



המכון לביקורת ולתקנים של חומרי רפואה	נוהל לאיסוף תאים, לשחרור ולהפצה של תכשירים מסוג תרפיות מתקדמות
נוהל מספר EX-022/01	עמוד 1 מתוך 8

המכון לביקורת ולתקנים של חומרי רפואה
ירושלים

בתוקף מתאריך

01/11/2020

**נוהל לאיסוף תאים, לשחרור ולהפצה של תכשירים
מסוג תרפיות מתקדמות**

נוהל מספר EX-022/01

חתימה	תאריך	תפקיד	שם
		מנהלת היחידה להערכת איכות של תכשירים ביולוגיים	ד"ר ורד בן נעים
		מנהלת המעבדה לתכשירים ביולוגיים	ד"ר גיליה פינס
		מנהלת יחידת GMP	רחל שימונוביץ
		אחראית תחום מוצרי תאים ורקמות פשוטים	ד"ר אינה ריינר
		מפקחת ארצית, פיקוח ובקרה על בנקי תאים ורקמות	ד"ר אפרת ברנע
		מנהלת מכון לביקורת ולתקנים וסגנית מנהלת אגף הרוקחות והאכיפה	ד"ר עפרה אקסלרוד
		מנהלת הבטחת איכות	אורית הראל

כתובת

Address

Ministry of Health - Pharmaceutical Division
The Institute for Standardization and Control of Pharmaceuticals
9th Eliav St. Jerusalem 9134302
Fax: 02-6551777 Tel: 02-6551717

משרד הבריאות – אגף הרוקחות
המכון לביקורת ותקינה של חומרי רפואה
רחוב יעקב אליאב 9 ירושלים 9134302
טל: 02-6551777 פקס: 02-6551717



המכון לביקורת ולתקנים של חומרי רפואה	נוהל לאיסוף תאים, לשחרור ולהפצה של תכשירים מסוג תרפיות מתקדמות
נוהל מספר EX-022/01	עמוד 2 מתוך 8

מבוא

תרפיות מתקדמות (תרפיה תאית ותרפיה גנית) מוגדרות כתכשירים ועל כן כפופות לרגולציה של תכשירים. בתכשירים מבוססי תאים, חומר המוצא הינו תאים שמקורם יכול להיות במטופל עצמו (תאים אוטולוגיים) או לחלופין בתאים מתורם זר (תאים אלוגניים). התהליך מאיסוף התאים ועד למתן הטיפול מורכב ממספר שלבים עיקריים בהם מעורבים גורמים שונים:

- איסוף התאים בבית חולים/ מתקן איסוף
 - משלוח התאים למתקן העיבוד
 - עיבוד התכשיר - הכנת התכשיר במתקן ייצור
 - שחרור התכשיר ע"י QP
 - משלוח התכשיר לבית החולים
 - קבלת התכשיר ושחרורו ליחידה המטפלת
- עקב אופיים הייחודי של תכשירים אלו נדרשות התאמות רגולטוריות לשלבים השונים של התהליך, החל מאיסוף התאים וכלה בשחרורם למתן הטיפול. בשל המעורבות של מספר גורמים בתהליך, ישנה חשיבות רבה לתאום והגדרת אחריות. כל אלה חייבים להיות מוסדרים בחוזה איכות בין הגורמים המעורבים- בית החולים/ יחידת האיסוף, היצרן/ יבואן ובעל רישום. בנוהל יפורטו הדרישות הייחודיות והתנאים הרגולטורים בשלבים השונים של התהליך.

1. מהות

1.1 מטרת הנוהל לתאר את הדרישות הרגולטוריות עבור תכשירי תרפיות מתקדמות הרשומים בפנקס התרופות, החל מאיסוף התאים וכלה בשחרורם, לרבות חריגות מושכלות מתנאי הרישום.

