

אגף הרוקחות	מדיניות תנאי רישום ושימוש בתכשירי ביו-סימילאר – Bio-Similar
נוהל מספר PRA-127/03	עמוד 1 מתוך 15

אגף הרוקחות, משרד הבריאות

בתוקף מתאריך
01/10/2021

תנאי רישום ותנאי שימוש בתכשירי ביו-סימילאר – Bio-Similar

נוהל מספר **PRA-127/03**

שם	תפקיד	תאריך	חתימה
ד"ר דניז אינבינדר	מנהלת המחלקה לרישום תכשירים, אגף הרוקחות		
ד"ר עפרה אקסלרוד	מנהלת המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה, וס. ראש אגף הרוקחות		
ד"ר ורד בן-נעים	מנהלת היחידה להערכת תכשירים ביולוגיים, המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה		
ד"ר עינת גורליק	מנהלת המחלקה לניהול סיכונים ומידע תרופתי, אגף הרוקחות		
מגרי מילי דיוינסקי	רכזת נושא ארצי תכשירים רפואיים, מחלקת רישום, אגף הרוקחות		
מגרי אילנה וייס	סגנית מנהלת המחלקה לרישום תכשירים, אגף הרוקחות		
ד"ר נירית פלדמן	ראש צוות מערכי תיקי תרופות ביולוגיה, המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה		
ד"ר יהודית שטיינמץ	רכזת נושא ארצי תכשירים רפואיים, מחלקת רישום, אגף הרוקחות		

אגף הרוקחות	מדיניות תנאי רישום ושימוש בתכשירי ביו-סימילאר – Bio-Similar
נוהל מספר PRA-127/03	עמוד 2 מתוך 15

מבוא

תכשיר ביו-סימילאר הינו תכשיר ביולוגי הדומה דמיון רב לתכשיר ביולוגי רשום (תכשיר הייחוס), בהיבטים של מבנה, פעילות ביולוגית ויעילות, בטיחות ופרופיל אימונוגני (מידת התגובה החיסונית שמעוררים חלבונים ותכשירים ביולוגיים אחרים). תכשיר ביו-סימילאר אינו נחשב גנרי לתכשיר הביולוגי הרשום, בעיקר בשל העובדה כי השונות המובנית ותהליך הייצור המורכב של תכשירים ביולוגיים אינם מאפשרים קבלת תכשיר זהה. אישור של תכשיר ביו-סימילאר מבוסס על הוכחת דמיון רב בין תכשיר הביו-סימילאר 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 ביו-סימילאר, תוך התאמתה לצרכים במדינת ישראל.

1. מהות

מטרת נוהל זה הינה לקבוע את הדרישות לרישום של תכשירי ביו-סימילאר בישראל, את תנאי השימוש בהם ומדיניות ההחלפה.

2. מסמכים ישימים

- א. פקודת הרוקחים (נוסח חדש), התשמ"א-1981
- ב. תקנות הרוקחים (תכשירים), התשמ"ו – 1986
- ג. נוהל להגשת בקשות לרישום, שינוי וחיידוש תכשירים רפואיים REG 08_2012
- ד. נוהל לקבלה של תעודת איכות לתכשיר חדש EX-018, המכון לביקורת ותקנים של לחומרי רפואה
- ה. נוהל הנחיות להגשה ועדכון עלונים לרופא ולצרכן PRA-004/01
- ו. הודעת המכון בנושא "אימוץ נהלי האיכות של ארגון ה-ICH וארגון ה-VICH" מיום 4 למאי 2016
- ז. הודעת המכון בנושא "אימוץ נהלי האיכות של ה-EMA" מיום 20 ליוני 2018
- ח. נוהל דיווח תופעות לוואי ומידע בטיחות חדש, נוהל 6
- ט. נוהל הנחיות להגשת תוכניות לניהול סיכונים לאגף הרוקחות, נוהל 142
- י. נהלים בינלאומיים עדכניים:

EMA guidelines:

Overarching biosimilar guidelines & Product-specific biosimilar guidelines:

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines/multidisciplinary/multidisciplinary-biosimilar>

FDA guidelines:

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

אגף הרוקחות	מדיניות תנאי רישום ושימוש בתכשירי ביו-סימילאר – Bio-Similar
נוהל מספר PRA-127/03	עמוד 3 מתוך 15

3. הגדרות

- 3.1 "תכשיר" - כהגדרתו בפקודת הרוקחים (נוסח חדש), התשמ"א-1981
- 3.2 "תכשיר ביולוגי" - תכשיר המכיל חומר פעיל שהופק מהחי בשיטות קונבנציונליות או ביוטכנולוגיות
- 3.3 "תכשיר ייחוס" (Reference medicinal product) – תכשיר ביולוגי אליו משווה תכשיר הביו-סימילאר
- 3.4 "תכשיר ביו-סימילאר" (Bio-similar) - תכשיר ביולוגי הדומה דמיון רב לתכשיר הייחוס
- 3.5 "מדינה מוכרת" – בהתאם לתקנות הרוקחים (תכשירים), התשמ"ו – 1986
- 3.6 "רופא מטפל" – רופא הרשאי לפי ארגון הבריאות לרשום את תכשיר הייחוס

