המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה

ירושלים

|  |
| --- |
| **בתוקף**  **10/06/2015** |

**הצהרת QP בנושא תנאי ייצור נאותים לחומרי גלם פעילים של תכשירים רפואיים**

|  |
| --- |
| נוהל מספר EX-014/01 |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **שם** | **תפקיד** | **תאריך** | **חתימה** |
| רוני תורג'מן | מעריכת תיקים | 10/06/2015 | החתימות בעותק המקור |
| דר' עפרה אקסלרוד | מנהלת המכון |
| דר' רמי קריב | סגן מנהל המכון לתכשירים כימיים |
| רחל שימונוביץ | מפקחת GMP ארצית |
| שרה קובריגרו | מנהלת הבטחת איכות |

*מבוא*

תקנות הרוקחים (תנאי יצור נאותים לתכשירים), התשס"ט-2008, מחייבים את יצרני התכשיר המוגמר להשתמש בחומרי גלם פעילים (APIs) שיוצרו על פי כללי תנאי הייצור הנאותים. בהתאם לחוזר המכון לביקורת ולתקנים של חומרי רפואה מיום 18.8.2009, על הרוקח האחראי/ Qualified Person (QP) של יצרן התכשיר הרפואי לוודא ולהצהיר במסגרת הגשת בקשה לתעודת איכות של תכשירים חדשים, חידושים ובקשות לאישור ספק חומר פעיל חדש, כי יצרן ה-API אליהם מתייחס תיק הבקשה לרישום התכשיר הרפואי פועל בהתאמה לדרישות ה- GMP. במאי 2014, ה- European Medicines Agency (EMA) פרסמה הנחיות המגדירות תבנית להצהרת QP לגבי ייצור חומרי גלם פעילים בתנאי ייצור נאותים (EMA/196292/2014 ו- EMA/334808/2014). תבנית זו נועדה לתמוך בהצהרה ולידית, בעלת פורמט אחיד.

משרד הבריאות הישראלי מאמץ בנוהל זה את ההנחיות האירופאיות.

##### מהות

##### נוהל זה נועד ליצור אחידות בין הדרישות הרגולטוריות של משרד הבריאות הישראלי ובין הדרישות הרגולטוריות האירופאיות באשר לתבנית ההגשה של הצהרת QP לגבי תנאי ייצור נאותים של חומרי גלם פעילים.

1. *מסמכים ישימים*
   1. פקודת הרוקחים נוסח חדש- תשמ"א 1981
   2. תקנות הרוקחים ( תכשירים) - התשמ"ו 1986
   3. תקנות הרוקחים תנאי ייצור נאותים לתכשירים – התשס"ט 2008.
   4. חוזר ליצרנים/יבואנים מתאריך 18.8.2009 – "הצהרה לגבי תנאי יצור נאותים של חומרי גלם פעילים".
   5. הנחיות CTD M4Q(R1) - Common technical document for the registration of pharmaceuticals for human use – Quality
   6. נוהל להגשת בקשה לתעודת איכות לצורך חידוש רישום של תכשיר רפואי EX-005/01.
   7. נוהל להגשת בקשה לשינוי בתכשיר רפואי מהיבט האיכות EX-009/02.
   8. נוהל הגשת תיק חדש להערכה מקדמית (כימיה) EX-010/03.
   9. נוהל להגשת בקשה לתעודת איכות לתכשיר ביולוגי חדש EX-013/01.
   10. Guidance for the template for the qualified person's declaration concerning GMP compliance of active substance manufacture "The QP declaration template" EMA/196292/2014.
   11. Qualified Person's declaration concerning GMP compliance of the active substance manufacture "The QP declaration template" EMA/334808/2014.
   12. ICH Q7 – Good manufacturing practice
   13. EU GMP Guide – Part II - Basic requirements for active substances used as starting materials.
2. *הגדרות*
3. Qualifies person (QP): באירופה – מי מטעם היצרן העונה על הגדרות "Qualified person" בהתאם לדרישות ב- Directive 2001/83/EC; במדינת ישראל – הרוקח האחראי כהגדרתו בתקנות הרוקחים (תנאי ייצור נאותים לתכשירים), התשס"ט-2008; במדינות מוכרות שאינן חברות באיחוד האירופי יכול להיות Responsible person (RP) או מנהל הבטחת איכות.
4. תבנית הצהרת QP לגבי תנאי ייצור נאותים של חומרי גלם פעילים: פורמט הצהרת ה- QP בהתאם לתבנית ב- EMA/334808/2014.
5. מדינה מוכרת: כהגדרתה בתקנות הרוקחים (תכשירים), התשמ"ו–1986.
6. תעודת CEP: "Certification of suitability of European Pharmacopoeia monographs". תעודה הניתנת ליצרן ע"י European Directorate for the Quality of Medicines – EDQM ומוכיחה כי החומר עבורו הגיש היצרן בקשה לקבלת התעודה עומד בדרישות הפרמקופיאה האירופאית.
7. ASMF: "Active Substance Master File". תיק המידע והאיכות האירופאי המלא עבור החומר הפעיל.
8. תיק CTD: "Common Technical Document". פורמט מוסכם בינלאומי עבור הגשת המידע המלא של תכשיר רפואי לצורך רישומו ברשויות השונות.
9. רוקח ממונה כהגדרתו בתקנות הרוקחים (תכשירים) תשמ"ו – 1986.
10. MIAH Number – בישראל מספר אישור יצרן/יבואן, באירופה מספר אישור יצרן אירופאי.
11. Reference Number – מספר הרישום של התכשיר בישראל במידה ורשום.
12. *אחריות*

