



תקינה בתעשיית התרופות  
ד"ר נעמית שר, סמנכ"ל פיתוח מוצר ורגולציה

תעשיית התרופות עתירת תקינה (רגולציה) שמטרתה

להבטיח את בריאות הציבור ע"י:

**פקוח על הבטיחות והאפקטיביות של התרופה**

# רשויות האכיפה השונות

• **FDA** – מנהל המזון והתרופות של ארה"ב  
**Food and Drug Administration**



• **EMA** - הסוכנות האירופאית להערכת מוצרים רפואיים  
**European Medical Evaluation Agency**



• **TGA** – הרשות האוסטרלית  
**Therapeutic good administration**

• **MLHW** - הרשות היפנית



• **משרד הבריאות הישראלי**

- ❖ מכלול נוהלי הבטיחות והאישורים שהיצרן נדרש לעמוד בהם לפני שימוש בתרופה בניסויים בבעלי חיים, בניסויים קליניים ובמיוחד לפני שווק לציבור הרחב.
- ❖ מה מפוקח?
  - תהליכי הייצור ואיכות המוצר (GMP),
  - בדיקות הבטיחות בבעלי חיים (GLP),
  - בדיקות הבטיחות והיעילות בבני אדם (GCP).
- ❖ התוצאה הרצויה: תרופות יעילות ובטוחות
- ❖ ההשלכות: תהליכי פיתוח ארוכים ויקרים

# ציוני דרך בחקיקה

**1901** . 23 ילדים בארה"ב מתו כתוצאה מחיסון נגד דיפטריה  
שהיה מזוהם בחיידקי טטנס

**1902** . נחקק חוק למוצרים ביולוגיים המחייב ביקורות אצל  
יצרנים

**1905** - חשיפת התרמית בתיווי תרופות בסדרת מאמרים

**1906** . *(pure ,contamination free) Food and drug act*  
טיפול בעיקר בנושא הסימון ולא במהימנות הצהרות על  
פעילות התרופה



**THE GREAT AMERICAN FRAUD**  
SAMUEL HOPKINS ADAMS  
1905

**1937 - Elixir Sulfanilamide**, סירופ לדלקת גרון גורם למותם של 107 חולים כתוצאה משימוש בDiethylen glycole (אנטי פריז) רעיל כממס

**1938 - Food Drug and Cosmetic Act** תוקן החוק ולראשונה נחקק חוק בארה"ב שעיקרו:

"יש להוכיח בצורה מדעית את הבטיחות של מוצרים רפואיים לפני שיווקם" לכל תרופה לשימוש מקומי, הרשה ביקורות במפעלים

# ציוני דרך בחקיקה

**1960** - התלדומיד ניתן באירופה כתרופה נגד בחילות לנשים הרות וגרם ללידת אלפי תינוקות עם מומים קשים, בארה"ב נאסר לשימוש לפי החוק מ-1938

**1962** - ה Food Drug and Cosmetic Act תוקן בעקבות פרשת התלדומיד, לראשונה החוק דרש גם הוכחה ליעילות ולא רק בטיחות.

ארה"ב, המדינה הראשונה שחוקקה חוק מפורש לכללי ייצור נאותים - **Good Manufacturing Processes**

והחלה לבצע ביקורות במפעלי הייצור Frances Kelsey



# ציוני דרך בחקיקה

**1963** . ה-FDA מפרסם חוקי GMP מפורטים ומעדכן אותם מדי כמה שנים על פי הצרכים לדוגמה ב. 8 : : 2 CFR part 11  
ל. GMP של מערכות ממוחשבות וחתימות אלקטרוניות