4. אחריות

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

חלק א': מדיניות הרישום של תכשירי ביו-סימילאר

5. השיטה / יישום

5.1 הגשת בקשות לרישום:

הגשת הבקשות לרישום תעשה על-פי הנהלים הרלוונטיים של המחלקה לרישום תכשירים והמכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה בהתאם לעדכון מעת לעת, אשר מפורסמים באתר המרשתת 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').

5.1.1 בקשה לרישום תכשיר ביו-סימילאר תיבחן בתנאי שקיים בישראל תכשיר ייחוס רשום.

5.1.2 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 שוויץ. עם זאת, ניתן להגיש לרישום תכשירים שטרם סיימו את תהליך הרישום בצירוף חוות דעת חיובית מאת אחת משתי הרשויות הבאות: positive opinion של ה-EMA או letter of approval של ה-FDA.

5.1.3 לצורך הוכחת הדמיון בין תכשיר הייחוס לתכשיר הביו-סימילאר יש להגיש נתונים השוואתיים בנוגע לאיכות, וכן נתונים השוואתיים לא-קליניים וקליניים בנוגע ליעילות ובטיחות. תיק ההגשה צריך להכיל את מלוא הנתונים על תכשיר הביו-סימילאר, וכן נתונים השוואתיים לתכשיר הייחוס. היקף הנתונים הלא-קליניים והקליניים נגזר לרוב מהיקף נתוני האיכות ומידת הדמיון שהוכחה במישור זה.

א. איכות: נדרשים נתוני איכות מקיפים על תכשיר הביו-סימילאר ובנוסף נתונים השוואתיים בין תכשיר הביו-סימילאר לתכשיר הייחוס, אשר מטרתם להראות דמיון בפרופיל איכות בין תכשירים

אגף הרוקחות	מדיניות תנאי רישום ושימוש בתכשירי ביו-סימילאר – Bio-Similar
נוהל מספר PRA-127/03	עמוד 4 מתוך 15

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 שנמצא בין תכשיר הביו-סימילאר לתכשיר הייחוס מחייב התייחסות בתיק ההגשה, הן למכון לביקורת ותקנים של חומרי ורפואה והן למחלקה לרישום תכשירים, ובחינת השפעתו האפשרית על בטיחות ויעילות התכשיר.

ב. בטיחות ויעילות: נדרשים מבחנים השוואתיים בין תכשיר הביו-סימילאר לבין תכשיר הייחוס להוכחת בטיחות ויעילות (מבחנים לא-קליניים וקליניים). היקפם תלוי בדמיון שנמצא בין שני התכשירים בנתוני האיכות.

המבחנים הלא-קליניים הנדרשים משתנים בהיקפם ובמהותם בהתאם לתכשיר הביו-סימילאר ומידת אפיונו, וחלקם מהווים לעיתים חלק מנתוני האיכות. מבחנים אלו 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).

המבחנים הקליניים הנדרשים משתנים אף הם בהיקפם ומהותם בהתאם לתכשיר, וכוללים בין היתר: מבחני פרמקו-קינטיקה, פרמקו-דינמיקה, מבחני יעילות ומבחני אימונוגניות.

5.1.4 מידע בטיחות בנוגע לתכשיר הביו-סימילאר:

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

א. תוכנית ניהול סיכונים מלאה כמפורט בנוהל 142: "הנחיות להגשת תוכניות לניהול סיכונים לאגף הרוקחות".

ב. דו"ח בטיחות תקופתי (PSUR/PBRER) עדכני ונתוני בטיחות נוספים לאחר שיווק (post marketing) ככל שקיימים.

6. תכשיר ייחוס:

6.1 תכשיר הייחוס הינו תכשיר ביולוגי אליו מושווה תכשיר הביו-סימילאר, ואשר נרשם על סמך נתונים מלאים בנוגע לאיכות, יעילות ובטיחות.

6.2 על תכשיר הביו-סימילאר ותכשיר הייחוס להיות זהים מבחינת משטר המינון (posology), ודרך המתן (route of administration). כל הבדל אחר בין תכשיר הביו-סימילאר 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.

6.3 במקרים בהם תכשיר הייחוס הרשום בישראל שונה מתכשיר הייחוס מולו בוצעה ההשוואה בתיק ההגשה (כגון: הבדלים באתר הייצור) תתאפשר הגשת בקשה לרישום של תכשיר הביו-סימילאר, בהינתן מידע מגשר (bridging data) והצדקה, אשר יוגש ע"י מגיש הבקשה לרישום. מומלץ להתייעץ עם אגף הרוקחות טרם ההגשה.

