



י"ז אייר תש"ף  
11 מאי 2020  
סימוכין: 204208520  
(במענה ציין מספרנו)

לכבוד  
מוסדות רפואיים  
חברות התרופות  
יזמי ניסויים קליניים  
חברות ויבואני ציוד רפואי

נכבדי,

**הנדון: הנחיות בנוגע לניהול בדיקות ולידציה לערכות סרולוגיות מהירות במרכזים רפואיים**

1. במטרה לאפשר הרחבה של בדיקות הווילדציה לערכות סרולוגיות מהירות, משרד הבריאות מנחה כי יזמים המעוניינים לקדם בדיקה של פרופיל האיכות של ערכה סרולוגית מהירה יגישו בקשה ל"ניסוי קליני מיוחד" (שאינו נדרש לאישור נוסף של משה"ב) במסגרת ועדת הלסינקי מוסדית.
2. מאחר ופרופיל האיכות של ערכות אלו, בדגש על הרגישות והסגוליות שלהן, עדיין דורש תיקוף, נדרשות בדיקות ולידציה בהיקף נרחב.  
**נדגיש כי אין לקבל החלטות רפואיות על סמך תוצאות בדיקות הווילדציה.**



3. לצורך כך, כל יבואן/יזם, המעוניין לבצע ניסוי כאמור, ייצור קשר עם מוסד רפואי אשר בו יבוצע הניסוי לאישור הניסוי. משרד הבריאות ממליץ כי פרוטוקול ניסוי שכזה שמטרתו לבחון את ביצועיהן של ערכות סרולוגיות מהירות לזהות נוגדנים (כגון: IgM ו-IgG) כנגד נגיף Covid-19 בדוגמאות קליניות יכלול (ראה גם פירוט בנספח א'):

- א. מבחנים באמצעות דוגמאות קליניות מנבדקים בריאים ונבדקים המאובחנים כחולי Covid-19 שתכליתם לאפיין את ביצועי הערכות מבחינת סגוליות ורגישות. משרד הבריאות ממליץ כי מספרי הנבדקים יהיו גבוהים כדי לאפשר תוצאות מהימנות של ביצועי הערכה.
- ב. בחינה של תגובתיות צולבת (cross-reactivity) עם דוגמאות קליניות של זיהומים נפוצים אחרים
- ג. הפרדה בין זיהוי של נוגדני IgG לנוגדני IgM

4. לאחר קבלת האישור לביצוע הניסוי, יש לשלוח הודעה למשרד הבריאות, לכתובת דוא"ל: [clinical.trials.devices@MOH.HEALTH.GOV.IL](mailto:clinical.trials.devices@MOH.HEALTH.GOV.IL) ולכתובת [AMAR@MOH.GOV.IL](mailto:AMAR@MOH.GOV.IL). על ההודעה לכלול את מסמך האישור לניסוי הקליני, וכן פרטי הערכה המבוקשת לבדיקות ולידציה:

- פרטי היבואן
- פרטי החברה המייצרת
- שם הערכה ומספר גרסה
- נתוני רגישות וסגוליות של הערכה, והיקף הנבדקים. יש לצרף תימוכין.
- אישורים רגולטוריים קיימים למוצר המחקר בגרסתו המבוקשת בניסוי. יש לצרף תימוכין.
- האם ישנם פרסומים בספרות המדעית על שימוש בערכה והאם רשויות בריאות בעולם משתמשות בערכה זו. יש לצרף תימוכין.
- פרוטוקול הניסוי שאושר בוועדת הלסינקי וטופס אישור המחקר.

**ללא טופס אישור המחקר לא ניתן יהיה לטפל בבקשה.**



**משרד  
הבריאות**  
לחיים בריאים יותר

חטיבת טכנולוגיות רפואיות, מידע ומחקר

Medical Technology, Health Information and Research Directorate

5. לאחר קבלת המסמכים הנדרשים, ינופק אישור ייבוא חד-פעמי לטובת צרכי הניסוי בלבד.

6. לאחר ביצוע הניסוי וקבלת תוצאות הוולידציה יש לשלוח את התוצאות הללו לכתובות הדוא"ל המוזכרות לעיל.

יובהר, כי מסמך זה הינו מסמך מנחה לביצוע בדיקות ולידציה במסגרת ביצוע ניסויים קליניים במוסדות רפואיים. אין במסמך זה משום התחייבות של משרד הבריאות לרישום של ערכה סרולוגית מהירה לשיווק ושימוש ואין בו משום הזמנה/התחייבות לאישור ייבוא, או לרכש של ערכות סרולוגיות.

