



י' בטבת, התשע"ח  
28 דצמבר 2017  
402164417

## שאלות ותשובות בנושא דיווחי תופעות לוואי ומידע בטיחותי חדש ותוכניות ניהול סיכונים

בהמשך לשאלות שהועברו למחלקה לניהול סיכונים ומידע תרופתי בנושא דיווחי תופעות לוואי ומידע בטיחותי חדש ותוכניות ניהול סיכונים, מסמך זה מרכז תשובות לשאלות נפוצות, הנוגעות לנוהל 6, עדכון 3, אוקטובר 2013 ונוהל 142 מרץ 2016. המסמך מחליף את קובץ שאלות ותשובות מיום 21 אוקטובר 2014 סימוכין 70023914 ואת מסמך הבהרות מיום 22 ליוני 2015 סימוכין 24343715.

### הבהרות לשאלות נפוצות נוהל 6:

כתובת תיבת המייל הגנרי של המחלקה לניהול סיכונים [ADR@MOH.GOV.IL](mailto:ADR@MOH.GOV.IL)

### 1. אחראי מעקב תרופתי ( QPPV )

- 1.1 **כאשר ה QPPV - יוצא לחופשה או לחופשת לידה, האם על בעל הרישום לקבל מינוי עבור QPPV מחליף?**  
בדומה לנוהל רוקח ממונה, במקרה של היעדרות לתקופה שאינה עולה על 14 ימי עבודה ישאיר ה QPPV במייל שלו הודעה עם תיאור תפקידו ופרטי ההתקשרות של מחליפו ( כולל מספר טלפון נייד). במקרה של היעדרות לתקופה שבין 30-14 ימי עבודה, יודיע ה QPPV למחלקה לניהול סיכונים ומידע תרופתי את פרטי ממלא מקומו עם תיאור תפקידו ופרטי ההתקשרות של מחליפו ( כולל מספר טלפון נייד). היעדרות ארוכה (מעל 30 ימי עבודה) יקבל בעל הרישום את אישור המחלקה לניהול סיכונים ומידע תרופתי לממלא מקום לאחר שהעביר את פרטי ההתקשרות עמו תיאור תפקידו בחברה וקורת חיים שלו.
- 1.2 **האם בדומה לרוקח ממונה, ניתן לפצל את תכשירי החברה למספר QPPV ?**  
המינוי של אחראי מעקב תרופתי ניתן ע"י מערך הרוקחות לאדם אחד בחברה והוא יהווה גורם התקשרות בנושא מעקב תרופתי מול החברה. ניתן לבצע חלוקה פנימית בתוך החברה ( למען הסר ספק, חלוקה כזו אינה פוטרת מאחריות אחראי מעקב תרופתי כפי שמוגדרת בתקנות רוקחים (תכשירים).
- 1.3 **האם הרופא עמו יכול אחראי מעקב תרופתי להתייעץ "בהתאם לצורך לגבי שאלות קליניות חדשות הנוגעות לתפקידו" חייב להימנות עם צוות העובדים של החברה?**  
לא. אך במידה ומדובר ברופא שהינו יועץ חיצוני לבעל הרישום, יערוך בעל הרישום חוזה התקשרות עם הרופא, המייעץ ויתעד את ההתייעצויות המתקיימות מולו.



## 2. דרישות דיווח תופעות לוואי

2.1 האם יש צורך לדווח על אירועים בעלי עניין מיוחד ללא תופעת לוואי, כגון: **Overdose, medication error, off-label use, misuse, abuse, Lack of efficacy, Occupational exposure, geriatric use, Pediatric use, Conception and pregnancy use**?

אין צורך לדווח מקרים פרטניים אלא אם מדובר בצבר אירועים חריג או סיגנל. יש להכליל דיווחים אלה במסגרת דוחות הבטיחות התקופתיים.

הסתייגויות:

- **Lack of efficacy** – יש לדווח על חוסר יעילות שהתגלתה במהלך 12 החודשים הראשונים לשיווק התכשיר בפורמולציה חדשה בישראל (שינויי פורמולציה מ Type II) ובנוסף נדרש דיווח על כל צבר אירועים / סיגנל אודות אי יעילות.
- **Conception and pregnancy use** – על כל מקרה של חשיפה במהלך ההיריון יש לבצע follow up לבדיקת תוצא ההיריון. הדיווח נדרש עבור תוצא הריון שאינו תקין וכן כאשר תוצא ההיריון תקין-עבור תרופות אסורות לשימוש בהריון.

2.2 האם דרישת הדיווח על דיווחי תופעות לוואי מתייחסת גם לדיווחים שהינם **Solicited**?

אין צורך להעביר דיווחים שהינם Solicited והוערכו כאינם קשורים לתרופה או דיווחים שהינם Solicited ואינם חמורים אלא אם מדובר בצבר חריג (שכיחות חריגה)/סיגנל.

