *Data Safety Monitoring Board / Data Monitoring Committee* **(DSMB/DMC)** - ועדת מומחים בלתי תלויה וחיצונית לניסוי המעריכה את ההתקדמות, המידע הבטיחותי ואם נדרש גם את מדדי היעילות בניסוי רפואי. לצורך פעילותה, ועדת הבטיחות רשאית לסקור מידע שהוסרה ממנו הסמיות (ברמת המטופל או קבוצת טיפול) במהלך הניסוי הרפואי. בהסתמך על סקירה זו, ועדת הבטיחות תמליץ ליזם על שינויים בניסוי, המשך הניסוי או סיומו. ניתן להיעזר בהנחיות ה-EMA או ה-FDA בנושא.

7. **"חוקר ראשי"** - בהתאם לנוהל 14 של מערך הרוקחות והאכיפה.

8. **"יזם"** - בהתאם לנוהל 14 של מערך הרוקחות והאכיפה.

9. "**יזם/חוקר**" - בהתאם לנוהל 14 של מערך הרוקחות והאכיפה.

10. "**הליכים קליניים נאותים (GCP)**" - נהלי עבודה ומתודולוגיה המיועדים להבטיח את שלומם, רווחתם וזכויותיהם של המשתתפים בניסוי ואת איכות ואמינות הנתונים הנאספים בניסוי הרפואי.

11. "**הליכים נאותים לניהול מידע על אירועים חריגים (GVP)**" - נהלי עבודה והשיטות לזיהוי, הערכה, הבנה ומניעה של אירועי בטיחות או כל בעיה הנגרמת כתוצאה מהליך בניסוי הרפואי.

12. "**מוצר מחקר**" - בהתאם לנוהל 14 של מערך הרוקחות והאכיפה.

13. "**פרוטוקול הניסוי**" - בהתאם לנוהל 14 של מערך הרוקחות והאכיפה.

14. "**רשומה רפואית**" - מידע לפי סעיף 17 בחוק זכויות החולה המתעד בדרך של רישום או צילום, או בכל דרך אחרת, לרבות התיק הרפואי של המטופל שבו מצויים מסמכים רפואיים אודותיו.

15. "**מידע מקור** (*Source Data*)" - המידע ברשומה הרפואית או רשומת המחקר ועותקים מהימנים של ממצאים קליניים, אבחנות, או פעילויות אחרות המבוצעות במהלך ניסוי רפואי הנחוץ לשחזור והערכה של המחקר. מידע מקור נשמר ברשומה כמסמכים מקוריים או עותקים נאמנים למקור.

16. "**מסמכי מקור** (*Source Documents*)" - המסמכים, המידע והרשומות המקוריים הכוללים רשומות מבית החולים, דוחות קליניים ומנהליים, תוצאות מעבדה, מזכרים, יומני משתתפים, דוחות הערכה, תיעוד ניפוק, מידע ממערכות ממוחשבות (כולל תיקי מטופלים, צילומים, בדיקות), עותקים מהימנים, הרשומות הנשמרות בבית המרקחת, במעבדות ובמחלקות טכניות אחרות המעורבות בניסוי קליני.

17. "**דיווח בטיחות תקופתי**" *Development Safety Update Report* (**DSUR**) - דיווח שנתי על מוצר מחקר בשלבי פיתוח (גם מוצרים רשומים הנמצאים במסגרת מחקרית נוספת שלא בהתאם לתנאי הרישום). הנוהל הבינלאומי ICH-E2F מגדיר את את הדרישות המקובלת מהמסמך DSUR. לרוב התאריך *Development international birth date* (**DIBD**) משמש לקביעה של תחילת תקופת הדיווח השנתי.

18. "**מידע בטיחות**" *Reference Safety Information* (**RSI**) - מסמך המכיל מידע בטיחותי על מוצר המחקר. לרוב, מתייחס לחוברת לחוקר (IB). אם מוצר המחקר רשום בארץ או במדינה מוכרת, העלון לרופא (SmPC - *Summary of Product Characteristics*) יכול לשמש כ-RSI.

4. אחריות

הדרישות המפורטות להלן באות להוסיף על חובת הדיווח שנקבעה לכל ניסוי בפרוטוקול ובהתאם להנחיות הבינלאומיות.

- הנוהל מתייחס למוצרי מחקר שאינם רשומים במדינת ישראל (תכשירים, אמ"ר ותרפיות מתקדמות). הכוונה למוצרים שטרם נרשמו, או מוצרים שנרשמו אך נעשה בהם שימוש באופן שונה מהשימוש הרשום, או כאשר השימוש הוא להתוויה חדשה, או כאשר השימוש בו נועד לרכוש מידע נוסף על השימוש הרשום, לרבות משלבי טיפול.
כמו כן, יש לדווח על אירועים חריגים שהתרחשו כתוצאה **מפרוצדורות רפואיות** המהוות חלק מתוכנית הניסוי, לרבות פרוצדורות מקדימות למתן מוצר המחקר.

- דיווחי בטיחות **למוצרים רשומים בארץ** (כאשר השימוש במוצר הוא בהתאם לתנאי הרישום) יישלחו
  - למחלקה לניהול סיכונים ומידע תרופתי לתכשירים (כולל תרפיות מתקדמות), בהתאם להנחיות **נוהל 6** של מערך הרוקחות והאכיפה.
  - לאגף אמ"ר - למוצרים בעלי אישור אמ"ר, בהתאם להנחיות האגף.

- דיווח על אירועים חריגים במהלך הניסוי בכל מרכז רפואי נדרש **בפרק הזמן** מקבלת אישור המנהל (טופס 7) ועד לאחר שהמשתתף האחרון שגויס לניסוי במרכז הרפואי יסיים את הטיפול במוצר המחקר במסגרת הניסוי, אלא אם כן פרוטוקול הניסוי או נהלי היזם קבעו אחרת. לעיתים, נדרש דיווח עוד טרם קבלת האישור (טופס 6, 7 או 8) כאשר הדיווח כולל מידע בעל השלכה על בטיחות המטופלים בניסוי.

- לוחות הזמנים מתייחסים לימים קלנדריים ולא לימי עבודה. לכן, לצורך עמידה בלוחות הזמנים שנקבעו, ייתקבלו הדיווחים גם בשפה האנגלית.

- במחקרים בהם יש לשמור על סמיות, הדיווחים למשרד הבריאות יישלחו ללא סמיות. אולם, לאתר המחקר (החוקרים והוועדות המוסדיות) הסמיות תשמר.

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

4.1 החוקר הראשי ידווח **ליזם ולוועדה המוסדית** בהתאם להנחיות כתובות של היזם ולסעיף 5.1 בנוהל זה. בכל מקום בו כתוב החוקר הכוונה לחוקר הראשי או מי שהואצלה לו הסמכות ע"י החוקר הראשי בכתב.

