

לתשומת ליבכם!

מצגת זו כוללת ראשי פרקים של הרצאה שניתנה בכנס רוקחים "עלונים וסוגיות ברישום" ביום 23.2.2015, ואינה מהווה תחליף לנהלים העדכניים, שהם אסמכתא בלעדית לדרישות הרישום.



לחיים בריאים יותר



משרד
הבריאות



הגשה נכונה-במכה ראשונה!



מגר' דפנה סנדובסקי, המחלקה לרישום תכשירים רפואיים



רישום תרופות בישראל

המסגרת החוקית – פקודת הרוקחים, תקנות הרוקחים תכשירים
התשמ"ו, 1986, ונהלים המתעדכנים מעת לעת.





המטרה:

להבטיח שלרשות תושבי מדינת ישראל
תהיינה תרופות העומדות בסטנדרטים
בינלאומיים:

רמת בטיחות גבוהה

יעילות מוכחת

איכות נאותה



סוגי בקשות לרישום:

1. תכשירים אינובטיביים (כימיים וביולוגיים)

2. תכשירים גנריים

3. תוספות התויה

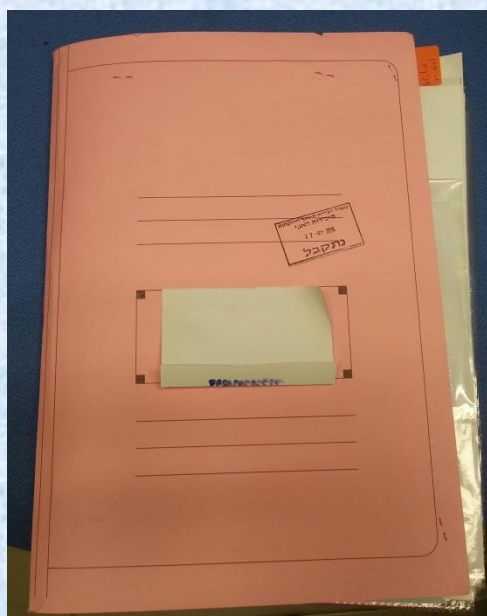
4. תכשירי ביוסימילר

5. תכשירים ותיקים





תיק א' – דומה עבור כל סוגי הגשות תכשירים חדשים לרישום, וכולל:



רשימת ביקורת

טופס בקשה

דפי מידע – חלק א' ו – ב'

הצהרת סוכנות

אישור CPP (עבור תכשירים מיובאים)

הצעות עלונים

תקליטור/ים

וגם – הרכב, העתק אישור רוקח ממונה, קבלה, פריסת אריזה.
שימו לב – כל מסמך יש להגיש בעותק אחד בלבד!





תיקא': היכן משתבשים הדברים?





יש להקפיד כי בתיק א' יוגשו מסמכים מקוריים בלבד.
במידה ומסמכי המקור לא התקבלו עד ליום ההגשה, ניתן להגיש
סריקה, אך יש להשלים את מסמכי המקור בתוך שבועיים.





במידה והיתה התכתבות "טרום הגשה" לגבי התיק או התכתבות
תוך כדי הטיפול בו (במידה ונדחה בהגשה ראשונה), יש לצרף
את כל ההתכתבויות הקודמות ביום ההגשה.





רשימת הביקורת – נספח 4 א':

תמיד יש לפרט תאריך רישום המולקולה לראשונה בעולם ולא תאריך רישום התכשיר הגנרי המוגש.

בלעדיות:

"חלפו שש שנים לפחות, מהיום שבו נרשם התכשיר הקודם לראשונה בפנקס או שש שנים ושישה חודשים מהיום שבו נרשם לראשונה במדינה מוכרת תכשיר המכיל את היחידה הכימית החדשה שבתכשיר הקודם, לפי המוקדם מביניהם"

פקודת הרוקחים סעיף 47 ד', 2011

בקשה לרישום תכשיר בפנקס התכשירים
 בהתאם לתקנות הרוקחים (תכשירים רפואיים), התשמ"ו 1986
 (יש למלא כל הסעיפים באנגלית, למעט שם התכשיר בעברית)

סוג הרישום:

תכשיר לשימוש בבני אדם תכשיר לשימוש וטרינרי תכשיר מזון רפואי תכשיר להזמנה מיוחדת

אני הח"מ, XXXXXXXXXXXX מס' רשיון לעסוק ברוקחות XXXXXX

(שם הרוקח הממונה)

הרוקח הממונה של חברת: XXXXXXXXXXXX בע"מ

(שם בעל הרישום המיועד)

כתובת: XXXXXXXXXX

כתובת דוא"ל של בעל הרישום: XXXXXXXXXXXX טל: XXXXXXXXXX סלולרי: XXXXXXXXXX פקס: XXXXXXXXXX

מבקש לרשום בפנקס התכשירים את התכשיר שפרטיו להלן:

XXXXXXXXXX	שם התכשיר באנגלית
XXXXXXXXXX	שם התכשיר בעברית
Capsules	צורת מינון
Per os	צורת מתן
XXXXXXXXXX 10mg	מרכיבים פעילים וכמותם/ריכוזם ביחידת מינון התוויה מבוקשת:

A is indicated for:
 The treatment of adult patients with who have received at least one prior therapy

שם יצרן: XXXXXXXXXX

כתובת יצרן XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX USA

בעל זכויות (בח"ל): _____

שם אתר ייצור (Manufacturing, release testing, stability testing): XXXXXXXXXXXX

כתובת: XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX USA

שם אתר ייצור (Release testing, stability testing): XXXXXXXXXXXX

כתובת: XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX USA

שם אתר ייצור (Primary and secondary packaging and labelling): XXXXXXXXXXXX

כתובת: XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX USA

שם אתר ייצור (Drug Product Release): XXXXXXXXXXXX

כתובת: XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX USA

סוג אריזה	bottle	bottle
כמות באריזה	30	90

הינני מצהיר כי כל הנתונים הרלוונטיים המתייחסים לאיכות, בטיחות ויעילות התכשיר כלולים בתיק הבקשה כנדרש ע"פ נוהל הגשת בקשות לרישום תכשירים רפואיים

שולמה אגרה בסך 6000 ט"ח רצ"ב קבלה מס _____

תאריך _____ חתימה וחותמת הרוקח _____ חותמת החברה _____



טופס הבקשה לרישום - דגשים:

1. יש להקפיד על התאמה בין שם התכשיר המבוקש בעברית ובאנגלית

2. יש לציין התוויה מבוקשת במלואה (ולא להפנות ל – SPC!)

3. יש לציין את כל אתרי היצור ואת פעילויות היצור הנעשות בהם:

עבור תכשירים **ביולוגים** – יש להגיש **טופס אחד** הכולל את כל אתרי היצור

עבור תכשירים **כימיים** – יש להגיש **טופס בקשה נפרד** עבור כל רצף (בתיק א' אחד, אגרה אחת)



התוויה מבוקשת:

עבור תכשיר אינובטיבי – נוסח ההתוויה יהיה זהה לנוסח
באישור ה – CPP שהוגש.

עבור תכשיר גנרי – ככלל, נוסח ההתוויה יהיה זהה לזה של
תכשיר היחוס הרשום בישראל.



שם התכשיר:

כאשר שם התכשיר המבוקש בטופס הבקשה לרישום שונה משם התכשיר המופיע בנספח 6, ו/או אישור ה - CPP, יש לצרף הצהרה מהיצרן (בחו"ל) בדבר זהות התכשיר בשמותיו השונים.





ובנוסף – עקביות בנתונים בכל המסמכים:

- מרכיב פעיל (אם בצורת מלח, למשל), חוזק התכשיר, הרכב, וצורת מינון.
- אתרי יצור ופעולותיהם.
- אריזות (סוג וגודל).



דפי מידע/נספח 6:



- על דף המידע להיות על דף לוגו של החברה.
- מספור השאלות והתשובות צריך להיות לפי הנוהל.
- יש לענות על כל השאלות הרלוונטיות בלבד, בשני החלקים.
- במידה והיצור והשחרור מתבצעים ביותר מאתר אחד – יש לצרף הצהרת אחראי מכל אתר יצור לגבי הפעילות הנעשית בו, או, לחילופין, הצהרת QP הכוללת את כל אתרי היצור (במסגרת חלק א' של דפי המידע).



