

המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה

ירושלים

|  |
| --- |
| **בתוקף**  **14/01/2014** |

**נוהל להגשת בקשה לתעודת איכות לתכשיר ביולוגי חדש**

|  |
| --- |
| נוהל מספר EX-013/01 |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **שם** | **תפקיד** | **תאריך** | **חתימה** |
| דר' עפרה אקסלרוד | מנהלת המכון (בפועל) |  |  |
| ד"ר גיליה פינס | מנהלת המעבדה לתכשירים ביולוגיים |  |  |
| שרה קובריגרו | מנהלת אבטחת איכות |  |  |

*מבוא*

ביחידה לתכשירים ביולוגיים במכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה (להלן "המכון") נבחנות בקשות לקבלת תעודת איכות, הנדרשת לשם רישום תכשירים ביולוגיים חדשים בישראל.

על בעל הרישום להגיש בקשה לתעודת איכות במסגרת רשום התכשיר על פי הבסיס החוקי המופיע בתקנה 13 ב"תקנות הרוקחים (תכשירים), התשמ"ו - 1986".

כשלב מקדים להגשה, יש להגיש את הבקשה להערכה מקדמית, בסופה יינתן אישור הגשת הבקשה לרישום באגף הרוקחות. במידה ויאותרו ליקויים עיקריים בשלב זה, יוחזר התיק למגיש.

##### מהות

מטרת הנוהל הינה לתאר את הדרישות להגשת הבקשה לקבלת תעודת איכות לתכשירים ביולוגיים, המיוצרים במדינת ישראל או מיובאים אליה.

1. *מסמכים ישימים*
   1. פקודת הרוקחים נוסח חדש תשמ"א - 1981
   2. תקנות הרוקחים (תכשירים), התשמ"ו - 1986
   3. חוזר ליצרנים/יבואנים מתאריך 18.9.2011 - "הגשת בקשות ביחידות להערכת תיקים במכון".
   4. חוזר ליצרנים/יבואנים מתאריך 31.7.2008, מספר 56/08 - "הגשה לרישום של תכשירים ביולוגיים".
   5. חוזר ליצרנים/יבואנים מתאריך 27.5.2007, מספר 208/07 - "הגשה לרישום של תכשירים ביולוגיים".
   6. חוזר ליצרנים/יבואנים מתאריך 18.8.2009 - "הצהרה לגבי תנאי יצור נאותים של חומרי גלם פעילים".
   7. חוזר ליצרנים/יבואנים מתאריך 2.2.2011, מספר 2/11 - "הגשה לרישום של תכשירים ביולוגיים שאושרו ב- FDA או ב- EMA בתהליך מזורז".
   8. חוזר לרוקחים הממונים מתאריך 1.8.2006 - "קבלת בקשות לרישום".
   9. הנחיות ICH M4Q - "Common technical document for the registration of pharmaceuticals for human use – Quality".
   10. הנחיות EMA להגשת Plasma Master File - "Guideline on the scientific data requirements for a Plasma Master File (PMF)" EMEA/CHMP/BWP/3794/03.
   11. נוהל מחלקת רישום תרופות REG 08\_2012- "נוהל להגשת בקשות לרישום, שינוי וחידוש תכשירים רפואיים למחלקה לרישום תכשירים".
2. *הגדרות*
   1. תכשיר ביולוגי - תכשיר ביולוגי הינו כל תכשיר שהופק מהחי בשיטות קונבנציונאליות או ביוטכנולוגיות.
   2. הערכה מקדמית – הערכה ראשונית של תיק האיכות והמסמכים, שבסופה מתקבל אישור להגשת בקשת רישום באגף הרוקחות.
   3. CTD - Common Technical Document. תבנית ה- ICH (International Conference on Harmonization) להגשת תיק רישום לתכשיר רפואי.
3. *אחריות*

באחריות הרוקח הממונה של בעל הרישום לדאוג למלא אחר דרישות הנוהל.

1. *השיטה / יישום*

להלן פירוט הדרישות לשם הגשת בקשה לתעודת איכות עבור תכשיר ביולוגי חדש.