4.2 יזם המחקר ידווח **לחוקר הראשי ולמשרד הבריאות** בהתאם לנהלים ההרמוניים הבינלאומיים ולסעיף 5.2 בנוהל זה, המגדיר את הדרישות המקומיות. בכל מקום בו כתוב היזם הכוונה ליזם הניסוי (מסחרי, חוקר, אקדמיה או מלכ"ר) או נציג היזם שלו הואצלה הסמכות בחוזה כתוב בין הצדדים.

4.3 ועדת הלסינקי המוסדית **תדווח לחוקר הראשי** (על החלטות הוועדה בהמשך לדיווחיו) **ולמשרד הבריאות** בהתאם להנחיות הכתובות סעיף 5.3 לנוהל זה.

5. יישום

5.1 החוקר הראשי

5.1.1 תיעוד והערכה

החוקר יתעד ברשומה הרפואית את כל האירועים החריגים שקרו למשתתפים בניסוי שבאחריותו. החוקר יבצע הערכה לגבי מידת הרצינות (*seriousness*) של האירוע והערכה של הסיבתיות לקשר האפשרי למוצר המחקר (או למוצר ההשוואה). החוקר המבצע את הסקירה הרפואית יתעד זאת ברשומה הרפואית של כל משתתף (*Source Document*) וברשומת המחקר.

החוקר יקבל את הדיווחים מהיזם, יקרא אותם, יחווה דעתו ויעבירם עם חוות דעתו לוועדה המוסדית.

5.1.2 דיווח במקרה מוות

5.1.2.1 במחקר בחסות יזם מסחרי, החוקר ידווח על המקרה שאירע במחקר שבאחריותו. הדיווח **ליזם** יהיה בהקדם האפשרי מרגע הבאת האירוע לידיעתו של החוקר, או על-פי לוח הזמנים שקבע היזם בפרוטוקול ובנהלי היזם (**עד 48 שעות**). במקביל, החוקר ידווח על מקרה המוות בתוך ***48 שעות*** על גבי טופס 13 **ליו"ר ועדת הלסינקי** המוסדית.

החוקר ידווח ליזם על כל מידע חדש הנוגע לעניין באמצעות דיווחי המשך (*follow-up*) בהתאם להנחיות היזם. היזם יקבל את הדיווח מהחוקר, יבצע הערכה ראשונית לגבי הקשר האפשרי למוצר המחקר וכן הערכה האם האירוע צפוי (*expected/anticipated*). היזם יעביר חזרה לחוקר את החלטתו על מקרה המוות רק כאשר ייקבע כי מדובר ב-USADE/SUSAR במרכזו בתוך ***7 ימים*** מההודעה על מקרה המוות.

החוקר יעביר לוועדה המוסדית את החלטת היזם על גבי טופס 13 (או דו"ח אחר של היזם) מיד לאחר שנקבע כי מדובר ב-USADE/SUSAR. אם לא התקבלה החלטה כזו בתוך 7 ימים, החוקר יתעד כי הוחלט שלא מדובר ב-USADE/SUSAR והוא יעביר זאת לידיעת הוועדה כולל חוות דעתו על סיווג המקרה.

5.1.2.2 במחקר בחסות יזם-חוקר/אקדמיה/מלכ"ר, החוקר ידווח בתוך ***48 שעות*** מרגע הבאת האירוע לידיעתו, **לוועדת הלסינקי** המוסדית על המקרה של משתתף שנכלל בניסוי הרפואי שבאחריותו. החוקר ידווח על גבי טופס 13 (כולל חוות דעתו). באחריות החוקר להיות בקשר עם היצרן או בעל הרישום של מוצר המחקר, לדווח על מקרה המוות ולקבל את המידע הבטיחותי המעודכן ביותר על מוצר המחקר. זאת, על מנת לבצע הערכת בטיחות מבוססת מידע על הקשר האפשרי למוצר המחקר וכן הערכה האם האירוע צפוי.

5.1.3 דיווח במקרה של אירוע מסכן חיים

5.1.3.1 במחקר בחסות יזם מסחרי, החוקר ידווח על המקרה שאירע במחקר שבאחריותו. הדיווח **ליזם** יהיה בהקדם האפשרי מרגע הבאת האירוע לידיעתו של החוקר, או על-פי לוח הזמנים שקבע היזם בפרוטוקול ובנהלי היזם. כמו כן, החוקר ידווח ליזם על כל מידע חדש הנוגע לעניין באמצעות דיווחי המשך בהתאם להנחיות היזם. היזם יקבל את הדיווח מהחוקר, יבצע הערכה ראשונית לגבי מידת הרצינות של האירוע, הקשר האפשרי למוצר המחקר וכן הערכה האם האירוע צפוי. היזם יעביר בחזרה לחוקר את

החלטתו על ה-SAE רק כאשר נקבע כי מדובר ב-USADE/SUSAR במרכזו בתוך ***7 ימים*** מההודעה על ה-SAE.

החוקר יעביר לוועדה המוסדית את החלטת היזם על גבי טופס 13 (או דו"ח אחר של היזם) מיד לאחר שנקבע כי מדובר ב-USADE/SUSAR. אם לא התקבלה החלטה כזו בתוך 7 ימים, החוקר יתעד כי הוחלט שלא מדובר ב-USADE/SUSAR ולכן אין צורך לדווח לוועדה. החוקר רשאי לדווח לוועדה אם לדעתו הסיווג שונה.

5.1.3.2 בחסות יזם-חוקר/אקדמיה/מלכ"ר, החוקר ידווח בתוך ***7 ימים*** מרגע הבאת האירוע לידיעתו, **לוועדת הלסינקי** המוסדית על המקרה שאירע במחקר שבאחריותו. החוקר ידווח על גבי טופס 13 (כולל חוות דעתו). על החוקר לדווח לוועדת הלסינקי על כל מידע חדש הנוגע לאירוע באמצעות דיווחי המשך. באחריות החוקר להיות בקשר עם היצרן או בעל הרישום של מוצר המחקר, לדווח על האירוע החריג ולקבל את המידע הבטיחותי המעודכן ביותר על מוצר המחקר. זאת, על מנת לבצע הערכת בטיחות מבוססת מידע על מידת הרצינות של האירוע, הקשר האפשרי למוצר המחקר וכן הערכה האם האירוע צפוי.

5.1.4 דיווח על SAE שאינו מוות או אינו מסכן חיים

5.1.4.1 במחקר בחסות יזם מסחרי, החוקר ידווח **ליזם** על כל SAE שאירע במחקר שבאחריותו. הדיווח יהיה בהקדם האפשרי מרגע הבאת האירוע לידיעתו של החוקר, או על-פי לוח הזמנים שקבע היזם בפרוטוקול ובנהלי היזם. על החוקר לדווח ליזם על כל מידע חדש הנוגע לאירוע, באמצעות דיווחי המשך בהתאם להנחיות היזם. היזם יקבל את הדיווח מהחוקר, יבצע הערכה ראשונית לגבי מידת הרצינות של האירוע, הקשר האפשרי למוצר המחקר וכן הערכה האם האירוע צפוי. היזם יעביר בחזרה לחוקר את החלטתו על ה-SAE רק כאשר נקבע כי מדובר ב-USADE/SUSAR במרכזו בתוך ***15 ימים*** מההודעה על ה-SAE.

