



המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה	נוהל להגשת בקשה לשינוי בתכשיר רפואי מהיבט האיכות
נוהל מספר EX-009/05	עמוד 1 מתוך 21

המכון לביקורת ולתקנים של חומרי רפואה  
 ירושלים

טיוטה

## נוהל להגשת בקשה לשינוי בתכשיר מהיבט האיכות

נוהל מספר EX-009/05



המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה	נוהל להגשת בקשה לשינוי בתכשיר רפואי מהיבט האיכות
נוהל מספר EX-009/05	עמוד 2 מתוך 21

### תוכן העניינים

3.....	מבוא	3.....
3.....	1. מהות	3.....
3.....	2. מסמכים ישימים	3.....
4.....	3. הגדרות	4.....
5.....	4. אחריות	5.....
5.....	5. יישום	5.....
5.....	5.1. כללי	5.....
5.....	5.2. אופן הגשת בקשות לשינוי	5.....
6.....	5.3. תשלום אגרות	6.....
7.....	5.6. מילוי טופס בקשה	7.....
8.....	5.7. הגשה בקבוצה (GROUPING)	8.....
8.....	5.8. הטמעת שינויים	8.....
8.....	5.9. שינויים מסוג IA <sub>IN</sub>	9.....
9.....	5.10. שינויים מסוג Z	9.....
9.....	5.11. שינויים בבנקי תאים של תכשיר ביולוגי	9.....
9.....	5.12. שינויים בחומר יחוס של תכשיר ביולוגי	9.....
9.....	5.17. בקשות דחופות	10.....
10.....	5.18. הטיפול בשינויים ולוחות הזמנים במכון (ראה נספח C)	11.....
11.....	6. תחולה	11.....
11.....	7. נספחים	11.....
11.....	8. רשימת טפסים	11.....
11.....	9. שינויים בגרסאות הנוהל	14.....
14.....	נספח A	14.....
14.....	רשימת שינויים להגשה למכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה ולמחלקת רישום	20.....
20.....	נספח B	20.....
20.....	דואר אלקטרוני של אנשי קשר במכון	21.....
21.....	נספח C	21.....
21.....	סיכום לוחות זמנים לטיפול בבקשות לשינוי	



המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה	<b>נוהל להגשת בקשה לשינוי בתכשיר רפואי מהיבט האיכות</b>
נוהל מספר <b>EX-009/05</b>	עמוד 3 מתוך 21

### מבוא

בהתאם לתקנה 7 ב"תקנות הרוקחים (תכשירים), תשמ"ו - 1986, חייב בעל רישום של תכשיר לדווח על כל שינוי בתכשיר למשרד הבריאות.

בנושא שינויים מהיבט האיכות אומצו ההנחיות האירופאיות העדכניות:

"Guideline on the details of the various categories of variations to the terms of marketing authorization for medicinal products for human use and veterinary medicinal product",

למעט במקרים בהם נדרשת התאמה לחקיקה ולתנאי הרישום במדינת ישראל.

בקשות לשינוי מהיבט איכות בתיקי הרישום לתכשירים, הרשומים בפנקס התרופות במדינת ישראל, מוערכות ביחידות להערכת תיקים במכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה (להלן "המכון").

נוהל זה אינו חל על שינויים המופיעים בנוהל האירופאי בנושאים קליניים, אמ"ר, וכן על שינויים המפורטים בנספח A המוגשים למחלקת רישום בלבד.

### 1. מהות

הנוהל מתאר את אופן הגשת בקשות לשינויים בהיבט האיכות של תכשירים רפואיים רשומים במדינת ישראל ואת מהלך הטיפול בהן.

### 2. מסמכים ישימים

- 2.1. תקנות הרוקחים (תכשירים), תשמ"ו - 1986.
- 2.2. Current Guideline on the details of the various categories of variations to the terms of marketing authorization for medicinal products for human use and veterinary medicinal product, Regulation (EC) No1234/2008. [מעבר למסמך](#).
- 2.3. ICH M4Q- "Common technical document for the registration of pharmaceuticals for human use – Quality."
- 2.4. רשימת שינויים בסיווג Z: CMDh Recommendation for classification of unforeseen variations according to Article 5 of Commission Regulation (EC) 1234/2008  
[למעבר למסמכי UNFORESEEN VARIATIONS](#)
- 2.5. הנחיות EMA להגשת החסן נייד (CD/DOK): Harmonised Technical Guidance for Non-eCTD electronic Submissions (NeeS) for human medicinal products in the EU.  
[למעבר למסמך](#).
- 2.6. נוהל המכון EX-001: הגשת דוגמאות וסטנדרטים בעת הגשות למכון.
- 2.7. נוהל המכון EX-005: נוהל להגשת בקשה לחידוש תעודת איכות לתכשיר רפואי.
- 2.8. נוהל המכון EX-007: הדרישות בהגשת נתוני יציבות של חומרים פעילים פרמצבטיים ותכשירים רפואיים מוגמרים ליחידות הערכת תיקים במכון לביקורת ותקנים.
- 2.9. אתר האינטרנט לתשלומי האגרות הכולל פרוט האגרות. [למעבר לאתר התשלומים](#)  
[הממשלתי - תכשירים רפואיים](#).



המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה	נוהל להגשת בקשה לשינוי בתכשיר רפואי מהיבט האיכות
נוהל מספר EX-009/05	עמוד 4 מתוך 21

- 2.10. מכתב בנושא "הטמעת שינויים" מיום 26 פברואר 2015. [למעבר לחוזר](#).
- 2.11. חוזר המכון ISCP\_10012023 מתאריך 11.1.2023 – "עדכון נהלי איכות של ארגון ה-VICH ICH וסוכנות התרופות האירופאית (EMA), European Medicine Agency (EMA), המאומצים ע"י המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה". [למעבר לחוזר](#).

