

סימוכין: 246187824

מתווה מסלולי רישום תכשירים

המחלקה לרישום תכשירים
המכון לביקורת ותקינה של חומרי רפואה

מרץ 2025

תוכנית פיילוט



**משרד
הבריאות**
לחיים בריאים יותר

חטיבת טכנולוגיות רפואיות, מידע ומחקר

Medical Technology, Health Information and Research Directorate

הקדמה:

רישום תכשירים בטוחים יעילים ואיכותיים הוא ציר מרכזי בשמירה על בריאות הציבור. לאור זאת, נעשים מאמצים מתמשכים לטיוב וייעול תהליכי הרישום של תכשירים בישראל במקביל להנגשה מהירה יותר של תכשירים חדשים לציבור, בשל ההכרה בחשיבות השימוש בטכנולוגיות תרופתיות חדשות וקידום חדשנות.

חטיבת טכנולוגיות רפואיות, מידע ומחקר גיבשה צעדים למתווה חדש המושתת על ההתפתחות הרגולטורית במדינות מערביות מובילות הכוללת שתופי פעולה ומידע והסתמכות (Reliance) מסוימת על הערכות והחלטות רגולטוריות של רשויות רגולטוריות מובילות בעולם. גישה זו מאפשרת לקצר לוחות זמנים לרישום ולהנגיש תרופות למטופלים בישראל ביעילות ומהירות, דבר שצפוי לשפר את זמינות ומגוון הטיפולים בישראל.

יש להדגיש כי הסתמכות (Reliance) רגולטורית הינה תהליך בו רשות רגולטורית יכולה, במסגרת תהליך קבלת ההחלטות שלה, לקחת בחשבון ולתת משקל מסוים להערכות שבוצעו על ידי רשויות רגולטוריות מובילות אחרות. ההסתמכות אינה מחייבת קבלת החלטות אחידה בין מדינות ורשויות רגולטוריות. עוד יודגש כי עצמאותה של הרשות הרגולטורית, חיונית לבריאות הציבור כך שהרשות שומרת על עצמאותה להגיע להחלטה בלתי תלויה, גם כאשר היא לוקחת בחשבון באופן מסוים חלקי הערכה שנעשתה ע"י רשות מובילה אחרת.

בנוסף, המתווה כולל פיילוט למסלול לתכשירים גנריים המוגשים לרישום ראשון בישראל (ושאינם רשומים במדינות אחרות) שלא במקביל לרישום במדינות אחרות..

טיטוט המתווה שלהלן מתארת את מסלולי ההערכה השונים והקריטריונים לכל מסלול.

המתווה יחל ב-23 במרץ 2025 כפיילוט רגולטורי עבור תכשירים שיוגשו לרישום החל ממועד זה.

במהלך 2025-2026 יאספו נתונים אודות המתווה ויגובשו צעדי המשך לשנת 2027.



**משרד
הבריאות**
לחיים בריאים יותר

חטיבת טכנולוגיות רפואיות, מידע ומחקר

Medical Technology, Health Information and Research Directorate

הגדרות:

- **תכשיר מקור (עבור מתווה זה) -** מולקולה חדשה, חוזק חדש לתכשיר הרשום בישראל, צורת מתן חדשה לתכשיר הרשום בישראל, צורת מינון חדשה לתכשיר הרשום בישראל ושילוב חדש לחומרים פעילים הרשומים בישראל
- **תכשיר גנרי -** תכשיר המכיל חומר/ים פעיל/ים (active moiety) ממקור כימי) בחוזק ובצורת מינון שווים לתכשיר הרשום בפנקס התרופות הממלכתי, למעט תכשיר ביולוגי או מוצרי דם.
- **תכשיר ביולוגי -** תכשיר המכיל חומר פעיל שהופק מהחי בשיטות קונבנציונאליות או ביוטכנולוגיות.
- **תכשיר ביוסימילאר -** תכשיר ביולוגי הדומה דמיון רב לתכשיר ביולוגי רשום בפנקס התרופות הממלכתי, בהיבטים של מבנה, פעילות ביולוגית ויעילות, פרופיל בטיחות ופרופיל אימונוגני (מידת התגובה החיסונית שמעוררים חלבונים ותכשירים ביולוגיים אחרים).
- **Certificate of Pharmaceutical Product (CPP) -** מסמך מרשות רגולטורית מוסמכת במדינה מוכרת המאשר את הסטטוס הרגולטורי של התכשיר באותה מדינה.
- **קבלת תיק כחדש -** סיום שלב ההערכה מקדמית לתיק הבקשה המלא, השלמת כלל המידע הנדרש, וכן קבלת התיק כחדש במכון¹.

