מערך הרוקחות והאכיפה

|  |
| --- |
| בתוקף מתאריך |

**פטור מהגשת נתוני זמינות ביולוגית השוואתית עבור תכשירים גנריים בצורות מינון מוצקות למתן פומי בשחרור מיידי המכילים חומרים פעילים המסווגים לקבוצות BCS-I, BCS-III**

|  |
| --- |
| נוהל מספר PUB-162/01 |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **שם** | **תפקיד** | **תאריך** | **חתימה** |
| מגר' דפנה סנדובסקי | המחלקה לרישום תכשירים |  |  |
| ד"ר דניז אינבינדר | מנהלת המחלקה לרישום תכשירים |
| מגר' כרמלה וינטראוב | ראש צוות, מכון לביקורת ותקנים |
| ד"ר עפרה אקסלרוד | מנהלת מכון לביקורת ותקנים, סגנית מנהל מערך הרוקחות והאכיפה |
| פרופ' איל שורצברג | מנהל מערך הרוקחות והאכיפה |
| שרה קובריגרו | מנהלת הבטחת איכות |

*מבוא*

שני תכשירים המכילים אותו חומר פעיל יכולים להיחשב גנריים במידה והוכחה אקוויולנטיות פרמצבטית וזמינות ביולגית השואתית בתוך גבולות שהוגדרו מראש. ככלל, תכשיר גנרי פטור מהגשת נתוני בטיחות ויעילות תוך הסתמכות על הבטיחות והיעילות של תכשיר המקור.

נוהל זה בא להגדיר את ההנחיות בנושא קבלת פטור מניסויים בבני אדם במקרים של BCS-based biowaivers בישראל, במסגרת הגשת הבקשות לרישום תכשירים גנריים ואישור שינויים עבור תכשירים לאחר רישומם, ובדומה לנעשה ברשויות בריאות מובילות בעולם.

מטרת גישת BCS-based biowaivers הינה לפטור מחובת ביצוע מחקרי זמינות ביולוגית השוואתית הנעשים in-vivo בבני אדם וכוללים מתן התרופה ומדידת רמותיה בדם עבור תכשירים הניתנים דרך הפה (per os) בטבליות או כמוסות בהן החומר הפעיל הינו בעל מסיסות גבוהה וספיגה ידועה בבני אדם.

גישה זו מוגבלת למולקולות כימיות בצורות מינון מוצקות לשחרור מיידי (immediate release), המראות התמוססות מהירה או מהירה מאוד, צורות מתן בשחרור מבוקר, תכשירים למתן דרך העור, תכשירים הניתנים בשאיפה ותכשירים המכילים חומרים צמחיים.

##### מהות

מטרות נוהל זה הינה להגדיר את התנאים להגשת בקשה לפטור מהגשת נתוני זמינות ביולוגית השוואתית עבור תכשירים המכילים חומרים פעילים המסווגים לקבוצות BCS-I, BCS-III והשוואת פרופיל ההתמוססות in vitro בין תכשיר היחוס לתכשיר הגנרי המוצע לפטור ממבחן זמינות ביולוגית.

1. *מסמכים ישימים*

2.1 תקנות הרוקחים (תכשירים) התשמ"ו - 1986.

2.2 נוהל להגשת בקשות לרישום, שינוי וחידוש תכשירים רפואיים (REG 08\_2012)