6.4 מידע מגשר זה יכול נתונים השוואתיים בין תכשיר הייחוס אליו מושווה תכשיר הביו-סימילאר, תכשיר הייחוס הרשום בישראל ותכשיר הביו-סימילאר, כגון: מידע ממבחנים אנליטיים וממבחני PK/PD המשווים בין תכשיר הביו-סימילאר, תכשיר הייחוס והתכשיר הרשום בישראל, והצדקה מדעית של רלוונטיות הנתונים. היקף וטיב הנתונים שיוגשו יבחנו בעת הערכת הבקשה.

אגף הרוקחות	מדיניות תנאי רישום ושימוש בתכשירי ביו-סימילאר – Bio-Similar
נוהל מספר PRA-127/03	עמוד 5 מתוך 15

6.5 על אף האמור לעיל, במקרים חריגים, כאשר עולה צורך קליני המוצדק מבחינה לאומית, יישקל רישום תכשיר ביו-סימילאר 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 של חומרי רפואה, וגורמים נוספים בהתאם לצורך.

7. התוויה (Indication)

התוויה לתכשיר ביו-סימילאר תיבחן בהתאם להנחיות להלן:

7.1 בקשה לרישום תכשיר ביו-סימילאר תוגש עם נוסח התוויה התואם לנוסח ההתוויה של תכשיר הייחוס הרשום בישראל.

7.2 באם לא ניתן לרשום את תכשיר הביו-סימילאר 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 הביו-סימילאר 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 הביו-סימילאר 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. תיווי (Labeling)

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

8.1 בעלון לרופא של תכשיר ביו-סימילאר 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. The biosimilar is not to be switched with the reference medicinal product unless specifically stated otherwise. More detailed information regarding biosimilar medicinal products is available on the website of the Ministry of Health: <https://www.health.gov.il/UnitsOffice/HD/MTI/Drugs/Registration/Pages/Biosimilars.aspx>

8.2 בעלון לצרכן של כל תכשיר ביו-סימילאר לפני סעיף 1 "למה מיועדת התרופה" יופיע המשפט הבא: "XXXX"

אגף הרוקחות	מדיניות תנאי רישום ושימוש בתכשירי ביו-סימילאר – Bio-Similar
נוהל מספר PRA-127/03	עמוד 6 מתוך 15

הינו תכשיר ביו-סימילאר. למידע נוסף על תכשירי ביו-סימילאר יש לפנות לאתר משרד הבריאות:
<https://www.health.gov.il/UnitsOffice/HD/MTI/Drugs/Registration/Pages/Biosimilars.aspx>

”

9. מעקב תרופתי

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

דרישות מבעל הרישום לתכשיר הביו-סימילאר:

- 9.1 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.
- 9.2 חומרי מידע לצוות הרפואי ולמטופלים, אשר יופצו במסגרת תוכנית ניהול סיכונים בהתאם לאמור לעיל, יכללו פסקה המתייחסות למדיניות ההחלפה באותו נוסח המופיע בעלון, חשיבות התיעוד של השם המסחרי של התכשיר ומספר האצווה, וחשיבות דיווח תופעות לוואי למשרד הבריאות ולבעל הרישום.
- 9.3 על בעל הרישום להגביר באופן יזום את מודעות אנשי הצוות הרפואי והמטופלים לדיווח על תופעות לוואי ולפעול לפי נוהל 6: "דיווח תופעות לוואי ומידע בטיחותי חדש".
- 9.4 בעל הרישום יגיש למשרד הבריאות דו"חות בטיחות תקופתיים בתדירות הבאה: כל שישה חודשים בשנתיים הראשונות לשיווק בישראל וכל שנה במסגרת שלוש השנים שלאחר מכן. משנת השיווק השישית הגשת דו"חות בטיחות תתבצע בהתאם ללוחות הזמנים לפי נוהל 6: "דיווח תופעות לוואי ומידע בטיחותי חדש".

דרישות מהמוסדות הרפואיים:

- 9.5 על המוסד הרפואי להגביר באופן יזום את מודעות אנשי הצוות הרפואי והמטופלים לזיהוי ודיווח תופעות 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.
- 9.6 הרופא המטפל יתעד בתיק המטופל את התכשיר שנרשם בשמו המסחרי, תאריכי מתן המרשמים ותופעות לוואי לטיפול במידה והתרחשו.
- 9.7 הרוקח המנפק את התכשיר יתעד ברשומת הניפוק למטופל את השם המסחרי של התכשיר שנופק ומספר האצווה. על-מנת לעמוד בהנחיות אלו, המוסדות הרפואיים יתאימו את מערכות המחשוב שלהם לתיעוד מספר האצווה.
- 9.8 המוסד הרפואי ירכז את נתוני הרכש והניפוק בבתי המרקחת של תכשירי הייחוס ותכשירי הביו-סימילאר, על-מנת לאפשר ניטור תרופתי (pharmacovigilance) ויספק מידע זה למשרד הבריאות לפי דרישה.

