



<b>שם הנוהל: מדיניות תנאי רישום ושימוש בתכשירי ביו-סימילאר-Bio-Similar</b>		
עמוד 1 מתוך 7	מספר הנוהל: 127	תאריך הנוהל: מרץ 2014 עדכון מס' 1: מאי 2016

### 1. מבוא:

תכשיר ביו-סימילאר הינו תכשיר רפואי ביולוגי, המכיל חומר פעיל הדומה בהיבטים הביולוגיים והמולקולריים לחומר פעיל של תכשיר ביולוגי מקורי המהווה את תכשיר הייחוס (reference medicinal product). תכשיר הביו-סימילאר אינו זהה לתכשיר המקור בשל מורכבותם של תכשירים ביולוגיים ודרכי הייצור שלהם.

מאחר והתכשירים שבנדון אינם זהים, אלא דומים, דרישות הרישום עבורם שונות מדרישות הרישום של תכשירים גנריים ולרוב מחמירות יותר.

לצורך הוכחת הדמיון בין תכשיר המקור (תכשיר הייחוס) לתכשיר הביו-סימילאר יש לערוך מבחנים השוואתיים מקיפים בהיבטי איכות, פעילות ביולוגית, בטיחות ויעילות:

- א. איכות: בהיבט האיכות, נדרשים מבחני איכות השוואתיים שמטרתם להראות דמיון בפרופיל איכות בין תכשיר הייחוס לתכשיר הביו-סימילאר. המבחנים כוללים אנליזות מקיפות של שני התכשירים המשווים באמצעות שיטות אנליטיות עדכניות ביותר. הבדיקות כוללות בין היתר מאפיינים פיזיקו-כימיקליים, פעילות ביולוגית, מאפיינים אימונו-כימיים, וניקיון (purity /impurity). כל הבדל שנמצא חייב להיות מוצדק וחייב להיבחן ביחס להשפעתו האפשרית על בטיחות ויעילות התכשיר.
- ב. בטיחות ויעילות: נדרשים מבחנים השוואתיים להוכחת בטיחות ויעילות (מבחנים פרה קליניים וקליניים). היקפם תלוי בדמיון שנמצא בין שני התכשירים בפרופיל האיכות.
- מבחנים פרה קליניים השוואתיים כוללים מבחני in-vitro ו-in-vivo בזני חיות מתאימים הבוחנים בין היתר נתונים פרמקודינמיים ו-dose toxicity בהיקף מתאים.
- מבחנים קליניים השוואתיים כוללים לפחות מבחני פרמקוקינטיקה, פרמקודינמיקה ומבחני יעילות.

מדיניות EMA בנושאים הרלוונטיים מאומצת תוך התאמתה לצרכים במדינת ישראל.

**עדכון מס' 1** – מחדד את הדרישות למבחנים השוואתיים של תכשיר ביו-סימילאר ביחס לתכשיר הייחוס, מתווה את מדיניות ההחלפה בישראל, קובע את אופן קבלת ההחלטה בדבר מדיניות החלפה ספציפית לתכשיר, מרחיב את רשימת המדינות מהן ניתן להגיש בקשה לרישום תכשיר ביו-סימילארי, קובע חובת סימון בעלון לצרכן ובפרסומים המותרים על פי חוק ומגדיר את המדינות המוכרות מהן ניתן לייבא תכשיר ביו-סימילארי באמצעות הסכמת המנהל, תקנה 29.

**מטרת הנוהל:** קביעת מדיניות הרישום והשימוש בתכשירי ביו-סימילאר במדינת ישראל.



<b>שם הנוהל: מדיניות תנאי רישום ושימוש בתכשירי ביו-סימילאר-Bio-Similar</b>		
עמוד 2 מתוך 7	מספר הנוהל: 127	תאריך הנוהל: מרץ 2014 עדכון מס' 1: מאי 2016

## 2. הגדרות:

"תכשיר" - כהגדרתו בפקודת הרוקחים (תכשירים)

"תכשיר ביולוגי דומה (ביו-סימילאר - Biosimilar)" תכשיר ביולוגי הדומה מבחינת איכות, פעילות ביולוגית, בטיחות ויעילות לתכשיר מקור ביולוגי רשום.

## 3. תוכן הנוהל:

### 3.1. הנחיות כלליות:

התנאים המצטברים לרישום תכשיר ביו-סימילאר בישראל הינם:

3.1.1. בתיק הרישום מוצגים נתונים המוכיחים שהתכשיר דומה לתכשיר הייחוס, ואין הבדל

משמעותי בהיבטים של איכות, בטיחות ויעילות.

