

לחיים בריאים יותר



משרד  
הבריאות



# הנוהל החדש לניסויים רפואיים בבני-אדם התשע"ד – 2014:

**שינויים בתחום האמ"ר והתרפיות המתקדמות**

ד"ר קתרין אלה

מנהלת היחידה לניסויים קליניים באמ"ר ובתרפיות מתקדמות

לחיים בריאים יותר



משרד  
הבריאות



מה חדש בתחום האמ"ר?





## הגדרות:

"ציוד רפואי / אמ"ר" - כל אחד מהמפורטים להלן, ולמעט תכשיר כהגדרתו בפקודת הרוקחים]נוסח חדש], תשמ"א-1981:

א. מכשיר המשמש לטיפול רפואי וכן מכשיר או תוכנת מחשב הנדרשים להפעלת מכשיר כאמור; לעניין

זה, "מכשיר" – לרבות אביזר, חומר כימי, מוצר ביולוגי, או מוצר ביוטכנולוגי או קיט דיאגנוסטי;

ב. עדשות מגע;

ג. מכשיר חשמלי הפולט קרינה מייננת או בלתי מייננת, המשמש לטיפול קוסמטי;

הבהרה: ציוד רפואי אינו מיועד בעיקרו לפעול על גוף האדם כאמצעי תרופתי. דוגמאות של אמ"ר: סיליקון (חומר כימי) כטיפול דוחה כינים; חומצה היאלורונית (מוצר ביולוגי) כטיפול בבעיות מפרקים.



**תכשיר נגד כינים המכיל חומר כימי - דימטיקון - משפיע באופן פיזיקלי.**

**תכשירים המכילים חומר ביולוגי - חומצה היאלורונית. משפיעה באופן פיזיקלי.**

**עד שנות האלפיים חומצה היאלורונית הופקה מכרבולת של תרנגולות**





"ציווד רפואי רשום" - ציווד רפואי הטעון רישום בפנקס לפי הוראות סעיף 2 - נרשם בפנקס (בהתאם לחוק ציווד רפואי, התשע"ב-2012);

"ציווד רפואי מוכר" - ציווד רפואי שנתקיים בו אחד מאלה:

- א. ציווד רפואי רשום, כהגדרתו בחוק ציווד רפואי, תשע"ב-2012 **ומיועד לשיווק;**
- ב. ציווד רפואי שאינו טעון רישום בפנקס, לפי תוספת שנייה, סעיף 2(ב) בחוק ציווד רפואי, תשע"ב-2012;
- ג. ציווד רשום ומשווק בארה"ב (מאושר על-ידי ה-FDA), באיחוד האירופי (CE MARK), או ברשות הקנדית.





## הניסויים הרפואיים המיוחדים שבסמכות מנהל המוסד הרפואי לאשרם ללא צורך באישור נוסף של משרד הבריאות.

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

ניסוי העושה שימוש בציוד רפואי מוכר <sup>(14)</sup>, לפי ההתוויה הרשומה והמקובלת ובלבד שהשימוש בציוד לצורך הניסוי אינו כרוך בסיכון לנזק גופני או נפשי למשתתף בניסוי, ושהטיפול והמעקב אחר המשתתף בניסוי לא יופרעו על ידי השימוש בציוד, ולרבות ניסוי כאמור בהשתתפות אוכלוסייה מיוחדת ובלבד שההתוויה הרשומה מתייחסת במפורש לאותו סוג אוכלוסייה.

ניסוי שמטרתו העיקרית בדיקת יעילותו של ציוד רפואי ובלבד שנתקיימו בו כל אלה:

- האמ"ר עומד בכל תקני-הבטיחות הרלבנטיים לאמ"ר מסוגו.
- ניסויים קודמים לבדיקת הבטיחות בבני-אדם, שנערכו במדינה מוכרת ו/או בישראל, הסתיימו ותוצאותיהם מדווחות בפרוטוקול הניסוי או בנספחיו.
- תוצאות הניסויים הקודמים תומכות בהמשך הניסויים באמ"ר.
- הניסוי הרפואי מתייחס לצורת השימוש שאליה התייחסו הניסויים הקודמים.
- הניסוי אינו מתוכנן להיערך באוכלוסייה מיוחדת, למעט אם הניסויים הקודמים נערכו באוכלוסייה זו.



