

המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה	ייצור ויבוא תכשירים ניסיוניים במדינת ישראל
נוהל מספר EX-012/01	עמוד 1 מתוך 18



המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה
ירושלים

בתוקף
14/4/13

ייצור ויבוא תכשירים רפואיים ניסיוניים במדינת ישראל

נוהל מספר EX-012/01

שם	תפקיד	תאריך	חתימה
ד"ר איל שוורצברג	מנהל אגף הרוקחות		
ד"ר מימי קפלן	מנהלת מכון לביקורת ותקנים		
רחל שימונוביץ	מפקחת GMP ארצית		
שרה קובריגרו	מנהלת הבטחת איכות		

המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה	ייצור ויבוא תכשירים ניסיוניים במדינת ישראל
נוהל מספר EX-012/01	עמוד 2 מתוך 18

מבוא

תקנות הרוקחים (תנאי ייצור נאותים לתכשירים) התשס"ט-2008, (להלן: "התקנות"), יחולו, בהתאם להוראות סעיף 18 (א) על ייצור או ייבוא של תכשיר רפואי ניסיוני בהתאמה להתקדמות שלבי הפיתוח והניסוי הקליני. התקנות יכנסו לתוקף בתאריך ה-1 ביולי 2013 ויחולו על מחקרים שיתחילו החל ממועד זה. הפיקוח על ייצור וייבוא תכשירים רפואיים לבני אדם בניסויים קליניים בישראל מתבצע החל משלב שלישי (פאזה 3 ו-4) ויחול על אתרי ייצור לתכשירים ניסיוניים (Investigational Medicinal Products=IMPs), יבואנים ו/או מרכזים לוגיסטיים המייבאים תכשירים ניסיוניים, ו/או מבצעים פעולות ייצור כגון, התאמת אריזה ו/או תיווי.

1. מהות

1.1 מטרת הנוהל

- להבהיר את הוראות התקנות הנוגעות לייצור ולייבוא תכשירים רפואיים ניסיוניים בבני אדם לניסויים קליניים בישראל.
 - להסביר את תפקיד הרוקח האחראי בהקשר לאישור השימוש בתכשירים אלו.
- 1.2 הנוהל עוסק בנושא תנאי ייצור נאותים לתכשירים רפואיים ניסיוניים לשימוש בבני אדם.
1.3 תנאי מחקר נאותים (Good Clinical Practice) הינם מחוץ לנהל זה).

2. מסמכים ישימים

- 2.1 תקנות הרוקחים (תנאי ייצור נאותים לתכשירים) התשס"ט - 2008,
- 2.2 תקנות הרוקחים (תכשירים) התשמ"ו - 1986
- 2.3 תקנות ה-GMP העדכניות של האיחוד האירופאי Eudralex Volume 4 ובעיקר: Annex 13 -
Annex 16 Certification by a Qualified Manufacture of Investigational Medicinal Products
Person and Batch Release
- 2.4 נוהל אישור יצרן/יבואן GMP-055
- 2.5 נוהל אגף הרוקחות לניסויים רפואיים בבני אדם נוהל מספר 14 העדכני.
- 2.6 נוהל הודעה על פגם; החזרת תכשיר מן השוק (Recall) מספר 3 העדכני.
- 2.7 Guidelines of 7 March 2013 on Good Distribution Practice of Medicinal
Products for Human Use/(2013) C 68/01.

3. הגדרות

- 3.1 אדם מוסמך – Authorised Person – האדם הפועל מטעם היצרן או היבואן והמוסמך לאשר (Certify) או לאשר (Re-certify) אצוות תכשירים רפואיים ניסיוניים לצורך שימוש במחקרים קליניים. אדם זה מכונה Qualified Person (QP) באיחוד האירופאי ובמדינות אירופה, במדינות מוכרות אחרות מכונה (QA)= Quality Assurance ומוגדר בישראל כ"רוקח אחראי" בהתאם להגדרה הקבועה בתקנות.
- 3.2 אישור יצרן/יבואן – בהתאם להגדרת אישור בתקנות (2.1). אישור הניתן על ידי יחידת פיקוח תנאי ייצור נאותים של המכון לביקורת ותקנים של משרד הבריאות ליצרן ו/או לייבואן. האישור ניתן על סמך ביצוע ביקורת על ידי יחידת הפיקוח בה מתבצעת בדיקת התאמת מערכת האיכות והרוקח האחראי של מגיש הבקשה לדרישות החוק ולהסברים המפורטים במסמך זה.
- 3.3 אתר מאשר – הינו האתר בו נמצא ה-Authorized person המאשר (Certifies) את הפצת האצווה לאתר המחקר או למרכזי לוגיסטיקה אחרים. אישור זה נעשה לאחר שהתכשיר נבדק במעבדה מוכרת ונמצא תקין ולאחריו לא מתבצעות פעולות ייצור נוספות המערבות מניפולציות לתכשיר, מלבד התאמת אריזה במקרה הצורך. לרוב, לגבי יבוא IMPs, האתר המאשר הינו אתר הייצור במדינה מוכרת, או המרכז הלוגיסטי בחו"ל עבור ניסוי רב לאומי. עבור תכשירי IMPs המיוצרים בארץ, האתר המאשר הוא אתר הייצור בו נמצא הרוקח האחראי.

המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה	ייצור ויבוא תכשירים ניסיוניים במדינת ישראל
נוהל מספר EX-012/01	עמוד 3 מתוך 18

- 3.4. אתר מאשרר -הינו האתר המייבא את התכשיר הרפואי הניסיוני המאושר (Certified) ומאשרר אותו (Re-certifies) להפצה באמצעות הרוקח האחראי של היבואן לאחר בדיקת מסמכי ההובלה, תעודת האנליזה ומסמכים נוספים (ראה 5.2.5) ומבלי לבצע בדיקה חוזרת של התכשיר במעבדה. האתר המאשרר הינו האתר בארץ בעל אישור היבואן. אתר זה איננו מבצע על התכשיר פעולות ייצור נוספות, מלבד התאמת אריזה או אריזה קלינית ללא סמיות במקרה הצורך, שאיננה מערבת מניפולציות לתכשיר.
- 3.5. דוגמאות ייחוס - דוגמאות של תכשיר המיועד לניסוי קליני הנשמרות למטרות בדיקה מעבדתית במקרה ומתעוררת בעיה במהלך חיי המדף. דוגמאות אלו נשמרות על ידי היצרן של התכשיר בתנאי האחסון כפי שנקבעו על ידי יוזם הניסוי או היצרן וכאשר מדובר בתכשיר מיובא שנעשו עליו מניפולציות נוספות, נשמרות דוגמאות ייחוס לפני ואחרי מניפולציה גם אצל היבואן. כאשר מדובר בתכשיר ממדינה לא מוכרת, יש לשמור דוגמאות ייחוס אצל היבואן בכל מקרה.
- 3.6. דוגמאות שמורות - דוגמאות של התכשיר המיועד לניסוי קליני (כולל פלסבו ותכשיר השוואה), המשמשות לצורך זיהוי. בתכשירים ניסיוניים בייבוא, הדוגמאות ייצגו את התכשיר המותאם בצורתו המיועדת להפצה בארץ. במקרים בהם לא מתבצעת מניפולציה על התכשיר, ניתן לשמור תיעוד אלקטרוני (בצבע) של התכשיר כדוגמא שמורה. במקרים בהם מתבצעת מניפולציה, דוגמאות יישמרו בתנאי האחסון כפי שנקבעו על ידי יוזם הניסוי או היצרן (במקרים אלו דוגמאות הייחוס יוכלו לשמש כדוגמאות שמורות).
- 3.7. התאמת אריזה - פעולה שאיננה פוגעת בזהות, איכות ויציבות התכשיר. פעולה זו יכולה לכלול פתיחת אריזה שניונית לצורך החלפת עלון, הוספת פריט, (כגון כפית מדידה, מזרק וכדומה), הדבקת תוויות על האריזה השניונית, הדבקת תווית על גבי תווית קיימת באריזה ראשונית כאשר קיימת תווית זיהוי. יש לשים לב כי פעולה של הדבקת תווית על אריזה ראשונית עלולה להשפיע על איכות התכשיר במקרים בהם האריזה הראשונית חדירה עקב זליגת מרכיבים מהתווית לתוך המוצר, כמו כן במידה והאריזה השניונית פונקציונלית, פעולת ההתאמה עלולה לפגוע ביציבות התכשיר.
- 3.8. החזרה מהשוק Recall - החזרה של תכשיר מהשוק עקב בעיית איכות (ראה נוהל דיווח על פגם) או תופעות לוואי (ראה נוהל האגף לניסויים קליניים).
- 3.9. החזרה מדומה - "mock" or "dummy" recall - תהליך המתבצע אצל יצרן/יבואן, בדרכי בתדירות של פעם בשנה, ומדמה החזרה מהשוק שמטרתה בדיקת תקינות המנגנון ושיפורו על מנת שיתבצע במידת הצורך במהירות ויעילות.
- 3.10. הצהרת אדם מוסמך - הצהרה הניתנת על ידי QP או אדם מוסמך בחו"ל, המפרטת את שרשרת האספקה של התכשיר הרפואי הניסיוני החל מיצרן חומר הגלם דרך יצרן הצובר, אתר האריזה, אתר הבדיקה וכלה באתר אישור האצווה.
- 3.11. ועדת הלסינקי מוסדית - כמוגדר בתקנות בריאות העם (ניסויים רפואיים בבני אדם) תשמ"א -1980 וכן בנוהל "ניסויים רפואיים בבני-אדם" של אגף הרוקחות.
- 3.12. חוברת לחוקר Investigator Brochure - אוסף או לקט הנתונים הקליניים והלא קליניים של התכשיר הניסיוני הרלוונטיים למחקר של המוצר במטופלים. מסמך זה יעודכן על ידי יוזם הניסוי לפחות פעם בשנה. כאשר לתכשיר ניסיוני יש תיק רישום, ניתן להשתמש בסיכום מאפייני התכשיר (SPC) כתחליף לחוברת לחוקר.
- 3.13. חווה/הסכם איכות - מסמך בעל תוקף משפטי המגדיר את חלוקת האחריות בין הצדדים בנוגע להיבטי איכות ולוגיסטיקה בצורה ברורה. חוזה האיכות ייחתמו בין יוזם הניסוי/ היצרן/ יבואן של תכשירים ניסיוניים לקבלני המשנה (כגון אתרי הייצור, מרכזים לוגיסטיים, משנעים, מעבדה מאושרת (במידה וישים)
- 3.14. חוקר - על פי הגדרתו בנוהל "ניסויים רפואיים בבני אדם" של אגף הרוקחות (נוהל מספר 14).

המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה	ייצור ויבוא תכשירים ניסיוניים במדינת ישראל
נוהל מספר EX-012/01	עמוד 4 מתוך 18

- 3.15. חשיפת סמיות Un-blinding/De-coding - מסמך המאפשר זיהוי התכשיר המיועד למחקר ברמת פריט (כאשר מדובר בניסוי סמוי). על הרוקח האחראי לוודא כי סידורי חשיפת הסמיות נגישים לו למקרה שיש צורך לדעת מהו הטיפול שהתקבל (יוגדר בחוזה האיכות) .
- 3.16. טופס הצהרה לאישור/אשרור אצוות תכשירים ניסיוניים - (ראה נספחים 1 ו-2) טופס בחתימת הרוקח האחראי בישראל המשמש כהצהרה לבדיקת אצוות התכשיר הניסיוני טרם אישורה לשימוש .
- 3.17. יבואן - גוף בעל רישיון עסק (למעט בתי מרקחת של בתי חולים) ואישור יבואן, המייבא ו/או מייצא תכשירים ניסיוניים. לדוגמא, נציג יוזם הניסוי, בית מסחר לתרופות המבצע ייבוא, קליטה, אחסון וטיפול לוגיסטי נוסף בשם יוזם הניסוי.
- 3.18. יוזם הניסוי (Sponsor) - יחיד, חברה, מכון או ארגון הלוקח אחריות לניהול ו/או למימון של ניסוי קליני.
- 3.19. יחידת הפיקוח הינה יחידה, במכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה, האחראית לאכיפת כללי תנאי ייצור נאותים בישראל במפעלים לייצור תכשירים רפואיים או חומרי גלם פעילים ובחברות לייבוא תכשירים רפואיים. היחידה מאשרת מעבדות שירות העובדות מול תעשיית התרופות, מנפקת אישורי GMP ואישורי יצרן/יבואן לאחר ביצוע ביקורות באתרים השונים.
- 3.20. יצרן - בהתאם להגדרה בתקנות בעל עסק לייצור תכשירים ניסיוניים.
- 3.21. מדינות מוכרות - מדינות החברות באיחוד האירופי, ארה"ב, קנדה, שווייץ, נורבגיה, איסלנד, אוסטרליה, ניו זילנד, יפן, ישראל.
- 3.22. מעבדה מוכרת - מעבדה המאושרת על ידי רשות ממדינה מוכרת. רשימת המעבדות המוכרות ומפוקחות בארץ מפורסמת תחת אתר משרד הבריאות.
- 3.23. מערכת איכות - סך כל הסידורים השיטתיים הנעשים במטרה להבטיח מוצר העומד בדרישות שהוגדרו עבורו ובתכונות האיכות שלו וכן בתנאי ייצור נאותים. ראה תחת Part 1) Eudralex Volume 4.
- 3.24. מניפולציה - תהליך ייצור המתבצע על תכשיר ייבוא והעלול להשפיע על זהות התכשיר (לדוגמא סמיות), יציבות התכשיר (שינוי אריזה ראשונית או שניונית-במקרים מסוימים), או איכות התכשיר. פעולות כגון ליקוט, בניית ערכה, חלוקה מחדש של אריזות גדולות (לדוגמא, פירוק חבילה/אריזה גדולה המכילה 20 אמפולות מתוות וחלוקתן לאריזות בודדות - אמפולה לאריזה), בתנאי שהאריזה השניונית איננה פונקציונלית נחשבות לפעילויות שאינן פוגעות בזהות, איכות ויציבות התכשיר.
- 3.25. ניסוי קליני בתכשיר - כמוגדר בתקנות בריאות העם (ניסויים רפואיים בבני אדם) 1980 על פי הגדרתו בנוהל "ניסויים רפואיים בבני-אדם" של אגף הרוקחות (נוהל מספר 14).
- 3.26. פרוטוקול - מסמך המתאר את מטרת הניסוי, התכנון, הארגון, המתודולוגיה והשיקולים הסטטיסטיים. מונח זה מתייחס גם לכל המהדורות, העדכונים והתיקונים של הפרוטוקול.
- 3.27. רנדומיזציה (Randomization) - אקראיות - שיטה המבוססת על חלוקה אקראית של משתתפי הניסוי לקבוצות טיפול במטרה להקטין את ההבדלים בין הקבוצות. קוד הרנדומיזציה הינו מספר או סימן שניתן למשתתף בניסוי ומגדיר איזה טיפול מקבל המשתתף.
- 3.28. רוקח אחראי - כהגדרתו בתקנות הרוקחים (תנאי ייצור נאותים לתכשירים) תשס"ט 2008 .
- 3.29. רקונסטרוציה - תהליך פשוט של המסה או הרחפה של תכשיר ניסיוני לצורך מתן התכשיר למשתתף בניסוי או ערבוב או מיהול של התכשיר הניסיוני עם חומר אחר המשמש כנשא לצורך המתן. (הנשא, מוגדר מראש,

המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה	ייצור ויבוא תכשירים ניסיוניים במדינת ישראל
נוהל מספר EX-012/01	עמוד 5 מתוך 18

לרוב מסופק על ידי היצרן, או לחילופין רק מים). פעולה זו איננה דורשת אישור יצרן.

3.30. תיק מפרט תכשיר (PSF=Product specification file)-קובץ מסמכים הכולל לכל הפחות את המסמכים הבאים:

- 3.30.1. מפרטים ושיטות אנליטיות לחומרי מוצא, חומרי אריזה, חומרי ביניים, צוברים ומוצר מוגמר.
- 3.30.2. שיטות ייצור.
- 3.30.3. בדיקות IPC (In Process Control) ושיטות.
- 3.30.4. סיכום של חריגות קריטיות
- 3.30.5. העתק התווית המאושרת.
- 3.30.6. פרוטוקולים רלוונטיים לניסוי הקליני וקודי הרנדומיזציה, על פי המתאים.
- 3.30.7. חוזי איכות רלוונטיים עם נותני חוזה על פי המתאים.
- 3.30.8. תוצאות יציבות.
- 3.30.9. תנאי אחסון והובלה.

תכולת התיק תשתנה על פי התכשיר ושלב התקדמותו בתהליך הפיתוח. תיק זה יעודכן בקביעות ככל שמתקדם תהליך הפיתוח תוך שמירה על עקיבות לגרסאות הקודמות. המידע יהווה בסיס ההתאמה לשחרור אצווה ספציפית ע"י ה-Authorised Person ולכן התיק יהיה פתוח בפניו. כאשר שלבי ייצור שונים נעשים באתרים שונים תחת האחריות של Authorised Persons שונים, קיימת אפשרות להחזיק תיקים שונים המוגבלים למידע הרלוונטי לפעילויות במיקומים השונים. התיק המלא יהיה פתוח בפני מבקרי משרד הבריאות על פי דרישה. הנושא יעוגן בחוזה האיכות מול יוזם הניסוי.

3.31. תכשיר ניסיוני (IMP) מוגדר על פי הדירקטיבה (Directive 2001/20 EC) כצורה פרמצבטית של חומר פעיל או פלסבו הנבדק או משמש כייחוס בניסוי קליני. ההגדרה כוללת תכשירים בעלי אישור שיווק המשמשים באופן שונה מהצורה המאושרת (פורמולציה או אריזה), או המשמשים להתוויה לא מאושרת, או לקבלת מידע נוסף לגבי הצורה המאושרת. תכשיר ניסיוני יכול להגיע כערכה (Kit) הכוללת פריטים/אביזרים הנחוצים להכנת התכשיר וכן תכשיר שאיננו IMP.

3.32. תכשיר השוואה Comparator product, תכשיר ניסיוני או רשום במדינה מוכרת, או פלסבו המשמש כייחוס בניסוי קליני.

3.33. תיק מפעל Site Master File - מסמך הנכתב על ידי היצרן הפרמצבטי וכולל מידע ברור לגבי פעילויות הקשורות ל-GMP (מדיניות הנהלת האיכות והפעילויות באתר). המסמך נמצא אצל יצרן התכשיר.