אגף הרוקחות	מדיניות תנאי רישום ושימוש בתכשירי ביו-סימילאר – Bio-Similar
נוהל מספר PRA-127/03	עמוד 7 מתוך 15

חלק ב': מדיניות השימוש בתכשירי ביו-סימילאר

10. לא תבוצע החלפה ברמת הרוקח בין תכשיר הייחוס לבין תכשיר ביו-סימילאר, ולהיפך.
11. **התחלת טיפול במטופל חדש**: עבור מטופל שלא נרשם עבורו קודם לכן טיפול בתכשיר הייחוס או בתכשיר הביו-סימילאר, הרופא המטפל בהתייעצות עם המוסד הרפואי רשאי לבחור להתחיל טיפול עם תכשיר ייחוס או תכשיר ביו-סימילאר הרשום להתוויות המבוקשות.
- החלפה עבור מטופל במסגרת טיפול קיים בין תכשיר הייחוס לתכשיר ביו-סימילאר, ולהיפך.**
12. מדיניות ההחלפה בין תכשיר ביו-סימילאר לתכשיר הייחוס ולהיפך, תיבחן לאחר הגשת בקשה הכוללת נתונים מתאימים, בעת רישום התכשיר או לאחר רישומו. תנאי ההחלפה בין תכשיר הייחוס לבין תכשיר הביו-סימילאר יתועדו בתעודת הרישום של התכשירים הרלוונטיים, ובאתר משרד הבריאות.
13. בחינת מדיניות ההחלפה תתבצע במסגרת וועדה מייעצת בנושא החלפה בין תכשיר הייחוס לבין תכשיר ביו-סימילאר (להלן "הוועדה"). בחינה זו תתבצע באופן פרטני עבור כל תכשיר, בהתאם לבקשת גורמי עניין, לרבות גורמים במשרד הבריאות.
14. עבור מטופל פרטני, בהתאם לצורך קליני, הרופא המטפל, בהתייעצות עם המוסד הרפואי, רשאי לבצע החלפה בין תכשיר הייחוס לבין תכשיר הביו-סימילאר או להיפך, בהתאם להתוויות המבוקשות.
15. **הגשת בקשות לוועדה:**
- 15.1. הגשת בקשה לבחינת מדיניות ההחלפה לאחר רישום התכשיר תתאפשר ע"י אחד מהגורמים הבאים: משרד הבריאות, מוסדות רפואיים, לרבות קופות החולים ובתי חולים, איגודי רופאים מקצועיים, עמותות חולים, ובעל הרישום של תכשיר הביו-סימילאר. במקרה בו הבקשה לדיון איננה מוגשת ביוזמת בעל הרישום של תכשיר הביו-סימילאר, המחלקה לרישום תכשירים תפנה לבעל הרישום/מגיש הבקשה להחלפה על-מנת שיגיש נתונים בהתאם. כמו כן, המחלקה לרישום תכשירים תפנה לבעל הרישום של תכשיר הייחוס לצורך קבלת מידע נוסף בנוגע לבקשה.
- 15.2. על מגיש הבקשה להגיש למחלקה לרישום תכשירים את כל המידע הקיים בידיו בנושא החלפה, ובכלל זה: נתונים קליניים המתייחסים להחלפה, סטטוס רגולטורי בנושא החלפה במדינות המוכרות השונות ניירות עמדה ועוד. אין להגיש במסגרת זאת חוות דעת מוזמנות מטעם מומחים שונים.
- 15.3. הגשת הבקשה לבחינת מדיניות ההחלפה תתבצע באמצעות תיבת דוא"ל בשם ביו-סימילאר בכתובת: biosimilar@moh.gov.il למחלקה לרישום תכשירים, לפחות 60 ימי עבודה טרום מועד כינוס הוועדה.
16. **הרכב הוועדה**: הוועדה תורכב מארבעה רופאים מומחים, כאשר אחד מהם הוא יו"ר הוועדה לרישום תרופות. כמו כן, יהיו תברים בוועדה רוקח קליני ונציג אקדמיה מתחום התכשירים הביולוגיים.

אגף הרוקחות	מדיניות תנאי רישום ושימוש בתכשירי ביו-סימילאר – Bio-Similar
נוהל מספר PRA-127/03	עמוד 8 מתוך 15

17. מועד כינוס הועדה: הוועדה תתכנס פעמיים בשנה. בנוסף, במידה ויידרש ע"י אגף הרוקחות, הוועדה תתכנס גם "אד הוק". מועדי התכנסות הוועדה יפורסמו מראש באתר משרד הבריאות. תינתן אפשרות להגיש התייחסויות מצד כלל בעלי העניין עד חודש לפני מועד כינוס הוועדה.