##### באחריות בעל הרישום, באמצעות הרוקח הממונה למלא את דרישות הנוהל.

1. *יישום*
2. הצהרת ה- QP נדרשת לכלל התכשירים ההומניים והווטרינריים ויש להגישה בכל בקשה לרישומו של תכשיר חדש, חידוש רישום וכאשר רלבנטי לבקשת שינוי, כולל שינויים (הוספה או החלפה) בנושא של יצרן חומר מוצא ו/או חומר ביניים בייצור, היצרנים הרשומים של החומר הפעיל והתכשיר המוגמר, או באתרים מהם מתבצע הייבוא/האישור של אצווה, בהתאם לנדרש בנוהל השינויים האירופאי. כל זאת, בנוסף למסמכי האיכות של החומר הפעיל (תעודת CEP, ASMF , או תיק CTD מלא).
3. בכל מקרה של שינוי אתר במהלך תהליך הרישום, על היצרן להגיש הצהרת QP חדשה.
4. אין צורך בהגשת הצהרת QP עבור דם ומרכיביו מאחר ואינם מסווגים כתכשירים רפואיים. יש צורך בהצהרת QP עבור תכשירים רפואיים המיוצרים מדם ומרכיביו (למשל פקטורי קרישה).
5. אין צורך בהגשת הצהרת QP עבור אתרים בהם לא נעשה שימוש בחומרי גלם פעילים כחומרי מוצא, כלומר אתרים בהם מתבצעת אריזה בלבד או אתרים לביצוע בדיקות בקרת איכות.
6. הצהרת QP נדרשת מכל יצרן אשר משתמש בחומר הגלם הפעיל בפועל ומכניסו לתהליך ייצור התכשיר ומכל יצרן האחראי על שחרור תכשירים מוגמרים הומניים ווטרינריים.
7. כאשר התכשיר המוגמר מיוצר ביותר מאתר אחד, ניתן להגיש הצהרה אחת, החתומה ע"י QP יחיד, באם מצוין בבירור כי:
8. ההצהרה חתומה בשם כל ה- QPs המעורבים.
9. ההסדר בין ה-QPs השונים מעוגן בהסכמים טכניים עדכנים.
10. ה- QP החתום על ההצהרה מזוהה בהסכמים המצוינים בסעיף 5.3.2 כאחראי על עמידה של יצרני ה- APIs בתנאי ייצור נאותים.
11. על היצרן/היבואן של תכשיר רפואי מוגמר המשתמש ב- API כחומר מוצא ו/או אתרים לשחרור אצוות על ידי ה- QP, לוודא שכל יצרן רשום של חומר פעיל עומד בתנאי ייצור נאותים, גם אם אתר מסוים אינו בשימוש קבוע. כמו כן, עליו להגדיר ולהבין את שרשרת האספקה במלואה ולוודא כי החומר הפעיל המשמש לייצור התכשיר המוגמר מסופק דרך שרשרת האספקה הספציפית המוכרת לו. כאשר היצרן/היבואן שהוא בעל הרישום אינו אחראי ישירות לביצוע ביקורת באתרי הייצור של החומר הפעיל, על ה- QP מטעמו לוודא כי קיימים הסדרים/הסכמים טכניים נאותים בין היצרן/היבואן האמור לבין החברות האחראיות על ביצוע הביקורות.
12. הבסיס להצהרת QP צריך להיות ביצוע ביקורת אצל יצרני החומר הפעיל באתרי הייצור של החומר הפעיל. הביקורת תבוצע ע"י היצרן/היבואן של התכשיר המוגמר או מי מטעמו, באמצעות אדם מנוסה בעל הכשרה מתאימה, היכול להיות קבלן חיצוני. לא ניתן להמיר ביצוע ביקורת של יצרן החומר הפעיל באישור GMP קיים מרשות מוסמכת (מדינה מוכרת) מקבילה.
13. כללי הייצור הנאותים לחומרי גלם פעילים המשמשים כחומרי מוצא להכנת תכשירים רפואיים מוגדרים ב- ICH Q7 (הזהים ל- EU GMP Guide – Part II). הדרישה ל- GMP של חומר פעיל חלה על כל שלבי הייצור החל בתהליך הייצור, אריזה, התוויה, שחרור, אחסון והפצה, כולל כל הבקרות המתאימות לכל שלב.
14. בחומרים פעילים ביולוגים יש להתייחס גם ל- Annex 2 and Annex 5 למדריך תנאי הייצור הנאותים האירופאי.
15. כאשר פרטי ספקי חומרי המוצא המשמשים להכנת חומרים פעילים הינם חסויים, יש לבצע הערכה של התאמתם באופן בלתי-ישיר, באמצעות ביקורת של מערכת האיכות של יצרני חומרי הגלם הפעילים בהקשר של חומרי מוצא.
16. תבנית ההצהרה מפורטת בטופס המצורף בנספח מס' 1, כוללת התייחסות ל- reference number (אופציונלי) ואת 5 הסעיפים הבאים:

חלק א' – אתרי ייצור חומר פעיל.

* בחלק זה יש לציין את שם החומר הפעיל, שם וכתובת כל אתר ייצור המעורב בתהליך ייצור החומר הפעיל, החל מהאתר העושה שימוש בחומרי המוצא לסינתזת החומר הפעיל. יש לציין את כל אתרי הייצור, כולל אתרי ייצור חומרי ביניים (בהתאם להגדרתם ב EU GMP Guide – Part II).
* לחומרים פעילים בעלי CEP, על היצרן לברר אצל יצרן החומר הפעיל מה שמות וכתובות כל אתרי הייצור המעורבים ביצור החומר הפעיל, כולל אתרי ייצור לחומרי הביניים גם אם אינם מצוינים ב- CEP.
* יש לציין מהי הפעילות ואחריות כל אתר בתהליך ייצור החומר הפעיל (סינתזה מלאה, סינתזת ביניים, מיקרוניזציה וכדומה).
* כתובת אתר הייצור צריכה להיות מפורטת ומדויקת (כולל מספרי בניינים במידת הצורך).
* במקרה של חומר ביניים המשמש בעצמו כחומר הפעיל ויש עבורו CEP או ASMF, אתר יצור החומר צריך להיות רשום בטופס פרטי תכשיר הנספח לתעודת האיכות ונדרשת עבורו הצהרת QP.

חלק ב' – פרטי היצרנים עבורם הצהרת ה- QP תקפה.

ראה סעיפים 5.2 ו- 5.3. יש לציין את האתר הרשום, מספרו, תחום פעילותו ואחריותו.

חלק ג' - הבסיס להצהרה.

* יש לסמן (וי/איקס) בהצהרה במקום המתאים (ריבוע לסימון ב Part C (i)) האם בוצעה ביקורת באתר.
* באם ויצרן החומר הפעיל מסיבה שאינה מוצדקת אינו מאשר כניסה או מאפשר כניסה מוגבלת למבקר לאתר יצור החומר הפעיל, על היצרן לחפש מקור אחר לחומר הפעיל, זאת על בסיס אחריותו לבריאות הציבור.
* מקרים חריגים, בהם ביקורת באתר אינה מעשית (לדוגמה, עקב פעילות שאינה אופיינית, כגון ייצור של חומר המצוי בשימוש נרחב, אך לא כחומר פעיל רפואי ולכן אתר הייצור שלו אינו מותאם לענות על הדרישות של לקוחות כמו חברות פרמצבטיות), ניתן לשקול ביצוע ביקורת המבוססת על בדיקת ניירת בלבד (שאלון, בדיקת ניירת, תעודות ISO, תוצאות בדיקות אנליטיות, ניסיון קודם עם הספק וביצוע הערכת סיכונים), כל מקרה נבחן לגופו. במקרה כזה, יש להתחשב בהנחיות הנהלים ולצפות למערכות איכות מתאימות של יצרני החומר הפעיל והתכשיר המוגמר. בקרות אלה חייבות להבטיח כי החומר הפעיל מתאים למטרתו ולא ישפיע באופן שלילי על בטיחות ויעילות התכשיר המוגמר. על ה- QP להצדיק את הבקרות הקיימות מבחינה מדעית, רמת ההתאמה לתנאי הייצור הנאותים ולבצע הערכת סיכונים ספציפית לתכשיר.
* אתרי ביקורת, מבקרים ותאריך ביצוע:

הביקורת באתרים המפורטים בחלק א' צריכה להתבצע ע"י היצרן/יבואן של התכשיר המוגמר או צד שלישי מטעמו. יש למלא בהצהרה את פרטי היצרנים/היבואנים הרלוונטיים ואת פרטי מבצעי הביקורת מטעמם, פרטי האתר הנבדק ותאריך ביצוע הביקורת. תכנית הביקורות באתר צריכה לכלול מרוחי זמן מקובלים לביצוע ביקורות חוזרות, בדרך כלל כל 3 שנים. במידה ויש חריגה מזמן זה יש לתת הצדקה.

* מידע נוסף (אופציונלי):

מידע נוסף מהיצרן/היבואן המיועד לתמוך בהצהרת QP המבוססת על תכנית הביקורת שלו וסדרי העדיפויות שנקבעו במסגרתה על בסיס הערכת סיכונים. לדוגמא – תוצאות של דו"ח ביקורת, אישורי GMP שניתנו על ידי מדינה מוכרת, שותפות להסכמי הכרה הדדית ועוד. יש למנות את המסמכים בטבלה המצורפת.

חלק ד' – ההצהרה.

* רשימת הצהרות המרכיבות את הצהרת ה- QP.

ה- QP החתום על ההצהרה (בכללותה) מאשר כי הצהרות אלה נכונות ועל סמך הצהרות אלה ניתן לאשר את הבקשה הרגולטורית.

* אחריות ה- QP .

החתימה מאשרת כי הוא/היא מוסמכים כ- QP לאשר תנאי ייצור נאותים של יצור חומרי גלם פעילים וכי דוחות הביקורת וכל שאר המסמכים הקשורים להצהרה יהיו זמינים לביקורת במידה וידרשו ע"י הרשויות.

* התאמה לדרישות GMP.

החתימה מאשרת כי ייצור החומר הפעיל עונה על דרישות ה- GMP לחומרים פעילים בהתבסס על הביקורת שבוצעה.

* ביקורת.

החתימה מאשרת כי במקרה של ביצוע הביקורת ע"י צד ג' שאינו היצרן/היבואן, הוא הוערך ע"י היצרן/היבואן וקיים ביניהם הסכם טכני בתוקף.

החתימה מאשרת גם כי בכל המקרים הביקורת בוצעה ע"י צוות מיומן, מוסמך ומתאים לביצוע הביקורת.

* אחריות במקרה של ריבוי יצרנים/יבואנים בעלי רישום.

החתימה מאשרת שההצהרה ניתנה בשם כל ה- QPs המעורבים ואשר שמותיהם מצוינים בחלק ב' של ההצהרה.

החתימה מאשרת כי קיים תיעוד לחלוקת האחריות בנושא GMP וכי ישנם הסכמים טכניים עדכניים בין כל החברות המעורבות בחלוקת אחריות זו.

חלק ה' – שם וחתימת ה- QP האחראי להצהרה.

פרטי ה- QP (שם, סטטוס, שם ומספר יצרן/יבואן בעל רישום) וחתימתו. (יש לוודא, במידה וישים, כי קיימת אחידות בפרטי ה- QP בין ההצהרה לבין מסמכי הרישום השונים ו/או אישור השיווק שניתן לבעלי הרישום).

1. על היצרנים לוודא כי לפחות QP אחד ממוקם במדינה מוכרת.

הצהרות QPs המועסקים אצל יצרנים אשר ממוקמים במדינות שאינן מוכרות אינן מקובלות. אולם אלה יכולים לספק מידע נוסף לצרכי ההצהרה בהתאם לסעיף 5.9 חלק ג' "מידע נוסף" במסמך זה.