**ניסוי רב-מרכזי, שסוג כניסוי שאינו מיוחד** ושהמנהל הכללי אישר את פרוטוקול הניסוי ונוסח טופס ההסכמה מדעת במרכז אחד לפחות.

**איסוף נתונים (מאוכלוסייה כלשהי)**, שאינו חלק מהטיפול או המעקב הרפואי השגרתי, תוך שימוש בצידוד רפואי מוכר, ושאינו חודרני, לרבות שקילה, אלקטרוקרדיוגרפיה, אלקטרואנצפלוגרפיה, תרמוגרפיה, זיהוי רדיואקטיביות הקיימת באופן טבעי, אקוגרפיה דיאגנוסטית, אלקטרורטינוגרפיה, אולטרהסאונד, למעט בדיקת MRI לילדים, ולמעט איסוף נתונים שיש בו חשיפה לקרינה מייננת, לדוגמא: רנטגן וחומרי ניגוד רדיואקטיביים באוכלוסייה כלשהי.

**כל יתר הניסויים הרפואיים שאינם מתאימים להגדרות המפורטות  
בפרק זה, נדרשים לאישור משרד הבריאות.**



# ההליך המקביל:

עבור בקשות לניסויים קליניים בתכשירים ובאמ"ר – יו"ר הוועדה יקבע בתוך 48 שעות מקבלת הבקשה השלמה, אם יש צורך באישור נוסף של משרד הבריאות, על-פי הקריטריונים וההגדרות המפורטים בפרק 4.

היזם יוכל לצרף את המלצתו / נימוקו לסיווג הבקשה כניסוי מיוחד / לא מיוחד. בקשות אלו יועברו מיד, באופן מקוון, למשרד הבריאות הדיון בבקשה בוועדת הלסינקי ובמשרד הבריאות יתנהל במקביל.

אם הוועדה מאשרת את הבקשה, יו"ר הוועדה יחתום על טופס אישור ועדת הלסינקי (טופס 6). טופס זה ישלח באופן מקוון וישלים את מסמכי הבקשה במשרד הבריאות.

אם הוועדה דרשה השלמות / תיקונים לבקשה, הודעה על כך תשלח גם למשרד הבריאות להשלמת מסמכי הבקשה. על החוקר להעביר לוועדה את המסמכים המתוקנים בהתאם לכל הדרישות, בצירוף טופס שינויים (טופס 12). לאחר אישור ההשלמות / התיקונים, יו"ר הוועדה יחתום על טופס אישור ועדת הלסינקי (טופס 6). טופס זה והמסמכים המתוקנים ישלחו באופן מקוון וישלימו את מסמכי הבקשה במשרד הבריאות.



לחיים בריאים יותר



משרד  
הבריאות



# מה חדש בתחום התרפיות המתקדמות





## לתשומת לבכם:

הפרויקט "קידום מדעי החיים" (המעוגן בהחלטת ממשלה מס' 154 מיום 13.5.2013 מתייחס בשלב זה לתחומי התרופות והציוד הרפואי בלבד. הוא אינו מתייחס לתרפיות מתקדמות

לפיכך, אין הגשה מקבילה בתחום התרפיות המתקדמות



# הגדרות:

*Detailed Guidelines on Good Clinical Practice Specific* : **GCP למוצרי מחקר בתרפיות מתקדמות**  
*to Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP)*

**בהתאם לרגולציה האירופאית.**

**"תרפיות מתקדמות"** – מוצרים רפואיים המורכבים מגנים ו/או מתאים. בהגדרה זו נכללים, בין היתר, מוצרים רפואיים מהקבוצות הבאות – מוצרים המכילים תאים סומטיים חיים ממקור אנושי, מוצר רפואי לטיפול גני, מוצר רפואי המכיל רקמות מהונדסות ומוצר רפואי משולב, המכיל בנוסף לכל אחד מאלה גם אביזרים רפואיים.