4. אחריות

- 4.1. באחריות הרוקח האחראי של היצרן והיבואן לוודא קיום מערכות העומדות בדרישות ה-GMP. הרוקח יודא כי ייצור תכשיר המיועד לניסוי קליני מתבצע בתנאי ייצור נאותים כפי שנדרשים בנוהל זה.
- 4.2. באחריות הרוקח האחראי של יצרן/יבואן לוודא כי התכשיר מתאים למסמכים שהוגשו על פי נוהל ניסויים קליניים העדכני של משרד הבריאות, לתיק מפרט התכשיר, לפרוטוקול הניסוי הקליני ועומד בגבולות המפרט כפי שמופיעים בתיק המפרט של התכשיר וכן בדרישות התווי בהתאם לדרישות משרד הבריאות לתווי (נוהל אגף הרוקחות לניסויים רפואיים בבני אדם העדכני, ו-Annex 13).
- 4.3. באחריות היצרן/יבואן לוודא כי התכשיר יגיע אל יעדו הנכון (אתרי הניסוי המאושרים לפרוטוקול הניסוי) לאחר אישורו.
- 4.4. באחריות הרוקח האחראי של יצרן/יבואן לאשר/ר את התכשיר לשימוש במסגרת הניסוי לאחר שבדק את כל הנדרש בחקיקה ובנוהל זה.
- 4.5. ליוזם הניסוי האחריות הכוללת לכל ההיבטים של הניסוי הקליני, כולל לאיכות התכשירים הרפואיים וכן לשיתוף פעולה עם היצרן/יבואן.

המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה	ייצור ויבוא תכשירים ניסיוניים במדינת ישראל
EX-012/01 נוהל מספר	עמוד 6 מתוך 18

5. השיטה / יישום

5.1. ייצור IMPs במדינת ישראל

5.1.1. חובת קבלת אישור יצרן ועמידה בדרישות GMP לייצור תכשיר המיועד לשימוש בניסוי רפואי

בפאזה שלישית

- 5.1.1.1. על פי תקנות הרוקחים תנאי ייצור נאותים לתכשירים התשס"ט 2008, סעיף 18 א', תקנות ה-GMP יחולו על תכשיר ניסיוני בהתאמה להתקדמות שלבי הפיתוח והניסוי הקליני. אתרי ייצור לניסויים קליניים במדינת ישראל החל מפאזה שלישית יהיו בעלי אישור יצרן/יבואן, תעודת GMP ויעסיקו רוקח אחראי.
- 5.1.1.2. כאשר תכשיר בניסוי קליני מגיע לפאזה שלישית, לפני הפצתו או שימוש בו, בין אם התכשיר הניסיוני מיועד לייצוא ובין אם למחקר בישראל, על מנהל הבטחת האיכות של אתר ייצור התכשיר הניסיוני בארץ, למלא טופס בקשה לאישור יצרן/יבואן ולשולחו אל המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה, למחלקת הפיקוח GMP, לא יאוחר משישה חודשים לפני תכנון הייצור לפאזה שלישית (פרק זמן המספיק להערכות שני הצדדים).
- 5.1.1.3. בצרוף לבקשה, על היצרן לשלוח Site Master File, העתק מתיק מפרט התכשיר ושרטוטים על פי הנדרש בנוהל המכון לאישור יצרן/יבואן.

5.1.2. ביצוע ביקורת באתר הייצור

- 5.1.2.1. מחלקת הפיקוח על תנאי ייצור נאותים (GMP) במשרד הבריאות, תתאם מועד לביקורת במפעל, לבדיקת עמידת האתר בדרישות ה-GMP כפי שהם מופיעים בחקיקה בישראל, בנוהל זה ובמסמך הבא:

Eudralex - Volume 4 Good manufacturing practice (GMP) current Guidelines.

תוך דגש מיוחד על:

Annex 13: Manufacture of Investigational Medicinal Products

- 5.1.2.2. הביקורת באתר הייצור תבצע טרם ייצור אצווה ראשונה המיועדת לפאזה שלישית בשלב בו:
- 5.1.2.2.1. קיימת פורמולציה סופית עבור התכשיר הניסיוני וקיימים דפי מנה לייצור האצווה הראשונה בפאזה זו.
- 5.1.2.2.2. הציוד והמתקנים באתר ייצור התכשירים ניסיוניים עברו תיקוף.
- 5.1.2.2.3. מוגדרים ונבחרו פרמטרים המסבירים את הרציונל לקביעת הבקורות בתהליך הייצור.
- 5.1.2.2.4. יהיו קיימות שיטות בדיקה וגבולות קבלה והשיטות יהיו בשלבים מתקדמים של תיקוף.
- 5.1.2.2.5. שיטות עבור תהליכים סטריליים כגון עיקור וסינון אספטי יהיו תקפות ברמה הזוהר לזו הנדרשת עבור תכשירים רשומים ומשווקים.
- 5.1.2.2.6. בתכשירים ממקור ביולוגי, תהיה הוכחה ליכולת הסילוק או אינאקטיבציה ויראלית, כמו גם סילוק של אי ניקיונות אחרים ממקור ביולוגי.
- 5.1.2.2.7. יצרני חומר/י הגלם הפעילים יהיו מאושרים לייצור בתנאי GMP. כאשר קיים יצרן חומר גלם פעיל בעל תיק רישום עבור התכשיר, מומלץ להשתמש ביצרן זה לייצור התכשיר. ה-Authorised Person של יצרן התכשיר הרפואי המיועד לניסוי קליני, יאשר כי החומר הפעיל מיוצר תחת תנאי GMP על סמך ביקורת באתר.

- 5.1.2.3. לאחר הביקורת הראשונית, על ידי מחלקת הפיקוח, להסמכת האתר, יתבצעו ביקורות רוטיניות לבדיקת העמידה בתנאי GMP בתדירות שתקבע בתהליך ניהול סיכונים ולא תעלה על שלוש שנים מביקורת קודמת.

המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה	ייצור ויבוא תכשירים ניסיוניים במדינת ישראל
נוהל מספר EX-012/01	עמוד 7 מתוך 18

5.1.3. פעולות ייצור חלקיות עבורן נדרשת קבלת אישור יצרן ועמידה בדרישות ה-GMP כאשר התכשיר

מיועד לניסוי בפאזה שלישית

5.1.3.1. כאשר אתר בארץ מבצע ייצור חלקי של תכשיר ניסיוני, כולל שינוי של תכשיר השוואה, או מבצע מניפולציה נוספת על תכשיר ניסיוני שיובא לארץ, עליו לקבל אישור יצרן מהמכון לביקורת ותקנים של משרד הבריאות (החל מפאזה שלישית). הפעולות הבאות נחשבות פעולות יצרניות והן יתבצעו אצל בעל אישור יצרן בלבד:

- 5.1.3.1.1. מניפולציות כגון הכנה/עיבוד, מילוי/כבישה, אריזה ראשונית, חלוקה של צובר למכלים או ערבוב של מספר מרכיבים כולל החומר הפעיל ליצירת תכשיר ניסיוני, חלוקה למנות (dividing up). פעולות אלו דורשות בדיקות במעבדה מוכרת טרם אישור האצוות להפצה.
- 5.1.3.1.2. רנדומיזציה, סמיות=Blinding, תיווי ראשוני. פעולות אלו דורשות ביצוע בדיקת זיהוי במעבדה מוכרת טרם אישור האצוות להפצה (ראה סעיף 3.1.4).
- 5.1.3.1.3. התאמת אריזה, הוספת פריט למארז
- 5.1.3.1.4. תהליך המסה/הרחפה איננו דורש אישור יצרן. במידה ונדרשת הכנה מיידיית סמוך למתן, התהליך יוכל להתבצע באתר הניסוי על ידי אדם שהוסמך לפעולה זו על ידי יוזם הניסוי.

5.1.4. מתן אישור יצרן לתכשיר ניסיוני

5.1.4.1. אישור היצרן שיינתן על ידי המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה, יפרט את הפעילויות המאפשרות לביצוע באתר הייצור של התכשיר הניסיוני, כולל שלבי ייצור, חלוקה למנות (dividing up) ויפרט את שלב האריזה (packaging or presentation) וכן יפרט את שם הרוקח האחראי, שם המעבדות בקבלנות משנה (במידה ויש) המשמשות לבדיקת התכשירים לזיהוי ו/או לבדיקה. באתרי ייצור האישור יפרט את סוגי המוצרים המאושרים עבורו (כגון מוצרים ביולוגיים, אנטיביוטיקות וכדומה).

5.1.5. קביעת תאריכי תפוגה של תכשיר ניסיוני

- 5.1.5.1. תאריך התפוגה של תכשיר ניסיוני, יתבסס על נתוני היציבות ונתונים תומכים נוספים הקיימים באותו שלב של הניסוי עבור התכשיר. עם קבלת נתונים התומכים בהארכת תפוגה, במהלך ניסוי, יתבצע תיווי מחדש של אריזות התכשיר באתר בעל אישור יצרן (ידנית או באמצעות מערכת אלקטרונית (IVR). תיווי של אריזות תכשיר הנמצאות באתר הניסוי יתבצע תחת בקרה (ראה סעיף 9).
- 5.1.5.2. בהרכבת ערכה, תוקף המוצר בעל חיי המדף הקצרים ביותר, ישמש כפג התוקף של הערכה כולה.
- 5.1.5.3. במקרה ששינוי אריזה מקורית של תכשיר השוואה עלול להשפיע על פג התוקף, יוזם הניסוי יקבע תאריך אחרון לשימוש, תוך שהוא לוקח בחשבון את מאפייני התכשיר, מאפייני האריזה החדשה ותנאי האחסון שאליהם המוצר יהיה חשוף. תאריך זה יהיה מנומק ולא יהיה ארוך מתאריך התפוגה של האריזה המקורית. כאשר ניסוי מסתיים ונותרות יחידות שלא נעשה בהן שימוש, התכשיר לא יישאר באף אתר גם אם חיי המדף עדיין בתוקף (ראה תחת השמדה).