כללי:

הערכת תכשירים הומאניים חדשים לרישום בישראל תכלול את המסלולים הבאים:

- מסלולי הערכה קיימים:
 - מסלול 270 יום ע"פ תקנות הרוקחים [(תכשירים) התשמ"ו-1986]
 - מסלול 70 יום לגנריקה ע"פ פקודת הרוקחים [(נוסח חדש) התשמ"א-1981]
 - מסלול תעדוף (נוהל 86)
 - מסלול תכשירים ותיקים 180 יום (נוהל 120)
 - מסלול הערכה 180 יום כפי שפורט בחוזר אגף הרוקחות 32349115 מתאריך 3.5.2015 – "תהליך רישום תכשירי מקור באגף הרוקחות" ייבחן במהלך הפיילוט, במקביל ליישום מסלולי ההערכה החדשים.
- מסלולים אלו המוגדרים בחקיקה ובנהלי אגף הרוקחות, ימשיכו להתקיים כאמור ולא יפורטו במסמך זה.

¹ ספירת הימים תחל ביום הגשת התיק כתיק חדש למכון.

מתווה זה לא יחול רטרואקטיבית על תכשירים אשר התקבלו לרישום ואושרו להגשה.

עקרונות מסלולי ההערכה החדשים יתוארו בהמשך מסמך זה:

- ✓ קביעת המסלול אליו יסווג כל תכשיר תתבצע כחלק מתהליך ההערכה המקדמית, שתארך עד 20 ימי עבודה נטו. עם הגשת בקשת הרישום, על מבקש הרישום לציין את המסלול המבוקש כתלות בעמידה בקריטריוני ההגשה. המסלול אליו יתקבל התכשיר יתוקשר למגיש הבקשה במכתב אישור הערכה מקדמית לבקשה.
- ✓ ככל שבמהלך הערכת התכשיר יעלו סוגיות מהותיות הנוגעות ליעילות בטיחות או איכות התכשיר אשר דורשות בדיקה מעמיקה נוספת (לרבות דחיה במדינה מוכרת) או שימצא כי התכשיר אינו עומד בתנאי המסלול אליו סווג התכשיר, או כי החברה אינה עומדת במענה בלוחות הזמנים המוגדרים בהמשך, הבקשה תועבר למסלול רישום אחר לפי אופי הבקשה והמידע המוגש. העברת הבקשה תתוקשר למגיש הבקשה.
- ✓ המסלולים החדשים יכללו סבבי שאלות מוגבלים ולוחות הזמנים למענה על ידי החברה יוגדרו ויקוצרו, במטרה ליעל ולקצר את לוחות הזמנים לרישום התכשירים.
- ✓ לא תתקבלנה השלמות לתיק ההגשה במהלך הערכת התיק, למעט השלמות שנדרשות במסגרת מכתבי השאלות.
- ✓ הדרישות הכלליות להגשת בקשות לרישום כפי שנדרש כיום מפורטות בנהלי וחוזרי אגף הרוקחות והמכון לביקורת ותקינה וחלות על כלל התכשירים המוגשים לרישום בישראל. חריגות מנהלים אלו לא יאפשרו קבלה לרישום. במסמך זה יפורטו בהמשך התנאים הנוספים הנדרשים לקבלה לאחד המסלולים המקוצרים.
- ✓ מסלולי ההסתמכות החדשים לא יחולו על סוגי תכשירים מורכבים, כגון:
 - תכשירים מסוג תרפיות מתקדמות.
 - תכשירים חדשניים בטכנולוגיות ייצור שלא אושרו קודם לכן במשרד הבריאות.
- ✓ תכשיר המוגש להערכה במסגרת פרויקט Orbis במסלול Type C, יוכל להיכלל במסלולי ההסתמכות החדשים ככל ועונה על קריטריוני ההגשה והדרישות המפורטות למסלולי ההסתמכות (המצוינים בהמשך).²
- ✓ מתווה זה אינו מייתר היוועצות טרום הגשה כמקובל לפי הנהלים.