דפי מידע/נספח 6-המשך:

- פירוט אופן ותנאי השינוע מאתר לאתר
- חלק ב' של דף המידע חייב להיות חתום ע"י הרוקח הממונה של בעל הרישום בארץ.
- כמו כן, יש לפרט בחלק ב' את המדינות המוכרות בהן נרשם/נדחה התכשיר, כולל ההתוויות המאושרות, השם המסחרי והגבלות השיווק (אם נרשם) ומכתבי הדחיה מהרשויות והנימוקים לדחיה (אם נדחה)



הצהרת סוכנות:

על הצהרת הסוכנות להראות קשר ישיר בין יצרן התכשיר בחו"ל הנותן את הזכויות בתכשיר לבעל הרישום בישראל.

לחילופין ניתן להגדיר בעל זכויות בחו"ל ממנו תינתן הצהרת הסוכנות תוך קישור בין הישויות.

**עדכון: אישור מינוי הסוכן חייב לאפשר גישה חופשית לכל נתוני
התיק – free access to confidential data**



לתשומת לבכם!

הגשת תיק לרישום תעשה באופן בלעדי ומלא ע"י הרוקח הממונה של בעל הרישום.

אין להעביר אלינו חומר ישירות מהיצרן בחו"ל שלא דרך בעל הרישום (כולל תקליטורים המגיעים ישירות מאיסלנד, שיחות טלפון מהודו ונסיונות לשליחת מיילים דרך שרתים לא מזהים).

India





Certificate of Pharmaceutical Product - CPP

בהגשת בקשה לרישום תכשיר חדש (מיובא) בפנקס התרופות, יש להגיש אישור CPP מקורי ממדינה מוכרת על כך שהתכשיר רשום ומשווק באותה מדינה:

- 1.2 Is this product subject to a Community Marketing Authorisation? ⁵
¿Está sujeto este medicamento a una autorización de comercialización comunitaria? ⁵
Ce médicament fait-il l'objet d'une autorisation communautaire de mise sur le marché ? ⁵

yes



- 1.3 Is this product actually on the market in the exporting region?
¿Se encuentra este medicamento en el mercado de la región exportadora?
Ce médicament est-il actuellement commercialisé dans la région exportatrice?

yes

תוקף אישור CPP בעת הגשת בקשה לרישום תכשיר – שנתיים.



הגשה לרישום של תכשיר מיבוא ללא CPP:

עבור **תכשירים אינובטיביים**: ניתן להגיש הבקשה לרישום עם letter of approval (מה – FDA) או positive opinion (מה – EMA), ולהשלים אישור CPP בתוך 10 חודשים מיום קבלת התכשיר לרישום.

עבור **תכשירים אנריים**: יש להשלים אישור CPP בתוך 10 חודשים מיום קבלת התכשיר לרישום.



לא קביל! הודעת FDA לעיתונות:

Press Announcements > FDA approves Xtoro to treat swimmer's ear Page 1 of 2

U.S. Food and Drug Administration
Protecting and Promoting Your Health

FDA News Release

FDA approves Xtoro to treat swimmer's ear

For Immediate Release December 17, 2014

Release [English \(NewsEvents/Newsroom/Communications/PressReleases/127530.htm\)](#)

The U.S. Food and Drug Administration today approved Xtoro (flurbiprofen otic suspension), a new drug used to treat acute otitis externa, commonly known as swimmer's ear.

Otitis externa is an infection in the outer ear and ear canal, usually caused by bacteria in the ear canal. Activities in which the ear is underwater can create a moist environment where bacteria may overgrow more easily. The infection causes inflammation of the ear canal leading to pain, swelling, redness of the ear and discharge from the ear.

Xtoro is an ear drop approved to treat acute otitis externa caused by *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*. Xtoro is the newest drug belonging to the fluoroquinolone antimicrobial drug class to be approved by the FDA. It joins several other antibacterial drug products previously approved to treat ear infections.

