



פיטר בלאו

תכשירי 29ג' - משמעות השינויים בדרישות היבוא והשיווק

תקנה 29 לתקנות הרוקחים (תכשירים) התשמ"ו-1986 מאפשרת יבוא ושיווק תכשירים רפואיים (להלן "תכשירים"), שאינם רשומים בפנקס התרופות של מדינת ישראל. תקנה 29 מונה את החריגים לעיקרון רישום תכשירים, בין היתר:

- יבוא ושיווק תכשירים שאינם רשומים בישראל
- שימוש בתכשירים רשומים שלא על פי התווית המאושרת (off label)
- שימוש בתכשירים רשומים שלא על פי תנאי רישום

1. חשיבות המסלול לייבוא ולשיווק תכשירים רפואיים שאינם רשומים בארץ

אם כך, בדומה למדינות מפותחות רבות בעולם, גם בישראל קיים מסלול רשמי לשימוש בתרופות, אשר נתוני היעילות, הבטיחות והאיכות שלהן לא נבדקו על ידי רשות הבריאות המקומית. באופן זה יכול החולה לקבל טיפול מותאם למצבו הרפואי, בדרך כלל טיפול מציל חיים ו/או כרוני. במקביל, עומדים בפני הצוות הרפואי פתרונות וכלים טיפוליים מגוונים יותר, אשר במקרים לא מעטים הם אלו שקובעים את הצלחת הטיפול ומשפיעים ישירות על איכות חייו של המטופל, ואף מאפשרים הארכת חיים של חולים הסובלים ממחלות קשות ואשר נשקפת סכנה לחייהם.

יחד עם זאת, חשוב לזכור כי שימוש לא זהיר ולא מבוקר בתרופות שאינן רשומות ו/או בהתוויות שלא אושרו עלול להוביל לעיתים להחמרה במצבו הרפואי של המטופל, זאת בעיקר מהסיבה שתרופות אלו ונתוני האיכות, היעילות והבטיחות שלהן לא עברו בדיקות מעבדה והערכה מקצועית על ידי

הגורמים האמונים על כך במשרד הבריאות ואף לא על ידי היבואן. אין מעקב שגרתי אחר שינויים בפרופיל היעילות והבטיחות של תרופות אלו ולא ניתן להבטיח כי מידע בטיחות חדש שפורסם בחו"ל ועלול להשפיע על שיקולי הצוות הרפואי לשימוש בתרופה, אכן זמין בנקודת הזמן הקריטית של קבלת ההחלטה על הטיפול.

זכור לי היטב האירוע הטרגי של קריסת הגשר מעל נחל הירקון בעת טקס הפתיחה של המכביה ה-15 בשנת 1997, בו קיפחו את חייהם 4 ספורטאים ו-69 נפצעו. המפורסמת שבהם היא האוסטרלית סאשה אלטרמן, אשר נפגעה באופן אנוש ועברה למעלה משלושים ניתוחים. כיוון שהגשר חבט במים, נוצרה מערבולת וחומרים רעילים מתחתית הירקון עלו מעלה. הפגיעה בבריאותה של סאשה, כמו גם של ספורטאים אחרים ששהו במים, הייתה חמורה. סאשה טופלה בתכשירים אנטיביוטיים שהיו זמינים באותה תקופה מקבוצת תרופויות שונות, אך הרופאים לא הצליחו להיפטר מזיהום חיידקי בראשה, אשר סיכן את חייה. התפנית במצבה של סאשה חלה עם תחילת הטיפול