²קבלת Assessment Aid כחלופה למסמך Checklist (Framework) עבור תכשירים במסלול אורביס Type C, תיבחן פרטנית.



**משרד
הבריאות**
לחיים בריאים יותר

חטיבת טכנולוגיות רפואיות, מידע ומחקר

Medical Technology, Health Information and Research Directorate

1. מסלול הסתמכות א' - לתכשירי מקור וביוסימילאר- 70 ימי עבודה נטו

מיועד לתכשירי מקור (מולקולה חדשה, חוזק חדש, צורת מתן, צורת מינון ושילוב חדש לחומרים פעילים רשומים) ותכשירי ביוסימילאר.

זמן הערכה יעמוד על 70 ימי עבודה נטו – החל מקבלת התיק כחדש ועד לתעודת רישום או מכתב דחייה.

מכתב שאלות ישלח למגיש הבקשה עד 40 ימי עבודה מקבלת התיק כחדש.

זמן מענה החברה למכתב השאלות יעמוד על 30 ימי עבודה.

תנאים לקבלה למסלול:

- התכשיר נרשם רישום סופי, לא מותנה, בשלוש השנים האחרונות טרם הגשתו לרישום בישראל בשתי רשויות רגולטוריות לפחות:
✓ אחת מהן היא FDA או EMA (רישום מרכזי) המהווה רשות ייחוס להגשת התכשיר לרישום בישראל.
✓ הרשות השנייה היא אחת מאלו: FDA, MHRA, HC, SMC, TGA, EMA (רישום מרכזי).
- תיק הבקשה המוגש לישראל זהה לתיק שאושר על ידי רשות הייחוס למעט הבדלים המפורטים בהמשך..
- ההתוויה ומשטר המינון המבוקשים לתכשיר בישראל זהים למאושר ברשות הייחוס, למעט תכשירי ביוסימילאר- בהם ההתוויה ומשטר המינון המבוקשים לתכשיר, יהיו זהים למאושר בתכשיר המקור המאושר בישראל

לא יתקבל תכשיר למסלול הסתמכות א' במצבים הבאים:

- התכשיר נדחה או נמשך מרשות רגולטורית של אחת או יותר מהמדינות המוכרות (המוגדרות בתקנות הרוקחים) (תכשירים) (התשמ"ו-1986).
- התכשיר אושר במסלול מותנה ברשות הייחוס (Conditional approval, Accelerated approval ודומיהם).

- התכשיר נרשם במסלול הסתמכות (Reliance/Recognition) באחת משתי הרשויות.
- קיימים נתונים קליניים מעודכנים (לרבות נתוני: Post Marketing, RWE, Cut-off ו- נוסף) אשר לא הוערכו ע"י רשות ההסתמכות.
- הנתונים הקליניים העיקריים התומכים בהגשה כוללים מחקרי פאזה II, מחקר חד זרועי, נתוני העולם האמיתי (Real World Evidence) או סקירת ספרות.
- רשות הייחוס ביקשה השלמת מחקר העוסק בבטיחות או ביעילות התכשיר או ביצוע מחקר נוסף.
- פרופיל הבטיחות של התכשיר הצריך אמצעים מיוחדים למזעור סיכוני התכשיר או מעקב מיוחד אחר בטיחות התכשיר ברשות הייחוס.

מסמכים נדרשים להגשה במסלול זה:

- תיק רישום מלא, מעודכן ומאוחד (consolidated) בפורמט CTD (Modules 1-5).
- תיק האיכות יכול לכלול הבדלים ביחס לתיק שאושר ברשות הייחוס רק לגבי:
 - ✓ אתר שחרור ייעודי לישראל
 - ✓ אתר QC המבצע בדיקות חוזרות
 - ✓ ניתן להגיש תיק מאוחד הכולל שינויים בהיבט איכות שאושרו על ידי רשות הייחוס לתיק הבקשה תוך צירוף רשימת השינויים, אישורי רשות הייחוס לשינויים שנעשו ודוחות הערכה לשינויים.
- תיק ההגשה הנון קליני והקליני יכללו את התיק המעודכן ביותר בפורמט מאוחד הכולל רק נתונים שאושרו ע"י רשות הייחוס.
 - נתונים מעודכנים (Cut-off נוסף) ניתן להגיש בתיק הגשה מאוחד ככל ונתונים אלו הוגשו במהלך הערכת הבקשה הראשונית ברשות הייחוס ואושרו על ידה, תוך צירוף אישורי רשות הייחוס לנתונים ודוחות הערכה הכוללים את הנתונים המעודכנים.
- דו"חות ההערכה מלאים של רשות הייחוס:
 - ✓ מידע נון-קליני וקליני: דוחות הערכה וכן התכתבויות מול רשות הייחוס בנושאי יעילות בטיחות. במצב בו אין דוחות הערכה זמינים מרשות הייחוס לבקשה, ניתן להגיש שאלות ותשובות בהיבט יעילות ובטיחות מרשות הייחוס לבקשה.

- ✓ איכות: דו"חות הערכה מלאים בלתי מצונזרים עבור חומר פעיל, עבור תכשיר מוגמר ועבור PMF במקרה ונדרש. במצב בו אין דוחות הערכה זמינים מרשות הייחוס לבקשה, ניתן להעביר דוח מהרשות השניה וכן טבלת השוואה בין התיקים שהוגשו לכל רשות.
- ✓ הערה: במקום דו"ח רשות לחומר הפעיל ניתן להגיש אישור CEP עבור החומר הפעיל.

- מסמך Checklist מלא (ללא הפניות)
- CPP או אישור עקרוני לרישום מרשות הייחוס. במקרה של הגשת אישור עקרוני מרשות הייחוס יש להגיש בהמשך את מסמך ה-CPP, לא יאוחר מ-7 ימי עבודה לאחר קבלת מכתב אישור עקרוני לרישום בישראל.

2. מסלול הסתמכות ב' - לתכשירי מקור וביוסימילאר - 120 ימי עבודה נטו

מיועד לתכשירי מקור (מולקולה חדשה, חוזק חדש, צורת מתן, צורת מינון ושילוב חדש לחומרים פעילים רשומים) ותכשירי ביוסימילאר.

זמן הערכה יעמוד על **120 ימי עבודה נטו** – החל מקבלת התיק כחדש ועד לתעודת רישום או מכתב דחייה.

מכתב שאלות ראשון ישלח למגיש הבקשה עד 50 ימי עבודה (נטו) מקבלת התיק.

מכתב שאלות שני (אם נדרש) יועבר למגיש הבקשה עד 80 ימי עבודה (נטו) מקבלת התיק.

זמן מענה החברה למכתב השאלות הראשון יעמוד על 30 ימי עבודה. הארכה נוספת של 15 ימי עבודה תישקל על פי בקשת החברה.

זמן מענה החברה למכתב השאלות השני יעמוד על 30 ימי עבודה.

תנאים לקבלה למסלול:

- התכשיר נרשם ב-5 השנים האחרונות טרם הגשתו לרישום בישראל, באחת מהרשויות הרגולטוריות הבאות:
EMA (רישום מרכזי), FDA, TGA, SMC, HC, MHRA.
- תיק הרישום המוגש לישראל זהה לתיק שאושר על ידי רשות הייחוס, למעט הבדלים המפורטים בהמשך.
- ההתוויה ומשטר המינון המבוקשים לתכשיר בישראל זהים למאושר ברשות הייחוס למעט תכשירי ביוסימילאר- בהם ההתוויה ומשטר המינון המבוקשים לתכשיר, יהיו זהים למאושר בתכשיר המקור המאושר בישראל.

לא יתקבל תכשיר למסלול הסתמכות ב' במצבים הבאים:

- התכשיר נדחה או נמשך מרשות רגולטורית של אחת או יותר מהמדינות המוכרות (כמוגדרת בתקנות הרוקחים (תכשירים) התשמ"ו-1986).
- התכשיר נרשם במסלול הסתמכות (Reliance/Recognition) ברשות הייחוס.
- הנתונים הקליניים העיקריים התומכים בהגשה הינם נתוני העולם האמיתי (Real World Evidence) או סקירת ספרות.