### 3. הגדרות

- 3.1. שינוי – כל שינוי במידע מהיבט האיכות שהוגש למכון בתיק הרישום של התכשיר, כולל שינויים ב- Active Substance Master File וב- Plasma Master File.
- 3.2. שינוי Type IA – שינוי בעל השפעה מועטה או ללא כל השפעה על איכות, בטיחות ויעילות התכשיר.
- 3.3. שינוי Type IA<sub>IN</sub> (IN-Immediate Notification) – שינוי בעל השפעה מועטה או ללא כל השפעה על איכות, בטיחות ויעילות התכשיר, אך בעל משמעות לבקרה השוטפת על התכשיר ו/או גורר שינוי בפרטי תעודת האיכות ו/או הרישום.
- 3.4. שינוי Type IB – שינוי מינורי אשר אינו מסווג Type IA, Type IA<sub>IN</sub> בנוהל האירופאי.
- 3.5. Type IB foreseen – שינוי מינורי שהינו אחד ממקרים הבאים:
- 3.5.1. שינוי המסווג IB בנוהל השינויים האירופאי.
- 3.5.2. שינוי המוגש בהמשך לדיון מקדים עם הרשות/ סיווג במדינה מוכרת.
- 3.5.3. שינוי המסווג בנוהל השינויים האירופאי IA/IA<sub>IN</sub> אך אינו עומד בכל התנאים הנדרשים.
- 3.6. Type IB un-foreseen – שינוי מינורי המסווג IB ברשימת שינויים בסיווג Z: "CMDh Recommendation for classification of unforeseen variations according to Article 5 of Commission Regulation (EC) 1234/2008"
- 3.7. שינוי Type II – שינוי משמעותי העלול להשפיע על איכות, בטיחות ויעילות התכשיר.
- 3.8. שינוי בסיווג Z – שינוי un-foreseen אשר מופיע ברשימה העדכנית באתר ה-CMDh או מוגש עם הצדקה לסיווג זה.
- 3.9. Grouping – הגשה בקבוצה של מספר שינויים.
- 3.10. תאריך היישום – התאריך שבו השינוי יוטמע בפועל במערכת האיכות של היצרן.
- 3.11. תאריך ההגשה – התאריך בו התקבל השינוי במכון.
- 3.12. תכשיר – כהגדרתו בפקודת הרוקחים.
- 3.13. תכשיר ביולוגי – כל תכשיר שהופק מהחי בשיטות קונבנציונליות או ביוטכנולוגיות.
- 3.14. תכשיר צמחי – תכשיר המכיל חומר פעיל ממקור צמחי אחד או יותר שמקורם בצמחים שלם, חלקי צמחים, אצות ופטירות, בצורתם הטבעית או שעברו מניפולציה בתהליך הייצור, כהגדרתם בחקיקה האירופאית Directive 2001/83/EC. תכשיר המכיל חומרים מבודדים ממקור צמחי בעל רמת ניקיון גבוהה והמוגדרים ומאופיינים כימית אינו נחשב כתכשיר צמחי אלא כתכשיר כימי.
- 3.15. החסן נייד – CD או Disc On Key (DOK).



המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה	נוהל להגשת בקשה לשינוי בתכשיר רפואי מהיבט האיכות
נוהל מספר EX-009/05	עמוד 5 מתוך 21

#### 4. אחריות

4.1. האחריות למילוי אחר הוראות הנוהל מוטלת על הרוקח הממונה של בעל הרישום, וכן על המחלקות הרלבנטיות במכון לביקורת ותקנים, לפי העניין.

#### 5. יישום

##### 5.1. כללי

5.1.1. בעל הרישום ידווח באמצעות הרוקח הממונה על כל שינוי מהיבט האיכות בכל תכשיר הרשום בפנקס התרופות.

5.1.2. הבסיס לנוהל זה הינו נוהל השינויים האירופאי העדכני, בו מוגדרים השינויים השונים ומסווגים לפי השפעתם על איכות, בטיחות ויעילות התכשיר.

5.1.3. יש להגיש בקשות לשינוי ליחידות המתאימות על פי המפורט בנספח A.

##### 5.2. אופן הגשת בקשות לשינוי

5.2.1. בקשה לשינוי בתכשיר כימי יש להגיש לרכזת רישום תכשירים כימיים במכון.

5.2.2. בקשה לשינוי בתכשיר ביולוגי יש להגיש לרכזת רישום תכשירים ביולוגיים במכון.

5.2.3. המסמכים להגשת בקשה :

5.2.3.1. מכתב מלווה בו יפורטו השינויים המוגשים, המסמכים המצורפים ומספר הקלסרים שהוגשו. על גבי המכתב בראש העמוד, יש לציין בגודל פונט 18 בצורה מודגשת את סיווג השינוי.

5.2.3.2. רשימת תיוג (טופס מספר 1).

5.2.3.3. טופס בקשה לשינוי (טופס מספר 2).

5.2.3.4. העתק של העמוד הרלוונטי לשינוי מתוך נוהל השינויים האירופאי, על גביו מסומנים התנאים והמסמכים המצורפים לבקשה. יש לסמן עבור כל מסמך את מיקומו בתיק ההגשה. אין לרשום "לא רלוונטי" לגבי אחד התנאים או המסמכים ללא הסבר.

5.2.3.5. עבור תכשירי יבוא: לשינויים מסוג II אישור רשויות לשינויים ממדינה מוכרת לרישום תכשירים (עפ"י תקנות הרוקחים). ניתן להגיש את האישור עם הבקשה לשינוי או במהלך הטיפול בבקשה במכון. בקשות מסוג II לא יאושרו לפני קבלת אישור הרשויות במכון. בוחן הבקשה יכול לדרוש אישור לשינויים מסוג IB עפ"י שיקול דעתו.

5.2.3.6. CPP יש להגיש עבור בקשות לשינוי הרכב ו/או אתר. במקרים בהם הוגש עבור השינוי אישור רשויות הכולל את פירוט ההרכב ו/או האתרים המבוקשים, אין חובה להגיש CPP. ניתן להגיש את ה-CPP עם הבקשה לשינוי או במהלך הטיפול בבקשה במכון.

5.2.3.7. אישור GMP יש להגיש עבור שינויי אתר ייצור חומר פעיל סטרילי וביולוגי ובכל שינוי אתר תכשיר מוגמר, למעט שינוי אתר שחרור (release).



המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה	<b>נוהל להגשת בקשה לשינוי בתכשיר רפואי מהיבט האיכות</b>
<b>נוהל מספר EX-009/05</b>	עמוד 6 מתוך 21

- 5.2.3.8. שני עותקים של טופס בקשה לתעודת איכות יש לשלוח במקרים הבאים:
- 5.2.3.8.1. שינויי אתר תכשיר מוגמר בתכשירים כימיים וביולוגיים.
- 5.2.3.8.2. שינויי אתר חומר פעיל בתכשירים ביולוגיים.
- 5.2.3.8.3. שינוי הרכב תכשיר מוגמר. עבור בקשות אלו יש לצרף עותק של תעודת האיכות האחרונה שנחתמה במכון.
- 5.2.3.9. אין צורך להגיש טופס פרטים מבוקשים לתכשיר (נספח לתעודת איכות) ושאלון יחד עם בקשות לשינוי.
- 5.2.3.10. חומר תומך בבקשה לשינוי בעותק קשיח ועל גבי החסן נייד.
- 5.2.3.11. בקשות לשינוי מסוג Type IA שאינן מוגשות בקבוצה עם שינויים מסווג אחר, עם בקשות לחידוש רישיון/ הארכת תוקף וכן מלבד שינויים ב-PMF, יש להגיש בדוא"ל בלבד לכתובות המייל:  
 למחלקה הכימית [Machon-chemistry@moh.gov.il](mailto:Machon-chemistry@moh.gov.il)  
 למחלקה הביולוגית [Machon-biology@moh.gov.il](mailto:Machon-biology@moh.gov.il)  
 במקרים בהם החומר התומך גדול מ-5MB יש לפנות לאחראי השינויים במחלקה הרלבנטית טרם ההגשה.
- 5.2.3.12. עבור שינויים ב- Plasma Master File יש להגיש את החומר התומך ע"ג החסן נייד בלבד.
- 5.2.3.13. החומר יוגש במתכונת CTD עבור תכשירים הומניים, ובמתכונת NTA (Notice To Applicant) או CTD עבור תכשירים וטרינריים. באם התיק שבמכון אינו במתכונת CTD ניתן להגיש את החומר במתכונת שבה הוגש התיק.
- 5.3. תשלום אגרות**
- 5.3.1. את האגרות יש לשלם ע"פ המפורט באתר התשלומים הממשלתי- תכשירים רפואיים. יש לצרף להגשה את הקבלות המקוריות ובמקרים בהם מוגשות מספר בקשות בקבוצה את דרך החישוב.
- 5.3.2. הקלות באגרות יינתנו כדלקמן:
- 5.3.2.1. בקשות לשינוי המוגשות עבור תכשירים זהים (תיק רישום זהה, יצרן ובעל רישום זהים) אך בעלי שם ומס' רישום שונה, יחויבו באגרה אחת.
- 5.3.2.2. בקשות לשינוי המוגשות כתתי סעיפים באותו סעיף שינוי בהנחיות האירופאיות יחויבו באגרה אחת, בתעריף המתאים לשינוי המחמיר ביותר. לדוגמא:
- בקשות לשינוי הכוללות שינויים מסוג B.II.d.1.a, B.II.d.1.b, B.II.d.1.c ו-B.II.d.1.e, תיגבה אגרה רק עבור שינוי B.II.d.1.e (שהינו המחמיר ביותר מבניהם)
- סיווג II.

המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה	<b>נוהל להגשת בקשה לשינוי בתכשיר רפואי מהיבט האיכות</b>
נוהל מספר <b>EX-009/05</b>	עמוד 7 מתוך 21

- B.II.e.2.c, בקשות לשינוי הכוללות שינויים מסוג B.II.e.2.a, B.II.e.2.b, B.II.e.2.d-ו, תיגבה אגרה רק עבור שינוי B.II.e.2.d (שהינו המחמיר ביותר מבניהם) סיווג IB.
- 5.3.3 בקשות לשינויים הנובעים אחד מהאחר ומוגשים כקבוצה, יחויבו עבור כל שינוי מסוג II/IB.
- 5.3.4 שינויים מסוג IA<sub>IN</sub>, IA, המוגשים באותה קבוצה יחויבו באגרה אחת עד ל-5 שינויים.
- 5.3.5 בקשה לשינוי אתר ייצור, שבו מספר פעילויות (לדוגמה, אתר ייצור מוגמר המשמש גם כאתר אריזה שניונית ואתר שחרור) תחויב באגרה אחת, בתעריף המתאים לשינוי שסיווגו המחמיר יותר.
- 5.3.6 בקשות עבור שינויים ב- Active Substance, Plasma Master File, Certificate Of Suitability (CEP), Master File וחלק S (חומר פעיל) ב-CTD, המשותפים למספר תכשירים ו/או מינונים של אותו תכשיר יחויבו באגרה אחת.
- 5.3.7 בקשות חריגות יידונו לגופו של ענין ע"י מנהלי היחידות להערכת תיקים במכון.
- 5.4 ככלל אין להגיש דוגמאות עם בקשות לשינוי. בוחן הבקשה יכול לדרוש דוגמאות על פי שיקול דעתו.
- 5.5 שינויים הדורשים הגשת נתונים קליניים/Bio-Equivalence עפ"י הנוהל האירופאי, יש להגיש במקביל למחלקת רישום בצרוף הנתונים. שינויים בהם אין דרישה להגשת נתונים קליניים/Bio-Equivalence, אך נדרשת לכך הצדקה, יש לשלוח את ההצדקה יחד עם הבקשה לשינוי למכון בלבד.
- 5.6 **מילוי טופס בקשה**
  - 5.6.1 יש למלא את כל הסעיפים בטופס הבקשה. אין לשנות את נוסח הטופס ו/או להוריד סעיפים.
  - 5.6.2 סעיף 1 - יש למלא את כל הסיווגים הרלבנטיים.
  - 5.6.3 סעיף 3- יש לפרט את סיווג השינוי ע"פ הנוהל האירופאי בלבד.
  - 5.6.4 סעיף 6 - יש לתאר בתמציתיות (במספר שורות) את השינוי כולל הצדקה.
  - 5.6.5 סעיף 7- יש למלא בטבלה את המאושר והמבוקש לאישור אך לא להעתיק פרקים שלמים מתיק ה-CTD. לדוגמא: בשינוי שיטת pH יש לפרט את השיטה הישנה והחדשה ואת הפרמטרים שהשתנו, אך אין צורך לפרט בסעיף זה כל מקום בתיק ה-CTD בו מוזכרת השיטה. במקרה הצורך, בנוסף לטבלה בסעיף 7 ניתן לצרף לבקשה נספח המפרט את השינויים. בכל מקרה נספח זה אינו במקום טבלת ההשוואה בסעיף 7.
  - 5.6.6 סעיף 12- יש למלא את ההצהרה כנדרש ואין להוסיף הערות על ההצהרה הרשומה בטופס הבקשה לשינוי.
  - 5.6.7 בסוף הטופס יש להשאיר מקום להתייחסות המכון כולל חתימה ותאריך.

המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה	נוהל להגשת בקשה לשינוי בתכשיר רפואי מהיבט האיכות
נוהל מספר EX-009/05	עמוד 8 מתוך 21

## 5.7. הגשה בקבוצה (grouping)

5.7.1. הגשה בקבוצה (grouping) ניתן לבצע במקרים הבאים :

- 5.7.1.1 שינויים הנובעים זה מזה.
- 5.7.1.2 מספר שינויים מסוג IA, IA<sub>IN</sub> עבור אותו תכשיר, גם אם אינם נובעים זה מזה.
- 5.7.1.3 שינוי זהה המוגש עבור מינונים שונים ו/או תכשירים שונים.
- 5.7.1.4 אין להגיש בקשות לשינוי מסוג IA יחד עם בקשות לשינוי מסוג IB או II אם השינויים אינם נובעים זה מזה.
- 5.7.1.5 בקשות אחרות להגשה בקבוצה יוגשו רק לאחר אישור בכתב מרכזות השינויים.

5.7.2. דרך הגשת בקשות לשינוי בקבוצה :

- 5.7.2.1 יש להגיש מכתב מלווה משותף.
- 5.7.2.2 טופס בקשה לשינוי אחד משותף עבור כל השינויים/מינונים/תכשירים. בסעיף מס' 3 של טופס הבקשה לשינוי יש לצרף טבלה המפרטת עבור כל שינוי את סיווגו והמספר הרלוונטי מהנוהל האירופאי.
- 5.7.2.3 הבקשות המוגשות בקבוצה יטופלו על פי לוח הזמנים של השינוי המחמיר מבין המוגשים.
- 5.7.2.4 בקשות לשינויים המוגשות בקבוצה יאושרו/ יידחו כקבוצה. לא ניתן יהיה לאשר חלק מהשינויים.
- 5.7.2.5 אין לעכב הגשת בקשות לשינוי העלולות להשפיע על איכות, בטיחות או יעילות התכשיר, בשל הרצון להגיש בקשות לשינוי בקבוצה (grouping).

## 5.8. הטמעת שינויים

- 5.8.1 על שינויים מינוריים מסוג IA ניתן לדווח עד שנה מתאריך היישום.
- 5.8.2 שינויים מסוג IA שידווחו לאחר שנה מתאריך היישום יסווגו כשינוי מסוג IB-foreseen.
- 5.8.3 שינויים מסוג IA, IA<sub>IN</sub>, IB ו-II חייבים בדיווח לפני יישומם. תאריך ההטמעה המשוער יהיה כדלהלן :
  - 5.8.3.1 התאריך יתקף את הזמן הנדרש ליישום השינוי במפעל, דהיינו : תאריך הטמעת השינוי במערכת האיכות של יצרן התכשיר.
  - 5.8.3.2 יוחרגו מן האמור בקשות לשינוי אשר להם השלכה על בטיחות התכשיר ו/או המטופל. בשינויים מסוג זה זמן ההטמעה יקבע לגופו של עניין.

## 5.9. שינויים מסוג IA<sub>IN</sub>

- השינויים המפורטים להלן, והמסווגים בנוהל השינויים האירופאי כשינויים מסוג IA, מסווגים על ידי המכון כשינויים מסוג IA<sub>IN</sub>, בשל השפעתם על תעודת הרישום/איכות :
- 5.9.1 שינוי B.II.a.3.a.2- שינוי בהרכב חומרי טעם וצבע בתכשיר המוגמר.





המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה	<b>נוהל להגשת בקשה לשינוי בתכשיר רפואי מהיבט האיכות</b>
נוהל מספר <b>EX-009/05</b>	עמוד 9 מתוך 21

- 5.9.2 שינוי B.II.a.3.b.1 - שינוי בהרכב החומרים הבלתי פעילים בתכשיר המוגמר.
- 5.9.3 שינוי B.II.a.4.a - שינוי במשקל ציפוי של טבליות.
- 5.9.4 שינוי B.II.b.2.a - שינוי באתר QC ו/או אתר המבצע בדיקות איכות של תכשיר מוגמר המפורט בתעודת האיכות.
- באם האתר איננו מפורט בתעודת האיכות השינוי יישאר בסיווג IA.
- 5.9.5 שינוי B.II.e.4.a - שינוי בממדי וצורת אריזה ראשונית של התכשיר.
- 5.10 שינויים מסוג Z**
- 5.10.1 ניתן לסווג שינויים כ-Z באם הם מופיעים ברשימה באתר ה-CMDh.
- 5.10.2 במקרים אחרים בהם השינוי לא מסווג בנוהל השינויים האירופאי יש להגיש הצדקה לסיווג זה.
- 5.11 שינויים בבנקי תאים של תכשיר ביולוגי**
- 5.11.1 יש להגיש בקשות לשינוי ב-MCB (Master Cell Banks).
- 5.11.2 אין צורך בהגשת בקשה לשינוי במקרה של הכשרת WCB (Working Cell Banks) (חדש, כאשר מתקיימים התנאים הבאים):
- 5.11.2.1 פרוטוקול ההכשרה, גבולות הקבלה ותהליך היצור של WCB מתואר ומאושר בתיק הרישום שהוגש בישראל.
- 5.11.2.2 אין שינוי בפרוטוקול זה.
- 5.11.2.3 המידע יהיה זמין בחברה ויוגש למכון במקרה ויתבקש.
- 5.12 שינויים בחומר יחוס של תכשיר ביולוגי**
- 5.12.1 יש להגיש בקשות לשינוי בחומר יחוס ראשוני.
- 5.12.2 אין צורך בהגשת בקשה לשינוי במקרה של הכשרת חומר יחוס שנוי חדש, כאשר מתקיימים התנאים הבאים:
- 5.12.2.1 פרוטוקול ההכשרה, גבולות הקבלה ותהליך היצור של חומר הייחוס השנוי מתואר ומאושר בתיק הרישום שהוגש בישראל.
- 5.12.2.2 אין שינוי בפרוטוקול זה.
- 5.12.2.3 המידע יהיה זמין בחברה ויוגש למכון במקרה ויתבקש.
- 5.13 מעריך התיקים הבודק את הבקשה יכול שלא להסכים עם סיווג השינוי ולדרוש סיווג חדש.
- 5.14 מעריך התיק הבודק את הבקשה לשינוי רשאי לבקש מסמכים ונתונים נוספים על פי שיקול דעתו.
- 5.15 אין להגיש בקשה לשינוי עבור תכשיר חדש במהלך תהליך הרישום לפני שניתנה תעודת איכות לתכשיר. לאחר חתימה על תעודת איכות ולפני קבלת רישיון ניתן להגיש שינויים אשר אינם משפיעים על תעודת הרישום.
- 5.16 לאחר הגשת בקשה לשינוי ולפני קבלת מכתב חסרים, לא ניתן לשלוח מסמכים חדשים ו/או עדכניים, למעט אישור רשויות לבקשות בסיווג Type II ו-CPP. במקרה וחלו שינויים יש למשוך את הבקשה להגשה מחדש.
- 5.17 בקשות דחופות**



המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה	<b>נוהל להגשת בקשה לשינוי בתכשיר רפואי מהיבט האיכות</b>
<b>נוהל מספר EX-009/05</b>	עמוד 10 מתוך 21

- 5.17.1. בקשות דחופות לשינוי ניתן להגיש במקרים הבאים:
- 5.17.1.1. סכנה לבריאות הציבור.
- 5.17.1.2. מחסור בשוק של תכשיר חיוני.
- 5.17.1.3. שינוי הנובע מחריגה.
- 5.17.1.4. שינויי זנים בחיסוני שפעת עונתיים.
- 5.17.2. את הבקשות הדחופות יש להגיש בעותק קשיח ובהחסן נייד ובמקביל לשלוח דואר אלקטרוני על פי המפורט:
- 5.17.2.1. עבור תכשירים ביולוגיים – לאחראית שינויים ביחידה לתכשירים ביולוגיים.
- 5.17.2.2. עבור תכשירים כימיים גנריים, OTC ותכשירים וטרניריים - לראש צוות שינויים.
- 5.17.2.3. עבור תכשירים כימיים אתיים - לראש צוות תכשירים אתיים. כתובות הדואר האלקטרוני לשליחת הבקשה מפורטות בנספח B. על ההודעה בדואר אלקטרוני לכלול הצדקה להגשת הבקשה כדחופה, עותק מטופס הבקשה לשינוי ועותק מהמכתב המלווה שהוגש עם הבקשה.
- 5.17.3. יש לציין על גבי טופס הבקשה לשינוי בסעיף 1 ועל גבי המכתב המלווה כי השינוי דחוף.
- 5.18. **הטיפול בשינויים ולוחות הזמנים במכון (ראה נספח C)**
- 5.18.1. שינוי מסוג IA - יוגש למכון תוך שנה מתאריך היישום. עבור שינויים המוגשים בנפרד (ללא שינויים מסיווג אחר בקבוצה -grouping), באם לא התקבלה תגובת המכון עד 40 ימים קלנדריים מיום ההגשה, החברה תראה את השינוי כמאושר. עבור בקשות מסוג זה שידחו יישלח טופס חתום המפרט את סיבת הדחיה.
- 5.18.2. שינויים מסוג IA המוגשים יחד עם חידוש ושינויים המוגשים בקבוצה (grouping) יטופלו בהתאם ללוחות הזמנים של הבקשה לחידוש/שינוי המחמיר מביניהם.
- 5.18.3. שינוי מסוג IA<sub>IN</sub> - יוגש למכון לפני יישום ויבדק תוך 40 ימים קלנדריים. אין ליישם את השינוי ללא קבלת תשובת המכון.
- 5.18.4. שינוי מסוג IB - יוגש למכון לפני יישום ויבדק תוך 120 ימים קלנדריים. באם לא התקבלה תגובה מהמכון עד 120 ימים קלנדריים מיום ההגשה, ניתן ליישם את השינוי, למעט שינויים המשפיעים על תעודת הרישום. מכתב חסרים ישלח ע"פ הצורך ויעצור את מניין הימים לבדיקת השינוי. על בעל הרישום להשיב תוך 60 ימים קלנדריים על מכתב החסרים. תשובה סופית תתקבל תוך 30 ימים קלנדריים מתאריך קבלת תשובת בעל הרישום למכתב החסרים. באם לא התקבל אישור בפרק זמן זה, ניתן ליישם את השינוי, למעט שינויים המשפיעים על תעודת הרישום.
- 5.18.5. שינוי מסוג II - יוגש למכון לפני יישום ויבדק תוך 120 ימים קלנדריים. מכתב חסרים ישלח ע"פ הצורך. על בעל הרישום להשיב תוך 60 ימים קלנדריים על מכתב החסרים. תשובה סופית תתקבל תוך 30 ימים קלנדריים



המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה	<b>נוהל להגשת בקשה לשינוי בתכשיר רפואי מהיבט האיכות</b>
נוהל מספר <b>EX-009/05</b>	עמוד 11 מתוך 21

מתאריך קבלת תשובת בעל הרישום למכתב החסרים. אין ליישם את השינוי ללא קבלת אישור המכון.

- 5.18.6. בקשה דחופה לשינוי (כפי שמוגדר בסעיף 5.17) תיבדק תוך 15 ימי עבודה מיום קבלת העותק הקשיח במכון. בקשות לשינויי זנים בחיסוני שפעת יבדקו תוך 30 ימי עבודה מיום קבלתם במכון.
- 5.18.7. תשובות בעל הרישום למכתבי חסרים מהמכון, ישלחו ישירות למעריך התיקים שבדק את הבקשה ופנה לבעל הרישום בכתב. על גבי התשובה יש לציין בצורה ברורה את מספר הפנייה. יש לשלוח את התשובה בעותק קשיח ובהחסן נייד.
- 5.18.8. בקשה לשינוי שעבורה לא נענה מכתב החסרים תוך פרק הזמן הנדרש, תידחה ללא הודעה מוקדמת. בעל הרישום יוכל להגיש את הבקשה מחדש והיא תטופל כבקשה חדשה לשינוי.
- 5.18.9. בקשות לשינוי שנדחו על ידי המכון יש להגיש מחדש בצרוף העתק טופס הבקשה לשינוי שנדחה.
- 5.18.10. אין להגיש למכון שינויים באביזרים רפואיים המסווגים B.IV. שינויים אלו יש להגיש למחלקת רישום בלבד.
- 5.18.11. פניות ושאלות עבור בקשות לשינויים שהוגשו יש לשלוח בדואר אלקטרוני לרכזות השינויים (הכתובות מפורטות בנספח B).
- 5.19. הפרמקופיאות המוכרות בישראל הינן USP, EP ו-JP. לאור זאת, בכל מקום בנוהל השינויים האירופאי בו מופיעה התייחסות לפרמקופיאה האירופאית (EP) ניתן להתייחס לפרמקופיאה מוכרת אחרת.