18. המידע עליו מתבססים דיוני הועדה והחלטותיה: במסגרת הדיון, הוועדה תבחן בין היתר את הנתונים הבאים: המידע הקליני אודות השימוש בתכשיר הביו-סימילאר שבנדון במוסדות הרפואיים בארץ ובעולם, הסטטוס הרגולטורי בנושא ההחלפה במדינות מוכרות, נתונים אודות היעילות והבטיחות של תכשיר הביו-סימילאר, מחקרים קליניים הכוללים נתונים לגבי ההחלפה של תכשיר הביו-סימילאר ותכשיר הייחוס ולהיפך, ניירות עמדה של ארגוני רופאים מקצועיים, ניירות עמדה של עמותות חולים ועוד. בתחילת הוועדה תתאפשר הצגת עמדתם של ארגוני רופאים מקצועיים, עמותות חולים וכו'.

19. מועדי פרסום החלטות בנוגע למדיניות ההחלפה:

19.1. החלטה עקרונית של הוועדה בדבר הבקשה לעדכון מדיניות ההחלפה תשלח למגיש הבקשה, הרוקח הממונה מטעם בעל הרישום של תכשיר הייחוס והרוקח הממונה מטעם בעל הרישום של תכשיר הביו-סימילאר, תוך 30 ימי עבודה מקיום הדיון בוועדה, וכן תפורסם באתר משרד הבריאות.

19.2. כל בעל עניין רשאי להגיש בקשה לדיון חוזר תוך 14 יום מפרסום ההחלטה; דיון חוזר יתקיים פעם אחת בלבד, והחלטה שתתקבל במסגרתו הינה סופית. על הבקשה לכלול הצדקה ונימוקים מפורטים לבקשת הדיון החוזר, אשר מהווים מידע חדש שלא הוצג בפני הוועדה בעבר. דיון חוזר בבקשה יתקיים בראשות מנהל/ת אגף הרוקחות, מנהל/ת המכון לביקורת ותקינה של חומרי רפואה או מי מטעמם, ויו"ר הוועדה המייעצת לרישום תכשירים. תשובה תימסר תוך 30 ימי עבודה מהגשת הבקשה לדיון חוזר.

19.3. ההחלטה הסופית בדבר הבקשה תפורסם באתר משרד הבריאות תוך 90 ימי עבודה מפרסום התשובה העקרונית, ותכלול את ההחלטה והתנאים ליישומה.

19.4. אישרה הוועדה את הבקשה להחליף בין תכשיר ייחוס לבין תכשיר ביו-סימילאר, ישלח אגף הרוקחות מכתב רשמי בדוא"ל הממוען לגורמי עניין, ביניהם: קופות החולים, בתי החולים ועוד, המאשר את ההחלפה ומפרט את התנאים ליישומה.

20. תיווי עבור תכשיר ביו-סימילאר בנושא ההחלפה: בעלון לרופא ולצרכן של תכשיר הביו-סימילאר תצוין התייחסות לנושא ההחלפה.

20.1. בעלון לרופא של תכשיר ביו-סימילאר 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

אגף הרוקחות	מדיניות תנאי רישום ושימוש בתכשירי ביו-סימילאר – Bio-Similar
נוהל מספר PRA-127/03	עמוד 9 מתוך 15

medicinal product. Information regarding interchangeability can be found on the website of the Ministry of Health:

<https://www.health.gov.il/UnitsOffice/HD/MTI/Drugs/Registration/Pages/Biosimilars.asp>

"x".

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

<https://www.health.gov.il/UnitsOffice/HD/MTI/Drugs/Registration/Pages/Biosimilars.aspx>

"aspx"

20.3. נוסחים זהים לאלו בסעיפים 20.1 ו-20.2 יופיעו גם בדפי המידע הנכללים במסגרת תוכנית ניהול הסיכונים של תכשיר הביו-סימילאר, ככל שזו נדרשה.

21. מעקב תרופתי של המוסד הרפואי בעקבות החלפת ביו-סימילאר :

21.1. במהלך השנה הראשונה לאחר ההחלפה במטופל, דיווחי תופעות לוואי המוגשים למשרד הבריאות יכללו מידע הנוגע להחלפה, בהתאם להוראות משרד הבריאות.

21.2. המוסד הרפואי יספק נתונים קליניים רטרוספקטיביים ופרוספקטיביים בהתאם לדרישת משרד הבריאות עבור התכשירים אשר הוגדרו כברי-החלפה.