1. בהתאם לחוזר ליצרנים/יבואנים מתאריך 18.8.2009 – "הצהרה לגבי תנאי יצור נאותים של חומרי גלם פעילים", בתכשירים ביולוגיים ובחומרי גלם פעילים סטריליים נדרשת, בנוסף להצהרת QP, תעודת GMP עדכנית חתומה ע"י רשות ממדינה מוכרת.
2. *נספחים*

נספח מס' 1: תבנית הצהרת QP לגבי תנאי ייצור נאותים של חומרי גלם פעילים.

WC500167853: Qualified Person’s declaration concerning GMP compliance of the active substance manufacture “The QP declaration template”

*נספח מס' 1:*

21 May 2014

EMA/334808/2014

Compliance and Inspections Department

Qualified Person’s declaration concerning GMP compliance of the active substance manufacture “The QP declaration template”

Reference Number \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

*PART A: Concerned active substance manufacturing sites*

| Name of Active Substance: |
| --- |

| Name and Address of Active Substance Manufacturing Site1,2 | Manufacturing Operation / Activity3 |
| --- | --- |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |

1. List each site involved in the synthesis of the active substance beginning with the introduction of the designated active substance starting material, include intermediate manufacturing sites / part–processing sites.

2. State the site name and address in detail, including the building numbers (if applicable).

3. For example – Full or partial manufacture of the active substance, micronisation.

*PART B: Manufacturing / Importer Authorisation Holder(s) (MIAHs) to which this QP declaration applies*

This QP declaration is applicable to the following registered MIAH(s), that use the active substance as a starting material and/or is responsible for QP certification of the finished batch of a human or veterinary medicinal product, where the active substance is registered as a starting material and is manufactured at the sites listed in Part A:

| MIAH Site | MIAH Number | Manufacturing Activity |
| --- | --- | --- |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

*PART C: Basis of QP Declaration of GMP Compliance*

Please tick section (i), complete the table in section (ii) and, if applicable, add the supplementary supporting information to section (iii).

(i) □ On-site audit of the active substance manufacturer(s)

(ii) Audit(s) of the active substance manufactured at the site(s) listed in PART A has/have been completed either by the MIAH(s) listed below or by a third party auditing body(ies) i.e. contract acceptor(s) on behalf of the MIAHs i.e. contract giver(s) as listed:

| MIAH Site  (or contract giver) | Auditing body  (contract acceptor) | Site audited | Date of audit4 |
| --- | --- | --- | --- |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |

4 Justification should be provided if the date of last audit exceeds 3 years:

(iii) Supplementary supportive information (optional):

Results of inspections or GMP certificate(s) issued by EEA, MRA partners or other recognised authority together with other supporting information are attached.

| Summary of supporting information provided |
| --- |

*PART D: QP declaration of GMP compliance*

I declare that:

QP Responsibility

* I am a QP with specific responsibility for GMP compliance of the active substance manufactured at the sites listed in Part A and I am authorised to make this declaration.
* The audit report(s) and all the other documentation relating to this declaration of GMP compliance of the active substance manufacturer(s) will be made available for inspection by the competent authorities, if requested.

GMP Compliance

* The manufacture of the named active substance at sites given in Part A is in accordance with the detailed guideline on good manufacturing practice for active substances used as starting materials as required by Article 46(f) of Directive 2001/83/EC and Article 50(f) of Directive 2001/82/EC.
* This is based upon an audit of the active substance manufacturer(s).
* The outcome of the audit confirms that the manufacturing complies with the principles and guidelines of good manufacturing practice.

Audit

* In the case of third party audit(s), I have evaluated each of the named contract acceptor(s) given in Part C and that technical contractual arrangements are in place and that any measures taken by the contract giver(s) are documented e.g. signed undertakings by the auditor(s).
* In all cases, the audit(s) was/were conducted by properly qualified and trained staff, in accordance with approved procedures.

Responsibilities in the case of multiple MIAH(s):

* This declaration is made on behalf of all the involved QPs named on the relevant MIAH(s) specified in Part B;
* A documented procedure defining GMP responsibilities is in place and that technical agreements exist between the named companies concerning management of GMP responsibilities.

*Part E: Name and Signature of QP responsible for this Declaration*

This declaration is submitted by:

| Signatory  \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Print name  \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Date  \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Status (job title)  \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | MIAH Site  \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  MIAH number  \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |
| --- | --- |