בתרופה שהייתה בשלבי מחקר קליני מתקדם ולא אושרה עדיין על ידי רשויות הבריאות בעולם, Trovafloxacin (שם מסחרי TROVAN®) - אנטיביוטיקה מקבוצת ה-fluoroquinolones. חייה של סאשה ניצלו! למרות הצלחה זו, לא שפר גורלה של Trovafloxacin, והתרופה הוצאה מהשוק זמן לא רב לאחר שאושרה בארה"ב ובאירופה עקב תופעות לוואי של רעילות כבדית. מקרה מרגש אחר בו זכיתי ליטול חלק התרחש בשנת 1998, בעת ששימשתי כרוקח הממונה של חברת תרופות צעירה שזה אך הוקמה בישראל, פיזר ישראל. ביום חמישי פנתה אליי הרוקחת האחראית של המרכז הרפואי סורוקה, ופרסה בפניי את מצבה ההולך ומדרדר של חולה בשנות הארבעים לחייה, אשר סובלת מזיהום חיידקי שעמיד לטיפולים האנטיביוטיים האגרסיביים ביותר שעמדו לרשות הצוות המטפל. בדיקות המעבדה העלו כי שילוב של ampicillin (מקבוצת הפניצילינים) ו-sulbactam (מעכב ביתא-לקטאמאז) עשוי להציל את חייה. לוח הזמנים היה קריטי, משום שהיה צורך לייבא את התרופה, שעדיין לא נרשמה

בישראל, בפרק זמן של 24 שעות. נרתמו (הצוות הולוגיסטי והרגולטורי בפייזר) מיד למשימה מאתגרת זו. לאחר קבלת אישור משרד הבריאות לייבוא התכשיר UNASYN® מטורקיה, פנינו לקולגות בחברת פייזר הממוקמת באיסטנבול על מנת שידאגו למשלוח דחוף של התרופה. הבעיה הייתה בזמינות טיסה לישראל. לאחר מספר לא מועט של שיחות טלפון לחברות תעופה שונות, הצלחנו להעלות את המשלוח, תחת השגחתו האישית של הטייס בחברת התעופה Malev ההונגרית, כאשר התרופה יוצאת מאיסטנבול אל בודפשט ומשם לישראל. בנתב"ג המתין למשלוח רכב ייעודי, אשר הוביל את התכשיר UNASYN® אל המרכז הרפואי סורוקה. ביום שישי החל הטיפול בחולה, ובסופו שוחררה לביתה לשמחת כולנו. המקרים לעיל מעידים עד כמה חיוני להסדיר אף את תחום האיכות הקשור לתרופות שאינן רשומות בישראל. לתרופות אלו עשויות להיות הצלחות מרשימות, אך יש לקחת בחשבון גם את הסיכונים הטמונים בטיפול תחת תקנה 29.

2. שינויים במסלול לייבוא ולשיווק תכשירים רפואיים שאינם רשומים בארץ

חוזר המנהל הכללי של משרד הבריאות משנת 2007 "אישור תכשיר רפואי על פי תקנה 29 לתקנות הרוקחים" מונה 3 דרישות בלבד מגורם הרוכש תרופה שאינה רשומה בישראל על מנת להבטיח את איכות התרופה:

- א. הרכש יבוצע ממדינה מוכרת כהגדרתה בתקנות הרוקחים.
- ב. הרכש יהיה ממפעל או מבית מסחר לתרופות מוכר על ידי הרשויות בארצו.
- ג. כל אצווה מכל משלוח תלווה בתעודת איכות של היצרן.

ב־13 במרץ 2014 הפיץ אגף הרוקחות טיטה לנולה חדש "רכש מוסדי ורכש פרטני של תכשירים על פי תקנה 29 לתקנות הרוקחים (תכשירים) התשמ"ו-1986" לצורך קבלת הערות גורמים בשוק הפארמה, כחלק מהכוונה להסדיר תנאים מקיפים לאבטחת איכות של תכשירים המיובאים במסלול זה, כולל תנאי שיווקם.