החוקר יעביר לוועדה המוסדית את החלטת היזם על גבי טופס 13 (או דו"ח אחר של היזם) מיד לאחר שנקבע כי מדובר ב-USADE/SUSAR. אם לא התקבלה החלטה כזו בתוך 15 ימים, החוקר יתעד כי הוחלט שלא מדובר ב-USADE/SUSAR ולכן אין צורך לדווח לוועדה. החוקר רשאי לדווח לוועדה אם לדעתו הסיווג שונה.

5.1.4.2 מחקר בחסות יזם-חוקר/אקדמיה/מלכ"ר, החוקר ידווח ליו"ר ועדת הלסינקי על כל אירוע חריג רציני (SAE) כולל חוות דעתו בתוך ***15 ימים***, מרגע הבאת האירוע לידיעתו. החוקר ידווח על גבי טופס 13. על החוקר לדווח לוועדת הלסינקי על כל מידע חדש הנוגע לאירוע באמצעות דיווחי המשך בהתאם להנחיות היזם. באחריות החוקר להיות בקשר עם היצרן או בעל הרישום של מוצר המחקר, לדווח על האירוע החריג ולקבל את המידע הבטיחותי המעודכן ביותר על מוצר המחקר. זאת, על מנת לבצע הערכת בטיחות מבוססת מידע על מידת הרצינות של האירוע, הקשר האפשרי למוצר המחקר וכן הערכה האם האירוע צפוי.

5.1.5 דיווחים נוספים לוועדה המוסדית

5.1.5.1 עדכון ב-RSI (עדכון ב-IB או ב-SmPC) לאחר שאושר במדינה מוכרת. המסמך המעודכן יישלח לוועדה בתוך ***15 ימים*** מיום קבלת המידע מהיזם. מסמך זה יימסר לוועדה גם טרם קבלת אישור לביצוע המחקר.

5.1.5.2 **הודעה לצוות הרפואי** שפרסם היצרן, או רשות בריאות במדינה מוכרת, או מידע חדש שפורסם ב**ספרות המקצועית הרפואית** שיש לו השלכות על בטיחות של מוצר המחקר והשימוש בו בבני אדם. הכוונה למידע הכולל **איסור, הגבלה או אזהרה שקשורה לבטיחות המשתתפים במחקר**. ההודעה תשלח בתוך ***15 ימים*** מיום קבלת המידע מהיזם. מידע זה יימסר לוועדה גם טרם קבלת אישור לביצוע המחקר.

5.1.5.3 **מסקנות ועדת הבטיחות** לניסוי הרפואי (*DSMB/DMC*) בה הוחלט על שינויים בפרוטוקול בעלי השפעה על בטיחות המטופלים או הפסקת ניסוי, תשלחנה בתוך ***15 ימים*** מיום קבלת המידע מהיזם. הודעה זו תמסר לוועדה גם טרם קבלת אישור לביצוע המחקר.

5.1.5.4 **ממצאים חדשים** הקשורים לביצוע הניסוי או לפיתוח של מוצר המחקר, שעלולים להשפיע על בטיחותם של המשתתפים בניסוי, יישלחו בתוך ***15 ימים*** מיום קבלת המידע מהיזם. לדוגמה ממצא בטיחות משמעותי בניסויים בבעלי-חיים שהסתיים זה עתה (כגון: קרצינוגניות), חוסר יעילות של מוצר מחקר המשמש בטיפול במחלה מסכנת חיים. מידע זה יימסר לוועדה גם טרם קבלת אישור לביצוע המחקר.

5.1.5.5 החלטה עקרונית של **רשות רגולטורית** ממדינה מוכרת, המתייחסת להמשך ביצוע הניסוי מטעמי בטיחות, כולל הפסקה זמנית או מוחלטת, כמו גם החלטה על המשך הניסוי לאחר ההפסקה. ההודעה תשלח בתוך ***7 ימים*** מקבלתה מהיזם.

5.1.5.6 **דיווחים תקופתיים** (*Periodic line listing*) - הדו"ח יכיל רשימה מרוכזת של אירועי ה-USADE/SUSAR בתדירות של לפחות פעם בחצי שנה. הדו"ח ילווה בסיכום הנקודות העיקריות שעלו בנושא הבטיחות של מוצר המחקר בפרק הזמן המתואר בדו"ח, תוך **שמירה על סמיות** המחקר.

לכל הדיווחים לעיל, החוקר יצרף **סיכום** של השינויים והממצאים בנושא הבטיחות וכן השלכתם על המידע שיש למסור למשתתפים בניסוי (שגוייסו או יגוייסו). במקרים בהם נדרש עדכון טופס ההסכמה, יצורף גם המידע החדש שיימסר למשתתפים כולל לוחות הזמנים ואופן הפניה למשתתפים.

טבלה 1: דיווחי החוקר על SAE

סוג היזם	סוג ה-SAE	לו"ז דיווח ליזם	לו"ז דיווח לוועדה	לו"ז דיווחי המשך לוועדה
מסחרי	מוות	בהקדם האפשרי ולפי הנחיות היזם [עד 48 שעות]	עד 48 שעות	7 ימים מההודעה על המקרה במרכז
	מסכן חיים	בהקדם האפשרי ולפי הנחיות היזם	—	7 ימים ורק כאשר נקבע כי מדובר ב-USADE/SUSAR
	SAE שאינו מוות או מסכן חיים	בהקדם האפשרי ולפי הנחיות היזם	—	15 ימים ורק כאשר נקבע כי מדובר ב-USADE/SUSAR
חוקר/אקדמיה/מלכ"ר	מוות	—	עד 48 שעות	—
	מסכן חיים	—	7 ימים	—
	SAE שאינו מוות או מסכן חיים	—	15 ימים	—

דיווח ומעקב על מידע בטיחותי במהלך ניסויים רפואיים בבני אדם	מערך הרוקחות והאכיפה
עמוד 12 מתוך 22	נוהל מספר 164/01

טבלה 2 : דיווחי בטיחות נוספים שבאחריות החוקר לדווח לוועדה

סוג המסמך/ מידע	לו"ז דיווח לוועדה	האם נדרש גם טרם אישור?	מידע נוסף
עדכון ב-RSI (IB או SmPC) לאחר שאושר במדינה מוכרת	15 ימים	כן	סיכום השינויים
הודעה לצוות הרפואי או מידע חדש שפורסם בספרות המקצועית בעלי השלכות על בטיחות השימוש בבני אדם	15 ימים	כן	סיכום המידע הבטיחותי
מסקנות ועדת הבטיחות	15 ימים	כן	סיכום ההחלטה
ממצאים חדשים העשויים להשפיע על בטיחות	15 ימים	כן	סיכום המידע הבטיחותי
החלטה עקרונית של רשות רגולטורית ממדינה מוכרת	7 ימים	לא	
דיווחים תקופתיים (תשמר הסמיות)	כל 6 חודשים	לא	

5.2 יזם המחקר

היזם יפעל בהתאם להנחיות הנהלים הבינלאומיים להערכה מתמדת של בטיחות השימוש במוצרי המחקר וניהול איכות הניסויים שבאחריותו.