מסמכים נדרשים להגשה במסלול זה:

- תיק רישום מלא ומעודכן בפורמט CTD (Modules 1-5).
- תיק האיות יכול לכלול הבדלים ביחס לתיק שאושר ברשות הייחוס לגבי ההיבטים הבאים בלבד:

- ✓ באתר שחרור ייעודי לישראל
- ✓ באתר QC המבצע בדיקות חוזרות
- ✓ הוגשו נתוני יציבות שונים
- ✓ האריזה הראשונית שונה

- ✓ ניתן להגיש תיק מאוחד הכולל שינויי איכות שאושרו על ידי רשות הייחוס לתיק הבקשה תוך צירוף רשימת השינויים, אישורי רשות הייחוס לשינויים שנעשו ודוחות הערכה.
- תיק ההגשה הנון קליני והקליני יכללו את התיק המעודכן ביותר בפורמט מאוחד הכולל רק נתונים שאושרו ע"י רשות הייחוס.
נתונים מעודכנים (Cut-off נוסף) ניתן להגיש בתיק הגשה מאוחד ככל ונתונים אלו הוגשו במהלך הערכת הבקשה הראשונית ברשות הייחוס ואושרו על ידה, תוך צירוף אישורי רשות הייחוס לנתונים ודוחות הערכה הכוללים את הנתונים המעודכנים.
- דו"חות ההערכה מלאים של רשות הייחוס:
 - מידע נון-קליני וקליני: דוחות הערכה וכן התכתבויות מול רשות הייחוס בנושאי יעילות בטיחות. במצב בו אין דוחות הערכה זמינים מרשות הייחוס לבקשה, ניתן להגיש שאלות ותשובות בהיבט יעילות ובטיחות מרשות הייחוס לבקשה.
 - איכות: דו"חות מלאים בלתי מצונזרים עבור חומר פעיל, עבור תכשיר מוגמר ועבור PMF במקרה ונדרש. במצב בו אין דוחות הערכה זמינים מרשות הייחוס לבקשה, ניתן להגיש שאלות ותשובות בהיבט האיכות מרשות הייחוס.
- הערה: במקום דו"ח רשות לחומר הפעיל ניתן להגיש אישור CEP עבור החומר הפעיל.
- מסמך Checklist מלא (ללא הפניות)
- CPP או אישור עקרוני לרישום מרשות הייחוס במקרה של הגשת אישור עקרוני מרשות הייחוס יש להגיש בהמשך את מסמך ה-CPP, לא יאוחר מ-7 ימים לאחר קבלת מכתב אישור עקרוני לרישום בישראל

3. מסלול הסתמכות ג' - גנריקה - 120 ימי עבודה נטו

מיועד לתכשירים גנריים לתכשיר המקור הרשום בישראל³

זמן הערכה יעמוד על 120 ימי עבודה נטו – החל מקבלת התיק כחדש ועד לתעודת רישום או מכתב דחייה.

מכתב שאלות ראשון ישלח למגיש הבקשה עד 50 ימי עבודה נטו מקבלת התיק.

מכתב שאלות שני (אם נדרש) יועבר למגיש הבקשה עד 80 ימי עבודה נטו מקבלת התיק.

זמן מענה החברה למכתב השאלות הראשון יעמוד על 30 ימי עבודה. הארכה נוספת של 15 ימי עבודה תישקל על פי בקשת החברה.

זמן מענה החברה למכתב השאלות השני יעמוד על 30 ימי עבודה.

תנאים לקבלה למסלול :

- התכשיר נרשם רישום סופי, בשלוש השנים האחרונות טרם הגשתו בישראל.
- התכשיר נרשם באחת מהרשויות: EMA, FDA, TGA, SMC, HC, MHRA.
- תיק הרישום המוגש לישראל זהה לתיק שאושר על ידי רשות הייחוס, למעט הבדלים המפורטים בהמשך.
- ההתוויה ומשטר המינון המבוקשים לתכשיר, אשר זהים למאושר בתכשיר המקור הרשום בישראל.

³ ניתן להגיש תכשיר גנרי לתכשיר מקור שהיה רשום בעבר בישראל בכפוף לאישור בהליך טרום הגשה.

