

אגף הרוקחות	תנאי רישום של תכשירי ביוסימילאר – Biosimilar
נוהל מספר PRA-127/04	עמוד 1 מתוך 8

אגף הרוקחות, משרד הבריאות

בתוקף מתאריך
24.12.23

תנאי רישום של תכשירי ביוסימילאר – Biosimilar

נוהל מספר PRA-127/04

חתימות בעותק מקור

אגף הרוקחות	תנאי רישום של תכשיר ביוסימילאר – Biosimilar
נוהל מספר -PRA-127/04	עמוד 2 מתוך 8

מבוא

תכשיר ביוסימילאר הינו תכשיר ביולוגי הדומה דמיון רב לתכשיר ביולוגי רשום אליו הוא משווה (תכשיר הייחוס), בהיבטים של מבנה, פעילות ביולוגית, יעילות, בטיחות ופרופיל אימונוגני (מידת התגובה החיסונית שמעוררים חלבונים ותכשירים ביולוגיים אחרים). רישום של תכשיר ביוסימילאר מבוסס על הוכחת דמיון רב בין תכשיר הביוסימילאר לתכשיר ביולוגי רשום. היות ומדובר בהשוואה בין תכשירים ביולוגיים בעלי מורכבות רבה, דרישות הרישום ותנאי השימוש בהם ייחודיים.

בישראל, מאומצת מדיניות EMA (European Medicines Agency) בנושא הדרישות להגשה לרישום תכשירי ביוסימילאר, תוך התאמתה לצרכים במדינת ישראל.

1. מהות

מטרת נוהל זה הינה לקבוע את הדרישות לרישום של תכשירי ביוסימילאר בישראל.

2. מסמכים ישימים

- א. פקודת הרוקחים (נוסח חדש), התשמ"א - 1981
- ב. תקנות הרוקחים (תכשירים), התשמ"ו - 1986
- ג. נוהל להגשת בקשות לרישום, שינוי וחדוש תכשירים רפואיים REG 08_2012
- ד. נוהל לקבלה של תעודת איכות לתכשיר חדש EX-018, המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה
- ה. נוהל הנחיות להגשה ועדכון עלונים לרופא ולצרכן PRA-004/01
- ו. נוהל דיווח תופעות לוואי ומידע בטיחות חדש, נוהל 6
- ז. נוהל הנחיות להגשת תוכניות לניהול סיכונים לאגף הרוקחות, נוהל 142
- ח. חוזר המכון ISCP_10012023 מתאריך 11.1.2023 – "עדכון נהלי איכות של ארגון ה-ICH, VICH וסוכנות התרופות האירופאית (EMA) European Medicine Agency המאומצים ע"י המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה" - [למעבר לחוזר](#).
- ט. חוזר מחלקת רישום 37138522 מתאריך 27.3.2022 – "דחיית מועד הגשות CPP" - [למעבר לחוזר](#).
- י. מסמכים בינלאומיים עדכניים:

EMA:

[Overarching biosimilar guidelines & Product-specific biosimilar guidelines.](#)

FDA:

<https://www.fda.gov/drugs/biosimilars/industry-information-and-guidance>

אגף הרוקחות	תנאי רישום של תכשיר ביוסימילאר – Biosimilar
נוהל מספר PRA-127/04	עמוד 3 מתוך 8

3. הגדרות

- 3.1 "מדינה מוכרת" – בהתאם לתקנות הרוקחים (תכשירים), התשמ"ו – 1986
- 3.2 "רופא מטפל" – רופא הרשאי לפי המוסד הרפואי לרשום את תכשיר הייחוס
- 3.3 תחליפיות" (switching) – אפשרות ההחלפה בין תכשיר הייחוס לבין תכשיר ביוסימילאר ולהיפך, או בין תכשירי ביוסימילאר שונים לאותו תכשיר ייחוס
- 3.4 "תכשיר" – כהגדרתו בפקודת הרוקחים (נוסח חדש), התשמ"א – 1981
- 3.5 "תכשיר ביולוגי" – כל תכשיר המופק מהחי בשיטות קונבנציונליות או ביוטכנולוגיות
- 3.6 תכשיר ביוסימילאר" (Biosimilar) – תכשיר ביולוגי הדומה דמיון רב לתכשיר הייחוס
- 3.7 "תכשיר ייחוס" (Reference medicinal product) – תכשיר ביולוגי רשום אליו מושווה תכשיר הביוסימילאר