5.2.1 תיעוד והערכה

היזם יוודא שמתקיים תיעוד מתאים של אירועי הבטיחות שכולל את המידע הנדרש לביצוע הערכת החומרה והסיבתיות של האירועים החריגים. היזם יבצע הערכה לגבי מידת הרצינות (*seriousness*) של האירוע, הערכה של הסיבתיות לקשר האפשרי למוצר המחקר (או למוצר ההשוואה) וייבחן האם האירוע היה צפוי (*expected/anticipated*) באופיו, בחומרתו ובתדירות הופעתו בהסתמך על המידע הקיים. הערכת היזם תתבצע באופן בלתי תלוי במסקנות החוקר המדווח. היזם יתעד את מסקנותיו ואת מסקנות החוקר גם במקרים של אי הסכמה.

5.2.2 דיווח במקרה מוות או אירוע מסכן חיים

5.2.2.1 היזם (מסחרי), המקבל דיווח מהחוקר על המקרה וכל מידע חדש הנוגע לעניין באמצעות דיווחי המשך (*follow-up*) יבצע הערכה לגבי מידת הרצינות של האירוע, הקשר האפשרי למוצר המחקר וכן אם האירוע צפוי באופיו, בחומרתו ובתדירות הופעתו בהסתמך על הנתונים הקיימים. היזם יעביר בחזרה **לחוקר** את החלטתו על מקרה המוות או על אירוע מסכן חיים, רק כאשר נקבע כי מדובר ב-USADE/SUSAR במרכזו, בתוך פרק זמן קצוב של ***7 ימים*** (מקבלת ההודעה). במקרים בהם נדרש עדכון טופס ההסכמה, יצורף גם המידע החדש שיימסר למשתתפים כולל לוחות הזמנים ואופן הפניה למשתתפים.

במקביל, היזם ידווח על האירוע **למשרד הבריאות** רק אם החליט שמדובר ב-USADE/SUSAR. הודעות על USADE/SUSAR שהתרחשו במרכזים בארץ בלבד יישלחו בדוא"ל לתיבת 'בקרה על ניסויים קליניים': ct_compliance@MOH.GOV.IL (בנושא ההודעה: מחקר סמוי/לא סמוי, מספר הפרוטוקול, המרכז בארץ ותאריך הדיווח הכולל חודש ושנה). בגוף ההודעה יש לצרף את פרטי המקרה ולהתייחס למוצר אותו קיבל המשתתף. המידע שיישלח יהיה ללא סמיות. בנוסף, ההודעה תכלול את הסיבה שבגללה הוחלט על USADE/SUSAR וכן החלטת היזם על המשך הניסוי ושינויים הנדרשים במידע שיימסר למשתתפים.

5.2.2.2 יזם שהוא חוקר/אקדמיה/מלכ"ר, יפעל בהתאם לסעיף 5.1.2.2.

5.2.3 דיווח על SAE שאינו מוות או אינו מסכן חיים

5.2.3.1 היזם (מסחרי), המקבל דיווח מהחוקר על ה-SAE וכל מידע חדש הנוגע לעניין באמצעות דיווחי המשך, יבצע הערכה לגבי מידת הרצינות של האירוע, הקשר האפשרי למוצר המחקר וכן אם האירוע צפוי באופיו, בחומרתו ובתדירות הופעתו בהסתמך על הנתונים הקיימים. היזם יעביר בחזרה **לחוקר** את החלטתו על ה-SAE רק כאשר נקבע כי מדובר ב-USADE/SUSAR במרכזו, בתוך פרק זמן קצוב של ***15 ימים*** (מקבלת ההודעה על ה-SAE). במקרים בהם נדרש עדכון טופס ההסכמה, יצורף גם המידע החדש שיימסר למשתתפים כולל לוחות הזמנים ואופן הפניה למשתתפים.

במקביל, היזם ידווח על אירוע זה **למשרד הבריאות** רק אם החליט שמדובר ב-USADE/SUSAR. הודעות על USADE/SUSAR שהתרחשו במרכזים בארץ בלבד יישלחו בדוא"ל לתיבת 'בקרה על ניסויים קליניים':

ct_compliance@MOH.GOV.IL (בנושא ההודעה: מחקר סמוי/לא סמוי, מספר הפרוטוקול, המרכז בארץ ותאריך הדיווח הכולל חודש ושנה). בגוף ההודעה יש לצרף את פרטי המקרה ולהתייחס למוצר אותו קיבל המשתתף. המידע שיישלח יהיה ללא סמיות. בנוסף, ההודעה תכלול את הסיבה שבגללה הוחלט על USADE/SUSAR וכן החלטת היזם על המשך הניסוי ושינויים הנדרשים במידע שיימסר למשתתפים.

5.2.3.2 יזם שהוא חוקר/אקדמיה/מלכ"ר, יפעל בהתאם לסעיף 5.1.4.2.

5.2.4 דיווחים נוספים שיישלחו לחוקר

5.2.4.1 עדכון ב-RSI (עדכון ב-IB או ב-SmPC) לאחר שאושר במדינה מוכרת. המסמך המעודכן ישלח בתוך ***15 ימים*** מיום אישורו. יש לצרף סיכום השינויים בנושא הבטיחות וכן העדכון הנדרש בטופס ההסכמה. מסמך זה יישלח לחוקר גם טרם קבלת אישור לביצוע המחקר.

5.2.4.2 הודעה לצוות הרפואי שפרסם היצרן, או רשות בריאות במדינה מוכרת, או מידע חדש שפורסם ב**ספרות המקצועית הרפואית** שיש לו השלכות על בטיחות של מוצר המחקר והשימוש בו בבני אדם. הכוונה למידע הכולל **איסור, הגבלה או אזהרה שקשורה לבטיחות**. ההודעה תשלח בתוך ***15 ימים*** מקבלת המידע אצל היזם. יש לצרף סיכום המידע בנושא הבטיחות וכן העדכון הנדרש בטופס ההסכמה. מידע זה ישלח לחוקר גם טרם קבלת אישור לביצוע המחקר.

5.2.4.3 מסקנות ועדת הבטיחות לניסוי הרפואי (*DSMB/DMC*) בה הוחלט על שינויים בפרוטוקול בעלי השפעה על בטיחות המטופלים או הפסקת ניסוי. הסיכום ישלח בתוך ***15 ימים*** מיום קבלת ההחלטה בוועדה. הודעה זו תשלח לחוקר גם טרם קבלת אישור לביצוע המחקר.