3.1.2. התכשיר המוגש רשום ב-EMA (רישום מרכזי), FDA, קנדה, אוסטרליה, ניו זילנד, יפן או SwissMedic.

### 3.2. יישום:

#### 3.2.1. מדיניות החלפה בישראל היא כדלקמן:

לא תבוצע החלפה ע"י רוקח במעמד ניפוק התכשיר.

##### 3.2.1.1. התחלת טיפול:

טיפול במטופל חדש - מטופל שלא נרשם לו קודם לכן טיפול בתכשיר מקור ביולוגי או ביו-סימילאר - הרופא המטפל בהתייעצות עם המוסד הרפואי רשאים לבחור תכשיר מקור או תכשיר ביו-סימילאר הרשום להתוויות המבוקשות.

יש לציין במרשם את השם המסחרי של התכשיר ושם החומר הפעיל. יש לתעד את תאריך מתן מרשם ברשומת המטפל, ניפוק התכשיר ברשומת המטופל או בספר המרשמים בהתאם לעניין.



<b>שם הנוהל: מדיניות תנאי רישום ושימוש בתכשירי ביו-סימילאר-Bio-Similar</b>		
עמוד 3 מתוך 7	מספר הנוהל: 127	תאריך הנוהל: מרץ 2014 עדכון מס' 1: מאי 2016

### 3.2.1.2 המשך טיפול:

לא תבוצע החלפה אוטומטית של תכשיר מקור בתכשיר ביו-סימילאר ולהיפך.

במקרים בהם יהיה צורך קליני, הרופא המטפל, בהתייעצות עם המוסד הרפואי, רשאי לבצע החלפה בין תכשיר המקור לתכשיר הביו-סימילאר הרשום להתוויות המבוקשות, אלא אם נקבע אחרת בתנאי הרישום של התכשיר. ההחלפה תתועד בהתאם למפורט בסעיף 3.2.1.1

**3.2.1.3 הגדרת תכשיר ביו-סימילאר** כבר החלפה לתכשיר המקור תיקבע במועד רישומו ולאורך תוקף רישומו.

ההחלטה על כך תיקבע באגף הרוקחות ולאחר המלצת הועדה המייעצת לרישום תכשירים.

דיוני המשך בנושא הגדרת התכשיר כבר החלפה יתקיימו באופן תקופתי ועפ"י בקשת בעל הרישום לאחר רישום התכשיר. הנושא ידון בוועדה מייעצת אד-הוק בראשות מנהל אגף הרוקחות. ההחלטה תתבסס על המידע הקליני הקיים בעת הדיון בנושא ההחלפה ועל הסטטוס הרגולטורי בנושא זה במדינות מוכרות.

### 3.3 הרכב ועדה מייעצת, אד-הוק, בנושא ההחלפה של תכשירי ביו-סימילאר ותכשירי מקור:

יו"ר: ראש אגף הרוקחות

מרכז הועדה: מנהל המחלקה לרישום תכשירים רפואיים

חברים בוועדה: מנהל המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה וסגן ראש אגף הרוקחות

יו"ר הועדה המייעצת לרישום תכשירים רפואיים

מנהל תיק התכשיר במחלקה לרישום תכשירים רפואיים

מעריך תיק התכשיר במכון לביקורת ותקנים

רופאים מומחים לפי הצורך ועל פי פניה של אגף הרוקחות

גורמים נוספים מתוך משרד הבריאות לפי הצורך

**3.4** ככל שתכשיר יוגדר כבר החלפה יצוין הדבר בתנאי הרישום ובעלון לרופא ולצרכן.



<b>שם הנוהל: מדיניות תנאי רישום ושימוש בתכשירי ביו-סימילאר-Bio-Similar</b>		
עמוד 4 מתוך 7	מספר הנוהל: 127	תאריך הנוהל: מרץ 2014 עדכון מס' 1: מאי 2016

### 3.5 תיווי (Labeling):

- 3.5.1 תכשיר ביו-סימילאר יסומן באופן חד ערכי באמצעות השם המסחרי על מנת להבדילו מתכשירים ביולוגיים אחרים ובכדי לאפשר ביצוע מעקב אחר תופעות לוואי.
- 3.5.2 בעלון לרופא ולצרכן, במאגרי המידע התרופתי, במרשם הרופא ובתיק הרפואי של המטופל יצוין השם המסחרי באופן בולט וברור וכן שם החומר הפעיל.
- 3.5.3 בעלון לרופא, בעלון לצרכן, במאגרי המידע התרופתי ובכל דיוור/פרסום אודות התכשיר לצוותים הרפואיים ולציבור יצוין כי התכשיר הינו תכשיר ביו-סימילאר.