2. מסמכים ישימים

- 2.1 פקודת הרוקחים (נוסח חדש) תשמ"א - 1981
- 2.2 תקנות הרוקחים (תכשירים), התשמ"ו - 1986
- 2.3 הודעה בדבר הסכמת המנהל לפי תקנות הרוקחים (תכשירים) התשמ"ו - 1986
- 2.4 תקנות בריאות העם התשנ"ז-1997
- 2.5 חוק דם טבורי התשס"ז (2007)
- 2.6 תקנות דם טבורי (בנק דם טבורי) ותקנות דם טבורי (בנק דם טבורי פרטי) התשע"ב (2012)
- 2.7 נוהל המכון EX-003/03 - "הפעלת בנק דם טבורי ציבורי ופרטי"
- 2.8 נוהל המכון EX-004 - "אישור אצווה לשיווק ע"י היבואן"
- 2.9 נוהל המכון EX-018 - "נוהל בקשה לתעודת איכות לתכשיר חדש"
- 2.10 נוהל מחלקת רישום תרופות REG 08_2012 - "נוהל להגשת בקשות לרישום, שינוי וחידוש תכשירים רפואיים למחלקה לרישום תכשירים".
- 2.11 נוהל המחלקה לניהול סיכונים ומידע תרופתי 6 - "דיווח תופעות לוואי ומידע בטיחותי חדש".

כתובת

Address

Ministry of Health - Pharmaceutical Division
The Institute for Standardization and Control of Pharmaceuticals
9th Eliav St. Jerusalem 9134302
Fax: 02-6551777 Tel: 02-6551717

משרד הבריאות - אגף הרוקחות
המכון לביקורת ותקינה של חומרי רפואה
רחוב יעקב אליאב 9 ירושלים 9134302
טל: 02-6551717 פקס: 02-6551777

המכון לביקורת ולתקנים של חומרי רפואה	נוהל לאיסוף תאים, לשחרור ולהפצה של תכשירים מסוג תרפיות מתקדמות
נוהל מספר EX-022/01	עמוד 3 מתוך 8

- 2.12. נוהל אגף הרוקחות 9- "בדיקת אצווה ראשונה של תכשיר"
- 2.13. נוהל אגף הרוקחות 43- "נוהל לסימון אריזות לתכשיר"
- 2.14. נוהל המחלקה לניסויים קליניים 164- "דיווח ומעקב על מידע בטיחותי במהלך ניסויים רפואיים בבני אדם"
- 2.15. הנחיות המכון בנושא "רגולציה של מוצרים ותכשירים רפואיים מבוססי תאים ורקמות ותכשירים לריפוי גני (עדכון)" מתאריך 25.1.2016 [למעבר לחוזר](#)
- 2.16. Eudralex volume 4 part IV- "Guideline on Good manufacturing practice specific to advanced therapy medicinal products" [למעבר לנוהל](#)
- 2.17. EDQMs' 4th Edition, 2019; Tissues and Cells for Human- "Guide to the Quality and Safety Application" [EDQM מעבר לדף הנוהל באתר](#)
- 2.18. FACT- JACIE "International standards for Cellular Therapy Products collection, Processing and Administration" [למעבר לתקן](#)

3. הגדרות

- 3.1. תכשיר- כהגדרתו בפקודת הרוקחים.
- 3.2. תכשירי תרפיות מתקדמות- Advanced Therapies Medicinal Products (ATMP):
- 3.2.1. Somatic cell therapy medicinal product:
- Contains or consists of cells or tissues that have been subject to substantial manipulation so that biological characteristics, physiological functions or structural properties relevant for the intended clinical use have been altered, or of cells or tissues that are not intended to be used for the same essential function(s) in the recipient and the donor.
 - Is presented as having properties for, or is used in or administered to human beings with a view to treating, preventing or diagnosing a disease through the pharmacological, immunological or metabolic action of its cells or tissues.
- 3.2.2. Gene therapy medicinal product :
- It contains an active substance which contains or consists of a recombinant nucleic acid used in or administered to human beings with a view to regulating, repairing, replacing, adding or deleting a genetic sequence.
 - Its therapeutic, prophylactic or diagnostic effect relates directly to the recombinant nucleic acid sequence it