**1975** - החוקים החדשים האריכו את תהליך הפיתוח והרישום בארה"ב

**1984** - "Hatch-Waxman Act" לקיצור תהליכי רישוי של תרופות גנריות

**1988** - מהומות לקיצור תהליכי רישום לתרופות אינובטיביות נגד סרטן ו HIV

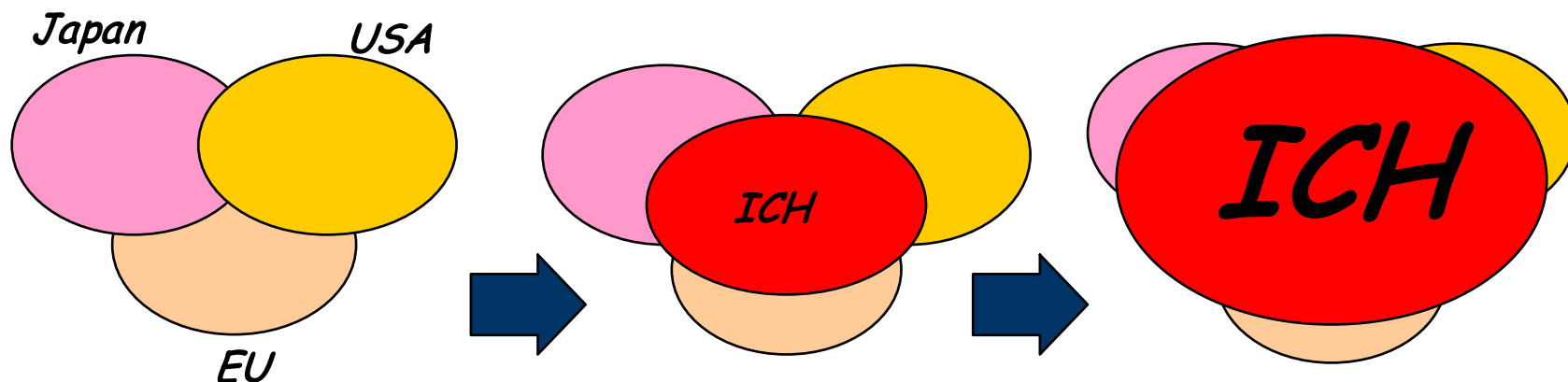
**1990** - "IND exemption" or "treatment IND"

כל תרופות ה-AIDS הראשונות אושרו במסלולים מקוצרים

**2004** - הוכח ש Vioxx מעלה סיכון להתקפי לב

**2007** - חוק לפיקוח על תרופות אחרי אישורן

פורום לדיאלוג בנושאי הדרישות לרישום תרופות בארה"ב, אירופה ויפן  
וניסוח משותף של הנושאים המוסכמים  
(כל מחוקק צריך לאמץ את הסיכומים)



**ICH- International Conference on Harmonisation**

הכנה והטמעה של הנחיות לטיפול בנושאים הבאים

- Q – איכות Quality (Pharmaceutical)
- E – יעילות Efficacy (Clinical)
- S – בטיחות Safety (Pre-clinical)

## הFDA – מנהל המזון והתרופות של ארה"ב *Food and Drug Administration*

- ❖ להגן על בריאות הציבור
- ❖ לפעול לקידום ופיתוח בריאות הציבור
- ❖ לשאוף ולקדם את תהליכי ההרמוניזציה במישור הבינלאומי (באמצעות הICH)

# השגת מטרות החוק ואכיפתו

באמצעות מידע וחינוך

באמצעות צווי בית משפט, כאשר החוק הופר

האכיפה נעשית באחת מהדרכים הבאות:

אזהרה ומתן אפשרות לחברה לתקן עיוות שהתגלה

הסרת מוצר מהמדף לצמיתות או לתקופה מוגבלת עד לתיקון

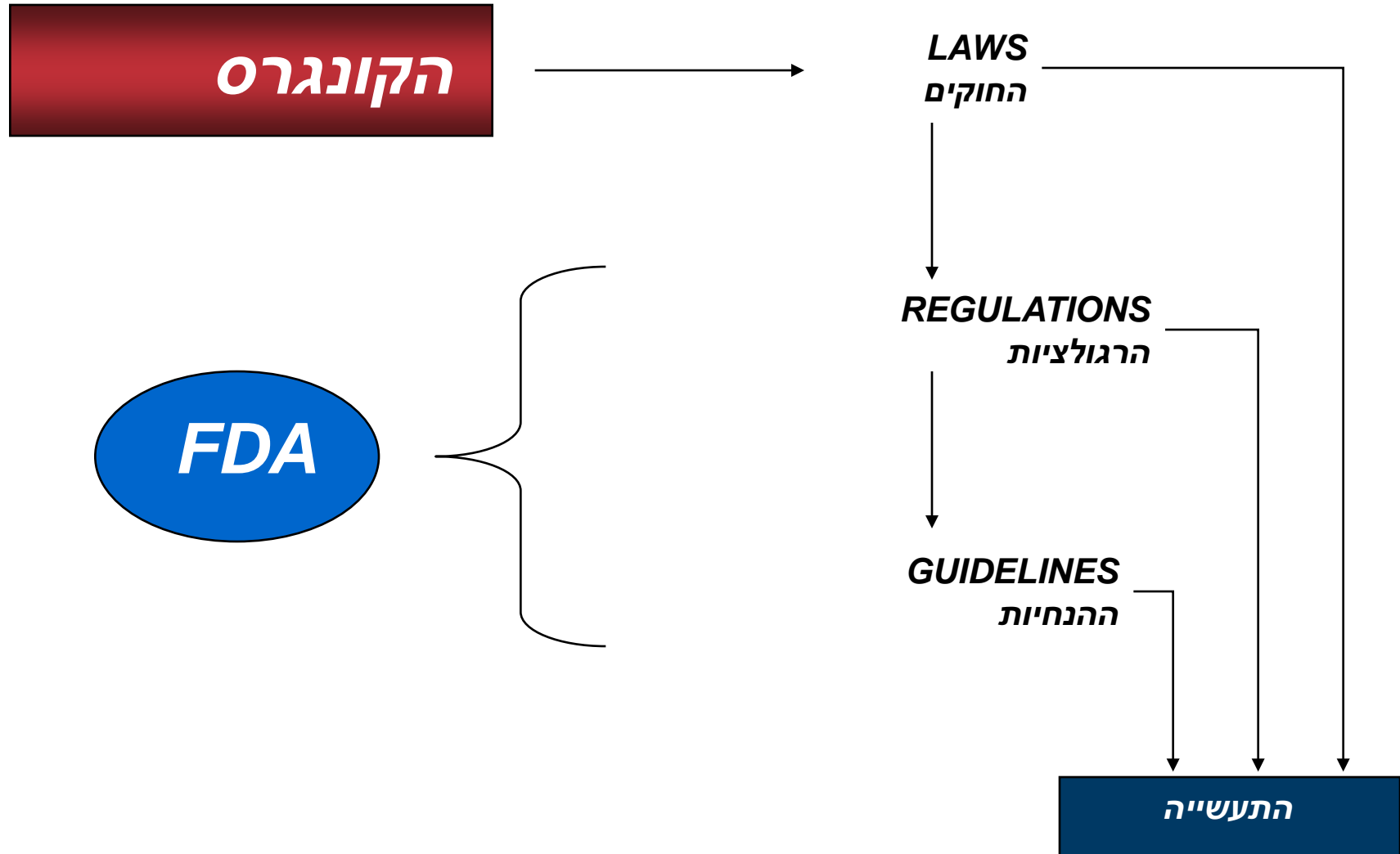
הגשת תביעה פלילית נגד החברה



**מוצר פרמצבטי כלשהו לא יוכל להיות הליך  
סחיר חוקי בשוק האמריקאי עד אשר "הוכחות  
מהותיות לבטיחות ויעילות המוצר" הוצגו  
למינהל המזון והתרופות (FDA), נבחנו על ידו  
ונמצאו ראויים לשביעות רצונו**

- 35,000 מוצרים אסורים לכניסה לארה"ב
- 3,000 מוצרים נפסלים כל שנה
- 9,700 הערות אזהרה בשנה

# המסגרת התחקיתית לרגולציה של תרופות בארה"ב



חוקים:

דוגמאות:

- FDCA (Food Drug and Cosmetic Act, 1938)
- PDUFA (Prescription Drugs User Fee Act, 1992, 1997, 2002)
- FDAMA (FDA Modernization Act, 1997)

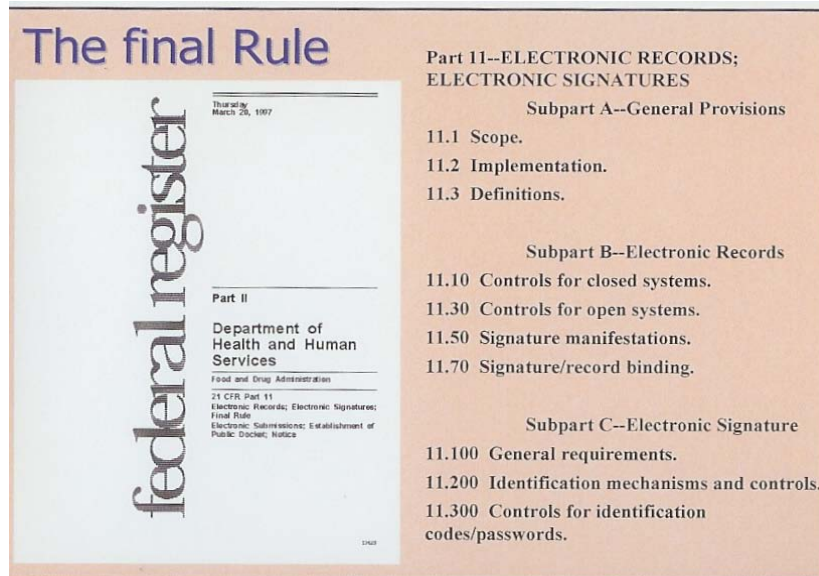
• החוק הנ"ל מסמיך את הFDA להיות הגוף האחראי על אכיפת החוקים שחוקקו ע"י הקונגרס, ההנחיות והנהלים המתפרסמים מעת לעת ע"י הרשות על מנת להגן על בריאות הצרכנים ובטיחותם.