"The availability of multiple treatment options allows physicians and patients to find the treatment to meet their needs," said Edward Dix, M.D., M.P.H., director of the Office of Antimicrobial Products in the FDA's Center for Drug Evaluation and Research.

Xtoro's safety and efficacy were primarily established in two clinical trials where 1,254 participants between the ages of 5 months and 95 years were randomly assigned to receive Xtoro or its vehicle (a solution without a fluoroquinolone). Clinical cure was achieved if the ear tenderness, redness and swelling were completely resolved.

Among 560 participants whose acute otitis externa was confirmed to be caused by *Pseudomonas aeruginosa* or *Staphylococcus aureus*, 70 percent who received Xtoro achieved clinical cure versus 57 percent who received the vehicle. In addition, Xtoro was superior to the vehicle for clearing the bacteria based on ear culture, and eased ear pain sooner than the vehicle.

The most common side effects reported in Xtoro-treated participants were itching of the ear (pruritis) and nausea.

Xtoro is manufactured by Alcon Laboratories, Inc., based in Fort Worth, Texas.

The FDA, an agency within the U.S. Department of Health and Human Services, protects the public health by assuring the safety, effectiveness, and security of human and veterinary drugs, vaccines and other biological products for human use, and medical devices. The agency also is responsible for the safety and security of our nation's food supply, cosmetics, dietary supplements, products that give off electronic radiation, and for regulating interstate commerce.

###

Inquiries

Media
MediaInquiries@FDA.HHS.gov
 1-800-368-7088

Consumers
 1-888-INFO-FDA

Share

FDA News Release Web
<http://www.fda.gov/oc/2014/12/17/fda-approves-new-ear-drop-for-swimmers-ear>

View FDA Voice Blog <http://fdavoice.fda.gov>

<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm427274.htm> 19/01/2015



משרד
הבריאות



הצעות עלונים

עלון לרופא יש להגיש עבור מולקולה חדשה, צורת מתן חדשה, תוספת התוויה, שינוי משטר מינון, או לפי דרישה מיוחדת של משרד הבריאות.

עלון לצרכן יש להגיש בעברית לתכשירים המיועדים לשימוש עצמי (טבליות, סירופים, משחות, קרמים וכו'), לתכשירים להזרקה עצמית ולהזרקה בשימוש ממושך (depot), או לפי דרישה מיוחדת של משרד הבריאות.

לתכשירים המיועדים לשימוש על ידי צוות רפואי יש לצרף הצעת 'עלון לצרכן במתכונת עלון לרופא'.

תכשירים גנריים – אין חובה להגיש הצעת עלון בתיק א'. ניתן להגיש הצעת עלון עם קבלת תעודת האיכות.



תקליטורים:

בתיק א' יש לצרף תקליטור המכיל סריקה של כל התיק, וכן תקליטור עבור תיק ב', תיק ג' ותיק ד' – על פי העניין.

על התקליטור בתיק א' לכלול 3 קבצים: טופס הבקשה החתום בפורמט PDF, טופס בקשה בפורמט word ושאר מסמכי תיק א'. במידה ויש מכתב סיכום – יופיע כקובץ רביעי ונפרד.

עבור תיק ג' או תיק ד' – יש להוסיף תקליטור רלוונטי בכל עותק.



תיק ג' ומכתב סיכום – דגשים לשיפור:

תיק ג' מוגש עבור תכשירים אינובטיבים, תכשירי ביוסימילר, ותוספות התוויה.

תיק ג' כולל את תקציר הנתונים המופיעים בתיק ב' (המוגש על תקליטור בלבד) – נתונים פרה-קליניים, נתונים קליניים, רשימת ספרות ממחושבת ממאגר בין לאומי, מאמרים עיקריים ומכתב סיכום.

כמו כן על תיק ג' לכלול פרסומים של הנתונים הפרה-קליניים והקליניים שהוגשו, עבודות ומחקרים שטרם פורסמו.



במידה ויש מכתבי דחייה מרשויות אחרות והתייחסות היצרן לדחייה/משיכת התיק – יש לציין סיבת הדחייה/משיכת התיק ולצרף את כל ההתכתבות הרלוונטית.