### 3.6 מעקב תרופתי (Pharmacovigilance):

- בשל היעדר ניסיון בשימוש בתכשירי ביו-סימילאר, ובעיקר האפשרות להיווצרות נוגדנים כנגד החומר הפעיל שבתכשיר ואופי המולקולה, ישנה חשיבות רבה בקיום Risk Management Plan או Risk Evaluation and Mitigation Strategy וניטור תופעות לוואי קפדני. לאור זאת יש לפעול על-פי הכללים הבאים:
- 3.6.1 כחלק מהגשת הבקשה לרישום יש להציג:  
Risk Management Plan או Risk Evaluation and Mitigation Strategy,
- ניסיון קודם עם התכשיר ככל שקיים, דו"ח בטיחות תקופתי (PSUR/PBRER) עדכני ונתוני בטיחות נוספים ככל שקיימים.
- 3.6.2 על בעלי הרישום, יבואנים ליזום דיווח על תופעות לוואי בצורה פרואקטיבית ולפעול על פי נוהל אגף הרוקחות: דיווח תופעות לוואי ומידע בטיחותי חדש, נוהל 6 המעדכן מעת לעת.
- 3.6.3 על המוסד לעקוב אחר תופעות לוואי בהתאם לתקנות הרוקחים תכשירים ונוהל 6 של אגף הרוקחות.
- 3.6.4 הרופא המטפל, יתעד בתיק המטופל את התכשיר שנרשם בשמו המסחרי, ותארכי מתן המרשמים.
- 3.6.5 הרוקח שמנפק את התכשיר, יתעד ברשומת הניפוק בספר המרשמים למטופל פלוני, את השם המסחרי של התכשיר שנופק ומספר האצווה.
- 3.6.6 המוסד הרפואי ירכז את נתוני הרכש והניפוק בבתי המרקחת של תכשירי המקור והביו-סימילאר על מנת לאפשר מעקב פרמקוויגיילנס.



<b>שם הנוהל: מדיניות תנאי רישום ושימוש בתכשירי ביו-סימילאר-Bio-Similar</b>		
עמוד 5 מתוך 7	מספר הנוהל: 127	תאריך הנוהל: מרץ 2014 עדכון מס' 1: מאי 2016

### 3.7 התוויה (Indication):

ההתוויות המאושרות בתכשירי ביו-סימילאר נבחנות בניסויים קליניים בהיקף מתאים לגופו של עניין. לא תמיד נבחנות כל ההתוויות שמאושרות בתכשיר המקור.

3.7.1 לתכשיר ביו-סימילאר תאושרנה התוויות שנבחנו בניסויים קליניים בתכשיר ואשר גם אושרו בתכשיר המקור.

3.7.2 אקסטראפולציה (extrapolation) להתוויות שלא נבחנו בניסויים קליניים ומאושרות בתכשיר המקור תישקל לאור מכלול הנתונים הקיימים ובין היתר נתוני איכות, בטיחות ויעילות, בדגש על מגוון הפעולה של התכשיר (התקשרות לרצפטורים, אתרי פעולה במולקולה והיבטים אימונוגניים).

### 3.8 תכשיר ייחוס:

הרשויות המובילות בעולם, דורשות בדרך-כלל שתכשיר הייחוס של הביו-סימילאר יהיה רשום באותה רשות. בתנאים מסוימים, ועם נתונים נוספים מאפשרות הרשויות להסתמך על נתונים ממחקרים קליניים ופרה-קליניים בהם היה שימוש בתכשיר ייחוס שאינו רשום באותה רשות. בהתאם לכך:

3.8.1 לא יתאפשר רישום ביו-סימילאר, כשתכשיר הייחוס אינו רשום בישראל.

3.8.2 על אף האמור בסעיף 3.8.1 במקרים מיוחדים, כאשר עולה צורך קליני המוצדק מבחינה לאומית, יישקל רישום תכשיר ביו-סימילאר גם אם תכשיר המקור אינו רשום בישראל ובלבד שתכשיר הביו-סימילאר אושר כדין באחת הרשויות הרגולטוריות הבאות: FDA, EMA או SwissMedic.