2.3 מהן חובות הדיווח למחלקה לניהול סיכונים בנוגע למקרים פרטניים המדווחים במסגרת ניסויים קליניים, שנערכו בישראל, מכל הפאזות, 1-4?

2.3.1 ניסויים קליניים פאזה 1-3 תרופות לא רשומות:

יש לדווח עפ"י דרישות נוהל 14 של המחלקה לניסויים קליניים. אין צורך לדווח למחלקה לניהול סיכונים.

2.3.2 פאזה 2-3 תרופות רשומות: דיווחים פרטניים עפ"י נוהל 14 של המחלקה לניסויים קליניים. אין צורך לדווח למחלקה לניהול סיכונים. יש ליידע את המחלקה אודות סיגנלים שדרשו פעולה כגון: הפצת מכתב לחוקר, הפסקת ניסוי, הודעות רשויות.

2.3.3 פאזה 4 תרופות רשומות, שניתנו בהתאם להתוויה הרשומה: דיווחים שהינם Solicited - יש לדווח מקרים חמורים שהוערכו כקשורים לתרופה/לא ניתן לקבוע סיבתיות. אין צורך להעביר דיווחים שהוערכו כי אינם קשורים לתרופה. כמו כן, יש לדווח על כל סיגנל המזוהה מדווחים חמורים ולא חמורים.

בנוסף, יש להגיש DSUR למחלקה לניהול סיכונים עבור תרופות רשומות בישראל כאשר בדו"ח נכלל לפחות מחקר פאזה 4 אחד.

2.4 מהן חובות הדיווח עבור טיפולי חמלה?

יש להעביר דיווחי תופעות לוואי מטיפולי חמלה, עפ"י אופן איסוף הדיווחים. כאשר הדיווחים מתקבלים במסגרת תוכנית ניטור יזום לאיסוף דיווחים, יש צורך לדווח בהתאם לקריטריונים להעברת דיווחים,

שהינם, solicited (סעיף 2.2). כאשר הטיפול ניתן שלא במסגרת זו, יש לדווח כדיווח ספונטני בהתאם לנוהל 6. נדגיש כי דיווחי תופעות לוואי בתרופות מתקדמות, יש לשלוח למחלקה לניסויים קליניים.

## 2.5 העברת דיווחים שדווחו לבעל הרישום ע"י משרד הבריאות ("back reporting"):

ככלל, אין להעביר למחלקה לניהול סיכונים דיווחים שנתקבלו אצל בעל הרישום ע"י המחלקה לניהול סיכונים וזאת על מנת להימנע מכפילויות. במידה והמחלקה לניהול סיכונים מבקשת את הערכת החברה, תועבר בקשה לאחראי מעקב תרופתי של בעל הרישום. במידה ומתקבל מידע רלוונטי נוסף אצל בעל הרישום אודות מקרה כזה מעבר למה שהועבר ע"י המחלקה יש לשלוח לתיבת ADR ולציין את מספר הסימוכין/הפנייה שצוינו במייל שהועבר לבעל הרישום מהמחלקה לניהול סיכונים.

כאשר המידע מתקבל אצל בעל הרישום מגורם אחר במשרד הבריאות (לדוגמת האגף לאפידמיולוגיה), יש להעבירו במערכת המקוונת תוך ציון הגורם שדיווח.

## 2.6 האם קיימת חובה לצרף סיומס לטופס הדיווח המקוון?

אין חובה לצרף סיומס. יש חובה למלא את כל המידע, שבידי בעל הרישום בשדות הייעודיים בטופס המקוון. צירוף סיומס אינו מיותר זאת.

## 2.7 האם במסגרת סעיף 3.2.2.4 (תופעת לוואי או חוסר יעילות שהתגלתה במהלך 12 החודשים הראשונים) יש לדווח גם על כל תופעת לוואי או צבר של תופעות לוואי במהלך 12 החודשים הראשונים של תכשיר חדש?

חובת הדיווח במסגרת סעיף זה אינה חלה על תכשירים חדשים, אלא מתייחסת רק לתכשירים לאחר שינוי פורמולציה מסוג Type II. חובת הדיווח בסעיף זה אינה מייטרת את הצורך בדיווח בהתאם לשאר הסעיפים בנוהל.

במקרה של שכיחות חריגה (סעיף 3.2.2.8 בנוהל), שנצפתה עבור תכשיר במהלך השנה הראשונה לאחר שינוי כלשהו (לא רק שינוי פורמולציה) דיווח הצבר ילווה במידע לגבי מועד ומהות השינוי שבוצע. במקרה של צבר יש ללוות את הדיווחים הפרטניים במייל לתיבת ADR המודיע על דיווח של צבר. הדיווחים מתייחסים לתופעות לוואי מישראל.