**"מוצר רפואי המכיל תאים סומטיים ממקור הומני"** – מוצר רפואי ביולוגי, המכיל או מורכב מתאים או רקמות שעברו **מניפולציה משמעותית** באופן שמאפיינים ביולוגים, תפקוד פיזיולוגי או תכונות מבניות, הרלבנטיים לשימוש הקליני בהם, עברו שינוי, **או תאים או רקמות שפעילותם הפיזיולוגית במטופל מיועדת להיות שונה מפעילותם הפיזיולוגית העיקרית באדם התורם**. מוצר זה משמש או ניתן לבני אדם, או מוצג כבעל תכונות מתאימות לשם טיפול, מניעה או אבחון של מחלה, באמצעות פעילות פרמקולוגית, אימונולוגית או מטבולית של התאים או הרקמות שבו.



## נספח 7 – מניפולציות מזעריות במוצרים של תרפיות מתקדמות

התהליכים ו/או הפעולות הבאות הינן מניפולציות מזעריות במוצרים של תרפיות מתקדמות (תאים, רקמות וטיפול גני):

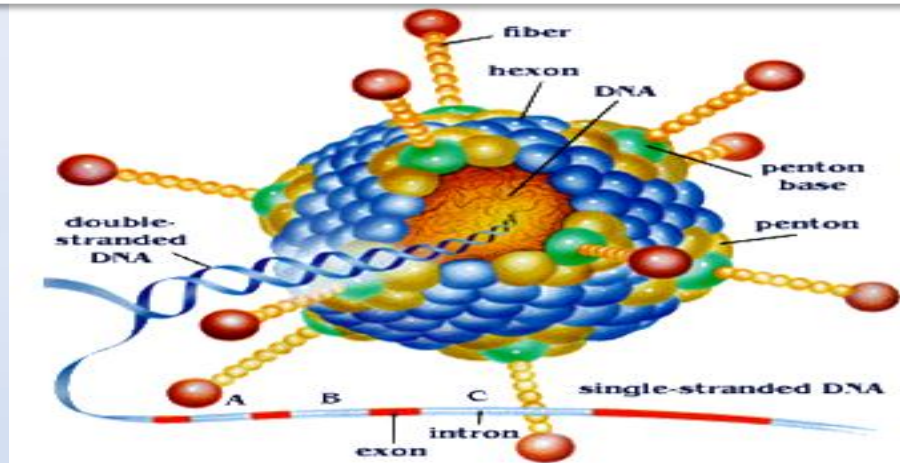
- Cutting
- Grinding
- Shaping
- Centrifugation
- Soaking in antibiotic or antimicrobial solutions
- Sterilization
- Irradiation
- Cell separation, concentration or purification
- Filtering
- Lyophilization
- Freezing
- Cryopreservation



"מוצר רפואי המכיל רקמות מהונדסות" – מוצר רפואי המכיל או המורכב מתאים מהונדסים או מרקמות מהונדסות. מוצר זה משמש או ניתן לבני אדם, או מוצג כבעל תכונות מתאימות לשם שחזור, תיקון או החלפה של רקמה אנושית.

"מוצר רפואי לטיפול גני" – מוצר רפואי ביולוגי המכיל חומר פעיל, המכיל או המורכב מחומצת גרעין רקומביננטית, ומשמש או ניתן לבני אדם לשם בקרה, תיקון, החלפה, הוספה או הסרה של רצף גנטי. ההשפעה הטיפולית, המניעתית או האבחנתית של מוצר זה מיוחסת באופן ישיר לרצף חומצת הגרעין הרקומביננטית שהוא מכיל, או לתוצר הביטוי הגני של רצף זה.

**בהגדרה זו נכללים וירוסים אונקוליטיים, ולא נכללים חיסונים כנגד מחלות זיהומיות.**





## הניסויים הרפואיים המיוחדים

ניסוי העושה שימוש, להתוויה מקובלת, בתכשיר המכיל תאים ורקמות חיים ממקור אנושי, שאינם תאי רבייה ואינם מהונדסים, שעברו מניפולציה מזערית לכל היותר (ראה נספח 7).