4. אחריות

על בעלי הרישום, הצוות המטפל והמוסדות הרפואיים לפעול בהתאם להנחיות נוהל זה.

5. הגשת בקשות לרישום תכשיר ביוסימילאר

הגשת הבקשות לרישום תעשה על-פי הנהלים הרלוונטיים של המחלקה לרישום תכשירים והמכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה בהתאם לעדכונים מעת לעת, אשר מפורסמים באתר של משרד הבריאות. יש להתייחס בתיק ההגשה לדרישות המצוינות בהנחיות EMA או FDA, כולל הנחיות לגבי מרכיבים פעילים ספציפיים ככל שקיימות (ראו מסמכים ישימים, סעיף י').

5.1 בקשה לרישום תכשיר ביוסימילאר תיבחן בתנאי שתכשיר הייחוס רשום בישראל.

5.2 התכשיר המוגש לרישום בישראל חייב להיות רשום באחת מהמדינות הבאות: מדינות האיחוד האירופי (במסלולי CP - Centralized Procedure, DCP - Decentralized Procedure או Mutual Recognition Procedure - MRP), בריטניה, ארה"ב, קנדה, אוסטרליה, ניו-זילנד, יפן, איסלנד, נורבגיה או שווייץ. עם זאת, ניתן להגיש לרישום תכשירים שטרם סיימו את תהליך הרישום במדינות לעיל בצירוף חוות דעת חיובית (כגון: positive opinion/letter of approval) מאת אחת הרשויות הללו, ולהשלים מסמך CPP טרם מועד החתימה על תעודת האיכות.

5.3 לצורך הוכחת הדמיון בין תכשיר הייחוס לתכשיר הביוסימילאר יש להגיש נתונים השוואתיים בנוגע לאיכות, וכן נתונים השוואתיים לא-קליניים וקליניים בנוגע ליעילות ובטיחות. היקף הנתונים הלא-קליניים והקליניים נגזר לרוב מהיקף נתוני האיכות ומידת הדמיון שהוכחה במישור זה. תיק ההגשה צריך להכיל את מלוא הנתונים על תכשיר הביוסימילאר, וכן נתונים השוואתיים לתכשיר הייחוס. יש להעביר את כלל הנתונים כפי שהוגשו לרשות מוסמכת במדינה מוכרת.

א. איכות: יש להגיש נתוני איכות מקיפים על תכשיר הביוסימילאר ובנוסף נתונים השוואתיים בין תכשיר הביוסימילאר לתכשיר הייחוס, אשר מטרתם להראות דמיון בפרופיל איכות בין תכשירים אלו. המבחנים כוללים אנליזות מקיפות של שני התכשירים המשווים באמצעות שיטות אנליטיות עדכניות. הבדיקות כוללות בין היתר מאפיינים פיזיקו-כימיים, פעילות ביולוגית, אימונוגניות, וניקיון (purity /impurity). כל הבדל בהיבט האיכות שנמצא בין תכשיר הביוסימילאר לתכשיר הייחוס מחייב התייחסות בתיק ההגשה, ובחינת השפעתו האפשרית על בטיחות ויעילות התכשיר.