## 6. תחולה

6.1. תחולת גרסה זו של הנוהל: חודש מתאריך פרסומו.

## 7. נספחים

- 7.1. נספח A: רשימת שינויים להגשה למכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה ולמחלקת רישום.
- 7.2. נספח B: דואר אלקטרוני של אנשי קשר במכון.
- 7.3. נספח C: סיכום לוחות זמנים לטיפול בבקשות לשינוי.

## 8. רשימת טפסים

- 8.1. טופס 1: Form-1-EX-009 רשימת תיוג להגשת בקשה לשינוי ליחידות להערכת תיקים כימיים וביולוגיים
- 8.2. טופס 2: Form-2-EX-009 בקשה לשינוי ברישום תכשיר רפואי מהיבט האיכות

## 9. שינויים בגרסאות הנוהל

גרסה	תאריך	השינוי
01	4/7/2012	מקור
02	28/04/2015	1. מסמכים ישימיים- נוסף חוזר בנושא "הטמעת שינויים".



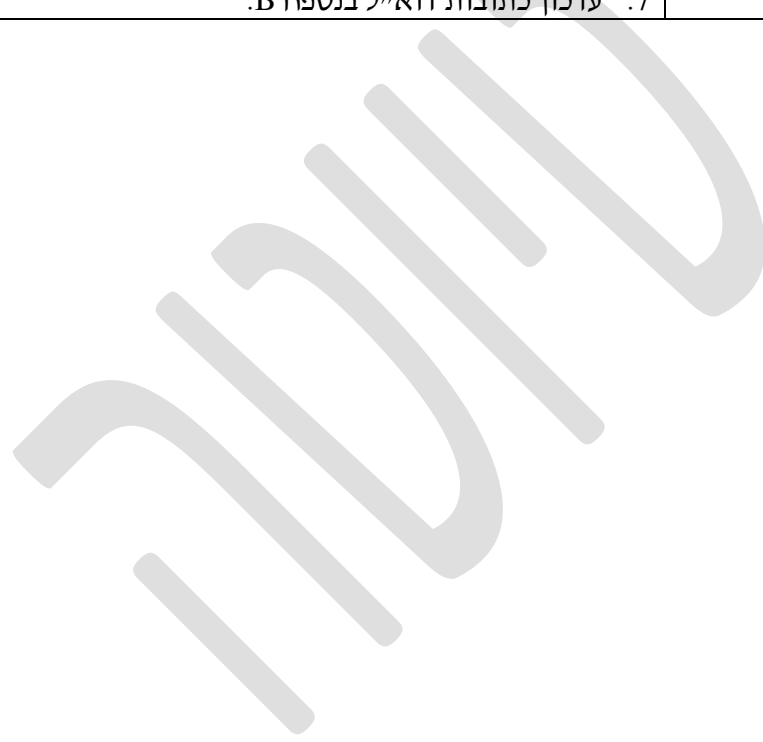
המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה	<b>נוהל להגשת בקשה לשינוי בתכשיר רפואי מהיבט האיכות</b>
נוהל מספר <b>EX-009/05</b>	עמוד 12 מתוך 21

השינוי	תאריך	גרסה
2. שינוי הגדרת ה"הגשה בקבוצה" ודרך ההגשה של שינויים אלה. 3. הוספת סעיף בנושא ביטול הגשת הצדקה לאי ביצוע מבחנים קליניים/Bio-Equivalence למחלקת רישום. 4. הוספת סעיף בנושא תאריך הטמעת שינויים. 5. טופס השינוי- הוסף סיווג אתי / גנרי / OTC /Bio-similar.		
1. הוספת סעיף המסביר כיצד למלא את טופס הבקשה לשינוי. 2. הוספת סעיף בנושא הגשת שינויים בבנקי תאים ובחומרי יחוס בתכשירים ביולוגיים.. 3. הוספת סעיף להגשת PMF ע"ג CD בלבד. 4. פירוט לגבי תאריך הטמעת שינוי. 5. הורדת הדרישה להגשת הצדקה לאי הגשת מבחנים קליניים למחלקת רישום. 6. שינוי סיווג בקשות לשינוי שהינן מעבר בין פרמקופיאות מוכרות 7. פירוט הסיווגים בסעיף מס' 1 של טופס הבקשה לשינוי והוספת סיווג OTC ותכשירים צמחיים. 8. הוספת "רשימת שינויים להגשה למכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה ולמחלקת רישום" כנספח לנוהל.	22/03/2018	03
1. הורדת מסמך מרשימת המסמכים הישימים (הודעת האגף בנושא "שינויים המוגשים ישירות לאגף הרוקחות" מיום 30 ליוני 2010), המידע במסמך הוטמע בתוך הנוהל. 2. הוספת אפשרות הגשת שינויים לתכשירים שונים/מינונים שונים ע"ג טופס אחד. 3. שינויים בסעיף "הקלה בתשלומי אגרות". 4. הוספת הגדרה לשינויים מסוג Z ולתכשיר צמחי. 5. עדכון הגדרות לשינויי IB unforeseen & foreseen 6. הורדת דרישה להגשת CD בשינויים בסיווג IA. 7. פירוט והסבר לגבי מילוי טופס בקשה לשינוי ודרך הגשת בקשות לשינוי בקבוצה . 8. התייחסות להגשת בקשות לשינוי לתכשיר חדש לפני קבלת רישיון. 9. הוספת סעיף בנושא הגשת שינויים בבנקי תאים ובחומרי יחוס בתכשירים ביולוגיים. 10. הורדת הדרישה להגשת הצדקה לאי הגשת מבחנים קליניים למחלקת רישום. 11. הוספת לוח זמנים לבדיקות שינויים בזני שפעת. 12. עדכון רשימת השינויים המסווגים IA בנוהל האירופאי ובישראל שסווגו IA <sub>IN</sub> . 13. הסרת טופסי בקשה לשינוי ורשימת תיוג מנספחי הנוהל והוספתם כטפסים שיופיעו באתר המכון ויופצו כמסמכים נפרדים.	1/9/2021	04



המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה	<b>נוהל להגשת בקשה לשינוי בתכשיר רפואי מהיבט האיכות</b>
נוהל מספר <b>EX-009/05</b>	עמוד 13 מתוך 21

השינוי	תאריך	גרסה
14. עדכון נספח A - רשימת שינויים להגשה למכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה ולמחלקת רישום. 15. הוספת נספח C - סיכום לוחות זמנים לטיפול בבקשות לשינוי.		
1. עדכון מסמכים ישימים. 2. הגדרת החסן נייד ואפשרות הגשה ב-DOK. 3. הסרת הדרישה להגשת טפסים נפרדים בהגשה בקבוצה. 4. הנחיה להגשה בדוא"ל של שינויים מסוג Type IA שאינם בקבוצה. 5. עדכון הטיפול בשינויים מסוג Type I. 6. חידוד לגבי סעיף B.II.e.5 בנספח A. 7. עדכון כתובות דוא"ל בנספח B.		05





המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה	נוהל להגשת בקשה לשינוי בתכשיר רפואי מהיבט האיכות
נוהל מספר EX-009/05	עמוד 14 מתוך 21

### נספח A

### רשימת שינויים להגשה למכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה ולמחלקת רישום

הנושא	רק אישור מכון	רק אישור מחלקת הרישום	אישור מחלקת הרישום וגם המכון
A.1 Change in the name and/or address of the marketing authorisation holder		X	
A.2 Change in the (invented) name of the medicinal product		X	
A.3 Change in name of the AS			X
A.4 Change in the name and/or address of a manufacturer or supplier of the AS			X לתכשירים כימיים אישור המכון בלבד ולתכשירים ביולוגיים אישור המכון ומחלקת רישום
A.5 Change in the name and/or address of a manufacturer of the FP		X שינויים בשמות אתרים שאינם מפורטים ברישיון אך מפורטים בתיק האיכות יש להגיש למכון בלבד.	
A.6 Change in ATC Code / ATC Vet Code		X	
A.7 Deletion of manufacturing sites			X עבור אתרי חומרים פעילים לתכשירים כימיים אישור המכון בלבד ולתכשירים ביולוגיים אישור המכון ומחלקת רישום
B.I.a.1 Change in the manufacturer of a starting material	X		
B.I.a.2 Changes in the manufacturing process of the AS	X		
B.I.a.3 Change in batch size of AS	X		
B.I.a.4 Change to in-process tests or limits	X		



המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה	נוהל להגשת בקשה לשינוי בתכשיר רפואי מהיבט האיכות
נוהל מספר EX-009/05	עמוד 15 מתוך 21

הנושא	רק אישור מכון	רק אישור מחלקת הרישום	אישור מחלקת הרישום וגם המכון
B.I.a.5 Changes of strain of vaccine			X
B.I.b.1 Change in the specification parameters of an AS	X		
B.I.b.2 Change in test procedure for AS	X		
B.I.c.1 Change in immediate packaging of the AS	X		
B.I.c.2 Change in the specification packaging of the AS	X		
B.I.c.3 Change in test procedure for the immediate packaging of the AS	X		
B.I.d.1 Change in the storage period or storage conditions of the AS	X		
B.I.e.1 Introduction of a new design space for the AS	X		
B.I.e.2 Introduction of a post approval change management to the AS	X		
B.I.e.3 Deletion of an approved change management protocol related to the AS	X		
B.I.e.4 Changes to an approved change management protocol	X		
B.I.e.5 Implementation of changes foreseen in an approved change management protocol	X		
B.II.a.1 Change for product marking			X
B.II.a.2 Change in the shape of the pharmaceutical form			X
B.II.a.3 Changes in the composition of the FP			X
B.II.a.4 Change in coating weight of capsule shells			X
B.II.a.5 Change in concentration of a single-dose			X
B.II.a.6 Deletion of the solvent / diluent container		X	
B.II.b.1 Replacement or addition of a manufacturing site of the FP			X
B.II.b.2 Change to batch release arrangements and QC testing of the FP			X
B.II.b.3 Change in the manufacturing process of the FP	X		



המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה	נוהל להגשת בקשה לשינוי בתכשיר רפואי מהיבט האיכות
נוהל מספר EX-009/05	עמוד 16 מתוך 21

הנושא	רק אישור מכון	רק אישור מחלקת הרישום	אישור מחלקת הרישום וגם המכון
B.II.b.4 Change in the batch size of the FP	X		
B.II.b.5 Change to in-process tests of the FP	X		
B.II.c.1 Change in the specification parameters of an excipient	X		
B.II.c.2 Change in test procedure for an excipient	X		
B.II.c.3 Change in source of an excipient with TSE risk	X		
B.II.c.4 Change in synthesis of a non-pharmacopoeial excipient	X		
B.II.d.1 Change in the specification parameters of the FP	X		
B.II.d.2 Change in test procedure for the FP	X		
B.II.d.3 Variations related to the introduction of real-time release or parametric release of the FP	X		
B.II.e.1 Change in immediate packaging of the FP			X
B.II.e.2 Change in the specification parameters of the packaging of the FP	X		
B.II.e.3 Change in test procedure for packaging of the FP	X		
B.II.e.4 Change in shape or dimensions of the container or closure			X
B.II.e.5 Change in pack size of the FP			X מלבד סעיפים a,b אותם יש להגיש למחלקת רישום בלבד
B.II.e.6 Change in any part of the packaging material			X
B.II.e.7 Change in supplier of packaging components	X		
B.II.f.1 Change in the shelf-life or storage conditions of the FP			X
B.II.g.1 Introduction of a new design space for the FP	X		
B.II.g.2 Introduction of a post approval change management protocol related to the FP	X		





המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה	נוהל להגשת בקשה לשינוי בתכשיר רפואי מהיבט האיכות
נוהל מספר EX-009/05	עמוד 17 מתוך 21