2.3 נוהל 46 - הדרישות לרישום תכשירים גנריים לסוגיהם

2.4 EMA: Guideline on The Investigation of Bioequivalence, Appendix 3

2.5 FDA: Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System, Guidance for Industry

1. *הגדרות*
   1. "המנהל" – מנכ"ל משרד הבריאות או מי מטעמו.
   2. "תכשיר"– כהגדרתו בפקודת הרוקחים (נוסח חדש) התשמ"א-1981;
   3. case manager"" (מנהל תיק) - רוקח מהמחלקה לרישום תכשירים במערך הרוקחות והאכיפה, האחראי על טיפול בתיק התכשיר
   4. "תכשיר רשום" - הרשום בפנקס התכשירים על תקנות הרוקחים (תכשירים) התשמ"ו -1986
   5. "תכשיר גנרי" - תכשיר רפואי המכיל חומר/ים פעיל/ים כימי/ים (active moiety) בחוזק ובצורת מינון שווים לתכשיר רפואי הרשום בפנקס התרופות הממלכתי (להלן: תכשיר הייחוס).
   6. BCS – Biopharmaceutics Classification System – סיווג חומרים רפואיים לפי מסיסותם (solubility) במים וחדירותם (permeability) במעי.
   7. "מסיסות גבוהה" - חומר פעיל נחשב בעל מסיסות גבוהה אם המנה הגבוהה ביותר הניתנת במתן פומי חד-פעמי מתמוססת לגמרי ב – 250 מ"ל בופר בכל טווח ערכי ה-pH בין 1.0 ל-6.8. (יש לבדוק את המסיסות לפחות ב-3 ערכי pH שונים, לכל הפחות בעלי pH של 1.2, 4.5, ו – 6.8 ובתוספת pKa אם ה-pH בטווח של 1.0-6.8) ב -37±10C.
   8. "מאזן משקלי" (Mass balance) - במקרה הזה – חישובי שיעור הספיגה של התרופה בצינור העיכול על בסיס המנה, וכמויות החומר המופרשות מהגוף ללא שינוי כימי וכמטבוליטים.
   9. "חדירות גבוהה" - חדירות חומר פעיל נחשבת גבוהה כאשר שיעור הספיגה של המנה הניתנת בצינור העיכול הוא לפחות 85% על סמך קביעת Mass Balance או בהשוואה לתכשיר יחוס הניתן במתן תוך ורידי.
   10. "התמוססות מהירה" - לפחות 85% מכמות החומר הפעיל המשתחרר מהתרופה מתמוסס תוך 30 דקות.
   11. "התמוססות מהירה מאוד" - לפחות 85% מכמות החומר הפעיל המשתחרר מהתרופה מתמוסס תוך 15 דקות.
   12. "ספיגה שלמה" - ספיגה תיחשב לשלמה כאשר שיעור הספיגה של המנה הניתנת בצינור העיכול הוא מעל 85%, בדרך כלל במקרה של חומרים פעילים בעלי חדירות גבוהה.
2. *אחריות*
   1. המחלקה לרישום תכשירים במערך הרוקחות והאכיפה
   2. בעלי רישום
3. *יישום*

5.1. קריטריונים למתן פטור ממבחן זמינות ביולוגית המבוסס על BCS:

5.1.1 פטור מבוסס BCS מורכב משני שלבים: 1. סיווג חומר הפעיל מבחינת מסיסות במים וחדירות במעי (BCS-I, BCS-III); 2. השוואה לתכשיר מוגמר מבחינת פורמולציה ופרופיל התמוססות השוואתית.

5.1.2 פטור מבוסס BCS מעבודות זמינות ביולוגית השוואתית לוקח בחשבון שלושה גורמים מרכזיים הקובעים את קצב ושיעור הספיגה של החומר הפעיל מתכשיר בפורמולציה המיועדת לשחרור מיידי (IR):

א. מסיסות גבוהה במים

ב. חדירות גבוהה במעי

ג. התמוססות מהירה או מהירה מאוד של התכשיר הנבדק.

כשההתמוססות מהירה ביחס לריקון הקיבה ולתרופה יש חדירות גבוהה, שיעור וקצב הספיגה ככל הנראה אינם תלויים בהתמוססות ו/או בזמן המעבר במערכת העיכול (GIT). במצבים כאלה, ניתן לפטור תכשירים המכילים חומרים פעילים המסווגים לקבוצת BCS-I מעבודות זמינות ביולוגית השוואתית, בתנאי שחומרי העזר לא משפיעים על ספיגת החומר הפעיל.

5.1.3 חומרי עזר:

חומרי עזר עלולים להשפיע על שיעור וקצב הספיגה. בנוכחות חומרי עזר בפורמולציה של התכשיר יש להראות בצירוף נתונים תומכים כי אין לחומרים אלו השפעה על הזמינות הביולוגית.

בנוכחות חומרי עזר העלולים להשפיע על זמינות ביולוגית, כגון סורביטול, מניטול, SLS או חומרים פעילי שטח אחרים – יש לציין השפעה אפשרית על תנועתיות מערכת העיכול, אפשרות לאינטראקציות עם החומר הפעיל (למשל קומפלקסציה), חדירות התרופה, אינטראקציה עם טרנספורטרים בממברנה.

חומרים העלולים להשפיע על זמינות ביולוגית צריכים להיות זהים איכותית וכמותית בתכשיר המבוקש ובתכשיר הייחוס.

5.1.4 קדם-תרופה (prodrug):

במקרה של קדם-תרופה (prodrug), היות וקיימים הבדלים מהותיים בין גישת EMA לגישת FDA כל מקרה ייבחן לגופו.