21.3. המוסד הרפואי יפעל להפצת דפי מידע, אשר יוכנו ע"י משרד הבריאות, לצוות הרפואי ולמטופל אודות תכשירי ביו-סימילאר, מדיניות ההחלפה והמעקב הנדרש, הכולל: דיווח תופעות לוואי, בהתאם לדרישות משרד הבריאות. הרופא המטפל יתעד בתיק המטופל כי המידע הועבר לידיעת המטופל.

22. באם קיימת סתירה בין הנחיות נוהל זה לנהלים קודמים, יש לראות בהנחיות המובאות כאן כמחייבות.

23. אגף הרוקחות רשאי לחרוג מדרישות נוהל זה מטעמים מקצועיים.

24. שינויים:

תאריך	הגרסה	השינוי
20.06.2021	003	א. עדכון המדינות המוכרות לצורך הגשת תיק רישום לתכשיר ביו-סימילאר ב. הוספת הגדרות לטובת ביסוס השפה המשותפת במסגרת הנוהל ג. פירוט הדרישות להכללה במסגרת הבקשה לרישום של תכשיר ביו-סימילאר ד. פירוט ההגדרות לתכשיר ייחוס, וההנחיות לרישום בהינתן מידע מגשר



אגף הרוקחות	מדיניות תנאי רישום ושימוש בתכשירי ביו-סימילאר – Bio-Similar
נוהל מספר PRA-127/03	עמוד 10 מתוך 15

<p>ה. פירוט אודות תהליך ההגשה לבקשת תחליפיות לתכשיר ביו-סימילאר</p> <p>ו. פירוט אודות התיווי הנרשם לאחר רישום התכשיר</p> <p>ז. פירוט אודות התיווי והמעקב התרופתי הנדרשים לאחר אישור תחליפיות.</p>		
---	--	--

אגף הרוקחות	מדיניות תנאי רישום ושימוש בתכשירי ביו-סימילאר – Bio-Similar
נוהל מספר PRA-127/03	עמוד 11 מתוך 15

מסמך RIA מקוצר אודות תהליך עדכון נוהל 127:

"תנאי רישום ותנאי שימוש בתכשירי ביו-סימילאר Bio-Similar"

1. רקע

- א. תכשיר ביו-סימילאר הינו תכשיר ביולוגי הדומה דמיון רב לתכשיר ביולוגי רשום בהיבטים של מבנה, פעילות, בטיחות ויעילות. תכשיר ביו-סימילאר אינו נחשב גנרי לתכשיר הביולוגי הרשום, בעיקר בשל העובדה כי לחלבונים מבנה מורכב יותר מאשר מולקולות כימיות קטנות. השונות המובנית ותהליך הייצור המורכב של תכשירים ביולוגיים אינם מאפשרים קבלת תכשיר זהה. אישור של תכשיר ביו-סימילאר מבוסס על הוכחת דמיון רב בין תכשיר הביו-סימילאר לתכשיר ביולוגי רשום. היות ומדובר בהשוואה בין תכשירים ביולוגיים בעלי מורכבות רבה, דרישות הרישום ותנאי השימוש בהם ייחודיים.
- ב. נוהל 127 המגדיר את תנאי הרישום והשימוש בתכשיר ביו-סימילאר פורסם לראשונה במרץ 2014. הנוהל עודכן לאחרונה ב-01.05.2016, כאשר במסגרת עדכון זה חודדו הדרישות למבחנים השוואתיים של תכשיר הביו-סימילאר לתכשיר הייחוס, מתווה מדיניות ההחלפה בישראל, הורחבה רשימת המדינות מהן ניתן לקבל בקשה לרישום תכשיר ביו-סימילאר ועוד.
- ג. ממועד פרסום העדכון האחרון ועד היום חלו שינויים רבים בתחום תכשירי הביו-סימילאר בישראל ובעולם: נצבר ידע קליני ורגולטורי רב אודות השימוש והן אודות מדיניות ההחלפה בישראל, וכן חודדו רגולציות בינ"ל סביב נושא הרישום וההחלפה. בנוסף, חלה עלייה בכמות ומגוון תכשירי הביו-סימילאר הנוצרים בשוק, ונדרש לתת מענה לסוגיות רגולטוריות סביב נושא הרישום והשימוש. לאור זאת, מצא המשרד לנכון להוציא עדכון חדש לנוהל 127.
- ד. הליך העדכון החל בסוף שנת 2019 וארך זמן רב בשל הרצון לשלב כמה שיותר מהניסיון שנצבר ברישום ומדיניות השימוש בישראל, וכן מתוך רצון להתכתב עם נהלים רגולטוריים מרשויות רגולטוריות מובילות בעולם. נהלי הרשות הרגולטורית המרכזית האירופאית (EMA) בנוגע לתכשירי ביו-סימילאר עודכנו בשנים האחרונות, כמו גם הנהלים המתייחסים לביו-סימילאר של הרשות הבריטית (MHRA) ושל הרשות האמריקאית (FDA). בישראל מאומצת מדיניות EMA בנושא הדרישות להגשה לרישום של תכשירי ביו-סימילאר, תוך התאמתה לצרכים במדינת ישראל.