## 2.8 בנוהל השינויים האירופאי תחת הקטגוריה הכללית B.II.a Description and composition

מפורטים מגוון שינויים הקשורים בתכשיר ובהרכבו. האם השינויים במסגרת Type II בסעיף 3.2.2.4 (תופעת לוואי או חוסר יעילות שהתגלתה במהלך 12 החודשים הראשונים) מתייחסים לשינויים בתת הקטגוריה B.II.a.3 Changes in the composition (excipients) of the finished product בלבד? כן. בכל שאר המקרים, במידה ויש צבר דיווחים המעיד על שכיחות חריגה, הדיווח יתבצע במסגרת סעיף 3.2.2.8 בנוהל וילווה במידע לגבי מועד ומהות השינוי שבוצע.

## 2.9 מהן דרישות הדיווח עבור תופעות לוואי מחוץ לישראל במסגרת סעיף 3.2.2.5 ?

חובת הדיווח הינה עבור תופעות לוואי אשר מצריכות מבחינת החברה התייחסות מיוחדת (סיגנל) ונמצא עבורן קשר לתרופה. המקור לסיגנלים אינו רק הספרות המקצועית, אלא גם מאיסוף תופעות לוואי של התכשיר בחו"ל (במידה ומשווק שם). אין הכוונה בסעיף זה רק לתופעות לוואי חמורות. מידע בטיחותי חדש יכול לכלול גם תופעת לוואי לא חמורה חדשה או אשר נצפתה עליה בשכיחותה. ניתן לפנות למחלקה לניהול סיכונים ומידע תרופתי להתייעצות בנוגע לאילו סיגנלים יש להעביר בהתאם לתהליך עיבוד הסיגנלים אצל בעל הרישום.



### 2.10 מהי האסמכתא לסיווג תופעת לוואי כידועה/לא ידועה (Expected/Unexpected)?

ניתן להשתמש כאסמכתא בעלון לרופא המאושר בישראל או ב-CCDS, יש לציין את האסמכתא שנבחרה. במקרה של תכשירים גנריים, ללא עלון לרופא/CCDS האסמכתא תהיה עלון לרופא של תרופת המקור המידע הבטיחותי המצוי בחברה.

### 2.11 כיצד יש לדווח על תופעות לוואי בשכיחות חריגה במסגרת סעיף 3.2.2.8

במידה ומדובר בתכשיר עם בעל רישום / יצרן בחו"ל ניתן לדווח באמצעות סיגנלים, במידה ובמסגרת הערכת הסיגנלים מתבצעת הערכה לשכיחות חריגה של תופעות לוואי. עבור תכשירים להם אין בעל רישום בחו"ל או המידע אינו מתקבל באמצעות סיגנלים מחו"ל יש לבצע הערכה ייזומה של שכיחות תופעות הלוואי אחת לשלושה חודשים ביחס לדיווחים בישראל בהתאם למידע הנמצא בחברה, העלון לרופא המאושר בישראל או בהתאם למדווח בספרות המקצועית. הדיווח ייעשה ע"י הודעה לתיבת [ADR@moh.gov.il](mailto:ADR@moh.gov.il) וע"י העברת הדיווחים הפרטניים באמצעות הטופס המקוון או בפורמט E2B.

### 2.12 הבהרת חובת בעל הרישום לביצוע follow up לדיווחים:

עפ"י נוהל 6, יש להגיש דיווחי follow up לכל ת"ל החמורות על מנת לקבל פרטים מלאים (בהתאם לנדרשים בטופס). יש לבצע ניסיונות עד חודשיים מיום העברת הדיווח ולדווח את המידע הנוסף תוך 15 ימים מיום קבלתו. יש לתעד ולשמור את ניסיונות המעקב אצל בעל הרישום. צורך במעקב אחר דיווחים אחרים- עפ"י דרישות המחלקה לניהול סיכונים.

## 3. סיגנלים

### 3.1 מהי הגדרה של סיגנל

בהתאם להגדרה של ארגון הבריאות העולמי (WHO).

### 3.2 מהו הפורמט להגשת סיגנלים?

סיגנלים יוגשו באמצעות מייל לתיבת ADR אחת לחודש. יש לשלוח מייל נפרד לכל תכשיר. המייל יכלול את תיאור הסיגנל (כולל התייחסות למידע החדש המופיע בו), מקור המידע והרקע לסיגנל, התייחסות בעלוני התכשיר, הערכת החברה והפעולות המתוכננות בעקבות הסיגנל (כולל הפעילות המתוכננת בישראל וצפי לוחות זמנים).