5.1.6. אישור אצוות תכשיר ניסיוני מתוצרת הארץ

- 5.1.6.1. ניתן יהיה לאשר אצוות, תכשיר ניסיוני לניסוי בפאזה שלישית, רק לאחר שהאתר והרוקח האחראי אושרו על ידי המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה והתקבל אישור יצרן/יבואן.
- 5.1.6.2. הרוקח האחראי יאשר שכל אצווה יוצרה בתנאי GMP, מתאימה לתיק המפרט של התכשיר (PSF), לפרוטוקול הניסוי ולנוהל אגף הרוקחות בנושא תיווי. האישור יתבצע על גבי תעודת הצהרה לאישור תכשירים ניסיוניים (ראה נספח 2). מסמכי האישור יהיו זמינים למפקחי משרד הבריאות בעת ביקורות ועל פי דרישה בכל עת.

5.2. ייבוא תכשירים ניסיוניים למדינת ישראל

- 5.2.1. כל התכשירים ניסיוניים המיובאים למדינת ישראל והמשמשים בניסויים קליניים (כולל תכשירי השוואה) ייוצרו על פי GMP וישוחררו ע"י Authorized Person לפני כניסתם למדינת ישראל.
- 5.2.2. בארץ, תכשירים אלו יעברו אישור (Recertification) ע"י רוקח אחראי של היבואן טרם שליחתם למרכז לוגיסטי או לאתר הניסוי.
- 5.2.3. ייבוא של תכשירים ניסויים יעשה בתנאים הבאים:

המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה	ייצור ויבוא תכשירים ניסיוניים במדינת ישראל
נוהל מספר EX-012/01	עמוד 8 מתוך 18

- 5.2.3.1. הניסוי אושר בהתאם לנוהל ניסויים רפואיים בבני אדם על ידי מנהל מוסד רפואי (טופס 7).
- 5.2.3.2. למשלוח מצורפת רשימת מצאי/חשבון ספק (Proforma Invoice).
- 5.2.3.3. התכשיר הרפואי יוצר באתר בעל אישור GMP ממדינה מוכרת ועונה על אחת משלוש האפשרויות הבאות:
- 5.2.3.3.1. אתר הייצור נמצא במדינה מוכרת והתכשיר אושר ע"י Authorized Person במדינה מוכרת.
- 5.2.3.3.2. אתר הייצור נמצא במדינה לא מוכרת, והתכשיר אושר ע"י Authorized Person במדינה מוכרת.
- 5.2.3.3.3. אתר הייצור נמצא במדינה לא מוכרת והתכשיר יאושר בישראל על ידי הרוקח האחראי של היבואן על סמך ביצוע בדיקות מעבדה לפי מפרט מלא במדינת ישראל במעבדה בעלת אישור GMP ועל סמך ביקורת של ה-QP (או בא כוחו) באתר הייצור ואישור האתר על ידו. במקרה זה היבואן יזדקק לשיטות האנליטיות של התכשיר מתוך תיק מפרט התכשיר.
- 5.2.4. אישור לייבוא תכשיר ניסיוני בהתאם לצו ייבוא חפשי יינתן על ידי הרשות המוסמכת (אגף הרוקחות) לייבוא במשה"ב על סמך המסמכים הבאים:
- 5.2.4.1. רשימת מצאי/חשבון ספק (Proforma Invoice).
- 5.2.4.2. אישור מנהל בית החולים על גבי טופס 7 כאמור.
- 5.2.4.3. אישור יבואן לניסויים קליניים מהמכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה.
- 5.2.5. **פעולות המתבצעות על תכשיר מיובא ודורשות בדיקת זיהוי במעבדה מוכרת**
- 5.2.5.1. במצבים הבאים, אתרי היבוא בארץ נחשבים ל"אתרים מאשרים" ונדרשת בדיקה אנליטית לזיהוי במעבדה מוכרת בעלת אישור GMP. מטרת הזיהוי להבטיח שאכן מתקבלת ונשמרת הסמיות ושניתן לזהות תכשירים סמויים בעת הצורך.
- 5.2.5.1.1. תכשיר המגיע לארץ ללא תווי ברמת היחידה הבודדת (במקרים חריגים). לפני פעולת התווי הראשוני באתר בעל אישור יצרן בארץ, דוגמא מהתכשיר תיבדק לזיהוי.
- 5.2.5.1.2. תכשיר העובר תהליך סמיות (Blinding) ורנדומיזציה באתר בעל אישור יצרן שאושר בארץ למטרה זו יעבור בדיקת זיהוי בתום ביצוע הפעולה.
- 5.2.6. מסמכים לבדיקה על ידי היבואן בקבלת תכשיר ניסיוני
- 5.2.6.1. עם הגעת התכשיר הניסיוני ליבואן, ולפני אישור לשימוש, הרוקח האחראי של היבואן יבדוק את המסמכים הבאים ויוודא התאמה להם:
- 5.2.5.1.2. Invoice (רשימת מצאי)
- 5.2.5.1.3. תנאי ההובלה (Data loggers, Shipping Documents)
- 5.2.5.1.4. CoA תעודת אנליזה (שם/קוד התכשיר, מספר אצווה, תאריך תפוגה ופרטים נוספים ברי השוואה למוצר)
- 5.2.5.1.5. אישור מנהל המוסד הרפואי (טופס מספר 7).
- 5.2.5.1.6. פרוטוקול הניסוי כולל כל התיקונים (כאשר הניסוי מתבצע חלקית או באופן מלא בישראל).
- 5.2.5.1.7. הצהרה על אישור התכשיר על ידי Authorized person בחו"ל בתעודת שחרור האצווה. התעודה תכלול הצהרה על כך שהתכשיר יוצר בתנאי GMP ובהתאם לדרישות פרוטוקול הניסוי הקליני, קוד הרנדומיזציה וה-Product Specification File תיק מפרט תכשיר PSF-, מוגבל למידע הרלוונטי לפעילויות במיקום הספציפי. (כאמור, התיק המלא יהיה פתוח בפני מבקרי משרד הבריאות על פי דרישה). ההצהרה תפרט את שרשרת האספקה של התכשיר.
- 5.2.5.1.8. כאשר לא נדרש ביצוע בדיקה חוזרת בארץ, אין צורך לקבל PSF.

המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה	ייצור ויבוא תכשירים ניסיוניים במדינת ישראל
נוהל מספר EX-012/01	עמוד 9 מתוך 18

- 5.2.6.2. ברשות הרוקח האחראי של היבואן יהיו העתקים מתעודות GMP עדכניות של אתרי הייצור. מסמכים אלו יהיו זמינים בכל עת בפני מפקחי משרד הבריאות.. כמו כן ברשות הרוקח האחראי תהיה מתכונת חשיפת הסמיות. באתרים להם הרשות הרגולטורית המקומית איננה מנפקת אישורי GMP (כגון ארה"ב) תנופק הצהרה לעמידה של האתר ב-GMP על ידי ה-Authorized person או ה-QP של היצרן.
- 5.2.6.3. כאשר התכשיר הניסיוני מגיע כערכה (Kit), יתקבל עם המשלוח גם מסמך המקשר בין האצות הכלולות בערכה למספר או קוד האצות על גבי הערכה.
- 5.2.6.4. כאשר מגיע תכשיר השוואה (Comparator) שאין לו רישיון הפצה במדינת ישראל, תתקבל עבורו הצהרה מה-Authorized Person לגבי כך שהתכשיר רשום במדינה מוכרת. יש לוודא קבלת אישור לפי תקנה 29 לתקנות הרוקחים (תכשירים) תשמ"ו, 1986 או לחילופין קבלת אישור ממחלקת היבוא באגף הרוקחות.
- 5.2.7. אישור אצות של תכשיר ניסיוני מייבוא
- 5.2.7.1. במידה ותכשיר ניסיוני מגיע לארץ ללא צורך בהתאמת אריזה, נמצא כי הוא מתאים למסמכים שצוינו מעלה ולא היו חריגות העלולות להשפיע על איכות המוצר במהלך ההובלה, תשמר דוגמא אלקטרונית של התכשיר וניתן יהיה לאשרר (Recertify) את האצות לשימוש באתר/ניסוי.
- 5.2.7.2. במידה והתכשיר דורש פעולת ייצור נוספת כגון תיווי ראשוני, סמיות, ו/או אריזת קיטים על פי רשימת רנדומיזציה, (למעט התאמת אריזה), אישור האצות לשימוש יהיה רק לאחר בדיקת המסמכים המתעדים פעילות זו ובדיקת תוצאות הזיהוי של התכשיר במעבדה מוכרת בארץ.
- 5.2.7.3. הרוקח האחראי ימלא טופסי אישור אצות תכשירים ניסיוניים (ראה נספח 1) וישמור אותם זמינים בכל עת לביקורת משרד הבריאות. במידה והיו חריגות הקשורות לתנאי ההובלה, האחסון או חריגות קריטיות וחמורות העלולות להשפיע על איכות המוצר, החריגות יצורפו למסמכי ויבוא לאישור יוזם הניסוי לוודא כי אינם פוגעים באיכות התכשיר על סמך ביצוע ניהול סיכונים.