במידה ומתקבל מידע חדש לאחר שהוגש אלינו התיק – יש להשלימו באופן מיידי.

**הצהרת היצרן כי לא פורסמו מאמרים נוספים וכי לא בוצעו ניסויים נוספים שלא דווחו בתיק הבקשה לרישום.
הצהרה כי כל הנתונים שהוגשו למדינה מוכרת בה אושר התכשיר צורפו לבקשה.**



מכתב סיכום (נספח 18):

בעת הגשת תיק חדש/תוספת התוויה-

- ❖ יש לציין יצרן, בעל רישום, שם תכשיר, חוזק וצורת מתן, שם המרכיב/ים הפעיל/ים, התוויה (רשומה ו/או מבוקשת).
- ❖ מדינות מוכרות בהן אושר/נדחה התכשיר/ההתוויה – למלא הטבלאות הרלוונטיות.
- ❖ מבוא (עד חצי עמוד).



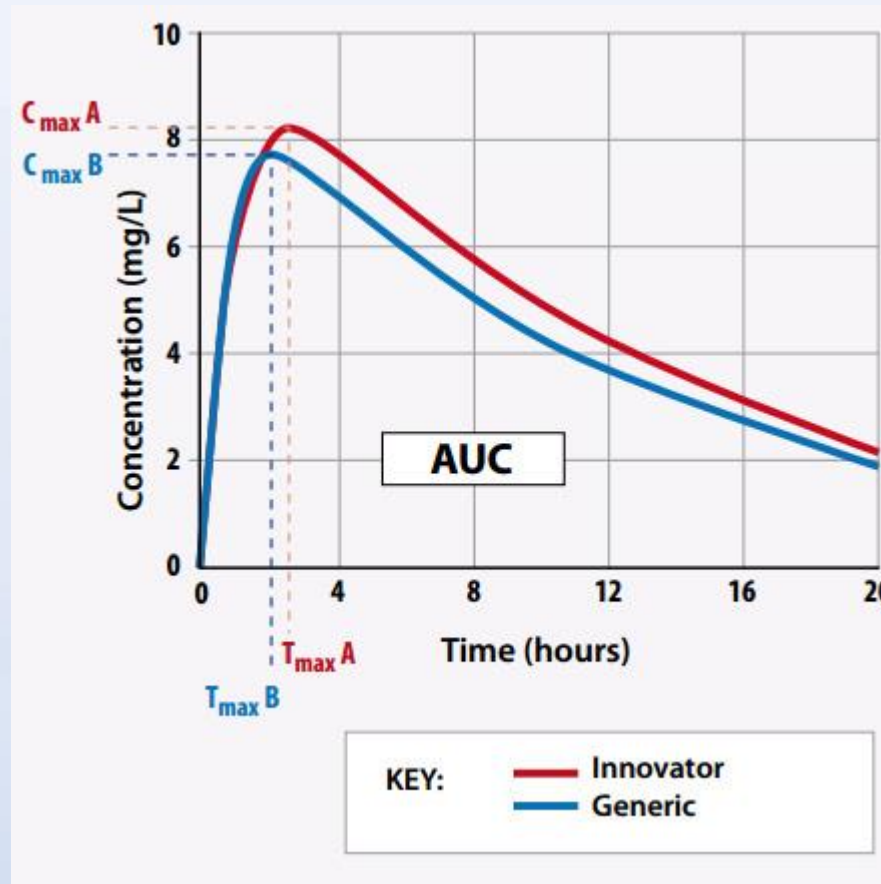


מכתב סיכום – המשך:

- ❖ מחקרים על יעילות ובטיחות (עד חצי עמוד לכל מחקר).
- ❖ מסקנות (תועלת/סיכון)
- ❖ יש לכלול התייחסות לתרומתו האפשרית של התכשיר לאפשרויות הטיפול הקיימות.
- ❖ צרופות: עלון לרופא מאושר, מאמרים עיקריים בשלמותם.
- ❖ במידה ויש – מכתבי דחייה מרשויות אחרות והתייחסות היצרן לדחייה.