## 4. חובת דיווח – מספרות מקצועית

### 4.1 מהי חובת הדיווח במסגרת סעיף 3.2.2.6. (מידע חדש שפורסם בספרות המקצועית) ומהם מאגרי המידע לחיפוש ספרותי?

בהתאם לדירקטיבה האירופאית, יש לדווח על מאמרים, הקשורים לבטיחות הטיפול התרופתי בבני אדם בלבד. יש להעביר את ממצאי סקירת הספרות אשר כוללות מידע בטיחותי חדש (סיגנל). חובת הדיווח הינה עבור מאמרים בהם לפחות התקציר של המאמר הינו בשפה עברית או אנגלית, או מאמרים ממדינת מקור ממנה הוצג ה-CPP (במידה והתכשיר אינו רשום ב-FDA/EMA) או מדינת הרפרנס לעניין עלונים (גם אם התקציר אינו בשפה האנגלית). במידה והתקציר של המאמר אינו

באנגלית, יש להגישו מתורגם לאנגלית. המחלקה לניהול סיכונים רשאית לבקש מהחברה להגיש את המאמר המלא מתורגם לאנגלית. בעלי רישום שעבור תכשיריהם מבוצע Signal detection ע"י היצרן או בעל הרישום בחו"ל יגישו דיווחים על ספרות מקצועית במסגרת דו"חות סיגנלים במידה וסקירת היצרן/בעל רישום בחו"ל כוללת חיפוש ספרותי. בעל רישום בישראל אשר אינו מקבל ספרות מקצועית במסגרת סיגנלים, יבצע חיפוש יזום של הספרות המקצועית בנוגע לתכשיריו לפחות פעם בחודש. החיפוש יבוצע לכל הפחות ב PubMed. יש להעביר את המידע עפ"י הפורמט להגשת סיגנלים (ראה סעיף 3.2).

#### 4.2 מהם ההבדלים בין סעיף 3.2.2.6 "מידע חדש, שפורסם בספרות המקצועית הרפואית" לבין סעיף

##### 3.2.2.7 "מידע חדש אשר פורסם כ-case reports ואלידיים"?

סעיף 3.2.2.7 כלול בסעיף 3.2.2.6 ומתייחס למאמרים ספציפיים בהם מתוארים מקרים ולידיים של תופעות לוואי (פורמט הדיווח מפורט לעיל). דיווח בהתאם לסעיף 3.2.2.7 יבוצע כדיווח פרטני (טופס מקוון/E2B) במידה ותופעת הלוואי התרחשה בישראל.

## 5. דוחות בטיחות תקופתיים:

### 5.1 מהן הדרישות לזמני הדיווח עבור דוחות PBRER/PSUR?

בהתאם לרגולציה האירופאית, דוחות עבור תקופה של פחות משנה ידווחו תוך 70 ימים מ-Data lock point (DLP) ודוחות לתקופה של מעל שנה ידווחו תוך 90 ימים מיום DLP. המחלקה לניהול סיכונים ומידע תרופתי מאפשרת תוספת של 7 ימי עבודה נוספים לתאריך הרישום ב-EURD list על מנת לאפשר הגשה של ההצהרה יחד עם דו"ח הבטיחות.

### 5.2 הבהרה לסעיף 3.2.4.2:

אחראי מעקב תרופתי יגיש את דו"ח הבטיחות התקופתי המלא (כולל תקציר ומסקנות), לאחר עיון בסעיפי הדו"ח המפורטים בנוהל 6, בצירוף הצהרה מלאה וחתומה בהתאם לנספח 1 לנוהל 6. אין צורך בהגשה נפרדת של הסעיפים הרלוונטיים והתקציר. את ההגשה יש לבצע לא יאוחר מ-7 ימי עבודה מהתאריך הנקוב ב-EURD list. המחלקה לניהול סיכונים רשאית לדרוש הגשה מוקדמת יותר של הדו"ח.

### 5.3 מהי חובת הגשת דוח בטיחות תקופתי לתכשיר שאינו משווק:

בעבור תכשיר רשום, שאינו משווק ולא שווק מעולם – אין צורך בהגשת דוח בטיחות תקופתי. נדרשת הגשה של דו"ח עדכני בטרם תחילת שיווק התכשיר.

### 5.4 מהם לוחות הזמנים וחובת הגשה עבור תכשיר שאינו מופיע ב-EURD list?

כאשר המולקולה אינה רשומה באירופה ולכן אינה מפורסמת בלוחות הזמנים האירופאים להגשת דוח בטיחות תקופתי, יש לפנות למחלקה לאישור מועדי הגשה ותקופת דו"ח חילופיים. במידה והתכשיר פטור מהגשה באירופה, לא ניתן לתת פטור אוטומטי עבור תכשיר המשווק בישראל. ככלל, פטור לא יינתן לתכשירים גנריים אשר טרם הוגש עבורם דוח בטיחות למחלקה או כאשר תכשיר המקור אינו רשום ומשווק. מעבר לכך כל מקרה יידון לגופו.