אגף הרוקחות	תנאי רישום של תכשיר ביוסימילאר – Biosimilar
נוהל מספר -PRA-127/04	עמוד 4 מתוך 8

ב. בטיחות ויעילות:

- יש להגיש נתונים השוואתיים בין תכשיר הביוסימילאר לבין תכשיר הייחוס להוכחת בטיחות ויעילות (נתונים לא-קליניים וקליניים), וכן יועברו נתונים שלאחר שיווק, ככל שישנם. נתונים נוספים יועברו על-פי דרישה. יש לוודא כי התיק כולל התייחסות לפרופיל היעילות והבטיחות של תכשיר הביוסימילאר המוגש, אל מול תכשיר הייחוס. ככל שפרופיל זה נמצא שונה משל תכשיר הייחוס, יש לכלול התייחסות.
- הנתונים הלא-קליניים עשויים לכלול: מבחני in-vitro, כגון מבחני קישור לרצפטור ומבחנים בתרביות תאים, וכן ניסויים בבעלי חיים שמטרתם לבחון בין היתר את הפעילות הפרמקו-דינמית ואת הטוקסיות של התכשיר (Repeat dose toxicity study). הנתונים הקליניים הנדרשים כוללים בין היתר: מבחני פרמקו-קינטיקה, פרמקו-דינמיקה, מבחני יעילות, בטיחות ומבחני אימונוגניות.

5.4 מידע בטיחות בנוגע לתכשיר הביוסימילאר

במסגרת הגשת הבקשה לרישום יש לצרף לתיק הרישום מידע אודות מעקב תרופתי, לרבות:

- תוכנית ניהול סיכונים מלאה כמפורט בנוהל 142: "הנחיות להגשת תוכניות לניהול סיכונים לאגף הרוקחות".
- דו"ח בטיחות תקופתי (PSUR/PBRER) עדכני ונתוני בטיחות נוספים לאחר שיווק (post-marketing) ככל שקיימים.

6. תכשיר ייחוס

- תכשיר הייחוס הינו תכשיר ביולוגי רשום אליו מושווה תכשיר הביוסימילאר, ואשר נרשם על סמך נתונים מלאים בנוגע לאיכות, יעילות ובטיחות.
- על תכשיר הביוסימילאר ותכשיר הייחוס להיות זהים מבחינת משטר המינון (posology), ודרך המתן (route of administration). כל הבדל אחר בין תכשיר הביוסימילאר לבין תכשיר הייחוס מבחינת כמות/ריכוז החומר הפעיל, חומרי עזר בלתי-פעילים, צורת הגשה (presentation) וצורת מינון (לדוגמא: אבקה, תמיסה), באם קיים, דורש הצדקה ונתונים נוספים בהתאם לצורך.
- במקרים בהם תכשיר הייחוס הרשום בישראל שונה מתכשיר הייחוס מולו בוצעה ההשוואה בתיק ההגשה (כגון: הבדלים באתר הייצור), תתאפשר הגשת בקשה לרישום של תכשיר הביוסימילאר, בהינתן מידע מגשר (bridging data) והצדקה, אשר יוגש ע"י מגיש הבקשה לרישום. מומלץ להתייעץ עם אגף הרוקחות טרם ההגשה.
- מידע מגשר זה יכול להיות נתונים השוואתיים בין תכשיר הייחוס אליו מושווה תכשיר הביוסימילאר, תכשיר הייחוס הרשום בישראל ותכשיר הביוסימילאר, כגון: מידע ממבחנים אנליטיים וממבחני PK/PD המשווים בין תכשיר הביוסימילאר, תכשיר הייחוס והתכשיר הרשום בישראל, והצדקה מדעית של רלוונטיות הנתונים. היקף וטיב הנתונים שיוגשו יבחנו בעת הערכת הבקשה.
- על אף האמור לעיל, במקרים חריגים, כאשר עולה צורך קליני, יישקל רישום תכשיר ביוסימילאר שאינו עומד בקריטריונים המפורטים לעיל. הכרעה בדבר מקרים אלו תידון בפורום הכולל את מנהל/ת אגף הרוקחות, מנהל/ת המחלקה לרישום תכשירים, מנהל/ת המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה, יו"ר הועדה המייעצת לרישום תרופות, ומנהל/ת היחידה להערכת תכשירים ביולוגיים במכון לביקורת ותקנים

אגף הרוקחות	תנאי רישום של תכשיר ביוסימילאר – Biosimilar
נוהל מספר -PRA-127/04	עמוד 5 מתוך 8

של חומרי רפואה, וגורמים נוספים בהתאם לצורך.

