

אגף הרוקחות	מדיניות תנאי רישום ושימוש בתכשירי ביוסימילאר – Biosimilar
נוהל מספר PRA-127/04	עמוד 1 מתוך 8

אגף הרוקחות, משרד הבריאות

טיוטה להערות

תנאי רישום של תכשירי ביוסימילאר – Biosimilar

נוהל מספר **PRA-127/04**

שם	תפקיד	תאריך	חתימה
ד"ר מיכל הירש-וקסברג	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 מוחמד עאזם	רכז נושא ארצי תכשירים רפואיים, מחלקת רישום תכשירים, אגף הרוקחות		
מגרי אילנה וייס	סגנית מנהלת המחלקה לרישום תכשירים, אגף הרוקחות		
ד"ר יהודית שטיינמן	רכזת נושא ארצי תכשירים רפואיים, מחלקת רישום, אגף הרוקחות		
ד"ר נירית פלדמן	ראש צוות מערכי תיקי תרופות ביולוגיה, המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה		

אגף הרוקחות	מדיניות תנאי רישום ושימוש בתכשירי ביוסימילאר – Biosimilar
נוהל מספר -PRA-127/04	עמוד 2 מתוך 8

מבוא

תכשיר ביוסימילאר 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). 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, מאמצת 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 וחיודש 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. 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) 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:

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

<https://www.ema.europa.eu/en/news/biosimilar-medicines-can-be-interchanged>

FDA:

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

אגף הרוקחות	מדיניות תנאי רישום ושימוש בתכשירי ביוסימילאר – Biosimilar
נוהל מספר -PRA-127/04	עמוד 3 מתוך 8

3. הגדרות

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

4. אחריות

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

5. מדיניות הרישום של תכשיר ביוסימילאר

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 ביוסימילאר תיבחן בתנאי שתכשיר הייחוס רשום בישראל.

5.1.2 התכשיר המוגש לרישום בישראל חייב להיות רשום באחת מהמדינות הבאות: מדינות האיחוד האירופי (במסלולי CP - Centralized Procedure, DCP - Decentralized Procedure או MRP - Mutual Recognition Procedure), 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 (כגון: positive opinion/letter of approval) מאת אחת הרשויות הללו, ולהשלים CPP עד מועד החתימה על תעודת האיכות.

5.1.3 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 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

אגף הרוקחות	מדיניות תנאי רישום ושימוש בתכשירי ביוסימילאר – Biosimilar
נוהל מספר PRA-127/04	עמוד 4 מתוך 8

ביולוגית, אימונוגניות, וניקיון (purity /impurity). כל הבדל בהיבט האיכות שנמצא בין תכשיר הביוסימילאר לתכשיר הייחוס מחייב התייחסות בתיק ההגשה, הן למכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה והן למחלקה לרישום תכשירים, ובחינת השפעתו האפשרית על בטיחות ויעילות התכשיר.

ג. 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.

5.1.4 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 אליו משווה 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 נתונים השוואתיים בין תכשיר הייחוס אליו משווה 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

אגף הרוקחות	מדיניות תנאי רישום ושימוש בתכשירי ביוסימילאר – Biosimilar
נוהל מספר -PRA-127/04	עמוד 5 מתוך 8

הנתונים. היקף וטיב הנתונים שיוגשו יבחנו בעת הערכת הבקשה.

6.5 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 מנהלת אגף הרוקחות, מנהלת המחלקה לרישום תכשירים, מנהלת המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה, יו"ר הועדה המייעצת לרישום תרופות, ומנהלת היחידה להערכת תכשירים ביולוגיים במכון לביקורת ותקנים 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 הרישום 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.

אגף הרוקחות	מדיניות תנאי רישום ושימוש בתכשירי ביוסימילאר – Biosimilar
PRA-127/04- נוהל מספר	עמוד 6 מתוך 8

על כן, תוכן העלון לתכשיר ביוסימילאר יאומץ מהעלון המאושר בישראל לתכשיר הייחוס, מלבד התאמות הנדרשות לתנאי הרישום של תכשיר הביוסימילאר בישראל (כגון: הסרת מידע בהקשר להתוויות שלא אושרו לתכשיר הביוסימילאר ומאפשרות לתכשיר הייחוס, תנאי אחסון שונים ועוד).