## 5.5 הדרישה להגשת דוחות בטיחות תקופתיים עבור תכשירים גנריים בניגוד לדרישה באירופה מעמיסה עבודה רבה על בעלי הרישום בישראל.

על מנת להקל על בעלי הרישום, כל בעלי הרישום עבור מולקולה מסוימת בצורת מתן והתוויה זהה (מקור וגנריקה) רשאים להגיש דו"ח בטיחות תקופתי משותף ובכך לבצע חיפוש משותף של ספרות ומידע בטיחות חדש עבור אותה המולקולה. כל חברה תוסיף לדו"ח את המידע הנאסף על ידי אודות התכשיר שלה ובכלל זה מאמרים Case studies, אזהרות בטיחות, עדכוני בטיחות, הודעות רשות, מידע מניסויים קליניים וסיכום מידע בטיחותי הכולל דיווחי תופעות לוואי הנוגעים לתכשיר שלה ישירות (ולא לחומר הפעיל בלבד).

## 5.6 האם יש להגיש למחלקה לניהול סיכונים ומידע תרופתי DSUR וכיצד מתבצעת חלוקת ה-DSUR בין המחלקה לניהול סיכונים לבין המחלקה לניסויים קליניים?

בהתאם לסעיף 3.2.2.9 בנוהל 6, יש להגיש למחלקה לניהול סיכונים DSUR עבור תרופות רשומות בישראל רק עבור מחקרי Post-marketing שהתבצעו בישראל. במידה וה-DSUR מכיל לפחות מחקר אחד של post-marketing שהתבצע בישראל - יש להגישו כמקובל, גם אם שאר המחקרים אינם מחקרי postmarketing. הדרישות לדיווח מניסויים קליניים בנוהל 6 אינו מיייתר את דרישות ההגשה במסגרת נוהל ניסויים קליניים.

## 6. דרישות דיווח נוספות:

### 6.1 מהי מדינה מוכרת?

מדינה מוכרת – כל אחת מהמדינות הבאות: ארה"ב, קנדה, בריטניה, מדינה החברה באיחוד האירופי, שוויץ, נורבגיה, איסלנד, אוסטרליה, ניו זילנד, יפן וישראל.

### 6.2 הבהרה בנוגע לאתרי הרשויות של מדינות מוכרות אליהם מתייחסים סעיפים 3.2.2.1-3.2.2.2 בנוהל 6:

מידע מרשויות כולל כל פרסום באתרי EMA, FDA ועבור מולקולות שאינן רשומות ב-FDA או EMA - מידע מהרשות הרגולטורית של מדינת הרפרנס לעניין עלונים בה משווק או מידע ממדינת המקור ממנה הוגש ה-CPP. הדרישה כוללת דיווח על פרסומים לצוות הרפואי הנוגעים לבטיחות התכשיר, בקשה של רשות בריאות לספק מידע/לבצע חקירה או הודעה של רשות על פתיחת חקירה הנוגעת לבטיחות התכשיר וכיוצא בזה.

למען הסר ספק, לגבי שאר המדינות המוכרות, במידה והתקבל מידע אצל בעל הרישום בישראל, המידע יועבר עם קבלתו.

### 6.3 מהו המידע שיש להעביר מהודעות ה-EMA?

- מידע שפורסם בישיבות ה-PRAC (לא כולל פרסומים לגבי אגידת הישיבות) וכולל:
- DHCP, פרסומים שונים לצוות הרפואי בנוגע לבטיחות התכשיר.
  - בקשה של רשות בריאות לספק מידע/ לבצע חקירה בנוגע לבטיחות התכשיר.
  - הודעה של רשות בריאות על פתיחת חקירה/ בדיקה הנוגעת לבטיחות התכשיר.



#### 6.4 האם יש צורך בדיווח על החזרה מהשוק (recall) מסיבה בטיחותית, באצוות שעליהן נקבעה החזרה אך אינן משוקות בישראל?

במידה וה-recall עבור אצוות שאינן משוקות בישראל הינו מסיבות בטיחות (סיגנל מסוים/צבר ת"ל), יש לדווח למחלקה לניהול סיכונים מידית ולא יאוחר מ-3 ימי עבודה מיום קבלת המידע ע"י בעל הרישום בישראל. במידה ואינו מסיבה בטיחותית יש לדווח במסגרת דו"חות הבטיחות. אין האמור מתייחס לחובת הדיווח לפי נוהל 3 למכון לביקורת חומרי רפואה.