תיק ד' = תיק זמינות ביולוגית השוואתית:





מילון מונחים לזמינות ביולוגית

1. **זמינות ביולוגית** – קצב ושיעור הספיגה שבו החומר נספג מהתכשיר ונהיה זמין באתר הפעולה.
נמדד בדרך כלל בפלסמה כפונקציה של זמן (ניתן למדוד גם בשתן).

2. **ביואקויוולנטיות** – מצב שבו אין הבדל מובהק בזמינות הביולוגית בין הסטנדרד והתכשיר הנבדק ($CI_{90\%}=0.8-1.25$)

3. **המדדים הפרמקוקינטיים** –

AUC_{0-t} , C_{max} , T_{max}



דגשים לשיפור:

על פי סעיף 1.1.2.2 בנוהל 46: כשתכשיר הייחוס בו משתמשים בעבודת זמינות ביולוגית השוואתית נרכש במדינה מוכרת בחו"ל, יש לצרף בתיק א':

1. השוואה איכותית בין ההרכב של תכשיר הייחוס שנרכש בחו"ל ותכשיר הייחוס שנרכש בישראל

2. השוואת ממדים פיסיקליים בין תכשירי הייחוס, המוצגים בטבלה הכוללת את הנתונים עבור כל הטבליות וכן ערכים ממוצעים וערכי RSD עבור משקל הטבלייה, קוטרה או אורכה ורוחבה, ועוביה.





3. מבחן התמוססות השוואתית משולשת בין התכשיר הנבדק, תכשיר הייחוס שנרכש בחו"ל ותכשיר הייחוס שנרכש בישראל במדיומים כמפורט בסעיף 1.1.2.4 בנוהל 46.

במידה ויש צורך להשתמש במדיום שונה (למשל עם חומר פעיל שטח), יש לגבות הדבר באסמכתאות קבילות.

4. קבלה המעידה על כך שתכשיר הייחוס נרכש במדינה מוכרת, צילום העלון לצרכן הנמצא באריזה, וצילום האריזה החיצונית (מספר אצווה, תאריך תפוגה וכו').

בנוסף יש לצרף אסמכתא לרכישת תכשיר הייחוס בישראל (עבור המבחן להתמוססות השוואתית משולשת).



אישור הכרה במעבדה האנליטית:

בדו"ח הזמינות הביולוגית (תיק ד') יש לצרף:

1. אישור GLP ממדינה מוכרת על המתקן האנליטי. יש להקפיד שתאריך הביקורת יהיה תואם לתאריך הניסוי.

רק במידה ולא ניתן לקבל אישור כנ"ל -

2. הצהרה מהיצרן על כך שעל סמך עבודת הזמינות הביולוגית שמספרה...
ובוצעה בתאריכים... במעבדה האנליטית... נרשם התכשיר במדינה
המוכרת...



רשימת הביקורת למבחן זמינות ביולוגית השוואתית (נספח 4 ז'):

יש להקפיד הקפדה יתרה על הפנייה בכל סעיף לעמודים הרלוונטים. במידה וישנן חריגות מהנדרש בנוהל (למשל ביצוע הניסוי בחולים, ניסוי שלא בצום וכיו"ב) – יש להוסיף הסברים ואסמכתאות מתאימים.

אנא הקדישו את הזמן טרם ההגשה לוודא שאכן ההפניה הינה לעמודים הנכונים – הדבר עשוי למנוע דחיית התיק!



Bio-Waiver

כאשר מגישים תיק גנרי במספר מינונים, ניתן להגיש עם עבודה לזמינות ביולוגית השוואתית על מינון אחד ונתוני התמוססות השוואית על שאר המינונים, בתנאי:

1. קיימת קינטיקה לינארית בתחום המינונים (יש לצרף נתונים מהספרות)

2. קיימים יחסים זהים בין החומרים הפעילים והלא פעילים בין המינונים השונים (הרכב פרופורציוני)