* 1. הערכה מקדמית – יש להגיש תיק איכות ומסמכים כמפורט להלן:
     1. מסמכים (CTD Module 1):
        1. רשימת תיוג להגשת בקשה להערכה מקדמית ביחידה לתכשירים ביולוגיים, חתומה ע"י מגיש הבקשה (נספח 1).
        2. מכתב מלווה המתאר את מהות הבקשה ומספר הקלסרים שהוגשו.
        3. תעודת איכות בשני העתקים.
        4. נספח לתעודת איכות בשני העתקים.
        5. קבלה מקורית על תשלום אגרת רישום/ אסמכתא לתשלום האגרה.
        6. נספח 6 (שאלון חלקים א' וב') חתום ועדכני.
        7. CPP עדכני מהשנתיים האחרונות, או letter of approval או positive opinion ממדינה מערבית מוכרת.
        8. אישורי GMP בתוקף לכל אתרי הייצור (חומר פעיל, תכשיר מוגמר, ממס, אתרי שחרור), ואתרי בדיקות שחרור.
        9. הצהרת QP עבור ספקי חומר גלם פעיל.
        10. הצהרת TSE בתוקף עבור התכשיר.
        11. CEP לחומרים מן החי המעורבים ביצור, או משמשים כחומרים בלתי פעילים (Excipients).
        12. MSDS.
        13. עלון לרופא/ צרכן/ SPC.
     2. CTD Modules
        1. זהים לאלה שהוגשו לרשות מנפקת ה- CPP.
        2. CTD Module 2 (Quality overall summary), בהתאם לנוהל ICH M4Q.
        3. CTD Module 3, בהתאם לנוהל ICH M4Q.
        4. Plasma Master File (PMF) - בתיקי פלסמה או בתיקים המכילים רכיב שמקורו בפלסמה יש להגיש PMF, מעודכן לשנה האחרונה עפ"י ההנחיה EMEA/CHMP/BWP/3794/03.
        5. בתיקי פלסמה המאושרים ע"י EMA יש להמציא אישור הרשות.
        6. Active Substance Master File (ASMF/DMF) - Open part כאשר רלבנטי, ו- Letter of access מהחברה המייצרת. Restricted part יוגש לאחר קבלת אישור הערכה מקדמית.
     3. במקרה שהתיק נמצא ראוי להגשה לאגף, ייתן המכון אישור להגשת התכשיר לרישום, ויציין במכתב מלווה את מספר הדוגמאות וחומרי הייחוס (סטנדרטים) שעל בעל הרישום להגיש למכון. תוקף אישור המכון להגשת התכשיר לרישום באגף הרוקחות הינו 6 חודשים מיום הוצאתו.
     4. במקרה שהתיק נדחה, ישלח מכתב לרוקח הממונה, המפרט את סיבות הדחייה, ובקשה לאיסוף התיק מהמכון.
     5. במקרים שיפורטו להלן תאושר הערכה מקדמית בהליך מזורז. הגשת המסמכים והתיק תתבצע עפ"י הנדרש להערכה מקדמית בהליך רגיל:
        1. תכשיר שאושר ב-FDA או ב- EMA בהליך מזורז, עד שנה מיום האישור.
        2. מינון נוסף לתכשיר הרשום בישראל.
  2. תיק חדש - לאחר קבלת מספר רישום מהאגף, יגיש הרוקח הממונה מסמכים כמפורט להלן:
     1. מסמכים:
        1. רשימת תיוג להגשת בקשה לתיק חדש ביחידה לתכשירים ביולוגיים, חתומה ע"י מגיש הבקשה (נספח 2).
        2. אישור אגף הרוקחות על קבלת התיק הכולל מספר רישום.
        3. מכתב מלווה המתאר את מהות הבקשה.
        4. דוגמאות וחומרי ייחוס, בהתאם להנחיות שהתקבלו מהמכון בסיום ההערכה המקדמית, כולל הנחיות לתנאי משלוח ואחסון. במסמכים הנלווים לחומר הייחוס, יש לציין את שם התכשיר המוגמר המתאים.
        5. תיק מעבדה, הכולל שיטות בדיקה, ולידציות לשיטות רלבנטיות, ספציפיקציות לתכשיר המוגמר, תעודות אנליזה לדוגמאות ולחומרי הייחוס ו- MSDS, כפי שסוכם עם מנהלת המעבדה לתכשירים ביולוגיים.
        6. Active Substance Master File (ASMF/DMF)-Restricted part במקרה שרלבנטי.
     2. במקרה שבתהליך ההערכה ימצאו חסרים/נושאים הדורשים בירור, ישלח מכתב שאלות לבעל הרישום.
     3. על בעל הרישום לתת מענה למכתבי השאלות בפרק זמן של עד 4 חודשים. אי מענה בתוך פרק זמן זה יוביל לסגירת התיק.
     4. לאחר קבלת מענה מספק לדרישות, תיחתם תעודת האיכות ותישלח לרוקח הממונה. יש להדגיש שחתימה על תעודת האיכות תתאפשר רק לאחר קבלת CPP.
     5. במקרה שהתיק נדחה, ישלח מכתב לרוקח הממונה, המפרט את סיבות הדחייה, ובקשה לאיסוף התיק מהמכון.