5.2.4.4 ממצאים חדשים הקשורים לביצוע הניסוי או לפיתוח של מוצר המחקר, שעלולים להשפיע על בטיחותם של המשתתפים בניסוי יישלחו בתוך ***15 ימים*** מיום סיכום המידע אצל היזם. לדוגמה ממצא בטיחות משמעותי בניסויים בבעלי-חיים שהסתיים זה עתה (כגון: קרצינוגניות), חוסר יעילות של מוצר מחקר המשמש בטיפול במחלה מסכנת חיים. יש לצרף סיכום המידע בנושא הבטיחות וכן העדכון הנדרש בטופס ההסכמה. מידע זה יישלח לחוקר גם טרם קבלת אישור לביצוע המחקר.

5.2.4.5 החלטה עקרונית של **רשות רגולטורית** ממדינה מוכרת, המתייחסת להמשך ביצוע הניסוי מטעמי בטיחות, כולל הפסקה זמנית או מוחלטת, כמו גם החלטה על המשך הניסוי לאחר ההפסקה. ההודעה תשלח בתוך ***7 ימים*** מקבלתה אצל היזם.

5.2.4.6 דיווחים תקופתיים (*Periodic line listing*) - הדו"ח יכיל רשימה מרוכזת של האירועי ה-USADE/SUSAR בתדירות של לפחות פעם בחצי שנה. הדו"ח ילווה **בסיכום** הנקודות העיקריות שעלו בנושא הבטיחות של מוצר המחקר בפרק הזמן המתואר בדו"ח תוך **שמירה על סמיות** המחקר.

5.2.5 דיווחים נוספים שיישלחו למשרד הבריאות

דיווחים למחקרים אשר קיבלו אישור או נמצאים בהליך אישור במחלקה לניסויים קליניים.

5.2.5.1 כל הדיווחים המפורטים בסעיפים 5.2.4.1 עד 5.2.4.5 לעיל ובאותם לוחות זמנים. ההודעה, הכוללת את המסמך, תשלח בדוא"ל לתיבת היחידה שטיפלה באישור הבקשה (בנושא ההודעה: מספר הבקשה

במשרד הבריאות, מספר פרוטוקול ותאריך הדיווח הכולל חודש ושנה). בגוף ההודעה יש להוסיף סיכום השינויים והממצאים בנושא הבטיחות וכן השלכתם על המידע שיש למסור למשתתפים בניסוי (שגוייסו או יגוייסו).

5.2.5.2 עדכוני בטיחות לחוברת לחוקר (*Safety Addenda*) במחקרים שטרם קיבלו אישור המחלקה לניסויים קליניים (טופס 8) יישלחו **למשרד הבריאות** בתוך ***15 ימים*** מיום האישור הסופי של המסמך.

ההודעה, הכוללת את המסמך המעודכן, תשלח בדוא"ל לתיבת היחידה המטפלת באישור הבקשה (בנושא ההודעה: מספר הבקשה במשרד הבריאות, מספר פרוטוקול ו-'*Safety Addenda*').

5.2.5.3 **תקציר הדיווח השנתי** (DSUR) הכולל את ה- *Executive Summary* והמסקנות (ללא סמיות), יישלח בדוא"ל **למשרד הבריאות** בתוך ***60 ימים*** מהפקתו, לכתובת: dsur@MOH.GOV.IL 'דיווחי בטיחות שנתיים' (בנושא ההודעה: מספר הבקשה במשרד הבריאות, מספר פרוטוקול ותאריך הדיווח הכולל חודש ושנה). תקציר הדיווח השנתי יישלח אחת לשנה בהתאם להנחיות הנהלים ההרמוניים. הדו"ח השנתי **המלא** יישלח רק לפי דרישה מהמשרד.

טבלה 3: דיווח היזם על ההחלטה על USADE/SUSAR מהמוסדות בארץ

יזם	סוג ה-SAE שנקבע כ-USADE/SUSAR	לו"ז דיווח לחוקר	לו"ז דיווח ל-MOH	כתובת לדיווח ב-MOH
מסחרי	מוות / מסכן חיים	7 ימים מדיווח החוקר	7 ימים מדיווח החוקר בארץ	'בקרה על ניסויים קליניים': ct_compliance@MOH.GOV.IL
	SAE שאינו מוות או מסכן חיים	15 ימים מדיווח החוקר	15 ימים מדיווח החוקר בארץ	'בקרה על ניסויים קליניים': ct_compliance@MOH.GOV.IL

טבלה 4: דיווחי בטיחות נוספים שיישלחו למשרד הבריאות (מחקרים אשר קיבלו אישור או נמצאים בהליך אישור המחלקה לניסויים קליניים).

סוג המסמך/ מידע	לו"ז דיווח ל-MOH	כתובת לדיווח ב-MOH (לכתובת אחת בלבד)
הדיווחים המפורטים בסעיפים 5.2.4.1 עד 5.2.4.5	במקביל לדיווח לחוקרים (15 ימים או 7 ימים לסעיף 5.2.4.5)	'המחלקה לניסויים קליניים – תרופות' clinicaltrials.pharm@MOH.HEALTH.GOV.IL או 'ניסויים קליניים באמ"ר' clinical.trials.devices@MOH.HEALTH.GOV.IL
עדכוני בטיחות לחוברת לחוקר (Safety Addenda)	15 ימים	'המחלקה לניסויים קליניים – תרופות' clinicaltrials.pharm@MOH.HEALTH.GOV.IL או 'ניסויים קליניים באמ"ר' clinical.trials.devices@MOH.HEALTH.GOV.IL
תקציר דיווח התקופתי (DSUR)	60 ימים	'דיווחי בטיחות שנתיים' dsur@MOH.GOV.IL

5.3 ועדת הלסינקי המוסדית

5.3.1 תיעוד הערכה והחלטה

ועדת הלסינקי תבחן ותעריך את המידע המתקבל בדיווחי בטיחות ותחליט לגבי המשך המחקרים שאושרו על ידה. הוועדה תשמור את הדיווחים המתקבלים ואת ההחלטות לכל הניסויים שבאחריותה. ועדת הלסינקי המוסדית תפעל לפי נוהל עבודה המסדיר את דרישות הדיווח, תיעוד הדיווחים מהחוקרים, ההחלטות המתקבלות ע"י הוועדה (או נציג מהוועדה) והודעה על החלטות אלה לחוקר הראשי ולמשרד הבריאות. נוהל זה יהיה זמין לעובדי המוסד בעלי תפקידים בעריכת ניסויים, יזמי המחקרים או נציגיהם ומשרד הבריאות. הוועדה תאפשר קבלת דיווחים על גבי טופסי דיווח של היזם בשפה האנגלית (ללא שימוש בטופס 13).