אגף הרוקחות	מדיניות תנאי רישום ושימוש בתכשירי ביו-סימילאר – Bio-Similar
נוהל מספר PRA-127/03	עמוד 12 מתוך 15

2. עיקרי השינויים בנוהל

השינויים המרכזיים במסגרת עדכון הנוהל נועדו לפרט את הדרישות וההנחיות במסגרת תהליך ההגשה לרישום ובקשת תחליפיות עבור תכשירי ביו-סימילאר. פירוט הדרישות הללו, אשר מופיעות בצורה לא מפורטת בנוהל הנוכחי, נועד לאפשר הגשה של תיק בקשה לרישום המכיל את כלל המידע הנדרש, דבר אשר יוביל לזירוז הליך הטיפול בבקשה. להלן עיקרי השינויים בנוהל:

- א. עדכון המדינות המוכרות לצורך הגשת תיק רישום לתכשירי ביו-סימילאר
- ב. הוספת הגדרות לטובת ביסוס השפה המשותפת במסגרת הנוהל
- ג. פירוט הדרישות להכללה במסגרת הבקשה לרישום של תכשירי ביו-סימילאר
- ד. פירוט ההגדרות לתכשיר ייחוס, וההנחיות לרישום בהינתן מידע מגשר
- ה. פירוט אודות תהליך ההגשה לבקשת תחליפיות לתכשירי ביו-סימילאר
- ו. פירוט אודות התיווי הנרשם לאחר רישום התכשיר
- ז. פירוט אודות התיווי והמעקב התרופתי הנדרשים לאחר אישור תחליפיות.

אגף הרוקחות	מדיניות תנאי רישום ושימוש בתכשירי ביו-סימילאר – Bio-Similar
נוהל מספר PRA-127/03	עמוד 13 מתוך 15

3. שיח עם בעלי עניין: תיאור העבודה המקיפה שבוצעה

א. בתאריך ה-14.05.2020 פורסמה טיוטת עדכון מספר 3 באמצעות הניוזלטר של המחלקה לרישום תכשירים, כאשר בעלי העניין התבקשו להעביר התייחסויותיהם עד לתאריך ה-20.06.2020:

נוהל 127 -
מדיניות תנאי רישום ותנאי שימוש בתכשירי ביו-סימילאר – Bio-Similar
טייטה להערות

שלום רב,
 מצורפת טיוטת עדכון מספר 3 לנוהל 127 - מדיניות תנאי רישום ושימוש בתכשירי ביו-סימילאר – Bio-Similar. בטייטה עדכון מדיניות הייחוס להגשה של תכשירי ביו-סימילאר, הגדרת תכשיר הייחוס והדרישות ממנו, חידוד הנחיות בנוגע לנתונים שיש להגיש במסגרת תיק הרישום, הנחיות בנוגע להתוויה אותה ניתן לבקש והתימוכין הנדרשים, עדכון הנחיות בנוגע להגשת בקשה להחלפה בין תכשיר המקור לביו-סימילאר ולהיפך ועוד.

אנא העבירו הערותיכם לתיבת מייל בשם ביוסימילאר בכתובת biosimilar@moh.gov.il עד לתאריך 20.06.2020.

בברכה,
 המחלקה לרישום תכשירים, המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה והמחלקה לניהול סיכונים

הארכה נוספת להגשת התייחסויות פורסמה ב-15.06.2020 בניוזלטר של אגף הרוקחות, כאשר מועד ההגשה הוארך ל-20.07.2020.

ב. במהלך החודשיים שהוקדשו להתייחסויות ציבור התקבלו 9 תגובות, בהן: קופות חולים, פרמקולוגים קליניים, הר"י, חברות פארמה, ארגוני פארמה, ועמותות חולים.

ג. בנוסף, התקיימו מספר מפגשים עם בעלי עניין על-מנת לבאר חלק מתוך ההתייחסויות.

ד. עיקרי ההערות וההתייחסויות של בעלי עניין שהתקבלו ושולבו בנוהל:

i. הועלתה בקשה לחדד את ההגדרה ל"רופא מטפל": לאחר שיח עם בעלי העניין התקבלה ההצעה לצרף לסעיף 3.6 הגדרה ל"רופא מטפל" – רופא הרשאי לפי ארגון הבריאות לרשום את תכשיר הייחוס.

ii. התבקשה הבהרה לנושא רישום של תכשיר ביו-סימילאר לתכשיר ייחוס שאינו רשום בישראל – סעיף 6.3 נוסח בשנית באופן שמבהיר את הסוגיה: במקרים בהם תכשיר הייחוס הרשום בישראל שונה מתכשיר הייחוס מולו בוצעה ההשוואה בתיק ההגשה (כגון: הבדלים באתר הייצור) תתאפשר הגשת בקשה לרישום של תכשיר הביו-סימילאר, בהינתן מידע מגשר (bridging data) והצדקה.