1. *נספחים*
   1. נספח 1: רשימת תיוג להגשת בקשה ליחידה לתכשירים ביולוגיים - הערכה מקדמית.
   2. נספח 2: רשימת תיוג להגשת בקשה ליחידה לתכשירים ביולוגיים - תיק חדש.
2. *שינויים*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| *תאריך* | *הגרסה* | *השינוי* |
|  | 01 | גרסה ראשונה |

*נספח 1:*

רשימת תיוג להגשת בקשה ליחידה לתכשירים ביולוגיים

הערכה מקדמית

CTD Module 1

* תעודת איכות
* נספח לתעודת איכות
* קבלה מקורית
* נספח 6 (חלקים א' וב')
* CPP או letter of approval
* אישורי GMP בתוקף לכל אתרי ייצור התכשיר (חומר פעיל, תכשיר מוגמר, ממס)
* אישור QP עבור ספק חומר גלם פעיל[[1]](#footnote-1)
* הצהרת TSE בתוקף
* אישורי CEP לחומרים מן החי המעורבים ישירות ביצור
* MSDS
* עלון לרופא
* CTD Module 2[[2]](#footnote-2)
* CTD Module 3
* Plasma Master File כולל אישור רשויות[[3]](#footnote-3)
* Active Substance Master File - open part[[4]](#footnote-4)

חתימת רוקח ממונה \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ תאריך \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*נספח 2:*

רשימת תיוג להגשת בקשה ליחידה לתכשירים ביולוגיים

תיק חדש[[5]](#footnote-5)

CTD Module 1

* אישור אגף הרוקחות על קבלת התיק +מספר רישום

מעבדה

* דוגמאות[[6]](#footnote-6)
* הנחיות לתנאי משלוח ואחסון
* חומר ייחוס2 (סוג וכמות כפי שסוכם עם היחידה)
* הנחיות לתנאי משלוח ואחסון
* דף הסבר המקשר בין חומר הייחוס לבין התכשיר המוגמר

תיק מעבדה

* שיטות בדיקה כפי שסוכם עם היחידה
* ולידאציות לשיטות הרלוונטיות כפי שסוכם עם היחידה
* ספציפיקציות תכשיר מוגמר
* תעודת אנליזה לדוגמאות ולחומרי הייחוס כפי שסוכם עם היחידה
* MSDS

חתימת רוקח ממונה \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ תאריך \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

1. בהתאם לחוזר "הצהרה לגבי תנאי יצור נאותים של חומרי גלם פעילים" מתאריך 18.8.09 (ניתן להורדה מאתר <http://www.health.gov.il>). [↑](#footnote-ref-1)
2. Quality overall summary, [↑](#footnote-ref-2)
3. בתיקי פלסמה או בתיקים המכילים רכיב שמקורו בפלסמה [↑](#footnote-ref-3)
4. restricted part יוגש לאחר קבלת אישור הערכה מקדמית [↑](#footnote-ref-4)
5. 1דרישות נוספות לחומר שהוגש בבקשה להערכה מקדמית. [↑](#footnote-ref-5)
6. 2ע"פ נוהל מס' Ex-001/01: "הגשת דוגמאות וסטנדרטים בעת הגשות למכון" (ניתן להורדה מאתר <http://www.health.gov.il>). [↑](#footnote-ref-6)