6. הובלה

- 6.1 פעולות אחסון והפצה של תכשירים לאחר אישור/רם על ידי הרוקח האחראי יעמדו בתנאי אחסון והפצה נאותים. ראה :
- Guidelines of 7 March 2013 on Good Distribution Practice of Medicinal Products for Human Use
(2013) C 68/01
- 6.2 תכשירים בניסויים קליניים יובלו לארץ וממנה ובתוך ישראל תחת תנאים נאותים, באופן מאובטח ובהתאמה לתנאי האחסון המתוארים ע"ג התווית. במקרים בהם התכשיר איננו מובל באריזה ולידית חובה להשתמש באוגרי טמפרטורה. מומלץ מאוד כי אריזות וולידיות ילו באוגרי טמפרטורה, אחרת כל עיכוב בהובלה מעבר לתיקוף עלולים לדרוש דחיית/פסילת המשלוח..
- 6.3 אין להשתמש בתוצאות יציבות על מנת להצדיק פרקטיקת הובלה שאינה מתאימה. כאשר קיימים מספיק נתונים ביציבות, יתכן וניתן יהיה להשתמש בתוצאות אלו להצדקת חריגות טמפרטורה ולחות מינוריות במהלך ההובלה. במקרים כנ"ל השלכות החריגה יידונו עם יוזם הניסוי וניהול הסיכונים יתועד. כל חריגה מחוץ לגבולות המתוונים, במהלך שינוע, תטופל כחריגה. באחריות היצרן/היבואן לתעד חריגות אלו, ובשיתוף עם יוזם הניסוי, ולקבוע פעולות מתקנות ומונעות.
- 6.4 אין להעביר תכשירים מאתר ניסוי אחד לשני או מפרוטוקול אחד לשני אלא במקרים חריגים ועל פי נהלים כתובים ובתנאי שהתקבלה הוכחה לאחסון ושינוע בתנאים נאותים..
- 6.5 במקרים כנ"ל, התכשיר יוחזר לאתר בעל אישור יצרן/יבואן, לתווי מחדש בתנאים מבוקרים במידת הצורך ולאישור ע"י רוקח אחראי. המסמכים ישמרו ויהיה תיעוד ועקיבות מלאה.
- 6.6 בעל האישור (יצרן/יבואן) ישמור את רשימת המצאי המפורטת (Packing list/Proforma Invoice) של ההובלה כפי שהוכנה על ידו למשלוח לאתר הניסוי. המסמך יפרט במיוחד את זהות הנמענים. יתקבל אישור על כך שהתכשיר הגיע ליעדו. אישור זה יוצג בפני מפקחי משרד הבריאות על פי דרישה.

המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה	ייצור ויבוא תכשירים ניסיוניים במדינת ישראל
נוהל מספר EX-012/01	עמוד 10 מתוך 18

7. אחסון תכשירים ניסיוניים

- 7.1 טרם אישור האצווה לשימוש בניסוי, תכשירים בניסויים קליניים יאוחסנו באופן מאובטח ויעברו התאמות אריזה במידת הצורך, באתרים מפקחים בעלי אישור יצרן/יבואן תחת תנאי אחסון נאותים.
- 7.2 לאחר אישורם, התכשירים הניסיוניים ישלחו על פי הצורך לחוקר באמצעות בית המרקחת של המרכז הרפואי בו מתבצע הניסוי.
- 7.3 במידה ויש הכרח לאחסון תכשירים ניסיוניים באתר הניסוי, יוזם הניסוי או בא כוחו, יוודא שבאתר מתקיימות הדרישות לאחסון בתנאים נאותים ובאופן מאובטח, וכי יש נהלים המגדירים את אופן הטיפול בחריגות מתנאים אלו ואת אופן הדיווח עליהם. כן יוודא כי האנשים באתר מוסמכים על פי הנהלים. נושאים אלו יוגדרו בחוזי האיכות בין אתרי המחקר בארץ ליוזם הניסוי (ראה תחת "חוזי איכות").

8. פעולת סמיות, אריזה על פי רשימת רנדומיזציה

- 8.1 פעולת הסמיות תתבצע כאמור באתר בעל אישור יצרן, על פי מסמך המתאר את תהליך העבודה והמאושר על ידי ה-Authorized Person, תחת נהלים מוגדרים, בתנאי GMP, ובהתאמה לחוזה מול האתר.
- 8.2 בתום התווי יתבצע זיהוי כימי במעבדה מוכרת, מאושרת GMP
- 8.3 פעולת הסמיות תיבדק על ידי אדם נוסף. תיווי נוסף זה צריך להיות מתועד כיאות הן במסמכי הניסוי והן במסמכי האצווה שיהיו חשופים לביקורת משרד הבריאות בכל עת.

9. שינוי תאריך התפוגה של תכשירים ניסיוניים

- 9.1 כאשר יוזם הניסוי מבקש לשנות את תאריך התפוגה על גבי תכשירים ניסיוניים בעקבות קבלת תוצאות יציבות תומכות, התווי יתבצע באתר בעל אישור יצרן, כנגד פרוטוקול או מסמך תומך אחר החתום על ידי ה-Authorized person. התווי תהיה אטומה (כך שלא ניתן לראות את הפרטים תחתיה) ותגדיר את התאריך החדש ותחזור על מספר האצווה. ניתן להדביקה על תאריך התפוגה הקודם, אך לא על מספר האצווה המקורי.
- 9.2 במקרים בהם לא ניתן יהיה לבצע פעולה זו באתר בעל אישור יצרן (במקרים בהם מספר יחידות מועט של התכשירים ניסיוניים נמצא באתר הניסוי), הוספת התווי עבור היחידות שנותרו באתר תתבצע באתר הניסוי על ידי אדם מוסמך (שאושר על ידי יוזם הניסוי), על פי נוהל כתוב ומסמך המתאר את תהליך העבודה, תחת השגחה של הרוקח בבית המרקחת הנמצא באתר הניסוי הקליני האחריות להסמכה של הגורמים הרלוונטיים באתר ולהתאמת האריזה באתר תהיה מעוגנת בחוזה האיכות. בין יוזם הניסוי או בא כוחו ואתר הניסוי.

10. תפקיד הרוקח האחראי

- 10.1 רוקח אחראי, כחלק מתפקידו, אחראי על אישור/אישור האצווה של התכשירים הניסיוניים לשימוש.
- 10.2 תפקידו להבטיח כי התכשיר יוצר ונבדק בהתאם לפרוטוקול הניסוי הקליני, קוד הרנדומיזציה וה- Product Specification File. עליו להבטיח כי קיימת מערכת איכות במקום, העומדת בדרישות GMP ועליו להיות בעל ידע בפיתוח פרמצבטי וניסויים קליניים. יבואן יוכל להסתמך על הצהרת Authorized person בנוגע לכך שהתכשיר יוצר בתנאי GMP ובהתאם לפרוטוקול הניסוי הקליני, קוד הרנדומיזציה וה- Product Specification File.
- 10.3 במסגרת ביצוע תפקיד זה כאשר תכשירים ניסיוניים מיוצרים ונאזרים באתרים שונים תחת Authorized Persons שונים, רשאי הרוקח האחראי להסתמך על תקינות התהליכים שקדמו לו באמצעות חוזי איכות שנחתמו מול Authorized Person(s) המהימנים עליו בכל שלב הנמצא לפניו בשרשרת.
- 10.4 בכל מקרה בו מועסק רוקח אחראי במיקור חוץ, תפקידו ואחריותו יהיו זהים לאלו של הרוקח האחראי כאמור לעיל. בעת העסקת רוקח אחראי חיצוני חייב להיות חוזה בינו ובין בעל אישור היצרן/יבואן, המבטיח שכל החובות והאחריות של הרוקח האחראי מתקיימות וכי היצרן/יבואן מספק לו את האמצעים הנדרשים למילוי תפקידו כנדרש.
- 10.5 מינוי הרוקח האחראי, כולל רוקח במיקור חוץ, יהיה באישור משרד הבריאות (על גבי אישור היצרן / יבואן).

המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה	ייצור ויבוא תכשירים ניסיוניים במדינת ישראל
נוהל מספר EX-012/01	עמוד 11 מתוך 18

- 10.6 מינוי ממלא מקום לרוקח האחראי בהעדרו, יהיה באישור מראש ממשד הבריאות (על גבי אישור היצרן/יבואן).
- 10.7 דרישות התפקיד בישראל :
- 10.7.1 בנוסף לדרישות הפורמאליות הנדרשות בתקנות, הרוקח האחראי נדרש :
- 10.7.2 להכיר את החקיקה בישראל הקשורה בתפקידו
- 10.7.3 להכיר את נהלי משרד הבריאות העדכניים הרלוונטיים לתפקידו.
- 10.7.4 להכיר את המהדורה העדכנית של תקנות ה-GMP האירופאי בחלקים הרלוונטיים לתפקידו.
- 10.7.5 לדעת את תפקידי הרוקח האחראי וחובותיו המקצועיים וליישם.
- 10.7.6 להכיר את עקרונות מערכת ניהול האיכות (עקרונות הבטחת איכות), כולל סקירת תיק אצווה ותהליכים לטיפול בתלונות והחזרת מוצרים.
- 10.7.7 להחזיק בידע מקצועי בניסויים קליניים וכן בידע ספציפי לפי סוגי התכשירים (כגון תכשירים ביולוגיים, סטריליים וצורות מתן שונות לרבות תהליכי ייצורם וציבותם).
- 10.7.8 לצורך מילוי תפקידו, לרוקח תהיה גישה למידע רלוונטי המופיע ב-Product Specification File.
- למסמכים המאשרים כי יצרני התכשירים הניסיוניים מאושרים לייצר IMPs או תכשיר השוואה לייצוא על ידי הרשויות המתאימות במדינת הייצוא וכן לכל מסמך רשמי אחר המעיד על התאמה ל-GMP.
- 10.7.9 הרוקח האחראי יאשר/יאשרר או יפסול אצוות בין היתר על סמך ה-Authorized person של יוזם הניסוי הקליני. חריגות המתרחשות לאחר האישור והעלולות להשליך על איכות התכשיר יידונו מול ה-Authorized person והרציונל לאישור האצווה יצורף לטופס ההצהרה על אישור אצווה.