כתובת

Address

Ministry of Health - Pharmaceutical Division
The Institute for Standardization and Control of Pharmaceuticals
9th Eliav St. Jerusalem 9134302
Fax: 02-6551777 Tel: 02-6551717

משרד הבריאות – אגף הרוקחות
המכון לביקורת ותקינה של חומרי רפואה
רחוב יעקב אליאב 9 ירושלים 9134302
טל: 02-6551777 פקס: 02-6551717

המכון לביקורת ולתקנים של חומרי רפואה	נוהל לאיסוף תאים, לשחרור ולהפצה של תכשירים מסוג תרפיות מתקדמות
נוהל מספר EX-022/01	עמוד 4 מתוך 8

contains, or to the product of genetic expression of this sequence.

3.2.3. Tissue engineered product:

- a. Contains or consists of engineered cells or tissues, and
- b. Is presented as having properties for, or is used in or administered to human beings with a view to regenerating, repairing or replacing a human tissue.

3.2.4. Combined ATMP - medical device with cell or tissue component.

4. אחריות

- 4.1. באחריות בעל הרישום/יבואן לעמוד בנדרש בנוהל.
- 4.2. באחריות מתקן איסוף התאים/בית החולים והמוסד הרפואי המטפל לעמוד בדרישות הנוהל.
- 4.3. באחריות המחלקות הרלבנטיות במשרד הבריאות לוודא עמידה בדרישות הנוהל.

5. השיטה

5.1. חוזה איכות

- 5.1.1. על בעל הרישום/ היצרן לקיים חוזה איכות עם כל מתקן/ בית חולים המעורבים באחד מהשלבם בתהליך (איסוף התאים, עיבוד, שחרור וכד').
- 5.1.2. החוזה יכלול בין היתר את נושאי התפקידים, תחומי האחריות של כל אחד מהצדדים בכל שלב בתהליך, הסמכה של המתקן ע"י היצרן, וכן טיפול בחריגות ובאירועים יוצאי דופן.

5.2. מתקן האיסוף

- 5.2.1. אישור מתקני איסוף בישראל על ידי משרד הבריאות יינתן לאחר שהתקיימה ביקורת שנועדה לבחון עמידה בדרישות האיכות והבטיחות על פי הרגולציה האירופית והתקנים הבין לאומיים בתחום, המהווים את הסטנדרטים הראויים לשיטתו של משרד הבריאות להבטחת איכות ובטיחות כאמור.

5.3. אצווה ראשונה

- 5.3.1. בקשה לאישור שיווק אצווה ראשונה תוגש ע"פ נוהל 9 של אגף הרוקחות, במקביל לשחרור הסופי של האצווה ע"י ה-QP.
- 5.3.2. יש להגיש למעבדה לתכשירים ביולוגים במכון את המסמכים המפורטים להלן במקביל או בסמוך לשחרור התכשיר ע"י ה-QP:
 - 5.3.2.1. תמצית תהליך הייצור הכולל תוצאות בקרות קריטיות בתהליך, כפי שהוגדרו ע"י היצרן בתיק הרישום.
 - 5.3.2.2. תעודת האנליזה של האצווה (אין צורך בהגשת דוגמאות).
 - 5.3.3. במקרים בהם לא ניתן להמתין לאישור שיווק לפי לוח הזמנים המפורט בנוהל 9 (למשל דחיפות במתן התכשיר לחולה, חיי מדף קצרים) אין צורך להמתין לאישור אגף הרוקחות לצורך שחרור האצווה. האישור לשיווק יינתן בדיעבד.