**כל יתר הניסויים הרפואיים שאינם מתאימים להגדרות המפורטות בפרק זה, נדרשים לאישור משרד הבריאות**





# תוכן הבקשה לניסוי רפואי בתרפיות מתקדמות:

## טופס בקשה:

פרטי המחקר	
כותרת הפרוטוקול (באנגלית): לחץ כאן להונת טקסט.	
תאריך: לחץ כאן להונת תאריך.	גרסה: לחץ כאן להונת טקסט.
תאריך: לחץ כאן להונת תאריך.	גרסה: לחץ כאן להונת טקסט.
תאריך: לחץ כאן להונת תאריך.	גרסה: לחץ כאן להונת טקסט.
תאריך: לחץ כאן להונת תאריך.	גרסה: לחץ כאן להונת טקסט.
תאריך: לחץ כאן להונת תאריך.	גרסה: לחץ כאן להונת טקסט.
שם יזם הניסוי: לחץ כאן להונת טקסט.	
שם המחקר: לחץ כאן להונת טקסט.	
כתובת היזם: (ארץ, עיר, רחוב, מיקוד) לחץ כאן להונת טקסט.	

טופס 1 ג
טופס בקשה לאישור ניסוי רפואי בתרפיות מתקדמות

אני החתום מטה מבקש לערוך את הניסוי הרפואי המפורט בדה:

סוג המחקר

- תאים סומאטיים ורקמות ממקור הומי
- טיפול גני
- רקמות מהונדסות

פרטי המגיש והבקשה

תאריך הגשה: לחץ כאן להונת תאריך.	מספר בקשה בוועדה מוסדית (למילוי ע"י מזכירת הוועדה): לחץ כאן להונת טקסט.	שם המרכז הרפואי: לחץ כאן להונת טקסט.
שם החוקר הראשי: לחץ כאן להונת טקסט.	מחלקה: לחץ כאן להונת טקסט.	מומחיות: לחץ כאן להונת טקסט.
ת.ז.:	מס' טלפון:	מס' פקס:
לחץ כאן להונת טקסט.	לחץ כאן להונת טקסט.	לחץ כאן להונת טקסט.
חוקרי משנה <sup>1</sup> : לחץ כאן להונת טקסט.		

פרטי המוצר <sup>2</sup>			
שם קוד: לחץ כאן להונת טקסט.	שם גנרי: לחץ כאן להונת טקסט.	שם מסחרי: לחץ כאן להונת טקסט.	שם יזם המוצר:
מינון: לחץ כאן להונת טקסט.	משטר מינון (תדירות):	צורת מתן / פורמולציה:	דרך מתן:
לחץ כאן להונת טקסט.	לחץ כאן להונת טקסט.	לחץ כאן להונת טקסט.	לחץ כאן להונת טקסט.
מקור המוצר: <input type="checkbox"/> אוטולוגי <input type="checkbox"/> אלוגנאי			
רמת המניפולציה ex-vivo: <input type="checkbox"/> מזערית <sup>3</sup> <input type="checkbox"/> יותר ממזערית			



## פרוטוקול של ניסוי רפואי בתרפיות מתקדמות

הפרוטוקול יהיה דומה לזה של ניסוי רפואי בתכשיר (סעיף 3.2.1 לעיל).

ב-2 תת-הסעיפים הבאים של הפרוטוקול יש להרחיב כמפורט להלן:

- א. שם ותאור המוצר; בין היתר, יש להתייחס (אם רלבנטי) ל-  
מקור התאים והליך הסכמה מדעת של התורם.  
מספר התאים שניתן להזריק לחולה וחיותם בזמן ההזרקה.  
במוצר רפואי לטיפול גני:מידע על viral shedding ואמצעי זהירות הנדרשים לגבי המוצר.
- ב. תכנית המעקב הקליני, תוך התאמה למאפייני המוצר.



## חוברת לחוקר בניסוי רפואי בתרפיות מתקדמות

**החוברת תכלול סיכום של המידע העדכני על המוצר והוכחות התומכות ברציונל של הניסוי הקליני, בבטיחות וביעילות של המוצר:**

א. דף כותרת הכולל: פרטי יזם המחקר, שם ו/או קוד מוצר המחקר, תאריך ומספר מהדורה / גרסה.  
ב. תוכן העניינים.

ג. מבוא הכולל רציונל מדעי.

ד. פרטי היצרן (במקרים בהם היצרן הנו החוקר - יצינו פרטי החוקר): שם, כתובת, מספר טלפון, מספר פקס, שם איש הקשר לנושא ניסויים רפואיים.