ב־13 באפריל 2014 פרסם אגף הרוקחות את הנוהל הסופי, אשר שמו שונה ל"אבטחת

איכות ייבוא מוסדי ופרטני של תכשירים על פי תקנה 29 לתקנות הרוקחים (תכשירים) התשמ"ו-1986", ומזוהה כנוהל מספר 129. תחולת הנוהל נקבעה ל־13 באוקטובר 2014. ב־18 ביוני 2014 עדכן אגף הרוקחות את נוהל 129, שזה אך אושר: בעקבות מקרים שבהם יובאו לישראל תחת תקנה 29 אצוות של תכשירים עבורם נמצאו שינויים בהשוואה לאצוות אותם תכשירים המשווקים בחו"ל, החליט משרד הבריאות להקדים ב־4 חודשים (במקום 13 באוקטובר 2014) את הדרישה לכך שאצווה המיובאת לישראל תהיה חלק מאצווה המשווקת במדינה מוכרת בחו"ל. אם כך יבואן יקבל אישור יבוא תחת תקנה 29 אך ורק לאצוות המותרות לשיווק ומשווקות בפועל במדינה מוכרת. במקרים חריגים בהם קיים הכרח כי אצווה תיוצר באופן בלעדי עבור ישראל, קבע הרגולטור כי הרוקח האחראי (QP) של בית מסחר לתרופות בעל אישור יצרן/יבואן יגיש בקשה מקדימה בנושא, ומשרד הבריאות ישקול כל בקשה לגופה.

החל מיוני 2014 יבואן אשר התכשירים שבכוונתו לייבא עומדים בתנאי נוהל 129 יכול להגיש במערכת המקוונת (הנקראת "מסלול") בקשה לייבוא תקופתי על פי תקנה 29 אליה עליו לצרף נספח 1 לנוהל 129 (בקשת אישור יבוא מאגף הרוקחות) חתום על ידי הרוקח האחראי. חשוב לציין כי אישור משרד הבריאות מתקבל באופן מהיר, תוך 48-24 שעות.

3.1 יבוא מוסדי לפי הנוהל 129

אם קיימים יותר מ-50 מטופלים, יש לראות בייבוא יבוא מוסדי. אחד השינויים המהותיים בהשוואה לפרקטיקה הנהוגה עד להחלת הנוהל, היא הדרישה לייבוא באמצעות בתי מסחר בעלי אישור יצרן/יבואן בלבד. כפועל יוצא מכך, אותם גופים שמייבאים כבר תקופה ממושכת תכשירים תחת תקנה 29 או גורמים המעוניינים להתחיל לייבא תכשירים שאינם רשומים מחויבים להקים מערכת איכות העומדת בדרישות GMP - תנאי יצור נאותים - שקבע משרד הבריאות בתקנות הרוקחים, ולהעסיק רוקח אחראי (QP). מדובר אם כן על דרישה לשדרוג של רמת הבקרה על תהליכי הייבוא, ההובלה, האחסון וההפצה של תכשירים שאינם רשומים והמיובאים תחת תקנה 29

באופן די דומה לזה של תכשירים הרשומים בפנקס התרופות של מדינת ישראל: על היבואן לפעול על פי נהלים רשמיים (SOPs) שקבע ועל פי חוזי איכות מול הגורמים השונים המעורבים בתהליך, כגון היצרן, חברת השילוח הבינלאומי, המוביל המקומי ועוד.

כפי שצוין לעיל, על היבואן להציג בעת הגשת הבקשה לאישור הייבוא אסמכתא המעידה על רישום התכשיר במדינה מוכרת [כהגדרתה בתקנות הרוקחים (תכשירים) התשמ"ו-1986], כמו גם הצהרה על שיווק בפועל של האצווה במדינה מוכרת. באישור חריג של מנכ"ל משרד הבריאות או מי שהוסמך על ידו מאפשר משרד הבריאות לייבא אצווה גם אם יוצרה במיוחד ובמלואה עבור ישראל. במקרה זה על היבואן לצרף לבקשה לייבוא תעודת אנליזה עם תעודת שחרור של QP, והצהרה על עמידה בתנאי הרישום במדינה מוכרת.

משרד הבריאות מגדיר מיהם הגופים שמהם ניתן לרכוש תכשירים שאינם רשומים בישראל על פי סדר העדיפות הבא: 1. יצרן. 2. בעל הרישום בחו"ל. 3. בית מסחר המהווה מפיץ מורשה במדינה שממנה מייבאים.

שינוי חשוב נוסף הוא הדרישה לקיום חוזה בין היבואן לאחד משלושת הגופים שצוינו לעיל ובו **התחייבות הספק במדינה מוכרת לדווח על כל מידע בנושאי בטיחות ואיכות** הקשור לתכשיר כאמור בתקנה 26'ד ותקנה 26 יא' (ד') לתקנות הרוקחים.