הדיווחים המתקבלים מהחוקר הם בעלי השפעה על בטיחות ולכן באחריות הוועדה לבחון את מאזן הסיכון מול התועלת עם קבלת המידע החדש. הוועדה תבחן את המידע המתקבל והשפעתו על בטיחות המשתתפים והמשך הניסוי וכן על הליך ההסכמה מדעת. אם נדרש עדכון לטופס ההסכמה יש לבחון את דחיפות ונחיצות עדכון המידע הנמסר למשתתפים.

לדוגמה, במקרה וגדל הסיכון לבטיחות המשתתפים, יש להביא לידיעתם מידע על ההשלכות לבריאותם ולוודא שברשותם דרכי דיווח במקרה חירום. כאשר נדרש עדכון מהיר, ניתן להעבירו על גבי מסמך המכיל את עיקרי המידע ולפנות בעל פה למשתתפים ולא להמתין לעדכון טופס ההסכמה מדעת. אולם, במקרים בהם העדכון אינו דחוף (רפואית או אוטונומית, כך שאינו משפיע על ההחלטה להמשיך בניסוי), ניתן להמתין עד לקבלת עותק חדש של טופס ההסכמה או מסמך עדכון מתורגם.

הוועדה תחליט על המשך מהלך הניסוי וכן דחיפות ואופן עדכון המשתתפים שהוכללו בניסוי ותשלח הודעה ל**חוקר** כולל לוחות הזמנים לביצוע החלטתה.

החוקר רשאי לדווח ולהתייעץ עם הוועדה במקרים בהם היזם קבע כי ה-SAE שאירע באחריותו לא סווג כ-SUSAR אך החוקר אינו מסכים עם קביעה זו. הוועדה רשאית לקבל מידע נוסף מהיזם ובהתאם להחליט על המשך ביצוע המחקר שאושר על ידה. הודעה למשרד הבריאות תשלח רק במקרה של שינוי סטטוס הניסוי.

5.3.2 דיווח במקרה מוות

5.3.2.1 אין קשר / סבירות נמוכה לקשר למוצר המחקר או להליך המחקרי. יו"ר ועדת הלסינקי, שקיבל את ההודעה על מקרה המוות, יבחן אותה ואם יגיע למסקנה שמקרה המוות אינו קשור או שקיימת סבירות נמוכה לקשר לשימוש במוצר המחקר או להליכי המחקר (למשל במקרים של התקדמות המחלה), יתעד את מסקנתו ע"ג טופס 13. הטופס יישלח **לידיעת החוקר** ויכלול החלטה על המשך הניסוי.

5.3.2.2 קיים קשר / יש סבירות גבוהה לקשר / לא ניתן לשלול קשר למוצר המחקר או להליך המחקרי. אם יו"ר הוועדה סבור כי קיים קשר או קיימת סבירות גבוהה לקשר או לא ניתן לשלול קשר בין מקרה המוות לשימוש במוצר המחקר או להליכי המחקר, הוא יודיע מיד למנהל המוסד הרפואי שעליו למנות צוות בדיקה (ניתן להתייעץ עם היחידה לניהול סיכונים במוסד ועם החוקר הראשי). במקביל, ניתן להורות על עצירת

גיוס עד סיום הבירור. אם הוחלט על עצירת גיוס, יש להתייחס להשלכתה על המטופלים. צוות הבדיקה ידון במקרה בתוך ***14 ימים*** מהבאת האירוע לידיעת מנהל המוסד הרפואי ויחליט אם יש או אין קשר בין האירוע ובין השימוש במוצר המחקר. הדיווח של צוות הבדיקה וחוות דעתו של החוקר (החלטת היזם תשלח רק אם הוחלט על USADE/SUSAR) יובאו לדיון בוועדת הלסינקי המוסדית בישיבתה הקרובה או בהרכב מצומצם שנקבע בנוהל העבודה של הוועדה. הוועדה תחליט על המשך הניסוי (ניתן להמשיך הניסוי / לעצור את הגיוס של משתתפים חדשים לניסוי / להפסיק את הניסוי / החלטה אחרת).

הדיון וההחלטה יתועדו על גבי טופס 14 (חלק ב') ויועברו **לידיעת החוקר** ו**למנהל** המוסד הרפואי. הודעה **למשרד הבריאות** תשלח מיד רק אם הוחלט כי קיים קשר או יש סבירות גבוהה לקשר בין מקרה המוות לשימוש במוצר המחקר או להליכי המחקר והאירוע אינו צפוי (יש לציין בנושא ההודעה: "מקרה מוות").

5.3.3 דיווח על SAE שאינו מוות

5.3.3.1 אין קשר / סבירות נמוכה לקשר למוצר המחקר או להליך המחקרי. יו"ר ועדת הלסינקי יבחן את הדיווח ואם יגיע למסקנה שה-SAE אינו קשור או שקיימת סבירות נמוכה לקשר לשימוש במוצר המחקר או להליכי המחקר (למשל במקרים של התקדמות המחלה), יתעד את מסקנתו ע"ג טופס 13 ויישלח לידיעת **החוקר** כולל החלטה על המשך הניסוי.

5.3.3.2 קיים קשר / יש סבירות גבוהה לקשר / לא ניתן לשלול קשר עם מוצר המחקר או להליך המחקרי. אם יו"ר הוועדה סבור כי קיים קשר או קיימת סבירות גבוהה לקשר או לא ניתן לשלול קשר בין ה-SAE לשימוש במוצר המחקר או להליכי המחקר, הוא ידווח על מסקנתו וחוות דעתו של החוקר (החלטת היזם תשלח רק אם הוחלט על USADE/SUSAR) בישיבה הקרובה של ועדת הלסינקי או הרכב מצומצם שנקבע בנוהל העבודה של הוועדה. הוועדה תחליט על המשך הניסוי (ניתן להמשיך הניסוי / לעצור את הגיוס של משתתפים חדשים לניסוי / להפסיק את הניסוי / החלטה אחרת).

הדיון וההחלטה יתועדו על גבי טופס 14 (חלק ב') ללא צוות בדיקה ויועברו **לידיעת החוקר**. הודעה **למשרד הבריאות** תשלח מיד רק אם הוחלט כי קיים קשר או יש סבירות גבוהה לקשר בין ה-SAE לשימוש במוצר המחקר או להליכי המחקר והאירוע אינו צפוי (יש לציין בנושא ההודעה: "SUSAR").

5.3.4 דיווחים נוספים שיתקבלו מהחוקרים:

5.3.4.1 **עדכון ב-RSI** (עדכון ב-IB או ב-SmPC) לאחר שאושר במדינה מוכרת. מסמך זה, יימסר לוועדה גם טרם קבלת אישור לביצוע המחקר.

5.3.4.2 **הודעה לצוות הרפואי** שפרסם היצרן, או רשות בריאות במדינה מוכרת, או מידע חדש שפורסם ב**ספרות המקצועית הרפואית** שיש לו השלכות על בטיחות של מוצר המחקר והשימוש בו בבני אדם. הכוונה למידע הכולל **איסור, הגבלה או אזהרה שקשורה לבטיחות**. מידע זה, יימסר לוועדה גם טרם קבלת אישור לביצוע המחקר.