### 3.9 הגשת בקשות לרישום:

הגשת הבקשות לרישום תעשה על-פי נהלי הרישום לתכשירים רפואיים של המחלקה לרישום והמכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה כמתפרסם מעת לעת באתר המרשתת של משרד הבריאות.

3.10 המוסדות הרפואיים יתאימו את מערכות המחשב שלהם על מנת לעמוד בהנחיות נוהל זה.

3.11 אגף הרוקחות רשאי לפי שיקול דעתו המקצועי לדרוש נתונים נוספים על אלה המפורטים בנוהל זה או לוותר על חלק מהם.



<b>שם הנוהל: מדיניות תנאי רישום ושימוש בתכשירי ביו-סימילאר-Bio-Similar</b>		
עמוד 6 מתוך 7	מספר הנוהל: 127	תאריך הנוהל: מרץ 2014 עדכון מס' 1: מאי 2016

**3.12** ייבוא תכשירי ביו-סימילאר בהתאם להסכמת המנהל, תקנה 29, יתאפשר עבור תכשירים הרשומים ב-FDA, EMA, או SwissMedic ובמקרים מיוחדים כאשר עולה צורך קליני מוצדק לאומית על פי רשימת המדינות המופיעות בסעיף 3.1.2. ייבוא תחת תקנה 29 אינו מייתר את האמור בנוהל זה.

#### 4 אחריות ליישום:

אגף הרוקחות  
בעלי רישום של תכשירים

#### 5 נספחים

אין

#### 6 מסמכים ישימים:

פקודת הרוקחים (נוסח חדש) התשמ"א-1981  
תקנות הרוקחים (תכשירים) התשמ"ו-1986  
נוהל להגשת בקשות לרישום, שינוי וחידוש תכשירים רפואיים REG 08\_2012  
נוהל להגשת בקשה לתעודת איכות לתכשיר ביולוגי חדש, EX-013, המכוון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה.  
נוהל דיווח תופעות לוואי ומידע בטיחות חדש, נוהל 6.

#### EMA guidelines:

Overarching biosimilar guidelines & Product-specific biosimilar guidelines:

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000408.jsp&mid=WC0b01ac058002958c](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp&mid=WC0b01ac058002958c)

#### FDA guidelines:

<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm291232.htm?source=govdelivery>

המתעדכנים מעת לעת.



<b>שם הנוהל: מדיניות תנאי רישום ושימוש בתכשירי ביו-סימילאר-Bio-Similar</b>		
עמוד 7 מתוך 7	מספר הנוהל: 127	תאריך הנוהל: מרץ 2014 עדכון מס' 1: מאי 2016

**7 תחולה:**  
עם פרסום הנוהל

**8 תפוצה:**

מנכ"ל משרד הבריאות  
המשנה למנכ"ל משרד הבריאות  
ראש מינהל טכנולוגיות רפואיות ותשתיות משרד הבריאות  
אגף הרוקחות משרד הבריאות  
מכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה  
לשכת היועץ המשפטי משרד הבריאות  
רוקחים מחוזיים: ירושלים, תל-אביב, חיפה, מרכז, צפון, דרום  
התאחדות התעשיינים – ענף התרופות  
איגוד לשכות המסחר – ענף התרופות  
פארמה ישראל  
איגוד הרוקחים - ההסתדרות החדשה  
ארגון הרוקחות בישראל  
בעלי רישום של תכשירים רפואיים  
רוקחים ממונים  
רוקחים אחראיים של היצרן/יבואן  
חברי הועדה המייעצת לרישום תכשירים רפואיים

<b>חותימה ותאריך:</b>	<b>תפקיד:</b>	<b>כותבי הנוהל:</b>
	מנהל המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה וסגנית ראש אגף הרוקחות מנהלת המחלקה לרישום תכשירים רפואיים יו"ר הועדה המייעצת לרישום תכשירים מעריכת תיקי איכות של תכשירים ביולוגיים	ד"ר עפרה אקסלרוד ד"ר דניז אינבינדר פרופ' מתי ברקוביץ ד"ר נירית פלדמן
<b>חותימה ותאריך:</b>	<b>תפקיד:</b>	<b>מאשר הנוהל:</b>
	מנהל אגף הרוקחות	ד"ר איל שורצברג