ה. אפיון המוצר, הכולל:

תיאור ביולוגי של המוצר הסופי והספציפיקציות שלו, ייעודו הקליני (התוויה);

מקור ותיאור התאים / הרקמה, כגון: אוטולוגי (ממקור עצמי), אלוגנאי (ממקור הומאני שאינו עצמי)

הנחיות אחסון;

דרך מתן ומינון;

ו. תהליך הייצור: תקציר של המידע על איכות המוצר והשלבים העיקריים של תהליך הייצור ואתר הייצור.

ז. נתונים פרה-קליניים: מנגנון פעולה, Bio-distribution וטוקסיקולוגיה.

ח. נתונים קליניים עדכניים.

ט. סיכום הנתונים, סיכום הסיכונים הצפויים למשתתף והוראות שימוש במוצר המחקר.



## תיק איכות בניסוי רפואי בתרפיות מתקדמות

תיק איכות יוגש בבקשות לניסוי בתרפיות מתקדמות במתכונת **IMPD** (Investigational Medicinal Product Dossier) או במתכונת תואמת.

המידע הנדרש בפרקים השונים ב- IMPD הנו עפ"י הדרישות בהנחיות הרלוונטיות בהתאם לסוג המוצר (ראה מסמכים ישימים).



## ניסויים משולבים

**ניסוי משולב הנו ניסוי שבו נבדקים שניים או יותר סוגים של מוצרי מחקר, בהתאם לאפשרויות הבאות:**

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

החוקר הראשי יבחר את חבילות המסמכים עליהן יגיש את בקשתו לוועדת הלסינקי בהסתמך על חדשנות מוצרי המחקר (איור 1).  
בקשה למחקר משולב תכיל את כל המסמכים הדרושים למחקר רגיל, בתוספת השינויים הבאים:



איור 1: סיווג חבילת ההגשה לפי חדשנות מוצר המחקר

### מוצר מסוג I

		מוכר/רשום	חדש/התוויה חדשה
מוצר מסוג II	חדש/שילוב חדש/התוויה שיווקית	חבילת הגשה + למוצר II טופס בקשה למוצר I	2 חבילות הגשה: למוצר I + II
	סוואר/למוכר	חבילת הגשה לפי בחירה 2-טופסי בקשה: למוצר I + II	חבילת הגשה + למוצר I טופס בקשה למוצר II





## טופסי בקשה (טופסי 1)

יש לצרף טופס לכל סוג מוצר מחקר, לדוגמא: טופס 1א לתכשיר וטופס 1ב לאמ"ר וכו'. מסיבה זו, בקשה לניסוי משולב תכלול מספר טפסי 1. כאשר כל מוצרי המחקר חדשים (או השימוש להתוויה חדשה), יוגשו חבילות נפרדות ושלמות. כאשר מוצר מחקר אחד חדש והאחר/ים מוכרים (התוויה רשומה) תוגש חבילה שלמה של המוצר החדש בתוספת טופסי 1 למוצרים המוכרים.

## טופס הסכמה מדעת (טופס 2 ו/או 3):

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



## **טופס התחייבות היזם (טופס 4):**

טופס זה יורחב ויחול על כל מוצרי / רכיבי המחקר. היזם יחתום על התחייבות זו והחוקר הראשי יאשרה בחתימתו. התחייבות זו תצורף גם להסכם של היזם עם החוקר הראשי / המוסד הרפואי. במקרה של יזם-חוקר, הוא יחתום על התחייבות זו ומנהל בית החולים, או מי שהסמיכו, יאשרה בחתימתו.

## **פרוטוקול הניסוי**

מדובר במחקר אחד העושה שימוש במספר סוגים של מוצרי מחקר, לכן יוגש פרוטוקול ניסוי אחד. כל המסמכים בהם נכתבים פרטי הפרוטוקול יתייחסו למסמך אחד בלבד.

**יתר מסמכי הבקשה** (חוברת לחוקר, תיק איכות מוצר וכו') יהיו בהתאם לסוגי המוצרים ומידת החדשנות שלהם (פטור לפי סעיף 3.3.4).