לא יתקבל תכשיר למסלול ההסתמכות ג' במצבים הבאים:

- התכשיר נדחה או נמשך מרשות רגולטורית של אחת או יותר מהמדינות המוכרות (כמוגדרת בתקנות הרוקחים (תכשירים) התשמ"ו-1986).
- לא יתקבלו תכשירים עם אישורים מותנים כגון - Tentative approval.
- התכשיר נרשם במסלול הסתמכות (Reliance/Recognition) ברשות הייחוס.

מסמכים נדרשים להגשה במסלול זה :

- תיק רישום מלא ומעודכן בפורמט CTD (Modules 1-5).
- Restricted part-יוגש לא יאוחר מ-30 יום קלנדריים מיום אישור התכשיר להגשה.
- תיק האיכות יכול לכלול הבדלים ביחס לתיק שאושר ברשות הייחוס בהיבטים הבאים בלבד:
 - ✓ אתר שחרור ייעודי לישראל.
 - ✓ אתר QC המבצע בדיקות חוזרות.
 - ✓ נתוני יציבות שונים
 - ✓ האריזה הראשונית שונה
 - ✓ ניתן להגיש תיק מאוחד הכולל שינויי איכות שאושרו על ידי רשות הייחוס לתיק הבקשה תוך צירוף רשימת השינויים, אישורי רשות הייחוס לשינויים שנעשו ודוחות הערכה לשינויים .
- דו"חות ההערכה מלאים של רשות הייחוס.
 - יעילות ובטיחות : דוחות הערכה וכן התכתבויות מול רשות הייחוס בנושאי יעילות ובטיחות. במצב בו אין דוחות הערכה זמינים מרשות הייחוס לבקשה, ניתן להגיש שאלות ותשובות בהיבט יעילות ובטיחות מרשות הייחוס לבקשה.



**משרד
הבריאות**
לחיים בריאים יותר

חטיבת טכנולוגיות רפואיות, מידע ומחקר

Medical Technology, Health Information and Research Directorate

- איכות: דו"חות מלאים בלתי מצונזרים עבור חומר פעיל ועבור תכשיר מוגמר.
- הערה: במקום דו"ח רשות לחומר הפעיל ניתן להגיש אישור CEP עבור החומר הפעיל.
- CPP מרשות הייחוס בעת הגשת הבקשה להערכה מקדמית.
- עבור תכשירים גנריים המוגשים לרישום ראשון בישראל (שלא במקביל לרישום במדינות נוספות) ראה נספח א.



**משרד
הבריאות**
לחיים בריאים יותר

חטיבת טכנולוגיות רפואיות, מידע ומחקר

Medical Technology, Health Information and Research Directorate

נספח א – תכשיר גנרי המיועד לרישום ראשון בישראל

2 מסלולי רישום המיועדים לתכשירים גנריים המוגשים לרישום ראשון בישראל (שאינם רשומים במדינות אחרות) שלא במקביל לרישום במדינות אחרות.

1. מסלול ליווי מקצועי טרם הגשת הבקשה לרישום בישראל

תנאים לקבלה למסלול:

- מוגש למשרד הבריאות כרישום ראשון בעולם, שלא במקביל להגשה לרישום במדינות מוכרות אחרות.
- רשומים בישראל או מצויים בתהליכי רישום עד 3 תכשירים גנריים לתכשיר הייחוס.
- הגשת הבקשה להכללה במסלול הליווי תבוצע לפחות 6 חודשים טרם ההגשה הצפויה של תיק הבקשה לרישום בישראל.
- ישימות ביצוע ביקורת של יחידת הפיקוח לתנאי ייצור נאותים (GMP) במתקני המו"פ והייצור בשלבים מוקדמים של פיתוח התכשיר. ..
- עד שני ספקים של חומר פעיל עבור בקשה לרשום.