הנוהל עוסק אף בפן ההובלה והאחסון של תכשירים המיובאים תחת תקנה 29: בדומה לתכשירים רשומים, מחייב משרד הבריאות את היבואנים לעמוד בתנאי הובלה והפצה **נאותים (GDP)**, לאחסן את התכשירים בהתאם להנחיות היצרן, ולצרף **אוגרי טמפרטורה** לכל משלוח לצורך תיעוד רציף של הטמפרטורה מהשלב שבו האצווה יצאה מהמחסן בחו"ל ועד הגעתה לבית המסחר המקומי בעל אישור יצרן/יבואן.

אם כך, בנוסף לתעודת אנליזה המעידה על איכותה של האצווה המיובאת, ה־QP מטעם היצרן או הספק בחו"ל צריך לצרף לכל משלוח הצהרה על כך שהאצווה נבדקה, הותרה לשיווק ומשווקת בפועל במדינה מוכרת, אוחסנה והובלה לישראל בהתאם לעקרונות ה־GDP הנהוגים באותה מדינה ועל פי המפרטים של היצרן, וכי לא אירעו

גופים שמייבאים נבר תקופה ממושכת תכשירים תחת תקנה 29 או גורמים המעוניינים להתחיל לייבא תכשירים שאינם רשומים מחוייבים להקים מערכת איכות העומדת בדרישות GMP – תנאי יצור נאותים – שקבע משרד הבריאות בתקנות הרוקחים, ולהעסיק רוקח אחראי (QP)

חריגות לאורך הייצור, האריזה והבדיקות האנליטיות, לרבות חריגות המצדיקות החזרה מהשוק. בדומה לדרישות משרד הבריאות הנוגעות לתכשירים רשומים, על היבואן חלה החובה לשמור דוגמא אחת מכל אצוות תכשיר המיובאת על פי תקנה 29 לפרק זמן של שנה מעבר לתאריך התפוגה, אלא אם הכמות המיובאת קטנה מ-500 יחידות. דרישה חדשה זו נודעה להבטיח אפשרות לבדיקת האצווה אם יתקבל דיווח על פגם כלשהו. משרד הבריאות רשאי להורות ליבואן לבצע בדיקות מדגמיות לאצוות מיובאות סמוך למועד שיווקן בישראל. "חידוש" מהותי נוסף נוגע לחובת שחרור רשמי של אצווה מיובאת תחת תקנה 29 על ידי רוקח אחראי (QP) של בית המסחר לתרופות בעל אישור יצרן/יבואן. במסגרת תהליך השחרור לשיווק בישראל על הרוקח האחראי לוודא:

- תקינותם של הפרטים שצוינו לעיל
- כי לאריזה צורף עלון בשפה האנגלית או לאשר את תקינות תרגום העלון לאנגלית אם התקבל עלון בשפה אחרת.
- כי צורף "דף מידע למטופל" בשפות עברית וערבית לכל אריזת תכשיר המנופק בקהילה ואשר מסווג כטוקסיקה או ספרנדה, וכי תוכנו תואם לעלון המקורי של היצרן והתרגום אושר על ידי מתרגם מקצועי. לחילופין, ה-QP ידאג לפרסם דף מידע באופן ממוחשב ולהבטיח את זמינותו למטופלים של המוסד הרפואי בו מנופק התכשיר.
- משרד הבריאות הגדיר את הנתונים שדף המידע יכול, בין היתר: התוויה, הוראות שימוש, אפשרות לחצייה/כתישה, התוויות נגד, אזהרות, תופעות לוואי ידועות ותנאי אחסון. [תחולת הדרישה לדף מידע היא מ-1 באפריל 2015]
- כי על אריזת התכשיר מופיע השם הגנרי באנגלית. נדרש אישור של משרד הבריאות לסימון השם הגנרי באותיות לטיניות
- כי אריזת התכשיר מפרטת חוזק וצורת מתן (באנגלית) כמו גם את תוקף התכשיר (באנגלית או בלטינית).
- חשוב לזכור כי לא ניתן לייבא תכשירים שאינם מסומנים כנדרש, כגון: בקבוקונים, אמפולות או בליסטרים בודדים (שאינם