#### 7. מקרים מיוחדים:

##### 7.1 האם קיימת חובת הגשת סיגנלים עבור תכשיר שטרם נרשם בישראל, אך נמצא בתהליך רישום?

אין צורך להגיש סיגנלים למחלקה לניהול סיכונים עבור תכשיר שטרם נרשם בישראל ונמצא בהליך רישום, אולם במהלך תהליך רישומו של התכשיר, מרגע הגשת תיק הרישום, יש להתעדכן בנוגע לכל מידע בטיחותי, הנוגע לשינוי בפרופיל הבטיחות של התכשיר ובכלל זה אזהרות FDA, EMA, מדינה ממנה הוגש CPP (במידה והתכשיר אינו רשום ב-FDA/EMA), מכתבים לצוות הרפואי, שינויים בעלוניים וסיגנלים. המידע יועבר לעיון המחלקה לניהול סיכונים עפ"י דרישת המחלקה לניהול סיכונים. מקבלת תעודת הרישום, יש להעביר מידע בטיחותי חדש בהתאם לנוהל 6.

##### 7.2 האם יש צורך לדווח בהתאם לדרישות הנוהל עבור תכשיר שהינו רשום בישראל, אך לא משוק?

יש צורך לאסוף את המידע הבטיחותי בחברה בהתאם לנוהל 6 ולהעביר אותו למחלקה לניהול סיכונים ומידע תרופתי במידה והוחלט על שיווק התכשיר בישראל. בנוגע לדוחות PSUR / PBRER - במידה והתכשיר אינו משוק בישראל ולא שוק מעולם בישראל, ניתן לקבל פטור מהגשת דוחות בטיחות תקופתיים. יש להעביר למחלקה הצהרה כי התכשיר אינו משוק. במידה ויוחלט על שיווק התכשיר, יש להעביר דו"ח PBRER/PSUR עדכני לפני תחילת השיווק של התכשיר.

##### 7.3 מתי מסתיימת דרישת הדיווח בהתאם לנוהל עבור תכשיר אשר בוטל / פג תוקף רישומו? יש להמשיך לדווח עד לסיום תוקפה של האצווה האחרונה של התכשיר אשר שוקה בישראל.

##### 7.4 האם יש צורך לדווח על תכשירים המיובאים במסגרת 29 ג' למשל בעת ביצוע Recall של התכשיר עקב הודעה על פגם?

תקנות הרוקחים (תכשירים) (תיקון) התשע"ג 2013 הנוגעות למעקב תרופתי מגדירות בסעיף 26 א את הצורך להעביר למחלקה לניהול סיכונים ומידע תרופתי דיווחים אודות תכשיר הפטור מרישום. יש לדווח בהתאם לדרישות בתקנות מעקב תרופתי סעיף 26 ד דיווחים על תופעות לוואי לא חמורות מישראל יועברו אחת ל 90 יום; דיווחים על תופעות לוואי חמורות או בשכיחות חריגה מישראל יועברו באופן מיידי ולא יאוחר מ 15 יום מיום קבלתם. במידה ומגיע לידי היבואן מידע בנוגע ל RECALL / חשש לבעיות איכות או חשש לבעיות חריגות אשר דורשות התייחסות מיוחדת ומיידית יש להעביר לידי המחלקה לניהול סיכונים ומידע תרופתי. אין האמור מיתר את חובת הדיווח והפעולות הנדרשות עפ"י נוהל 3.

##### 7.5 האם קיימת חובת דיווח עבור הכנות מיוחדות (תכשירים לא רשומים) אשר מיוצרות עבור לקוחות, בתי חולים או מרפאות?



חברות שמכינות הכנות רוקחיות, בנוסף לפעילותן כבעלות רישום של תכשירים, ויש להן QPPV, צריכות לדווח גם על תופעות לוואי הנוגעות להכנות רוקחיות שנרקחו על ידן (חובת הדיווח חלה גם כאשר במסגרת ההכנה הרוקחית נעשה שימוש בתכשיר מוגמר של חברה אחרת).  
למען הסר ספק, חובת הדיווח חלה גם על בעל הרישום (גם אם נעשה שינוי במוצר שלו) במידה והמידע הגיע לידיעתו. אין האמור מייתר את חובת הדיווח על פגמים ואירועים חריגים בהתאם לנוהל 135. התייחסות לחובת דיווח תופעות לוואי של מרכזי הכנות ובתי מרקחת אשר אינם מחויבים במינוי אחראי מעקב תרופתי, תעודכן בנוהל 135.

#### 7.6 מהי חובת הדיווח עבור תכשירים וטרינריים?

בהתאם לנוהל 6, עבור תכשירים וטרינריים יוחרגו סעיפים 3.2.2.4 – 3.2.2.10 וסעיף 3.2.2.12, כלומר יש לדווח על סעיפים 3.2.2.1, 3.2.2.2, 3.2.2.3 ו-3.2.2.11.  
בנוגע לתדירות הגשת דו"ח PSUR או PBRER של התכשיר, בשונה מאירופה, תדירות הדיווח הינה אחת לשנה במהלך 5 השנים הראשונות לאחר רישום התכשיר בישראל ואחת ל 3 שנים לאחר 5 השנים הראשונות לאחר רישום התכשיר בישראל אלא אם התקבלה הנחיה אחרת מהמחלקה לניהול סיכונים ומידע תרופתי.