הנושא	רק אישור מכון	רק אישור מחלקת הרישום	אישור מחלקת הרישום וגם המכון
B.II.g.3 Deletion of an approved change management protocol related to the FP	X		
B.II.g.4 Changes to an approved change management protocol	X		
B.II.g.5 Implementation of changes foreseen in an approved change management protocol	X		
B.II.h.1 Update to the "Adventitious Agents Safety Evaluation	X		
B.III.1.a Submission of a new or updated Ph. Eur. certificate of suitability	X		
B.III.1.b Submission of a new TSE certificate of suitability	X		
B.III.2.a Change to comply with a former non-EU pharmacopoeia.	X		
B.III.2.b Change to comply with an update of the relevant monograph of the Eur. pharmacopoeia	X		
B.III.2 Change to comply with Ph. Eur. pharmacopoeia	X		
B.V.a.1 Inclusion of a new PMF	X		
B.V.a.2 Inclusion of a new Vaccine Antigen Master File	X		
B.V.b.1 Update of the quality dossier intended to implement the outcome of a Union referral procedure	X		
D.1 Change in the name and/or address of the VAMF certificate holder	X		
D.2 Change in the name and/or address of the PMF certificate holder	X		
D.3 Change or transfer of the current PMF certificate holder to a new PMF certificate holder, i.e. different legal entity	X		
D.4 Change in the name and/or address of a blood establishment including blood/plasma collection centers	X		



המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה	נוהל להגשת בקשה לשינוי בתכשיר רפואי מהיבט האיכות
נוהל מספר EX-009/05	עמוד 18 מתוך 21

הנושא	רק אישור מכון	רק אישור מחלקת הרישום	אישור מחלקת הרישום וגם המכון
D.5 Replacement or addition of a blood/plasma collection centre within a blood establishment already included in the PMF	X		
D.6 Deletion or change of status (operational/non-operational) of establishment(s)/center(s) used for blood/plasma collection or in the testing of donations and plasma pools	X		
D.7 Addition of a new blood establishment for the collection of blood/plasma not included in the PMF	X		
D.8 Replacement or addition of a blood center for testing of donations and/or plasma pools within an establishment already included in the PMF	X		
D.9 Addition of a new blood establishment for testing of donations and/or plasma pool not included in the PMF	X		
D.10 Replacement or addition of a new blood establishment or center(s) in which storage of plasma is carried out	X		
D.11 Deletion of a blood establishment or center(s) in which storage of plasma is carried out	X		
D.12 Replacement or addition of an organization involved in the transport of plasma.	X		
D.13 Deletion of an organization involved in the transport of plasma	X		
D.14 Addition of a CE-marked test kit to test individual donations as a new test kit or as a replacement of an existing test kit	X		
D.15 Addition of a non-CE marked test kit to test individual donations as a new test kit or as a replacement of an existing test kit	X		
D.16 Change of kit/method used to test pools (antibody or antigen or NAT test).	X		



המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה	נוהל להגשת בקשה לשינוי בתכשיר רפואי מהיבט האיכות
נוהל מספר EX-009/05	עמוד 19 מתוך 21

הנושא	רק אישור מכון	רק אישור מחלקת הרישום	אישור מחלקת הרישום וגם המכון
D.17 Introduction or extension of inventory hold procedure.	X		
D.18 Removal of inventory hold period or reduction in its length.	X		
D.19 Replacement or addition of blood containers (e.g. bags, bottles)	X		
D.20 Change in storage/transport	X		
D.21 Introduction of test for viral markers when this introduction will have significant impact on the viral risk assessment.	X		
D.22 Change in the plasma pool preparation (e.g. manufacturing method, pool size, storage of plasma pool samples)	X		
D.23 Change in the steps that would be taken if it is found retrospectively that donation(s) should have been excluded from processing ('look-back' procedure).	X		



המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה	נוהל להגשת בקשה לשינוי בתכשיר רפואי מהיבט האיכות
נוהל מספר EX-009/05	עמוד 20 מתוך 21

### נספח B

### דואר אלקטרוני של אנשי קשר במכון

שם	תפקיד	דואר אלקטרוני
סימונה ברק	רכזת רישום תכשירים כימיים	<a href="mailto:Simona.Barak@moh.health.gov.il">Simona.Barak@moh.health.gov.il</a>
לינור רכבי	רכזת רישום תכשירים כימיים	<a href="mailto:linur.Rechavi@MOH.GOV.IL">linur.Rechavi@MOH.GOV.IL</a>
אילה תמר	רכזת רישום תכשירים ביולוגיים	<a href="mailto:Ayala.Tamar@moh.health.gov.il">Ayala.Tamar@moh.health.gov.il</a>
מג'ר' כרמלה וינטראוב	ראש צוות שינויים - הערכת תיקים כימיה	<a href="mailto:Carmela.wajtraub@moh.health.gov.il">Carmela.wajtraub@moh.health.gov.il</a>
ד'ר' דבורה בן חיים	אחראית שינויים תכשירים אתיים- הערכת תיקים כימיה	<a href="mailto:Deborah.Benhaim@MOH.GOV.IL">Deborah.Benhaim@MOH.GOV.IL</a>
ד'ר' אריאלה גרזון	אחראית שינויים - הערכת תיקים ביולוגיה	<a href="mailto:ariela.gerson@moh.health.gov.il">ariela.gerson@moh.health.gov.il</a>



המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה	נוהל להגשת בקשה לשינוי בתכשיר רפואי מהיבט האיכות
נוהל מספר EX-009/05	עמוד 21 מתוך 21

## נספח C

### סיכום לוחות זמנים לטיפול בבקשות לשינוי

בדיקת מכתבי חסרים וסיום טיפול	תשובות היצרן למכתבי חסרים	בדיקת תיק שינוי (אישור; דחייה; שליחת מכתב חסרים)	פעילות סוג השינוי
לא רלוונטי	לא רלוונטי	40 ימים קלנדריים	Type IA ; Type IA <sub>IN</sub>
30 ימים קלנדריים	60 ימים קלנדריים	120 ימים קלנדריים	Type IB
30 ימים קלנדריים	60 ימים קלנדריים	120 ימים קלנדריים	Type II
לא רלוונטי	לא רלוונטי	15 ימי עבודה	שינויים דחופים
לא רלבנטי	לא רלבנטי	30 יום	שינוי זני שפעת