5.2. נתונים אותם יש להגיש על מנת לפטור תכשיר המכיל חומר פעיל המסווג לקבוצה BCS-I מעבודת זמינות ביולוגית השוואתית:

5.2.1 עבור חומר פעיל שקיים לגביו מידע שהינו מסווג לקבוצת BCS-I יש להגיש:

1. מבחן התמוססות השוואתית כמתואר בסעיף 5.2.2. ג' בנוהל זה.
2. סקירת ספרות ואישור מרשות בריאות במדינה מוכרת (במידה וקיים) המראה את תכונות המסיסות והחדירות של החומר הפעיל כעומד בקריטריונים לסיווג כ-BCS-I.

5.2.2 עבור חומר פעיל שלא קיים לגביו מידע בספרות או אישור של רשות בריאות במדינה מוכרת כי הינו מסווג לקבוצת BCS-I יש לקבוע את המדדים הבאים:

א. מסיסות במדיה מימית

יש לקבוע פרופיל מסיסות של החומר הפעיל ב -37±10C במדיה מימית ב – 3 ערכי pH ( pH=1.2, 4.5, 6.8), ובנוסף ב- pKa אם הוא בטווח ה-pH=1-7.5. מומלץ לחזור על כל קביעה לפחות 3 פעמים.

1. חדירות במעי

חדירות תיקבע ע"י שימוש בניסויים פרמקוקינטיים בבני אדם (ניסויי mass-balance או זמינות ביולוגית מוחלטת (בהשוואה לזמינות ביולוגית במתן IV)

או ע"י ניסויי חדירות מעי באחת מהשיטות הבאות:

* פרפוזיה למעי in-vivo בבני אדם
* פרפוזיה למעי in-vivo במודל מבעלי חיים
* חדירות in-vitro ברקמת מעי מאדם או בע"ח
* חדירות in-vitro בחד שכבה של תאי אפיתל

שיטות אלה מתאימות לתרופות במעבר פסיבי.

מעבר פסיבי ייחשב בהתקיים לפחות אחד מהתנאים הבאים:

* פרמקוקינטיקה לינארית ומדידת זמינות ביולוגית בבני אדם
* חוסר תלות של החדירות in vivo בריכוז התחלתי במודל אנימלי בנוזל הפרפוזיה
* חוסר תלות של החדירות in vitro בריכוז תרופה התחלתי

במעבר אקטיבי, במידה וישנם טרנספורטרים בממברנות, כמו P-gp, העלולים להשפיע על החדירות, יש לאפיינם, למשל במחקרי טרנספורט דו כיווני או ע"י שימוש בחומרים בריכוזים שלא מרווים את מערכת הטרנספורט (ציקלוספורין, וינבלסטין).

שיטה אחת מספיקה כשהזמינות הביולוגית גדולה מ – 90% או כשיותר מ – 90% מופרש בשתן.

כשמשתמשים בנתוני mass balance כדי להראות ספיגה שלמה, חובה שהמטבוליטים המשמשים לקביעת הפרקציה שנספגה יהיו אלו שנוצרו לאחר הספיגה. נתונים ממחקרי mass balance תומכים בספיגה שלמה, אם סכום תרופת האם בשתן ומטבוליטים פאזה 1 (אוקסידציה) ופאזה 2 (קוניוגציה) מהווים מעל 85% מהמנה.

בבדיקת זמינות ביולוגית מול תכשיר יחוס במתן IV – במידה ו הזמינות הביולוגית היא מעל 90% - אין צורך בנתוני יציבות במערכת העיכול.

לקביעת התאמה של שיטה לקביעת חדירות, יש להשתמש בתרופות יחוס (מספר תרופות מודל ייקבע בהתאם לסוג השיטה כפי שמפורט בנוהל FDA) לפי דרגות ספיגה (נמוך – מתחת ל – 50%; בינוני – 50-89%; גבוה – מעל 90%).

לאחר הוכחת התאמת השיטה, ניתן להשתמש בתרופת מודל אחת בעלת חדירות גבוהה ואחת בעלת חדירות נמוכה (סטנדרטים פנימיים).

חוסר יציבות במערכת העיכול:

יש לקבוע יציבות במערכת העיכול ע"י קביעת ריכוז התרופה בנוזלי קיבה ומעי ב-370C בזמנים המתאימים לזמני המעבר במערכת העיכול.

פירוק משמעותי (מעל 5%) של התרופה מעיד על חוסר יציבות אפשרי.