11. אישור יצרן/יבוא

- 11.1 כאמור, אישור יצרן/יבואן נדרש עבור פעולות יצרניות וכן עבור ייבוא או ייצוא של תכשירים ניסיוניים החל מפאזה שלישית.
- 11.2 האישור מפרט את הפעולות המאושרות לביצוע ע"י בעל האישור, כגון ייבוא, התאמת אריזה, פעולות ייצור אחרות. האישור כולל גם את קבלני המשנה המועסקים על ידי היבואן. האישור תקף לחמש שנים ומתעדכן לאחר כל ביקורת ועם כל בקשה לשינוי המתבקשת מראש על ידי בעל האישור (לדוגמא, החלפת הרוקח האחראי או איש מפתח אחר, שינוי מעבדת חוזה, כתובת וכדומה). ראה נוהל המכון –אישור יצרן/יבואן GMP-055.
- 11.3 אישור יצרן/יבואן איננו נדרש עבור המסה/הרחפה או מיהול לפני שימוש או אריזה כאשר תהליכים אלו מתבצעים בבתי חולים, מרכזים רפואיים או מרפאות ע"י רוקחים או אנשים המאשרים בחוק לבצע תהליכים אלו וכאשר התכשירים הניסיוניים מיועדים לשימוש אך ורק במקומות אלו ובהתאם לפרוטוקול הניסוי.
- 11.4 על מנת לקבל אישור יצרן/יבואן המועמד צריך לעמוד לפחות בדרישות הבאות :
- 11.4.1 מערכת איכות
- ליצרן/יבואן תהיה מערכת איכות יעילה המערבת באופן פעיל את ההנהלה ועובדי המחלקות השונות.
- 11.4.2 משאבי אנוש
- באתר הייצור ואצל היבואן יהיה מספר מתאים של אנשים מוסמכים, יהיו תיאורי תפקיד של כל אנשי ההנהלה ואנשי המפתח כולל הרוקח האחראי, האחראי ליישום ולהפעלת עקרונות ה-GMP, יהיה מבנה ארגוני להגדרת ההיררכיה ויחסי הגומלין. מסמכים אלו יאושרו בהתאמה לנהלים הפנימיים של היצרן/יבואן. לאנשים אלו תהיה סמכות מספקת לבצע את האחריות שלהם כראוי. האנשים יקבלו הדרכות התחלתיות ומתמשכות. יעילות ההדרכות תיבדק. ההדרכות יכסו בעיקר את התיאוריה והיישום של תפיסת מערכת איכות ו-GMP וכן נושא של ייצור תכשירים ניסיוניים (אצל יצרן) וכל נושא אחר הרלבנטי לפעילות בעל האישור.

המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה	ייצור ויבוא תכשירים ניסיוניים במדינת ישראל
נוהל מספר EX-012/01	עמוד 12 מתוך 18

יהיו תכניות היגיינה המיועדות לפעילויות שיבוצעו ויכללו נושאי בריאות, עקרונות היגיינה ולבוש של אנשים.

11.4.3 מתקנים וציוד

ליצרן/יבואן יהיו מתקנים וציוד מתאימים. מתקנים וציוד ייצור יתוכננו, ימוקמו, ייבנו ויתוחזקו בהתאמה לפעילות המתבצעת בהם, כך שיצמצמו למינימום סכנה לטעויות, יאפשרו ניקיון יעיל ותחזוקה על מנת למנוע זיהום, זיהום צולב ובאופן כללי כל השפעה על איכות התכשיר. מתקנים וציוד המשמשים לייצור, אחסון, שינוע ושהינם קריטיים לאיכות המוצרים יעברו הסמכה וולידציה.

11.4.4 תיעוד

ליצרן/יבואן תהיה מערכת תיעוד הכוללת מפרטים, הוראות ייצור ואריזה ונהלים אחרים המכסים את כל התהליכים המתבצעים באתר. המסמכים יהיו ברורים, חפים מטעויות ומעודכנים. לכל תכשיר יהיו דפי אצווה. המסמכים יאפשרו מעקב אתר ההיסטוריה של הייצור של כל אצווה ושינויים שהוכנסו במהלך הפיתוח של התכשירים ניסיוניים ואצל יבואן יאפשרו מעקב אחר תהליך הייבוא (אתרי ייצור מאושרי GMP, משנעים, חוזי איכות). המסמכים יישמרו לפחות 5 שנים מתום ההפסקה הפורמאלית של הניסוי הקליני האחרון שבו המוצר שימש. כאשר מסמכים נשמרים בצורה אלקטרונית, פוטוגראפית או כאשר נעשה שימוש במערכות עיבוד נתונים, במקום במסמכים כתובים, היצרן/יבואן ייתקף את המערכות על ידי כך שיוכיח שהנתונים יישמרו כראוי במהלך התקופה הנדרשת של האחסון. הנתונים המאוחסנים אלקטרונית יוגנו באמצעות שיטות כגון שכפול או גיבוי ויועברו על גבי מערכת אחסון אחרת כאמצעי מניעה בפני איבוד או פגיעה בנתונים, תשמר עקיבות (Audit trail) אחר ביצוע פעולות במערכת. יהיה ניתן לשלוף ולקרוא כל מסמך שנשמר בצורה זו. נתונים אלו יהיו חשופים בפני משרד הבריאות בכל עת על פי דרישה.

11.4.5 ייצור

תהליכי הייצור השונים יתבצעו בהתאמה להוראות כתובות מראש ובהתאמה ל-GMP, יינתנו משאבים מתאימים ומספקים לביצוע בקורות בתהליך. כל חריגה מתהליך ופגם בתכשיר יתועדו יחקרו. יינקטו אמצעים טכניים או ארגוניים למניעת זיהום צולב וערבובים בניסויים קליניים. יש לשים לב באופן מיוחד לטיפול בתכשירים במהלך ואחרי פעילות סמיות. תהליך הייצור יעבור ולידציה לפי השלב בפיתוח התכשיר. התהליכים הקריטיים כגון עיקור, אינאקטיבציה ויראלית יעברו תיקוף בשלבים מוקדמים של הפיתוח לפני שהם ניתנים למטופל. כל השלבים בתכנון ובפיתוח תהליך הייצור יתועדו במלואם.

11.4.6 מעבדות

- 11.4.6.1 היצרן יתחזק מערכת בקרת איכות תחת אחריותו של אדם בעל הסמכה מתאימה ובלתי תלוי בייצור. לאדם זה תהיה גישה למעבדה/ות בקרת איכות המצוידות בציוד ואנשים מתאימים לביצוע הבדיקות הנדרשות של חומרי מוצא וחומרי אריזה ובדיקת חומרי הביניים והמוצר המוגמר.
- 11.4.6.2 מעבדות חוזה יהיו בעלות אישור GMP.
- 11.4.6.3 לפני אישור המוצר לניסוי הקליני, מערכת בקרת האיכות תיקח בחשבון, בנוסף לתוצאות האנליטיות, מידע חיוני כגון תנאי הייצור, תוצאות הבדיקות בתהליך, בדיקת דפי המנה והתאמת המוצר למפרטים שלו, כולל האריזה הסופית. יש לשמור דוגמא מספקת מכל אצווה של צובר תכשיר ניסיוני ומרכיבי אריזה ששימשה לאריזתו לצורך בדיקות נוספות במקרה של התלונה (ראה דוגמאות ייחוס ודוגמאות שמורות תחת הגדרות).

המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה	ייצור ויבוא תכשירים ניסיוניים במדינת ישראל
נוהל מספר EX-012/01	עמוד 13 מתוך 18

11.4.7 שמירת דוגמאות

- 11.4.7.1 דוגמאות ייחוס של חומרי מוצא (מלבד ממסים, גזים או מים) ששימשו לתהליך הייצור יישמרו אצל יצרן התכשיר לפחות שנתיים לאחר שחרור התכשיר הניסיוני. ניתן לקצר תקופה זו, אם למוצר חיי מדף קצרים משנתיים. הדוגמאות יהיו נתונות לבדיקת הרשויות במידת הצורך. ניתן להגדיר תנאים אחרים לדיגום ושמירה של חומרי מוצא ותכשירים מסוימים המיוצרים בכמויות קטנות או כאשר האחסון שלהם יוצר בעיות מיוחדות, באישור יחידת הפיקוח של המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה.
- 11.4.7.2 הרוקח האחראי של היצרן ידאג לשמירת דוגמאות מכל אצווה שאושרה על ידו (להלן דוגמא שמורה). הדוגמאות ישמרו בתנאי האחסון שנקבעו לתכשיר על ידי יוזם הניסוי ויהיו זמינים למשרד הבריאות לצורך בדיקה במידת הצורך.
- 11.4.7.3 הרוקח האחראי של היבואן ידאג לשמירת מידע הקשור לאריזה הסופית של כל אצוות תכשיר מיובא או רשומה אלקטרונית (בצבע, במידה ורשומה זו מספקת מידע מספק). במקרה האחרון, המערכת הממוחשבת תהיה ולידית (תעמוד בדרישות Annex 11 למערכות ממוחשבות של ה-Eudralex). יש לעגן בחוזה האיכות אפשרות לקבלת דוגמאות שמורות מהיצרן במידה ונדרש על ידי הרשות בישראל. במקרים בהם נשמרת דוגמת תכשיר בארץ, הדוגמא תייצג את התכשיר כפי שהוא יישמש לניסוי הקליני. רשומות ישמרו גם כאשר מדובר במשלוחים חוזרים עבור אותו ניסוי.
- 11.4.7.4 הרוקח האחראי של היצרן ידאג לשמירת דוגמאות ייחוס מכל אצווה שאושרה על ידו, בכמות המספיקה לשתי בדיקות מעבדה מלאות (למעט בדיקת סטריליות, בטיחות ופירוגניות בחיות). הדוגמאות יישמרו אצל היבואן או לחילופין אצל יצרן התכשיר ויעמדו במשך התקופה האמורה לשמירתן, בכל עת לבדיקת משרד הבריאות. במידה והדוגמאות יישמרו אצל היצרן בחו"ל, יעוגן הנושא בהסכם האיכות. במידה ודוגמאות ייחוס נשמרות בארץ הן יכולות לשמש גם כדוגמאות שמורות ובתנאי שהן נמצאות במופע שימש לניסוי הקליני (אחרי התאמת אריזה לדוגמא).
- 11.4.7.5 על היצרן/יבואן לתעד פרטי הדוגמאות הנמצאות בישראל. התיעוד והדוגמאות יהיו זמינים למבקר משרד הבריאות על פי בקשתם.
- 11.4.7.6 יש לשמור דוגמאות שמורות של תכשיר מוגמר לפחות לשנתיים מתום הניסוי הקליני האחרון או הפסקתו הפורמאלית, הארוך מבין השניים.