ארזים), למעט במקרים חריגים המחייבים אישור מוקדם של משרד הבריאות, ובתנאי שהיבואן מחזיק ברשותו אישור של משרד הבריאות לביצוע תיווי ראשוני או שניוני. **משרד הבריאות באמצעות נוהל 129 מטיל על היבואנים את האחריות:**

- א. לבצע החזרה מהשוק במידת הצורך (ראה/י בהמשך).
- ב. לבצע מעקב תרופתי תקופתי.
- ג. לספק הצהרה המעידה על בטיחותם של תכשירים המכילים חומרים מהחי, אשר עלולים לגרום להידבקות ב־BSE (bovine spongiform encephalopathy). לקבל תעודת שחרור רשמית של חיסונים ומוצרי פלסמה, החתומה על ידי הרשות במדינה ממנה נעשה הייבוא (כגון אישור OMCL - official medicines control laboratories).
- ה. לתעד את הכמויות, המחירים והחשבונות של התכשירים המיובאים תחת תקנה 29, ולהציגם למשרד הבריאות במידת הצורך.

נוהל 129 פונה גם לרוקח המנופק תכשירים תחת נוהל 29 בקהילה ומדגיש כי חלה עליו החובה להסביר למטופל אודות התרופה (כאמור בנוהל 112 "תשאול והדרכה רוקחית בעת ניפוק תרופות בבית המרקחת), ולציין בפני המטופל כי התרופה יובאה במסגרת מסלול 29 מוסדי על כל המשתמע מכך.

3.2 יבוא פרטני וטיפול חמלה לפי נוהל 129

אם ישנם פחות מ-50 מטופלים, הייבוא יחשב לייבוא פרטני. לסוג תכשירים זה קיימות דרישות מקלות, בין היתר:

- א. אפשרות לייבא מבית מרקחת אשר אושר על ידי הרשות המקומית במדינה מוכרת למכירת תרופות בארץ המוצא ולייצוא.

- ב. אין חובת רישום במדינה מוכרת.
- ג. אפשרות לקבל אישור בדיעבד ממשרד הבריאות בנוגע לסימון שם גנרי באותיות לטיניות על גבי אריזת התכשיר (עבור תכשירים מצילי חיים ודחופים).
- ד. אין חובת קבלה של תעודת שחרור רשמית של חיסונים ומוצרי פלסמה חתומה על ידי הרשויות במדינה ממנה נעשה הייבוא.
- ה. אין חובה לצרף לאריזה עלון בשפה האנגלית או דף מידע למטופל.
- ו. אין חובה כי אריזת התכשיר תציין את החוזק וצורת המתן באנגלית.

נוהל 129, בדומה לנוהל 3 "הודעה על פגם; החזרת תכשיר מן השוק" ולתקנה 26 'יא' לתקנות הרוקחים, מדגיש שוב את אחריותו של היבואן/הרוקח האחראי לכל מקרה של חשד לפגם באיכות התכשיר שיובא תחת תקנה 29, בין היתר: הכנת נוהל רשמי התואם לדרישות משרד הבריאות, בדיקת המלאי, איתור צינורות ההפצה והכמויות שהועברו אליהם, איתור אנשי הקשר בצינורות ההפצה, ניסוח הודעה לפרסום פומבי או לצינורות השיווק, איסוף התכשיר מצינורות ההפצה, ספירתו ותיעודו, ולבסוף דיווח לרוקח המחוזי ולמכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה. לסיכום, השינויים האחרונים שיזם משרד הבריאות נועדו להגביר את הפיקוח על תהליכי הייבוא, ההובלה וההפצה של תכשירים על פי תקנה 29. במקביל נדרשים היבואנים להיערכות מתאימה, ולהשקעת משאבים לצורך עמידה בדרישות האיכות החדשות. תהליך זה הוא חלק מהיעד שקבעו הרשויות בישראל לצמצום ממדי השימוש בתכשירים תחת תקנה 29, ולעידוד רישומם של תכשירים המיובאים במסלול זה. ■