כתובת

Address

Ministry of Health - Pharmaceutical Division
The Institute for Standardization and Control of Pharmaceuticals
9th Eliav St. Jerusalem 9134302
Fax: 02-6551777 Tel: 02-6551717

משרד הבריאות – אגף הרוקחות
המכון לביקורת ותקינה של חומרי רפואה
רחוב יעקב אליאב 9 ירושלים 9134302
טל: 02-6551777 פקס: 02-6551717

המכון לביקורת ולתקנים של חומרי רפואה	נוהל לאיסוף תאים, לשחרור ולהפצה של תכשירים מסוג תרפיות מתקדמות
נוהל מספר EX-022/01	עמוד 5 מתוך 8

5.4. אצוות שוטפות

5.4.1. יש להגיש הודעת אצווה כמפורט בנוהל EX-004 במקביל או בסמוך לשחרור

התכשיר ע"י ה-QP, אין צורך להמתין לאישור המכון לצורך שחרור האצווה. יש לצרף את המסמכים המפורטים להלן:

5.4.1.1. תמצית תהליך הייצור הכולל תוצאות בקרות קריטיות בתהליך,

כפי שהוגדרו ע"י היצרן בתיק הרישום.

5.4.1.2. תעודת האנליזה של האצווה (אין צורך בהגשת דוגמאות).

5.5. משלוח אצוות ישירות לבית החולים

5.5.1. תכשירים מסוג תרפיות מתקדמות הינם לעיתים תכשירים רגישים בעלי חיי

מדף קצרים ודרישת שינוע ייחודיות. במקרים בהם ישנה הצדקה, יישקל מתן

אישור להעברה ישירה של התכשיר מהיצרן/בית המסחר בחו"ל אל בית

החולים בתהליך המפורט להלן:

5.5.1.1. הבקשה להעברה ישירה לבית החולים תוגש לאישור המכון בצרף הצדקה ומתווה השחרור.

5.5.1.2. מסמכי התכשיר יועברו מראש על ידי היצרן ל-QP בישראל טרם

שילוח התכשיר לארץ, על מנת שה-QP יוכל לאשר העברתו ליעד.

עם הגעת התכשיר ליעדו, גורם מוסמך באתר (רוקח בית החולים

או גורם אחר שהוגדר בהסכם האיכות), יבצע זיהוי וזואלי

לשלמות ותקינות המארז, יבדוק את תוויות התכשיר, תנאי

השילוח ואוגרי טמפרטורה ככל שניתן. מקבל התכשיר יעביר את

המידע הנדרש ל-QP, אשר ישחרר סופית את התכשיר על סמך

המסמכים ועמידתם בדרישות, וינפיק אישור למרכז הרפואי. לא

יעשה שימוש בתכשיר ללא אישור סופי של ה-QP בישראל. הבסיס

למתווה זה הינו Eudralex volume 4 part VI.

5.5.1.3. הסמכת הגורם לאופן קבלת התכשיר, הטיפול בו ואחסונו עד

לשימוש באתר הקבלה של התכשיר הינם באחריות בעל הרישום.

דרך השחרור, ההתקשרות של הצדדים ויחסי הגומלין יוגדרו

בחוזה האיכות באופן ברור לרבות הטיפול באירועים חריגים

וחריגות.

5.5.1.4. על המסמכים הרלוונטיים של האצווה להישלח למעבדה

לתכשירים ביולוגים במכון במקביל לשחרור הסופי של האצווה ע"י

ה-QP (ראה סעיף 5.4).

5.6. שחרור אצוות אשר אינן עומדות במפרט הספסיפיקציות שבתיק הרישום

(Out of Specifications - OOS)

5.6.1. הייצור של תרפיות מתקדמות הינו תהליך מורכב המושפע מגורמים רבים.