אגף הרוקחות	מדיניות תנאי רישום ושימוש בתכשירי ביו-סימילאר – Bio-Similar
נוהל מספר PRA-127/03	עמוד 14 מתוך 15

- iii. התקבלה בקשה להתייחסות בעלון לרישום ביו-סימילאר להתוויות שונות מאלו של תכשיר הייחוס – בסעיף 8.1 התוסף החלק הבא: **Please be aware of any differences in the indications between the biosimilar medicinal product and the reference medicinal product.**
- iv. התקבלה בקשה להבהיר כי אין לבצע החלפה אוטומטית במעמד הרוקח בין תכשיר ביו-סימילאר לתכשיר מקור – סעיף זה היה קיים בנוהל המקורי, ונותר בנוהל הנוכחי בסעיף 10 לנוהל: **לא תבוצע החלפה ברמת הרוקח בין תכשיר הייחוס לבין תכשיר ביו-סימילאר, ולהיפך.**
- v. התקבלה בקשה לאפשר לבעלי עניין להגיש התייחסויות לקראת דיוני ועדת ההחלפה – בקשה זו קיבלה מענה בסעיף 17: **תינתן אפשרות להגיש התייחסויות מצד כלל בעלי העניין עד חודש לפני מועד כינוס הוועדה.**
- vi. התקבלה בקשה לשינוי תיווי בעקבות אישור החלפה רק עבור תכשיר הביו-סימילאר, ולא עבור תכשיר הייחוס – בקשה זו התקבלה.
- ה. עיקרי ההערות וההתייחסויות של בעלי עניין שלא הוטמעו בנוהל והנימוק לכך:
- i. הועלתה בקשה לאפשר רישום רק לתכשירי ביו-סימילאר הרשומים ב-FDA וב-EMA - מדינת ישראל הינה מדינה סוברנית מבחינה רגולטורית, והיא בעלת צרכים ודרישות ייחודיים. לאור זאת, ובמטרה לאפשר העשרה וגיוון של המענה הטיפולי למטופלים בישראל, משרד הבריאות מכיר במספר מדינות מערביות מובילות וברשויות הרגולטוריות שלהן כרשויות אשר תכשיר ביוסימילאר הרשום בהן יכול להיות מוגש לרישום גם בישראל.
 - ii. הועלתה בקשה לצרף גורמים נוספים, כגון: נציגי חברות ונציגי קופ"ח, לוועדה המייעצת בדבר החלפה בין תכשיר מקור לתכשיר ביו-סימילאר - ועדה זו אמונה על מתן חוות דעת מקצועית קלינית בדבר אפשרות ההחלפה בין ביוסימילאר לבין תכשיר המקור. לאור זאת, היושבים בה הם קלינאים, נציגי אקדמיה ונציגי אגף הרוקחות. עם זאת, בשל החשיבות הרבה לעמדתם של ארגוני החולים, עמדתם זו תובא הן במהלך דיוני הוועדה והן טרום כינוסה.
 - iii. הועלתה סוגיה של הצורך בשמירה על רצף טיפולי – סוגיה זו חורגת מגבולות הנושאים שנוהל 127, העוסק בתנאי הרישום והשימוש בתכשירי ביו-סימילאר, נועד להסדיר. בהינתן שהמענה המקצועי המסופק על-ידי הקופה המבטחת הינו באיכות סבירה מבחינה קלינית, למטופל לא קיימת זכות קנויה לקבל טיפול תרופתי בתכשיר מסחרי מסוים (והחריג לכך הוא הצדקה קלינית ספציפית, שאושרה על-ידי הגורם המקצועי הרלוונטי, לטיפול במטופל מסוים בתכשיר ספציפי).
- ו. יש לציין כי לכל אחת מההתייחסויות שנשלחה בעקבות הפרסום להערות הציבור נשלחה תגובה מפורטת ופרטנית לבעלת העניין.

אגף הרוקחות	מדיניות תנאי רישום ושימוש בתכשירי ביו-סימילאר – Bio-Similar
נוהל מספר PRA-127/03	עמוד 15 מתוך 15

4. מועד הפרסום והכניסה לתוקף של עדכון נוהל

- א. העדכון לנוהל 127 המפורסם יחד עם מסמך זה, ייכנס לתוקף בתאריך 01.10.21 על-מנת לאפשר היערכות מצד הרגולטור ומצד בעלי העניין לדרישות במסגרת הנוהל.
- ב. תקופת מעבר – בתקופה שבין פרסום הנוהל ולפחות עד כניסתו לתוקף, תתאפשר התנהלות לפי הנוהל הקודם וגם לפי הנוהל המעודכן.