בברכה,

ד"ר אסנת לוקסנבורג

ראש החטיבה

העתק: מר משה בר סימן טוב, מנכ"ל

פרופ' איתמר גרוטו, משנה למנכ"ל

פרופ' סיגל סדצקי, ראש שירותי בריאות הציבור

מגר' הדס רותם, ראש אגף רוקחות

ד"ר קתרין אלה, מנהלת המחלקה לניסויים קליניים, אגף הרוקחות

ד"ר נדב שפר, מנהל אגף ציוד רפואי

עו"ד שירלי אברמוביץ, הלשכה המשפטית



### נספח - דגשים לתכנון המחקר

מגפת הקורונה התפרצה לראשונה בשלהי 2019. בעת כתיבת המסמך טרם הצטבר המידע הנדרש על מנת לאפיין את המחלה, תגובת המאחסן כנגדה והיכולת לזהות גורמים אלו. על כן, נכון לעת הזו נדרש משנה זהירות בבואנו לבחון ערכות זיהוי נוגדנים. לאור זאת, בנוסף לכל ולידציה וניסוי קליני שבוצע קודם לכן עם הערכה בעולם, ערכת הסרולוגיה המהירה תעבור תהליך ולידציה גם באמצעות דגימות מקומיות. בתכנון המחקר יש לשים לב לכל הדגשים הבאים:

1. הכללים הנדרשים לוולידציה עולמית של ערכה לבדיקת נוגדנים מוגדרים במסמך ארגון הבריאות העולמי בנושא. את המסמך ניתן למצוא ב-  
[https://www.who.int/diagnostics\\_laboratory/200417\\_pqt\\_ivd\\_eul\\_requirement\\_s\\_ncov\\_rdt\\_antibody.pdf?ua=1](https://www.who.int/diagnostics_laboratory/200417_pqt_ivd_eul_requirement_s_ncov_rdt_antibody.pdf?ua=1)  
 בסעיף 6.3 במסמך ניתן למצוא, בין היתר, את גודל המדגם הנדרש להוכחת רגישות ולהוכחת סגוליות ואת המחוללים הנדרשים לבדיקת תגובתיות צולבת (cross-reactivity).
2. לצורך הערכת סגוליות ורגישות במסגרת הניסוי הקליני נדרשת ולידציה על מדגם של לכל הפחות:
  - א. 80 דגימות חיוביות ל-covid-19 (דגימות שנלקחו יותר מ-14 יום לאחר הופעת תסמינים בחולה Covid-19 שמחלתו הוכחה ב-PCR), כולן מישראל.
  - ב. 320 דגימות שליליות (לדוגמא, דגימות שנלקחו לפני חודש ספטמבר 2019), כולן כאמור מישראל.
3. לאחר שתתבסס טכנולוגיית בדיקת הנוגדנים המעבדתית (ELISA), יש מקום לבצע השוואה לבדיקה בטכנולוגיה זו.
4. לצורך הערכת תגובתיות צולבת, בנוסף לנדרש ע"י ה-WHO, יש מקום לבחון גם זיהומים אשר נפוצים יחסית באוכלוסייה הישראלית או מצבים בעלי סיכון גבוה לתגובתיות עם ערכות נוגדנים מעין אלו. דוגמאות: מחלות אוטואימוניות, צהבת נגיפית מסוג B, קדחת דנגי וכו'.



5. הספים המינימליים להגשה להערכה:

- א. רגישות של מעל 80% (כאשר הגבול התחתון של מרווח הסמך הינו מעל 80% - ברמת ביטחון מעל 95%).
- ב. סגוליות של מעל 99% (כאשר הגבול התחתון של מרווח הסמך הינו מעל 98% - ברמת ביטחון מעל 95%).
- ג. תגובתיות צולבת נמוכה.

יובהר בשנית, כי מסמך זה הינו מסמך מנחה לביצוע בדיקות ולידציה במסגרת ביצוע ניסויים קליניים במוסדות רפואיים. אין במסמך זה משום התחייבות של משרד הבריאות לרישום של ערכה סרולוגית מהירה לשיווק ושימוש ואין בו משום הזמנה/התחייבות לאישור ייבוא, או לרכש של ערכות סרולוגיות.