11.4.8 קבלנות משנה וחוזי איכות

- 11.4.8.1 היצרן/יבואן יפקח ויאשר את הפעילות המתבצעת על ידי קבלני המשנה עימם התקשר. התקשרויות עם קבלני משנה המבצעים פעולות ייצור, אחסון, בדיקות מעבדה או שחרור, יאושרו מראש על ידי המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה במסגרת מתן אישור יצרן/יבואן ובכל מקרה של שינוי.
- 11.4.8.2 קבלני משנה המבצעים פעילויות ייצור (תיווי ו/או החלפת עלונים, חלוקה של צובר למכלים או ערבוב של מספר מרכיבים כולל החומר הפעיל ליצירת תכשיר ניסיוני) מחויבים לעמוד בתנאי ייצור נאותים ולהחזיק באישור GMP ואישור יצרן/יבואן מטעם המכון. כמו כן יהיה להם רוקח אחראי לפעולות הייצור בהתאם לנדרש בתקנות GMP.
- 11.4.8.3 מעבדות שירות בארץ המבצעות בדיקות זיהוי לאחר פעולת Blinding או תיווי ראשוני, או בדיקות אנליטיות ל-IMPs יחזיקו אישור GMP מטעם המכון ויבצעו את הבדיקות על פי כללי ה-GMP.
- 11.4.8.4 כל פעולת ייצור או פעולה המבוצעת תחת חוזה תהיה מוגדרת בחוזה איכות בין הצדדים ותגדיר בבירור את האחריות של כל צד מבחינת GMP.
- 11.4.8.5 החוזה יגדיר את הפעילות שתבצע על ידי מקבל החוזה והאופן בו הרוקח האחראי, שמתפקידו לאשר כל אצווה, חולק את האחריות שלו עם מקבל החוזה. מקבל החוזה לא יעביר חלק או חלקים מהעבודה שעליו לבצע לקבלן משנה אחר ללא קבלת אישור בכתב מנותן החוזה. מקבל החוזה יעמוד בעקרונות המפורטים במדריכי ה-GMP ויהיה חשוף לביקורות משרד הבריאות.
- 11.4.8.6 בעל אישור יצרן המייצר תכשירים ניסיוניים יבצע ביקורות באתרי ייצור התכשיר ויהיו לו חוזי איכות עם כל אתר, עם המשלח וכל קבלן משנה אחר (כגון יצרן חומרי האריזה המודפסים).

המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה	ייצור ויבוא תכשירים ניסיוניים במדינת ישראל
נוהל מספר EX-012/01	עמוד 14 מתוך 18

11.4.8.7 בעל אישור יבואן המייבא תכשירים ניסיוניים ממדינות מוכרות

11.4.8.8 על אף האמור לעיל, אם התכשיר הניסיוני מגיע ממרכז לוגיסטי במדינה מוכרת המשחרר את התכשיר למדינות בהן מתבצע הניסוי, לרוקח האחראי של היבואן, יהיה חובה איכות עם המרכז הלוגיסטי. החובה יכלול סעיף בנוגע לכך שהאחרים מפוקחים על ידי המרכז הלוגיסטי וכי כל בעיית איכות העלולה להשליך על התכשיר הניסיוני תדווח ליבואן בארץ. חובה האיכות יאפשר לרוקח האחראי להסתמך על ה-Authorized Person באתר המאשר במדינה המוכרת לצורך אישור האצווה לשימוש. החוזים יגדירו בצורה ברורה את חלוקת האחריות בין ה-Authorized Person המאשר והרוקח האחראי המאשר/ר את התכשיר בארץ וכן את הפעולות המותרות לביצוע על ידי היבואן.

11.4.8.9 ליוזם הניסוי יהיו חוזי איכות עם אתרי המחקר בארץ. החוזים יחתמו מול בית המרקחת באתר המחקר. חוזים אלו יבטיחו טיפול נאות בתכשיר עד לשימוש בו ע"י החוקר. החוזים יגדירו את אחריות היבואן לאחסון ולשילוח התכשירים בתנאים נאותים ואת אחריות בית המרקחת באתר המחקר לאחסון נאות של התכשירים עד לשימוש, לקיום נהלים הנוגעים לטיפול בתכשירים, לדיווח על חריגות ותלונות הקשורים בתכשיר, לביצוע מאזנים והחזרת תכשירים בהם לא נעשה שימוש לידי היבואן (לדוגמא לצורך השמדה) ולהתחייבות כי התכשיר יגיע רק לידי של הרופא החוקר. החובה יאפשר נגישות של הרוקח בבית החולים לנתוני חשיפת הסמיות במידת הצורך.

11.4.9 תלונות, החזרת מוצר מהשוק וחשיפת סמיות במצבי חירום

11.4.9.1 ליצרן וליבואן, בשיתוף עם יוזם הניסוי, תהיה מערכת לתיעוד וסקירה של תלונות לקוח ומערכת יעילה להחזרת מוצר מהשוק (Recall) בכל רגע נתון מרשת ההפצה. יהיה נוהל להחזרת אצוות תכשירים ניסיוניים מהשוק. הנוהל יתבסס על נוהל אגף הרוקחות "הודעה על פגם או החזרת תכשיר רפואי מן השוק".

11.4.9.2 כל תלונה הקשורה בפגם תתועד ותחקר על ידי היצרן. היצרן ידווח למשרד הבריאות על כל פגם שיכול להסתיים בהחזרה מהשוק או בהגבלת הספקתו. הדיווח יתבצע על גבי טופס דיווח על פגם (ראה נוהל הודעה על פגם). הדיווח יתבצע תוך שלושה ימי עבודה ממועד גילוי הפגם.

11.4.9.3 במקרה של תכשיר בניסוי קליני שיש לו תיק רישום, יצרן התכשיר הניסיוני בשיתוף עם יוזם הניסוי יודיע לבעל הרישום על כל פגם הקשור למוצר המאושר. ליוזם הניסוי יהיה תהליך להסרת סמיות של תכשיר כאשר יש צורך להחזירו מיידית מהשוק. חשיפת הסמיות תתבצע רק במידת הנחוץ לצורך החזרתו. כמו כן ליוזם הניסוי יהיו נהלים לפתיחת קודים, כולל קודי רנדומיזציה.

11.4.9.4 המסקנות של כל חקירה הנוגעת לתלונה היכולה לנבוע מאיכות התכשיר תידון בין היצרן/יבואן ויוזם הניסוי (במידה ושונים). הרוקח האחראי יהיה מעורב אף הוא וכן הגורמים האחראיים לניסוי הקליני הרלוונטי על מנת להעריך השלכה אפשרית על המטופלים, על הניסוי ועל פיתוח התכשיר. החוקר והמנטר צריכים להבין את המחויבויות שלהם תחת תנאי ההחזרה.

11.4.9.5 יוזם הניסוי יוודא שקיים מנגנון לתקשורת עם הספק של כל תכשיר השוואה (comparator) או תכשיר אחר שישמש בניסוי הקליני לצורך החזרת התכשיר שסופק. לצורך כך יהיה קיים תהליך של "החזרה מדומה מהשוק". התהליך יתבצע בתדירות של פעם בשנה ויתועד. במידת הצורך יקבעו פעולות מתקנות ומונעות על מנת לשפר את המנגנון.

11.4.9.6 החזרות עודפי תכשירים ניסיוניים: תכשירים ניסיוניים יוחזרו ליבואן בתנאים מוסכמים שיוגדרו ע"י יוזם הניסוי ויפורטו בנהלים מאושרים. תכשירים מוחזרים יזוהו בצורה ברורה ויאוחסנו באזורים ייעודיים מבוקרים בהתאם. יש לשמור רשימת מצאי של תכשירים אלו.

11.4.10 ביקורת פנימית

כחלק ממערכת האיכות היצרן/יבואן יבצע ביקורת פנימית על מנת לנטר את יישום ה-GMP בחברה ולהציע פעולות מתקנות. ביקורות אלו יתועדו, כמו גם הפעולות המתקנות שנקטו בעקבותיהן.

המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה	ייצור ויבוא תכשירים ניסיוניים במדינת ישראל
נוהל מספר EX-012/01	עמוד 15 מתוך 18

11.4.11 הודעות על תופעות לוואי

בחווה האיכות בין היבואן/יצרן לאתר הניסוי יש להתייחס לדיווח על כל תופעת לוואי מלבד אלו שהפרוטוקול או ה-Investigator's Brochure מזהה ככאלו שאינם דורשים דיווח מיידי, פרק הזמן לדיווח יהיה בהתאם לנוהל משרד הבריאות "ניסויים קליניים" עדכון אחרון.