5.3.4.3 **מסקנות ועדת הבטיחות** לניסוי הרפואי (*DSMB/DMC*) בה הוחלט על שינויים בפרוטוקול בעלי השפעה על בטיחות המטופלים או הפסקת ניסוי. הודעה זו, תמסר לוועדה גם טרם קבלת אישור לביצוע המחקר.

5.3.4.4 **ממצאים חדשים** הקשורים לביצוע הניסוי או לפיתוח של מוצר המחקר, שעלולים להשפיע על בטיחותם של המשתתפים בניסוי. לדוגמה, ממצא בטיחות משמעותי בניסויים בבעלי-חיים שהסתיים זה עתה (כגון: קרצינוגניות), חוסר יעילות של מוצר מחקר המשמש בטיפול במחלה מסכנת חיים. מידע זה, יימסר לוועדה גם טרם קבלת אישור לביצוע המחקר.

5.3.4.5 החלטה עקרונית של **רשות רגולטורית** ממדינה מוכרת, המתייחסת להמשך ביצוע הניסוי מטעמי בטיחות, כולל הפסקה זמנית או מוחלטת, כמו גם החלטה על המשך הניסוי לאחר ההפסקה.

5.3.4.6 **דיווחים תקופתיים** (*Periodic line listing*) - רשימה מרוכזת של אירועי ה-USADE/SUSAR בתדירות של לפחות פעם בחצי שנה. הדו"ח ילווה **בסיכום** הנקודות העיקריות שעלו בנושא הבטיחות של מוצר המחקר בפרק הזמן המתואר בדו"ח תוך **שמירה על סמיות** המחקר.

החוקר יצרף סיכום של השינויים והממצאים בנושא הבטיחות וכן השלכתם על המידע שיש למסור למשתתפים בניסוי (שגוייסו או יגוייסו). במקרים בהם נדרש עדכון טופס ההסכמה, יצורף גם המידע החדש שימסר למשתתפים כולל לוחות הזמנים ואופן הפניה למשתתפים.

הוועדה תמשיך את הטיפול בדיווחים כמפורט בסעיף 5.3.1 לעיל. במקרים בהם הוגש מידע טרם האישור לביצוע הניסוי (טופס 7) הוועדה תבחן מחדש את המידע הבטיחותי ותחליט על המשך אישור הניסוי. הוועדה אינה מחוייבת בהנפקת טופס 6 מעודכן וניתן להסתפק בטופס 12.

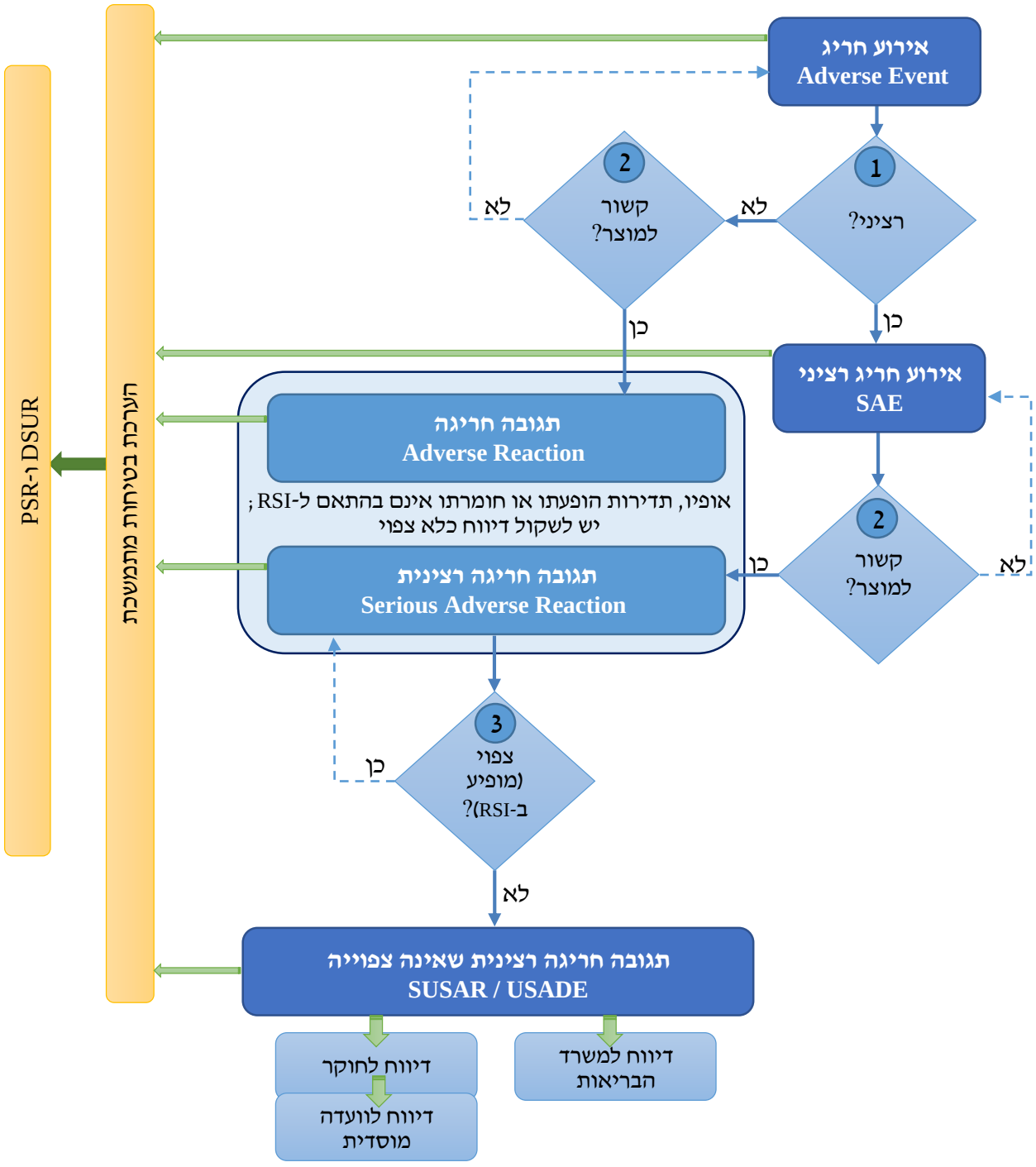
הודעות **למשרד הבריאות** יישלחו רק במקרה של שינוי סטטוס הניסוי לתיבת הדוא"ל 'פרוטוקולים לניסויים קליניים': Protocols.clinicaltr@MOH.GOV.IL. כל הודעה תכלול את פרטי המקרה שהובילו לשינוי הסטטוס.