ג. התמוססות ודמיון בפרופיל התמוססות בין התכשירים הרפואיים:

יש לבצע מבחן התמוססות השוואתי בבופרים – pH=4.5, 6.8 ו- 0.1N HCl בטמפרטורה של 370C.

אין צורך בחישוב f2 (עבור התכשיר המבוקש מול תכשיר הייחוס) כשההתמוססות היא מהירה מאוד ( 85% ומעלה מהכמות המוצהרת בתווית תוך 15 דקות). במידה וההתמוססות הינה מהירה (85% ומעלה תוך 30 דקות) יש צורך בחישוב f2. מבחן ההתמוססות יהיה פרמקופיאלי ויכלול 12 דגימות.

ככלל, אין להשתמש בחומרים פעילי שטח במבחן התמוססות השוואתית.

במידה והפורמולציה מכילה ג'לטין, ניתן להשתמש באנזימים המדמים את סביבת מערכת העיכול.

5.3 סייגים

לא ניתן לבקש פטור מבוסס BCS במקרים הבאים:

1. תרופות שאינן בשחרור מידי (modified release)
2. תרופות בעלות אינדקס תרפויטי צר (NTIs)
3. תרופות המיועדות לספיגה מחלל הפה למשל תכשירים בוקליים ותכשירים למתן מתחת ללשון.
4. אתרים, אסטרים, איזומרים שונים של החומר הפעיל
5. מלחים שונים – ניתן לתת פטור מבוסס BCS רק אם שני המלחים נופלים בקטגורית BCS-I.
6. תכשירים משולבים (fixed combinations) - ניתן לבחון פטור בתנאי שמדובר בתכשיר בשחרור מיידי, כל החומרים הפעילים שייכים ל-BCS-I או BCS-III וחומרי העזר עומדים בדרישות אשר מפורטות בסעיף 5.1.2 בנוהל זה. במידה ואחד ומהחומרים מסווג כ- BCS-I והאחר כ- BCS- III, התכשיר יבחן לפי האפשרות המחמירה יותר, קרי BCS-III.

5.4 תנאי סף להגשת בקשה לבחינת פטור מעבודת זמינות ביולוגית השוואתית לתכשיר המכיל חומר פעיל המסווג כ- BCS-III:

א. התמוססות מהירה מאוד (מעל 85% תוך 15 דקות)

ב. חומרי עזר זהים איכותית ודומים מאוד כמותית בתכשיר הייחוס והתכשיר המוגש הגנרי וזאת על מנת לשלול השפעות שונות על טרנספורטרים בממברנה.

5.5 תנאים למתן פטור מנתוני זמינות ביולוגית השוואתית בעת שינוי פורמולציה המחייב הגשת נתוני זמינות השוואתיים בתכשיר המכיל חומר פעיל המסווגת כ-BCS-I:

א. נתוני התמוססות המראים התמוססות מהירה (מעל 85% תוך 30 דקות)

ב. פרופיל התמוססות דומה בין שתי הפורמולציות (לפני ואחרי השינוי)

עבור חומרים פעילים שטרם הוגדרו כ-BCS-I, יש להראות עמידה בקריטריונים כמפורט בסעיף 5.2.2.

* 1. אופן הגשת הבקשה וקבלת האישור לפטור מנתוני זמינות ביולוגית השוואתית
     1. בקשות למתן פטור מהגשת נתוני זמינות ביולוגית השוואתית יוגשו ע"י מבקש הרישום במסגרת טרום הגשה ע"י העברת הנתונים לתיבת מייל ייעודית לנושא ותיאום פגישה מול המחלקה לרישום תכשירים.

5.6.2 הבקשות יטופלו תוך 45 ימי עבודה ומענה יועבר למגיש הבקשה במייל ע"י רוקח המחלקה לרישום שטיפל בבקשה. ככל שיידרש, המחלקה לרישום תתייעץ עם מומחים רלוונטיים לצרוך קבלת החלטתה, וכן תדרוש מסמכים משלימים.

5.6.3 במקרה של דחיית הבקשה למתן פטור מנתוני זמינות ביולוגית ניתן להגיש השגה בהתאם למתואר בנוהל 73 - השגה על החלטת המנהל על דחיית בקשה לרישום תכשיר בפנקס.

1. *תחולה*

מיום פרסום העדכון.

1. *נספחים*

אין

1. *שינויים*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| *תאריך* | *הגרסה* | *השינוי* |
| 08.2017 | 01 | גרסה ראשונה |