המסלול יכלול מפגשים וליווי ע"י צוות ייעודי מותאם במחלקה לרישום תכשירים באגף הרוקחות וביחידות השונות במכון לביקורת ותקינה של חומרי רפואה, באופן הבא :

א. פגישה ראשונה עם המחלקה לרישום תכשירים

הפגישה תתקיים לאחר קבלת מידע מהחברה לנושאים הבאים הרלוונטים לתכשיר שיוגש לרישום:

- ❖ מאפיינים/תכונות של התכשיר (לדוגמה: לינאריות פרמקוקינטית, מטבוליזם פרה-סיסטמי, שחרור מושהה).
- ❖ התייחסות להבדלים מול תכשיר הייחוס לרבות צורת מלח.
- ❖ מתווה פיתוח של מחקרי זמינות ביולוגית השוואתית לתכשיר, או מחקר קליני אחר (כאשר רלוונטי) לרבות מתודולוגית המחקר ו/או הצדקה לבקשת Biowaiver (כאשר רלוונטי) וכן שיטות אנליטיות במידה וזמינות בידי מבקש הרישום בשלב זה.
- ❖ פרוטוקול מבחנים השוואתיים בין תכשירי ייחוס (כאשר רלוונטי)



ב. פגישה הראשונה עם המכון לביקורת ותקינה של חומרי רפואה

הפגישה תתקיים לאחר הצגת פרוטוקול פיתוח מלא הכולל התייחסות לנושאים הבאים:

- ❖ מאפיינים/תכונות של החומר הפעיל בדגש על אלה שרלוונטיים לתכשיר (לדוגמה פולימורפיזם, גודל חלקיקים, יציבות כימית).
- ❖ אסטרטגית פיתוח פורמולציה כולל התייחסות לפרמטרים קריטיים וביצוע מבחני קומפטביליות ומבחני עקה לפורמולציה הסופית.
- ❖ הרכב סופי והשוואה להרכב תכשיר הייחוס.
- ❖ אסטרטגית פיתוח תהליך יצור בדגש על פרמטרים קריטיים.
- ❖ פיתוח שיטת התמוססות כולל הוכחת דיסקרימינטביות (כאשר רלוונטי).
- ❖ קווליפיקציה לתכשיר הייחוס.

פגישה שניה תבחן את הטמעת הערות משרד הבריאות (ככל שהיו בפגישה הראשונה), שיקוף ההתקדמות בגיבוש הנתונים ולוחות זמנים המוערכים להגשת תיק הבקשה לרישום התכשיר בישראל.

משרד הבריאות יקיים את הפגישות המפורטות מעלה בתוך 20 ימי עבודה מהגשת החומרים הנדרשים לפגישה בכתב על ידי החברה.

ג. ביקורות של יחידת הפיקוח לתנאי ייצור נאותים (GMP):

- ביקורת באתר המו"פ והייצור בסמוך לייצור אצוות ביו.
- ביקורת בסמוך להגשה לרישום - ע"פ החלטת יחידת הפיקוח, בהתאם לניהול סיכונים.

בנוסף, ניתן לקבוע פגישה ייעודית לאחר הגשת התיק לרישום.

עבור תכשיר אשר יוגש לאחר השלמת מסלול הליווי, זמן הערכה יעמוד על **120 ימי עבודה נטו** – החל מקבלת התיק כחדש ועד לתעודת רישום או מכתב דחייה.

הכללת תכשירים במסלול זה תעשה בכפוף למשאבים המיועדים למסלול זה והערכת היקף הזמן הנדרש למסלול הליווי והביקורות.

הערה: על מנת להבטיח כי התיק שנרשם הוא אכן התיק ממנו תשווק האצווה המסחרית, ובכך להקטין את פרק הזמן עד התחלת השיווק, לא ניתן להגיש בקשה לשינוי מסוג IB ולשינוי מסוג II במהלך ההערכה ועד לאישור אצווה ראשונה. לאחר הגשת אצווה ראשונה ניתן להגיש בקשות לשינוי שייבחנו במסגרת הזמן המחויבת ע"פ הנהלים.

2. מסלול ללא ליווי טרם הגשת התכשיר בישראל

תנאים לקבלה למסלול:

- מוגש למשרד הבריאות כרישום ראשון בעולם, שלא במקביל להגשה לרישום במדינות מוכרות אחרות.
- רשומים בישראל או מצויים בתהליכי רישום עד 3 תכשירים גנריים לתכשיר הייחוס.
- ישימות ביצוע ביקורת ליחידת הפיקוח לתנאי ייצור נאותים (GMP) במתקני המו"פ והייצור בשלבים מוקדמים של פיתוח התכשיר.
- עד שני ספקים של חומר פעיל עבור בקשה לרישום.
- תיק רישום מלא בפורמט CTD (Modules 1-5) וכלל הדרישות המצוינות בנהלים וחוזרים המחלקה לרישום תכשירים והמכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה.