טבלה 5: דיווחים למשרד הבריאות

סוג ה-SAE	קשר למוצר המחקר	לו"ז דיווח מנהל המוסד	לו"ז דיווח ל-MOH	תנאי הדיווח ל-MOH
מוות	אין קשר / סבירות נמוכה לקשר	—	—	—
	קיים קשר / יש סבירות גבוהה לקשר	מיד	לאחר דיון בממצאי ועדת בדיקה	קיים קשר למוצר / הליך והמוות אינו צפוי
SAE שאינו מוות	אין קשר / סבירות נמוכה לקשר	—	—	—
	קיים קשר / יש סבירות גבוהה לקשר	מיד	לאחר החלטת הוועדה או יו"ר הוועדה	קיים קשר למוצר / הליך והמקרה אינו צפוי
דיווחי בטיחות נוספים	—	—	לאחר החלטת הוועדה או יו"ר הוועדה	שינוי סטטוס הניסוי

6. נספחים

נספח 1 – תיאור איסוף המידע, הסיווג והדיווח על אירועים חריגים



PSR – Periodic Safety Report; **DSUR** – Development Safety Update Report; **RSI** – Reference Safety Information.

שאלות 1 ו-2, הערכות המתבצעות ע"י החוקר הראשי והיזם. **שאלה 3**, לרוב, ההערכה מתבצעת ע"י היזם.

נספח 2 – טופס 13 וטופס 14

<u>טופס 13 (ניתן לקבל גם טופס דיווח של היזם עם הפרטים הנדרשים)</u>

תאריך:

לכבוד
יו"ר ועדת הלסינקי המוסדית

הנדון: <u>הודעה על SAE שאירע למשתתף בניסוי רפואי</u>

פרטי הניסוי

מספר בקשה בוועדה מוסדית:		מספר בקשה במשרד הבריאות:	
נושא הניסוי (בעברית):			
החוקר הראשי:		מחלקה:	
פרוטוקול הניסוי- שם או מספר:		גירסה:	
שם היזם או נציגו בארץ:			
שם איש קשר:	מס' טלפון:	מס' פקס:	דוא"ל:

פרטי המשתתף

ראשי תיבות של שמו: (לעיתים לא יופיע בדיווח מחו"ל)	קוד המשתתף:	גיל:	מין: ז / נ

סוג האירוע: ☐מוות
☐מסכן חיים
☐גורם לאשפוז או להארכת משך האשפוז הקיים (למשל בשל צורך בהתערבות רפואית, או בשל סיכון לנכות או בשל סכנת חיים)
☐גורם לנכות או למוגבלות קשה או ממושכת
☐גורם למות עובר, או מצוקה עוברית, או מום מולד

לוחות זמנים

תאריך האירוע:	שלב המחקר או הטיפול שבו התרחש האירוע:
תיאור האירוע: (יש להוסיף גם מידע על הסטוריה רפואית וטיפול נוסף הניתן בנוסף לזה שבניסוי) <u>ניתן לצרף מסמכים נלווים</u>. יש לוודא שזהות המשתתף תשמר חסויה.	
הטיפול שניתן למשתתף בניסוי בעקבות האירוע:	
הקשר האפשרי בין האירוע לשימוש במוצר המחקר או להליכי המחקר: (אין קשר / סבירות נמוכה לקשר / לא ניתן לשלול קשר / יש סבירות גבוהה לקשר / קיים קשר)	
האם האירוע היה צפוי? (בהסתמך על פרוטוקול הניסוי, החוברת לחוקר, ספרות, ידע וניסיון קיימים)	

מסקנת החוקר והמלצתו (על המשך השתתפות המטופל נושא האירוע בפרט והמשך ביצוע הניסוי בכלל):
_____

_____ _____ _____
שם החוקר חתימה תאריך

מסקנת יו"ר הוועדה והחלטתו (**<u>רק</u>** כאשר אין קשר / סבירות נמוכה לקשר לשימוש במוצר המחקר או להליכי המחקר): _____

_____ _____ _____
יו"ר הוועדה חתימה תאריך

טופס 14

תאריך:

חלק א'

לכבוד
מנהל המוסד הרפואי

הנדון: פטירת משתתף בניסוי רפואי – דו"ח צוות הבדיקה
סימוכין: דיווח החוקר על פטירת משתתף בניסוי רפואי (טופס 13) המצ"ב

פרטי הניסוי

מספר בקשה בוועדה מוסדית:	מספר בקשה במשרד הבריאות:
החוקר הראשי:	מחלקה:

תוצאות הבדיקה (יש לבחון האם ההכללה והטיפול התבצעו בהענות לפרוטוקול המחקר, האם פטירה מוגדרת כ-SAE בפרוטוקול, האם מדובר בתקלה, מה מידת קשר בין האירוע לשימוש במוצר המחקר או להליכי המחקר וכו'):

המלצות צוות הבדיקה:
(להפסיק מחקר / לעצור גיוס / לשנות פרוטוקול / לשנות טופס הסכמה / להמשיך בניסוי ללא שינוי / אחר- לפרט)

_____	_____	_____
שם חבר צוות הבדיקה	חתימה	תאריך

העתק: יו"ר ועדת הלסינקי המוסדית

חלק ב – (סמן את סוג המקרה)
1) סיכום מסקנות ועדת בדיקה שהוקמה לבחינת מקרה מוות.
2) סיכום דיווח על SAE שאינו מוות וקיים קשר / יש סבירות גבוהה לקשר / לא ניתן לשלול קשר עם מוצר המחקר או להליך המחקרי.

תאריך:

לכבוד
מנהל המוסד הרפואי

הנדון: החלטת יו"ר/ועדת הלסינקי

דיון
חוות דעתו של החוקר הראשי (כאשר נקבע כ-USADE/SUSAR יצורף גם הדיווח מהיזם) והמלצות צוות הבדיקה (במקרה מוות).

בהסתמך על המידע שנמסר לוועדה, עמדתנו היא
1) אין קשר / סבירות נמוכה לקשר / לא ניתן לשלול קשר / יש סבירות גבוהה לקשר / קיים קשר בין האירוע לשימוש במוצר המחקר או להליכי המחקר.
2) האירוע היה צפוי / לא צפוי.

הוחלט
(להפסיק מחקר / לעצור גיוס / לשנות פרוטוקול / לשנות טופס הסכמה / להמשיך בניסוי ללא שינוי / אחר-לפרט)

_____	_____	_____
יו"ר ועדת הלסינקי	חתימה	תאריך

העתק: החוקר הראשי
משרד הבריאות (רק כאשר לא ניתן לשלול קשר / יש סבירות גבוהה לקשר / קיים קשר **ו**האירוע לא צפוי).

דיווח ומעקב על מידע בטיחותי במהלך ניסויים רפואיים בבני אדם	מערך הרוקחות והאכיפה
עמוד 22 מתוך 22	נוהל מספר 164/01

7. שינויים

גירסה	*תאריך*	*השינוי*
01		גרסה ראשונה