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.health.gov.il/UnitsOffice/HD/MTI/Drugs/Registration/Pages/Biosimilars.aspx>"

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.health.gov.il/UnitsOffice/HD/MTI/Drugs/Registration/Pages/Biosimilars.aspx>"

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 ניהול 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 המתייחסות למדיניות ההחלפה באותו נוסח המופיע בעלון, חשיבות התיעוד של השם המסחרי של התכשיר ומספר האצווה, וחשיבות דיווח תופעות לוואי למשרד הבריאות ולבעל הרישום.

10.3 על בעל הרישום להגביר באופן יזום את מודעות אנשי הצוות הרפואי והמטופלים לדיווח על תופעות לוואי

אגף הרוקחות	מדיניות תנאי רישום ושימוש בתכשירי ביוסימילאר – Biosimilar
נוהל מספר PRA-127/04	עמוד 7 מתוך 8

ולפעול לפי נוהל 6: "דיווח תופעות לוואי ומידע בטיחותי חדש".

10.4 הגשת דו"חות בטיחות תתבצע 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 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 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.

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. התחלת טיפול במטופל חדש: עבור מטופל שלא נרשם עבורו קודם לכן טיפול בתכשיר הייחוס או בתכשיר הביוסימילאר, הרופא המטפל בהתייעצות עם המוסד הרפואי רשאי לבחור להתחיל טיפול עם תכשיר ייחוס או תכשיר ביוסימילאר הרשום להתוויות המבוקשות.

12. החלפת תכשיר במהלך הטיפול: החלפה חד-פעמית בין תכשיר המקור הרשום בישראל לבין תכשיר הביוסימילאר או בין תכשיר ביוסימילאר לביוסימילאר נוסף לאותו תכשיר המקור, תבוצע בידי רופא מטפל בהתייעצות עם המוסד הרפואי.

13. לרופא/ה המומחה/ית שמורה האפשרות להחזיר באופן חד-פעמי את המטופל/ת לטיפול הקודם, ככל שקיימת הצדקה קלינית לכך.

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

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

אגף הרוקחות	מדיניות תנאי רישום ושימוש בתכשירי ביוסימילאר – Biosimilar
נוהל מספר - PRA-127/04	עמוד 8 מתוך 8

16. שינויים:

<u>תאריך</u>	<u>הגרסה</u>	<u>השינוי</u>
01.06.2021	003	<p>א. עדכון המדינות המוכרות לצורך הגשת תיק רישום לתכשיר ביוסימילאר</p> <p>ב. הוספת הגדרות לטובת ביסוס השפה המשותפת במסגרת הנוהל</p> <p>ג. פירוט הדרישות להכללה במסגרת הבקשה לרישום של תכשיר ביוסימילאר</p> <p>ד. פירוט ההגדרות לתכשיר ייחוס, וההנחיות לרישום בהינתן מידע מגשר</p> <p>ה. פירוט אודות תהליך ההגשה לבקשת תחליפיות לתכשיר ביוסימילאר</p> <p>ו. פירוט אודות התיווי הנרשם לאחר רישום התכשיר</p> <p>ז. פירוט אודות התיווי והמעקב התרופתי הנדרשים לאחר אישור תחליפיות.</p>
15.03.2023	004	<p>א. הורדת ההתייחסות לתנאי שימוש בתכשירי ביוסימילאר (עדכון שם הנוהל בהתאמה)</p> <p>ב. עדכון מסמכים ישימים</p> <p>ג. הגדרה של תחליפיות לתכשיר ביוסימילאר</p> <p>ד. אפשרות לקבל הגשה על-בסיס חוות דעת חיובית מרשימת המדינות בסעיף 5.1.2</p> <p>ה. הגדרת תחליפיות לתכשיר ביוסימילאר במעמד הרישום</p> <p>ו. פירוט אודות התיווי הנרשם לאחר רישום התכשיר</p> <p>ז. צמצום הצורך בהגשת דו"חות בטיחות תקופתיים בתדירות של חצי שנה אחר רישום</p>