7. התוויה (Indication)

התוויה לתכשיר ביוסימילאר תיבחן בהתאם להנחיות להלן:

7.1 בקשה לרישום תכשיר ביוסימילאר תוגש עם נוסח התוויה התואם לנוסח התוויה של תכשיר הייחוס הרשום בישראל.

7.2 באם לא ניתן לרשום את תכשיר הביוסימילאר לכלל ההתוויות המאושרות לתכשיר הייחוס בישראל (מסיבות כגון פטנט בתוקף וכד'), על מבקש הרישום להתייחס לכך במכתב המפרט את סטטוס רישום התכשיר במדינות המוכרות, המוגש כחלק מהבקשה לרישום.

7.3 על מגיש הבקשה לרישום של תכשיר הביוסימילאר להתייחס בתיק ההגשה להוכחת דמיון לתכשיר הייחוס במונחים של יעילות ובטיחות עבור כל אחת מההתוויות המבוקשות.

7.4 **אקסטרפולציה (extrapolation):** באם לתכשיר הייחוס רשומות מספר התוויות והנתונים הקליניים המוגשים עבור תכשיר הביוסימילאר אינם מתייחסים לכלל ההתוויות, ניתן לבקש אקסטרפולציה של הנתונים המתייחסים לאחת ההתוויות, עבור התוויות מבוקשות אחרות. יש להגיש הצדקה לבקשת האקסטרפולציה מהתוויה אחת לאחרת, וכן לאוכלוסיות נוספות מעבר לאלו שנבחנו במחקרים קליניים. ההצדקה תיבחן לגופו של עניין ובהתאם למספר פרמטרים, כגון: מנגנון הפעולה של התכשיר בהקשר להתוויות השונות, מאפייני אוכלוסיית היעד ועוד.

8. תחליפיות (switching) בין תכשיר הביוסימילאר לבין תכשיר הייחוס או בין תכשירי ביוסימילאר לאותו תכשיר ייחוס

8.1 מדיניות ההחלפה בין תכשיר ביוסימילאר לבין תכשיר הייחוס ולהיפך, תיבחן במסגרת הערכת הבקשה לרישום תכשיר הביוסימילאר. התחליפיות בין תכשיר הייחוס לבין תכשיר הביוסימילאר תצוין בתעודת הרישום של התכשירים הרלוונטיים ובאתר משרד הבריאות. במקרה בו תכשיר הביוסימילאר אינו תחליפי, התנאים יתועדו בתעודת הרישום. התחליפיות תתאפשר במסגרת ההתוויות המאושרות לתכשיר הביוסימילאר ובהתאם לפרזנטציות התכשיר המוגשות לרישום בישראל.

8.2 בעת הגשת תכשיר ביוסימילאר לרישום יש להגיש (בנוסף למצוין בסעיף 5.1): מידע אודות הסטטוס הרגולטורי בנושא ההחלפה במדינות מוכרות, מחקרים קליניים הכוללים נתונים לגבי ההחלפה בין תכשיר הביוסימילאר ותכשיר הייחוס וכל מידע אחר הנוגע לתחליפיות תכשיר הביוסימילאר אל מול תכשיר הייחוס ובין תכשירי ביוסימילאר לאותו תכשיר ייחוס, ככל שישנם.