ייתכנו מצבים בהם נדרש שימוש באצווה למרות חריגה מהמפרט המאושר

בתיק הרישום. השימוש באצווה כזו יתאפשר במסגרת טיפול דחוף בהתאם

לתנאים בהודעה בדבר הסכמת המנהל ובתקנה 29 א (3) בתקנות הרוקחים

כתובת

Address

Ministry of Health - Pharmaceutical Division
The Institute for Standardization and Control of Pharmaceuticals
9th Eliav St. Jerusalem 9134302
Fax: 02-6551777 Tel: 02-6551717

משרד הבריאות – אגף הרוקחות
המכון לביקורת ותקינה של חומרי רפואה
רחוב יעקב אליאב 9 ירושלים 9134302
טל: 02-6551777 פקס: 02-6551717

המכון לביקורת ולתקנים של חומרי רפואה	נוהל לאיסוף תאים, לשחרור ולהפצה של תכשירים מסוג תרפיות מתקדמות
נוהל מספר EX-022/01	עמוד 6 מתוך 8

- (תכשירים), באישור ועדת הלסינקי המוסדית ותחת אחריותו של הרופא המטפל.
- 5.6.2. הטיפול יינתן, לאחר שהרופא המטפל שקל את הנסיבות ובקש להשתמש באצווה החורגת, וסופקו לאגף הרוקחות ע"י המרכז הרפואי המסמכים החתומים הבאים:
- 5.6.2.1. טופס 4 עבור טיפול דחוף ע"פ תקנה 29א (3)
- 5.6.2.2. טופס הסכמה מדעת חתום ע"י המטופל
- 5.6.2.3. טופס בקשה לשימוש חתום ע"י הרופא המטפל
- 5.6.2.4. אישור ועדת הלסינקי המוסדית
- 5.6.3. ה-QP בישראל יספק לבית החולים תעודת שחרור (release) של האצווה ומסמך הערכת סיכונים לשימוש באצווה החורגת. המסמכים ישלחו לבית החולים טרם שליחת האצווה. לא יינתן אישור אצווה (certification) ע"י ה-QP.
- 5.6.4. האצווה תשלח למרכז הרפואי באותו מתווה כמפורט בסעיף 5.5.
- 5.6.5. החברה תדווח בכתב למחלקת GMP, למנהל/ת המעבדה לתכשירים ביולוגיים וליחידה להערכת איכות של תכשירים ביולוגיים על כל אצווה חורגת. באחריות הרופא המטפל ו/או המוסד הרפואי לדווח למחלקה לניסויים קליניים על הטיפול ותוצאותיו.
- 5.6.6. החברה תגיש למחלקה לניהול סיכונים מסמך PSUR שנתי הכולל דיווח על אצוות חורגות, וכן דווח פרטנית במקרה של תופעות לוואי חמורות (SUSAR) כנדרש בנוהל 164.
- 5.6.7. שימוש באצווה חורגת יתאפשר בתכשיר רשום וכן בתכשיר המיובא ע"פ תקנה 29א (3).
- 5.6.8. יש לשלוח למכון מידע על אצוות חורגות גם אם הוחלט לא להשתמש בהן משיקולים שונים.
- 5.6.9. אחת לשנה על החברה להגיש למכון סיכום לגבי האצוות החורגות. הסיכום יכלול מסקנות ופעולות מתקנות במידת הצורך.
- 5.7. **דוגמאות שמורות**
- 5.7.1. דוגמאות שמורות של התכשיר המוגמר ישמרו באתר הייצור וימסרו למכון במידת הנדרש. במקרים בהם אין אפשרות לשמור דוגמאות יינתן פטור.
- 5.7.2. אין צורך בשמירת דוגמאות אצל היבואן בארץ.
- 5.8. **תיווי וזיהוי**
- 5.8.1. בתכשירים אוטולוגיים בהם כל אצווה מיוצרת עבור חולה ספציפי, האצווה צריכה להיות מתווה ומזוהה באופן חד-חד ערכי על מנת להימנע מטעויות במתן התכשיר. על התווית להכיל את המידע ע"פ נוהל 43 של אגף הרוקחות, ובנוסף את הפרטים הבאים:
- 5.8.1.1. שם החולה
- 5.8.1.2. תאריך לידה