בחינת בקשת התכשיר המוגש לרישום בישראל:

המכון לביקורת ותקינה של חומרי רפואה:

- **הערכה מקדמית**- התיק יבחן בהערכה מקדמית באופן מעמיק כדי לוודא שהוגש כל המידע הנדרש לצורך בדיקת התאמתו למסלול. התיק ייבדק בהתאם להנחיות בנוהל EX-018. להלן דגשים בבדיקה:

• חומר פעיל:

- ❖ אישור QP בהתאם לנוהל EX-014 - "הצהרת QP בנושא תנאי ייצור נאותים לחומרי גלם פעילים של תכשירים רפואיים".
- ❖ חומרי מוצא בהתאם להנחיות ICH Q11+ Q&A .
- ❖ סינתזה מלאה (המוגשת כחלק מה- CTD בפרק S).
- ❖ תוצאות מבחני יציבות בהתאם לתאריך ה- retest המבוקש.

• תכשיר מוגמר

- ❖ פיתוח פורמולציה - השוואה לתכשיר הרפרנס, קוולifikasiציה לתכשיר הרפרנס, הצדקה לשיטת התמוססות, דיסקרימינטיביות של שיטת התמוססות (אם נדרש), קומפטביליות בין חומר פעיל לחומרים בלתי פעילים.
- ❖ פיתוח תהליך יצור, הצדקה לבחירת התהליך, והצדקה לבחירת פרמטרים קריטיים בתהליך.
- ❖ מפרט תכשיר- בחינת המפרט בהתאם להנחיות ICH ו-EMA (כולל הצדקה לבחירת הגבול להתמוססות ותדירות בדיקה לעומס מיקרוביאלי)
- ❖ ולידצית תהליך - פרוטוקול ולידציה מלא כולל התייחסות לפרמטרים קריטיים ומכשור
- ❖ יציבות תכשיר מוגמר- מבחנים בתנאים הנדרשים (מואצים וסטנדרטיים), ובתנאי ביניים במקרה והיה כשל ביציבות בתנאים מואצים.

הערכה מלאה תחל לאחר מענה לכל השאלות שנשאלו בהערכה מקדמית.

הערכה מלאה תחל לא יאוחר מ-60 ימי עבודה מתאריך קבלת התיק לרישום.

• **בדיקת תשובות – בחינת התשובות**, לא יאוחר מ- 60 ימי עבודה מיום קבלת התשובה.

הערה: לא יתאפשר שינוי של ספקי חומר פעיל עד אישור אצווה ראשונה

המחלקה לרישום תכשירים:

- בשלב ההערכה המקדמית, הבקשה תבחן באופן פרטני בהתייחס לתכשיר הייחוס והתכשיר המוגש לרבות: החומר הפעיל, צורת המלח, דרך המתן וצורת המינון, וכן מחקרי in vivo /in vitro על מנת לוודא כי המידע המוגש תואם להנחיות בנהלי וחוזרי המחלקה
- בדיקה מעמיקה יותר בהערכה מקדמית כפי שמצוין לעיל, אינה מהווה בדיקה מלאה של בקשת הרישום של התכשיר ועל כן ייתכן כי יעלו סוגיות מקצועיות נוספות עם בחינת התכשיר באופן מלא.
- הערכה מלאה של תיק הבקשה תחל עד 60 ימי עבודה מקבלת התכשיר כחדש
- ככל וידוע למבקש הרישום כי יש צורך בהיוועצות טרום הגשה עם המחלקה לרישום תכשירים לצורך קבלת התכשיר לרישום, מסלול זה אינו מייתר היוועצות טרום הגשה כמקובל לפי נהלי וחוזרי המחלקה לרישום תכשירים

ביקורות של יחידת הפיקוח לתנאי ייצור נאותים (GMP):

- ביקורת באתר המו"פ והייצור בסמוך לייצור אצוות ביו.
- ביקורת בסמוך להגשה לרישום - ע"פ החלטת יחידת הפיקוח, בהתאם לניהול סיכונים.

הכללת תכשירים במסלול זה תעשה בכפוף למשאבים המיועדים למסלול זה והערכת היקף הזמן הנדרש למסלולים לרשום ראשון בישראל.