9. תיווי (Labeling)

יעילות ובטיחות תכשיר ביוסימילאר נגזרות מאלו של תכשיר הייחוס, לאור הוכחת הדמיון הרב בין התכשירים. על כן, תוכן העלון לתכשיר ביוסימילאר יאומץ מהעלון לתכשיר הייחוס המאושר בישראל, מלבד התאמות הנדרשות לתנאי הרישום של תכשיר הביוסימילאר בישראל (כגון: הסרת מידע בהקשר להתוויות שלא אושרו לתכשיר הביוסימילאר ומאושרות לתכשיר הייחוס, תנאי אחסון שונים ועוד).

אגף הרוקחות	תנאי רישום של תכשיר ביוסימילאר – Biosimilar
נוהל מספר -PRA-127/04	עמוד 6 מתוך 8

9.1. בעלון לרופא של תכשיר ביוסימילאר יש להוסיף בתחילת העלון (אחרי סעיף Pharmaceutical form ולפני סעיף Therapeutic indications) את הפסקה הבאה:

"XXX is a biosimilar medicinal product that has been demonstrated to be similar in quality, safety and efficacy to the reference medicinal product XXXXX. Please be aware of any differences in the indications between the biosimilar medicinal product and the reference medicinal product. Information regarding biosimilar products can be found on the website of the Ministry of Health:

<https://www.gov.il/he/Departments/General/biosimilar>."

9.2. בעלון לצרכן של כל תכשיר ביוסימילאר לפני סעיף 1 "למה מיועדת התרופה" יופיע המשפט הבא: "XXXX הינו תכשיר ביוסימילאר. למידע נוסף על תכשירי ביוסימילאר יש לפנות לאתר משרד הבריאות:

<https://www.gov.il/he/Departments/General/biosimilar>"

נוסחים זהים לאלו יופיעו גם בדפי המידע הנכללים במסגרת תוכנית ניהול הסיכונים של תכשיר הביוסימילאר, ככל שזו נדרשה.

9.3. במידה ובמעמד רישום התכשיר התחליפיות אינה מאושרת, יש לציין זאת בעלון התכשיר.

9.4. ככל שקיימת התייחסות מיוחדת בפרק האימונוגניות בעלון לרופא המאושר לתכשיר הביוסימילאר במדינת הייחוס, יש לציין גם בעלון לתכשיר בישראל.

10. מעקב תרופתי

השימוש בתכשיר ביוסימילאר דורש ניטור קפדני של תופעות לוואי ומעקב תרופתי. יש לפעול על פי הכללים הבאים:

דרישות מבעל הרישום לתכשיר הביוסימילאר

10.1. לאחר רישום התכשיר, על בעל הרישום לפעול ליישום של תוכנית ניהול סיכונים בישראל בהתאם לנוהל 142: "הנחיות להגשת תוכניות לניהול סיכונים לאגף הרוקחות", ככל שתידרש ע"י המחלקה לניהול סיכונים; ובכלל זאת, הגשה תקופתית של דו"חות אודות תופעות לוואי מישראל ומהעולם, בצירוף נתונים אודות היקף הצריכה, במידה ותידרש.

10.2. חומרי מידע לצוות הרפואי ולמטופלים, אשר יופצו במסגרת תוכנית ניהול סיכונים בהתאם לאמור לעיל, יכללו פסקה המתייחסת למדיניות ההחלפה באותו נוסח המופיע בעלון, חשיבות התייעוד של השם המסחרי של התכשיר ומספר האצווה, וחשיבות דיווח תופעות לוואי למשרד הבריאות ולבעל הרישום.

10.3. על בעל הרישום להגביר מודעות רופאים ואנשי צוות רפואי באשר לאפשרויות הדיווח על תופעות לוואי באמצעות פעולות הסברה יזומות, בהתאם לתקנות הרוקחים (תכשירים), התשמ"ו – 1986.

10.4. דיווח תופעות לוואי, מידע בטיחותי חדש והגשת דו"חות בטיחות תקופתיים יוגשו בהתאם ללוחות הזמנים לפי נוהל 6: "דיווח תופעות לוואי ומידע בטיחותי חדש".