#### 7.7 עדכון סעיף 3.2.2.12 בנוהל 6:

מסעיף 3.2.2.12 הוסרה המילה "אפשריות" ונוסח הסעיף המעודכן הוא "כל מידע שהגיע לידיעת בעל הרישום בישראל ויש חשש כי הוא בעל השלכות על בטיחות התכשיר ואינו כלול בסעיפים 3.2.2.1-3.2.2.11".

#### 7.8 דגש בנוגע להעברת מידע על תופעות לוואי בהתאם לנוהל 137:

בהתאם לנוהל 137 סעיף 3.4.19 על בעל הרישום לעגן ולתעד תופעות לוואי, המתקבלות אצל גוף שלישי ממטופלים. ככל שמדווחות תופעות לוואי ע"י המטופל, הגוף השלישי יקפיד להעבירן אל בעל הרישום, על מנת שידווח אותן למשרד הבריאות בהתאם לנוהל 6 ולמפורט לעיל. הדיווח לא יכלול פרטים מזהים של המטופל אלא אם הסכים לכך.

#### הבהרות לשאלות נפוצות נוהל 142:

#### 8. הנחיות כלליות

#### 8.1 הבהרה בנוגע להגשת חומרי עזר עפ"י נוהל 137 או עפ"י נוהל 142

חומרי עזר, המיועדים לשיפור שימוש מושכל והענות לטיפול תרופתי, הנרשם למטופלים, יוגשו לאישור המחלקה לניהול סיכונים כאשר הם מהווים חלק מתוכנית לניהול סיכונים אשר אושרה ע"י רשות בריאות במדינה מוכרת (כמפורט בסעיף 8.3) או עפ"י דרישת המחלקה לניהול סיכונים. חומרי עזר שאינם מהווים חלק מתוכנית ניהול סיכונים או שלא נדרשו ע"י המחלקה לניהול סיכונים, יוגשו בהתאם למפורט בנוהל 137.

#### 8.2 צורך בהגשת אסמכתא לתוכנית ניהול סיכונים לתכשיר גנרי במעמד בקשה לרישום/תוספת התוויה:

אם קיים תכשיר מקור בארץ- התייחסות כאל תרופה רשומה ומשווקת- החלטה על תוכנית תעשה על פי דרישת משרד הבריאות.  
אם לא קיים תכשיר מקור – התרופה תעבור את מסלול הגשת תוכנית ניהול סיכונים מותאמת לישראל





לתרופה במעמד בקשה לרישום/תוספת התוויה: בהגשת תיק רישום תצורף תוכנית ניהול סיכונים שהוגשה ע"י בעל רישום/יצרן בחו"ל ו/או אושרה ע"י רשות רגולטורית כמפורט בנוהל. במידה ואין תוכנית כזאת- יש ליידע את המחלקה לניהול סיכונים ומידע תרופתי.

### 8.3 דגשים להגשת תוכנית ניהול סיכונים במועד הגשת תיק רישום

ככלל, יש להגיש תוכנית ניהול כפי שהוגשה ו/או אושרה ע"י רשות התרופות האירופאית. כאשר תוכנית זו אינה מותאמת לתיק הרישום (התוויה/משטר מינון/אוכלוסיית יעד וכו'), יש להגיש תוכנית ניהול סיכונים התואמת לתיק הרישום. המחלקה לניהול סיכונים רשאית לדרוש תוכנית אשר אושרה ע"י רשות בריאות במדינה מוכרת נוספת בהתאם לצורך. בכל מקרה, יש להעביר למחלקה לניהול סיכונים את הגרסה העדכנית ביותר לתוכנית (גם אם טרם אושרה ע"י רשות בריאות של מדינה מוכרת) החל ממועד קבלת אישור הערכה מקדמית לרישום התכשיר מהמחלקה לרישום תכשירים ועד לקבלת אישור עקרוני. במידה והוחלט על יישום תוכנית ניהול סיכונים בישראל, יש לפעול עפ"י סעיף 6.1.1 לנוהל 142.

### 8.4 המעקב הנדרש אחר הפצת חומרי העזר וביצוע recall:

עפ"י נוהל 142 יש לנהל תיעוד של מועדי ההפצה והמוסדות הרפואיים להם הופצו חומרי העזר. על החומרים יש לציין מספר גרסה ותאריך עדכון. על בעל הרישום לקיים מנגנון אשר יאפשר את משיכת חומרי העזר הקיימים והחלפתם בחומרי עזר חדשים עפ"י דרישת המחלקה לניהול סיכונים. על בעל הרישום לוודא כי מופצת הגרסה העדכנית המאושרת של חומרי העזר. כל חומרי העזר ישמרו אצל בעל הרישום למשך 3 שנים, ממועד סיום הפצתם.