11.4.12 השמדה

ככלל, יוזם הניסוי אחראי להשמדה של תכשירים שלא נעשה בהם שימוש ו/או מוחזרים. לפיכך לא ניתן להשמיד תכשירים ללא אישור בכתב מיוזם הניסוי. כמות התכשיר שנשלחה, שימשה ונותרה תתועד ויתבצע מאזן ווידוא של הכמויות ע"י או בשם יוזם הניסוי לכל אתר ניסוי ולכל תקופת ניסוי. השמדה תתבצע על ידי היבואן (פר אתר ניסוי או לתקופת ניסוי) רק לאחר שכל אי התאמה נחקרה והוסברה באופן הולם והמאזן התקבל. תיעוד ההשמדה יתבצע כך שניתן יהיה לוודא כל פעולה. התיעוד ישמר בידי יוזם הניסוי. בכל השמדה יתקבל אישור השמדה או חשבונית שתועבר ליוזם הניסוי. מסמכים אלו יאפשרו בבירור עקיבות לאצוות ו/או מספר המטופל המעורב והכמויות שהושמדו בפועל.

12. ניסויים קליניים לא מסחריים

- 12.1 ניתן לבצע ניסויים קליניים לא מסחריים, המתבצעים על ידי חוקרים ללא השתתפות התעשייה הפרמצבטית ושאינם דורשים תהליכי ייצור או אריזה. על ניסויים אלו לעמוד בהוראות נוהל אגף הרוקחות "ניסויים קליניים בבני אדם" וכן לקבל אישור בהתאם להוראות תקנה 29 לתקנות הרוקחים (תכשירים) התשמ"ו - 1986
- 12.2 לצורך כך המחקרים עושים שימוש בתכשירים רפואיים מיוצרים או מיובאים בעלי תיק רישום במדינה מוכרת, באופן שאיננו שונה מהצורה המאושרת ובחולים בעלי אותם מאפיינים כמו אלו המכוסים על ידי האינדיקציה המצוינת בתיקי רישום אלו.
- 12.3 התווי של תכשירים ניסיוניים המשמשים לניסויים מסוג זה יתבצע על פי מדריכי ה-Annex 13, GMP ועל פי נוהל האגף (מספר 14).
- 12.4 ניסויים אלו אינם פטורים מהצורך באיסוף מידע ונתונים ודיווח על תופעות לוואי חמורות.

13. פאזה ראשונה ושנייה

- 13.1 על אף שהליך הפיקוח על תכשירים ניסיוניים ומתן אישור יצרן/יבואן חל החל מפאזה שלישית, נדרשים יצרני תכשירים ניסיוניים ויבואנים בישראל לעמוד בהוראות התקנות החל מפאזה ראשונה, ללא קשר למספר המטופלים המשתתפים בניסוי הנ"ל כולל צורך בדיווח על תופעות לוואי חמורות ייצור תחת תנאי GMP.
- 13.2 שיטות עבור תהליכים סטריליים כגון עיקור וסינון אספטי יהיו תקפות כבר בשלבים אלו של הניסוי הקליני ברמה הזוהה לזו הנדרשת עבור תכשירים רשומים ומשווקים. באופן דומה, יש להוכיח את יכולת הסילוק או אינאקטיבציה ויראלית, כמו גם סילוק של אי ניקיונות אחרים ממקור ביולוגי (במידה וישים). חומר הגלם הפעיל ייוצר במתקנים מתאימים תוך שימוש בייצור הולם ותהליכי בקרה שיבטיחו את האיכות של חומר הגלם הפעיל.
- 13.3 כאשר מתבצע איחוד פאזות (שנייה ושלישית) יחולו הנחיות נוהל זה החל מפאזה שנייה.

המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה	ייצור ויבוא תכשירים ניסיוניים במדינת ישראל
נוהל מספר EX-012/01	עמוד 16 מתוך 18

14. נספחים

- 14.1. נספח מס' 1 : טופס הצהרה לאישור/אישור אצוות תכשיר ניסיוני מיבוא.
- 14.2. נספח מס' 2 : טופס הצהרה לשחרור אצוות תכשיר ניסיוני מייצור מקומי.

15. שינויים

<u>תאריך</u>	<u>הגרסה</u>	<u>השינוי</u>
<u>08.04.2013</u>	01	גרסה ראשונה

המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה	ייצור ויבוא תכשירים ניסיוניים במדינת ישראל
נוהל מספר EX-012/01	עמוד 17 מתוך 18

נספח מספר 1

טופס הצהרה לאישור/ אישור* אצוות תכשיר ניסיוני מיבוא

מספר פרוטוקול הניסוי:		
שם חברת היבוא וכתובתה:		
שם יוזם הניסוי וכתובתו:		
שם התכשיר/ placebo	חוזק/פוטנטיות	צורת מתן
מספר אצווה	תאריך ייצור	גודל האריזה (תכולה לויאל /בקבוק/בליסטר)
במקרה של ערכה (Kit):	תאריך תפוגה	מספר היחידות שהגיע במשלוח/ מספר יחידות באצווה
מספר אצוות ערכה:		
מספר אצוות פריטים בערכה:		
התכשיר נדרש לביצוע פעולות נוספות לפני הפצה לשימוש: ☐ סמיות ☐ התאמת אריזה/ הארכת פג תוקף ☐ תיווי ראשוני/אחר: _____		☐ התכשיר יובא מותאם באריזתו הסופית לישראל
שמות היצרנים וקבלני המשנה שהיו מעורבים בייצור, בדיקה ושחרור בחו"ל ובארץ וכתובתם. (שם וכתובות היצרנים/אתרי הייצור ומספר אישור היצרן/או תעודת ה-GMP של היצרן. יש לציין את כל האתרים המעורבים בייצור, כולל אריזה ובקרת איכות של האצווה כולל שמות וכתובות).		
הערות כל מידע נוסף שיכול להיות בעל ערך ליבואן ו/או למפקח המוודאים את התאמת תעודת האצווה (תנאי אחסון או הובלה ספציפיים)		

אני מצהיר בזאת כי כל המידע הנמצא בהודעה הינו נכון ומדויק וכי נסקרו מסמכי היצרן, מסמכי ההובלה והתאמת האריזה (במידה וישם) והאצווה עומדת במפרט ובמפורט באישור הייבוא.

התכשיר יוצר, נארז ונבדק בהתאם לתיק מפרט התכשיר ובתנאי ייצור נאותים לרבות סימון על פי נוהל.

התכשיר: ☐ מכיל/ ☐ לא מכיל מרכיב שמקורו בדם אנושי או בפלסמה

בנוסף, עבור מוצר פלסמה או חיסון, כל החומרים ששימשו בתהליך הייצור או בפורמולציה שמקורם בבקר, כבשים ועיזים עומדים בדרישות המונוגרף הפרמקופיאלי העדכני (European Pharmacopoeia 5.2.8).

מצורפים בזאת המסמכים הבאים

תעודת האנליזה מאתר הייצור ☐

*תעודת אנליזה ממעבדה בארץ בעקבות תהליך Blinding / תיווי ראשוני/ אריזה ראשונית/ אחר: _____ ☐

הצהרת Authorized Person ☐

נתוני טמפרטורה ולחות (במידה וישם) בתהליך ההובלה (היו/ לא היו חריגות המשליכות על איכות המוצר) ☐

שם הרוקח האחראי המאשר את האצווה להפצה:

חתימה _____ תאריך חתימה _____

* אישור אצוות ייבוא- במקרים בהם נדרשת בדיקה במעבדה מוכרת.

המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה	ייצור ויבוא תכשירים ניסיוניים במדינת ישראל
נוהל מספר EX-012/01	עמוד 18 מתוך 18

נספח מספר 2

טופס הצהרה לאישור אצוות תכשיר ניסיוני מייצור מקומי

מספר פרוטוקול הניסוי:		
שם היצרן וכתובתו:		
שם יוזם הניסוי וכתובתו (במידה ושונה):		
שם התכשיר/ placebo	חוזק/פוטנטיות	צורת מתן
מספר אצווה	תאריך ייצור	גודל האריזה (תכולה לוויאל/בקבוק/בליסטר)
במקרה של ערכה (Kit): מספר אצוות ערכה: מספר אצוות פריטים בערכה:	תאריך תפוגה	מספר יחידות באצווה
שמות היצרנים וקבלני המשנה שהיו מעורבים בייצור, בדיקה ושחרור של התכשיר בחו"ל ו/או בארץ וכתובתם. שם וכתובות היצרנים/אתרי הייצור ומספר אישור היצרן/או תעודת ה-GMP של היצרן. יש לציין את כל האתרים המעורבים בייצור, כולל אריזה ובקרת איכות של האצווה כולל שמות וכתובות.		
הערות כל מידע נוסף שיכול להיות בעל ערך ליצרן ו/או למפקח המוודאים את התאמת תעודת האצווה (תנאי אחסון או הובלה ספציפיים)		

אני מצהיר בזאת כי כל המידע הנמצא בהודעה הינו נכון ומדויק וכי נסקרו מסמכי הייצור והבדיקה והאצווה עומדת במפרט כמפורט בתיק מפרט התכשיר העדכני.

התכשיר יוצר, נארז ונבדק בהתאם ל לתיק מפרט התכשיר, לפרוטוקול הניסוי ובתנאי ייצור נאותים לרבות סימון על פי נוהל.

במהלך הייצור לא היו חריגות/ היו חריגות שאינן משליכות על איכות התכשיר

התכשיר: □ מכיל/ □ לא מכיל מרכיב שמקורו בדם אנושי או בפלסמה

בנוסף, עבור מוצר פלסמה או חיסון, כל החומרים ששימשו בתהליך הייצור או בפורמולציה שמקורם בבקר, כבשים ועיזים, עומדים בדרישות המונוגרף הפרמקופיאלי העדכני (European Pharmacopoeia 5.2.8).

מצורפים בזאת המסמכים הבאים

- ☐ תעודת האנליזה.
- ☐ חריגות שהתרחשו במהלך ייצור ובדיקה.
- ☐ מסמכים אחרים: _____

שם הרוקח האחראי המשחרר את האצווה להפצה:

חתימה

תאריך חתימה