דרישות מהמוסדות הרפואיים

10.5. על המוסד הרפואי להגביר באופן יזום את מודעות אנשי הצוות הרפואי והמטופלים לזיהוי ודיווח תופעות

אגף הרוקחות	תנאי רישום של תכשירי ביוסימילאר – Biosimilar
נוהל מספר - PRA-127/04	עמוד 7 מתוך 8

לוואי של התכשירים ולפעול למען תיעוד מיטבי, מעקב מתאים, והעברת דיווחי תופעות לוואי למחלקה לניהול סיכונים ומידע תרופתי באגף הרוקחות, לפי תקנות רוקחים (תכשירים), התשמ"ו - 1986.

10.6 המוסד הרפואי יפעל להפצת דפי מידע, אשר יוכנו ע"י משרד הבריאות, לצוות הרפואי ולמטופל אודות תכשירי ביוסימילאר, מדיניות ההחלפה והמעקב הנדרש, הכולל: דיווח תופעות לוואי, בהתאם לדרישות משרד הבריאות.

10.7 הרופא המטפל יתעד בתיק המטופל את התכשיר שנרשם בשמו המסחרי, תאריכי מתן המרשמים ותופעות לוואי לטיפול במידה והתרחשו.

10.8 יש לתעד ברשומות המטופל את השם המסחרי של התכשיר שנפק ומספר האצווה. על-מנת לעמוד בהנחיות אלו, המוסדות הרפואיים יתאימו את מערכות המחשוב שלהם לתיעוד מספר האצווה.

10.9 המוסד הרפואי ירכז את נתוני הרכש והניפוק בבתי המרקחת של תכשירי הייחוס ותכשירי הביוסימילאר, על-מנת לאפשר ניטור תרופתי (pharmacovigilance) ויספק מידע זה למשרד הבריאות לפי דרישה.

10.10 המוסד הרפואי יספק נתונים קליניים רטרוספקטיביים ופרוספקטיביים בהתאם לדרישת משרד הבריאות.

10.11 דיווחי תופעות לוואי המוגשים למשרד הבריאות יכללו מידע הנוגע להחלפה, ככל שהתבצעה, בהתאם להוראות משרד הבריאות.

11. באם קיימת סתירה בין הנחיות נוהל זה לנהלים קודמים, יש לפעול בהתאם להנחיות נוהל זה.

12. המנהל הכללי (כהגדרתו בפקודת הרוקחים) רשאי לאשר שינוי או חריגה מהנוהל בהתאם לשיקול דעתו, לפי נסיבות העניין, לאחר ששוכנע כי יש הצדקה לכך.

13. תמיכה: לשאלות ופניות בנושא הנוהל יש לפנות לכתובת הדוא"ל – biosimilar@moh.gov.il

14. שינויים

תאריך	הגרסה	השינוי
01.07.2023	004	א. צמצום התייחסות לתנאי שימוש בתכשירי ביוסימילאר (עדכון שם הנוהל בהתאמה) ב. עדכון מסמכים ישימים ג. הגדרה של תחליפיות לתכשיר ביוסימילאר ד. אפשרות לקבל הגשה על-בסיס חוות דעת חיובית מרשימת המדינות בסעיף 5.1.2 ה. הגדרת תחליפיות לתכשיר ביוסימילאר במעמד הרישום ו. פירוט אודות תיווי התכשיר ז. הסרת הדרישה לתדירות ייחודית של הגשת דוחות בטיחות תקופתיים לתכשירי ביוסימילאר



אגף הרוקחות	תנאי רישום של תכשירי ביוסימילאר – Biosimilar
נוהל מספר -PRA-127/04	עמוד 8 מתוך 8

הסרת תנאי השימוש בתכשירי ביוסימילאר, אשר הופיעו בסעיפים 11 עד 13	תיקון ללא שינוי גרסה	22.12.23
---	-------------------------	----------