כתובת

Address

Ministry of Health - Pharmaceutical Division
The Institute for Standardization and Control of Pharmaceuticals
9th Eliav St. Jerusalem 9134302
Fax: 02-6551777 Tel: 02-6551717

משרד הבריאות – אגף הרוקחות
המכון לביקורת ותקינה של חומרי רפואה
רחוב יעקב אליאב 9 ירושלים 9134302
טל: 02-6551777 פקס: 02-6551717

המכון לביקורת ולתקנים של חומרי רפואה	נוהל לאיסוף תאים, לשחרור ולהפצה של תכשירים מסוג תרפיות מתקדמות
נוהל מספר EX-022/01	עמוד 7 מתוך 8

- 5.8.1.3 מספר ת.ז., או מספר דרכון/תעודה מזהה אחרת במקרה והחולה אינו תושב ישראל.
- 5.8.1.4 מספר מנת האפרזיס/ תאים
- 5.8.1.5 מספר השקיות במנה
- 5.9 מתווה להגשת בקשה לתכשיר חדש
- 5.9.1 הגשה של תכשיר תרפיה מתקדמת חדש תבוצע ע"פ נהלי מחלקת רישום ונוהל המכון להגשת בקשה לתעודת איכות EX-018.
- 5.9.2 במסגרת הגשת בקשה לתעודת איכות יש למלא את נספח A לנוהל זה ולהגיש את המסמכים המבוקשים, ע"פ המפורט בגוף הנוהל.

6. תחולה

- 6.1 תחילתן של הוראות הנוהל מתאריך 01.11.2020.

7. נספחים

- 7.1 נספח A : רשימת מסמכים להגשת תכשיר תרפיה מתקדמת לרישום

8. שינויים

תאריך	מספר גרסה	השינוי
	01	NA

כתובת

Address

Ministry of Health - Pharmaceutical Division
The Institute for Standardization and Control of Pharmaceuticals
9th Eliav St. Jerusalem 9134302
Fax: 02-6551777 Tel: 02-6551717

משרד הבריאות – אגף הרוקחות
המכון לביקורת ותקינה של חומרי רפואה
רחוב יעקב אליאב 9 ירושלים 9134302
טל: 02-6551777 פקס: 02-6551717



המכון לביקורת ולתקנים של חומרי רפואה	נוהל לאיסוף תאים, לשחרור ולהפצה של תכשירים מסוג תרפיות מתקדמות
נוהל מספר EX-022/01	עמוד 8 מתוך 8

נספח A

רשימת מסמכים להגשת תכשיר תרפיה מתקדמת לרישום

EX-022A/01

- הצהרה על קיום חוזה איכות בין בעל הרישום לבין מתקני איסוף/מרכזים רפואיים בישראל
- מתכונת הגשת אצווה ראשונה ע"פ סעיף 5.3 בנוהל
- מתווה למשלוח אצוות שוטפות ע"פ סעיף 5.5 בנוהל + הצדקה
- מתווה למשלוח אצוות חורגות לישראל ע"פ סעיף 5.6 בנוהל
- התחייבות לדיווח על אצוות חורגות (OOS)
- מתווה לדוגמאות שמורות תכשיר מוגמר באתר הייצור ואצל היבואן ע"פ סעיף 5.7 בנוהל + הצדקה

כתובת

Address

Ministry of Health - Pharmaceutical Division
 The Institute for Standardization and Control of Pharmaceuticals
 9th Eliav St. Jerusalem 9134302
 Fax: 02-6551777 Tel: 02-6551717

משרד הבריאות – אגף הרוקחות
 המכון לביקורת ותקינה של חומרי רפואה
 רחוב יעקב אליאב 9 ירושלים 9134302
 טל: 02-6551777 פקס: 02-6551717