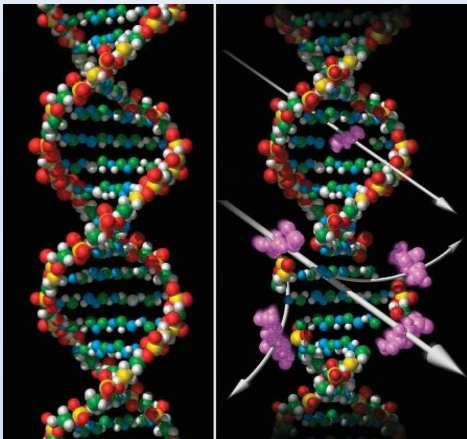
נתוני התמוססות השוואתית משולשת והתמוססות השוואתית עבור מינוני bio-waiver:

1. ההשוואה – בין תכשיר היחוס שנרכש בחו"ל, תכשיר היחוס שנרכש בישראל, והתכשיר הנבדק (התמוססות משולשת).
עבור מינונים נוספים – המינון המבוקש ישווה למינון ה- bio.
2. יש להציג את הנתונים הגולמיים עבור כל הטבליות בטבלה.
3. יש להציג עמודה נפרדת עם ערך ממוצע עבור ערכי ההתמוססות בכל נקודת זמן.
4. יש להציג עמודה נפרדת עם ערך RSD.



תרופות ביולוגיות דומות (Biosimilar)
התנאים להגשת בקשה לרישום במדינת ישראל:

1. התכשיר המקורי באותה צורת מתן ובאותו חוזק רשום בפנקס התרופות.
2. התכשיר רשום ע"י EMA במסלול Biosimilar או ע"י ה-FDA.
3. יש להגיש הוכחות לבטיחות ויעילות בניסויים קליניים.





מדיניות רישום תכשירי ביו-סימילאר – נוהל 127 (אפריל 2014):

- תכשיר ביוסימילאר הינו תכשיר רפואי ביולוגי, המכיל חומר פעיל דומה לחומר פעיל של תכשיר ביולוגי מקורי – תכשיר הייחוס (reference medicinal product)
- תכשיר ביוסימילאר אמור להיות דומה לתכשיר הייחוס בהיבטים של מאפייני איכות, פעילות ביולוגית, בטיחות ויעילות כפי שהוכח במבחנים השוואתיים.
- הכללים הנהוגים לגבי גנריקה כימית אינם חלים על תכשירי ביוסימילאר.
- התוויה – כל מקרה לגופו.



רישום תכשירים ותיקים (נוהל 120)

תכשיר ותיק – תכשיר שהיה רשום במדינת ישראל או במדינה מוכרת ובטיחות ויעילות חומר הגלם הפעיל בו מוכחת וידועה בהתאם לקריטריונים הבאים:

1. נרשם בישראל או במדינה מוכרת לפני למעלה מ – 25 שנה ורשום ומשווק באופן רציף לאורך תקופה זו.

2. החומר הפעיל וצורת המינון נמצאים בסל התרופות מעל 10 שנים ואין תכשיר חלופי רשום בישראל.

3. פרופיל תופעות הלוואי מוכר, תופעות הלוואי מנוטרות ומדווחות בהתאם לרגולציה בעולם (מדינות מוכרות) ובמדינת המקור, והערכת יחס תועלת-סיכון הינה חיובית במדינת הייחוס. יש להגיש דו"ח בטיחות תקופתי העדכני ביותר עד הגשת הבקשה לרישום.



מה יש לכלול בהגשה עבור תכשיר ותיק?

- נתוני איכות, יעילות ובטיחות

- דו"ח בטיחות עדכני

- הצהרה כי התכשיר לא הוצא מהשוק באחת המדינות המוכרות בשל בעיות בטיחות





זה הזמן להדגיש את חשיבות כתובת דוא"ל אחת מרכזית ("תיבת רגולציה כללית") לכל חברה.



במידה והדבר טרם נעשה – אנא הקדימו ופתרו את הנושא, על מנת להקל עליכם ועלינו את התקשורת, ובמיוחד שליחת תעודות רישום!



אנו מקווים
לשיתוף פעולה
פורה בינינו
וביניכם!





תודות:

רחל גוטמן

אילנה צינס

צוות המחלקה:

אפרת, אילנה וייס, ג'נה, דודו, חני,

ויקטוריה, יעל,

ליאת, מיכל, מילי, ניצה, נריה ושיראל





ותודה רבה לכולכם על ההקשבה!