## 9. עדכון תוכנית ניהול סיכונים

9.1 במידה ומיושמת תוכנית ניהול סיכונים בישראל, המבוססת על אסמכתא, יש לעקוב אחר עדכונים בתוכנית האסמכתא בלבד. אין האמור מייתר מעקב ודיווח אודות מידע בטיחותי בהתאם לנוהל 6 וסעיף 6.1.1 לנוהל 142. במידה והתוכנית אינה מבוססת אסמכתא, יש לפעול עפ"י סעיף 6.2 בנוהל 142. - במידה והוגשה בעבר תוכנית אסמכתא למחלקה לניהול סיכונים, אך לא מיושמת תוכנית ניהול סיכונים מותאמת לישראל, יש לעקוב אחר התוכנית שהוגשה בלבד. - במידה ולא הוגשה תוכנית בעבר, יש לדווח על עדכון תוכנית במידע בטיחותי חדש במסגרת חובת דיווח סיגנלים בהתאם לנוהל 6 עפ"י הפורמט, המפורט, לדיווח סיגנלים.

### 9.2 הגשת תוכנית ניהול סיכונים מעודכנת

9.2.1 תכשיר עבורו קיימת אסמכתא מאושרת ע"י רשות רגולטורית אחרת

9.2.1.1 במידה ולתכשיר זה מיושמת תוכנית ניהול סיכונים מותאמת לישראל, יש להעביר את תוכנית האסמכתא המעודכנת בכל עדכון שהוא תוך ציון מפורש אודות המידע שעודכן.

9.2.1.2 במידה ולתכשיר זה לא מיושמת תוכנית ניהול סיכונים בישראל, אך תוכנית האסמכתא נבחנה בעבר ע"י המחלקה לניהול סיכונים, עדכון התוכנית ישלח למחלקת ניהול סיכונים רק במידה והוספו/התעדכנו בתוכנית האסמכתא פעולות המוגדרות כ- Additional risk minimization measure(s).

9.2.1.3 במידה וקיימת תוכנית אסמכתא אשר **לא הוגשה כלל** בעבר למחלקה לניהול סיכונים, כאשר מתבצע עדכון לתוכנית האסמכתא, גם אם מדובר בעדכון המכיל כלים למזעור סיכונים, **אין צורך** להגיש את תוכנית האסמכתא המעודכנת. במידה והעדכון מכיל **מידע בטיחותי חדש**, המידע ידווח במסגרת חובת הדיווח עפ"י **נוהל 6**. יש להגיש את המידע הבטיחותי הכלול בעדכון התוכנית **כמידע בטיחותי חדש אודות התכשיר / סיגנל, לתיבת הדוא"ל - [ADR@moh.gov.il](mailto:ADR@moh.gov.il)** עפ"י הפורמט לדיווח סיגנלים כאמור בסעיף 6.1.2.1.1 לנוהל 142.

9.2.2 תכשיר עבורו **לא קיימת אסמכתא מאושרת** ע"י רשות רגולטורית אחרת

9.2.2.1 במידה ולתכשיר זה קיימת תוכנית ניהול סיכונים המיושמת בישראל (תוכנית ניהול סיכונים-מותאמת לישראל), יש לעדכן את התוכנית המיושמת בישראל. אין האמור מייתר דיווח על מידע בטיחותי חדש/סיגנל לתיבת הדוא"ל - [ADR@MOH.GOV.IL](mailto:ADR@MOH.GOV.IL), כנדרש על פי נוהל 6.

9.3 **האם יש להגיש עדכוני תוכנית ניהול סיכונים במקרה והם נגזרים משינוי פורמולציה של התכשיר?** יש להגיש עדכון של תוכנית ניהול סיכונים במידה ונגזר משינוי פורמולציה (type 2) או תהליך ייצור חדש (type 2) כאשר לשינוי יש השלכות על בטיחות ו/או יעילות התכשיר על פי הערכת החברה. מצב זה מתייחס לתכשיר לו מיושמת תוכנית ניהול סיכונים מותאמת לישראל. עבור תכשיר אשר לא מיושמת עבורו תוכנית בישראל העדכון, כולל הנגזר משינוי פורמולציה (type 2) יוגש כאשר קיימת פעילות מזעור סיכונים מעבר לפעילות פרמקוויגיילנס רוטינית, בהתאם לסעיף 6.1.2.1 לנוהל 142 או כאשר העברת התוכנית מתבקשת מאת המחלקה לניהול סיכונים. עם זאת, במידה ולתכשיר פרופיל סיכון גבוה כגון טווח תרפויטי צר, יש לידע את המחלקה לניהול סיכונים אודות עדכון האסמכתא לקבלת הנחיות.

בברכה,

המח' לניהול סיכונים ומידע תרופתי