# מסמכים בעלי תוקף תחיקתי

## Title 21-Code of Federal Regulations (CFR)

פרסום שנתי המורכב מתשעה כרכים, המופץ ע"י המדפיס 

הממשלתי של ארה"ב ומכיל את החוקים והכללים הספציפיים ואת הסטנדרטים עבור תרופות, חומרים ביולוגיים, מכשור רפואי וקוסמטיקה לשימוש של בני אדם ובעלי חיים



The final Rule

Thursday  
March 26, 1997

federal register

Part II  
Department of Health and Human Services  
Food and Drug Administration

21 CFR Part 11  
Electronic Records; Electronic Signatures;  
Final Rule  
Electronic Submissions; Establishment of  
Public Docket; Notice

Part 11--ELECTRONIC RECORDS;  
ELECTRONIC SIGNATURES

Subpart A--General Provisions

11.1 Scope.  
11.2 Implementation.  
11.3 Definitions.

Subpart B--Electronic Records

11.10 Controls for closed systems.  
11.30 Controls for open systems.  
11.50 Signature manifestations.  
11.70 Signature/record binding.

Subpart C--Electronic Signature

11.100 General requirements.  
11.200 Identification mechanisms and controls.  
11.300 Controls for identification codes/passwords.

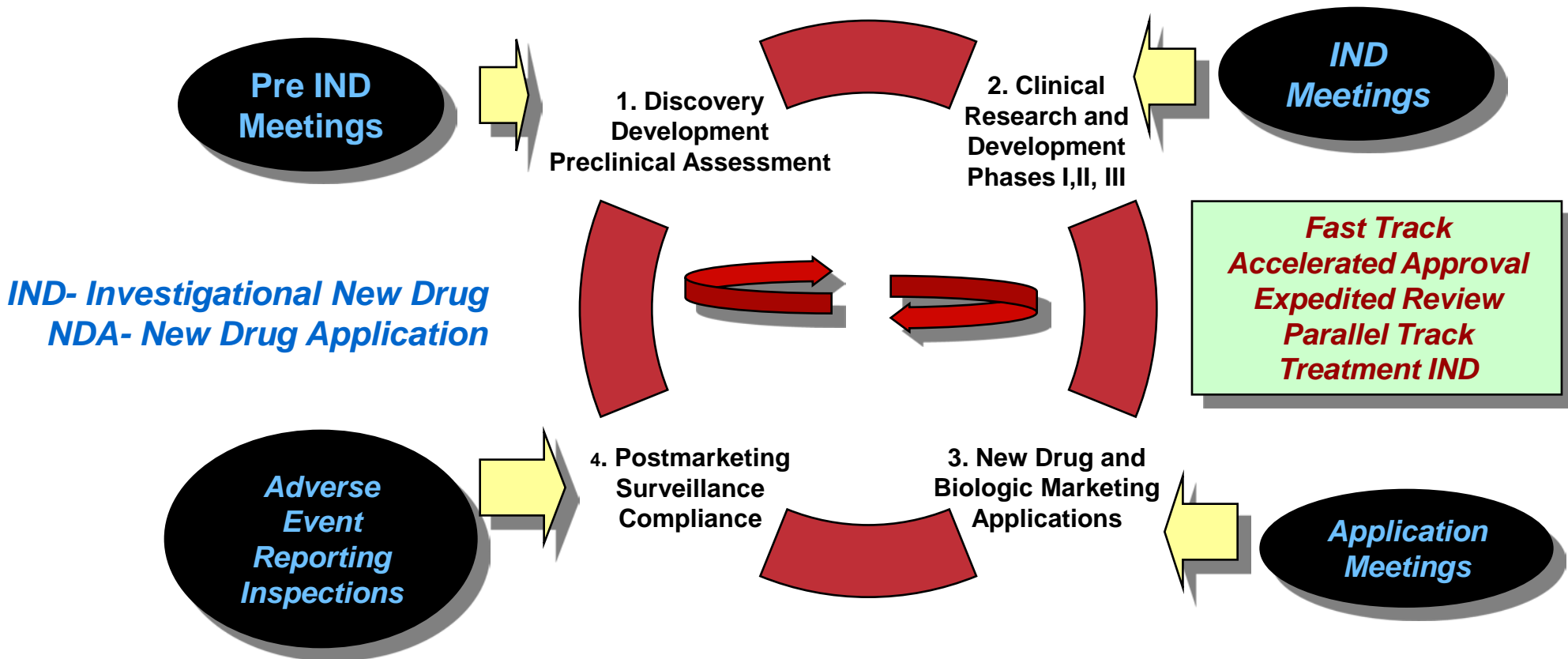
## ▼ FDA Guidelines

- ▼ פרסומים על החשיבה המעודכנת של ה FDA בנושאים שונים
- ▼ הסברים מפורטים לחוקים ולרגולציות
- ▼ אינם מחייבים
- ▼ תפקידם לסייע לחברות התרופות להבין את דרישות ה FDA

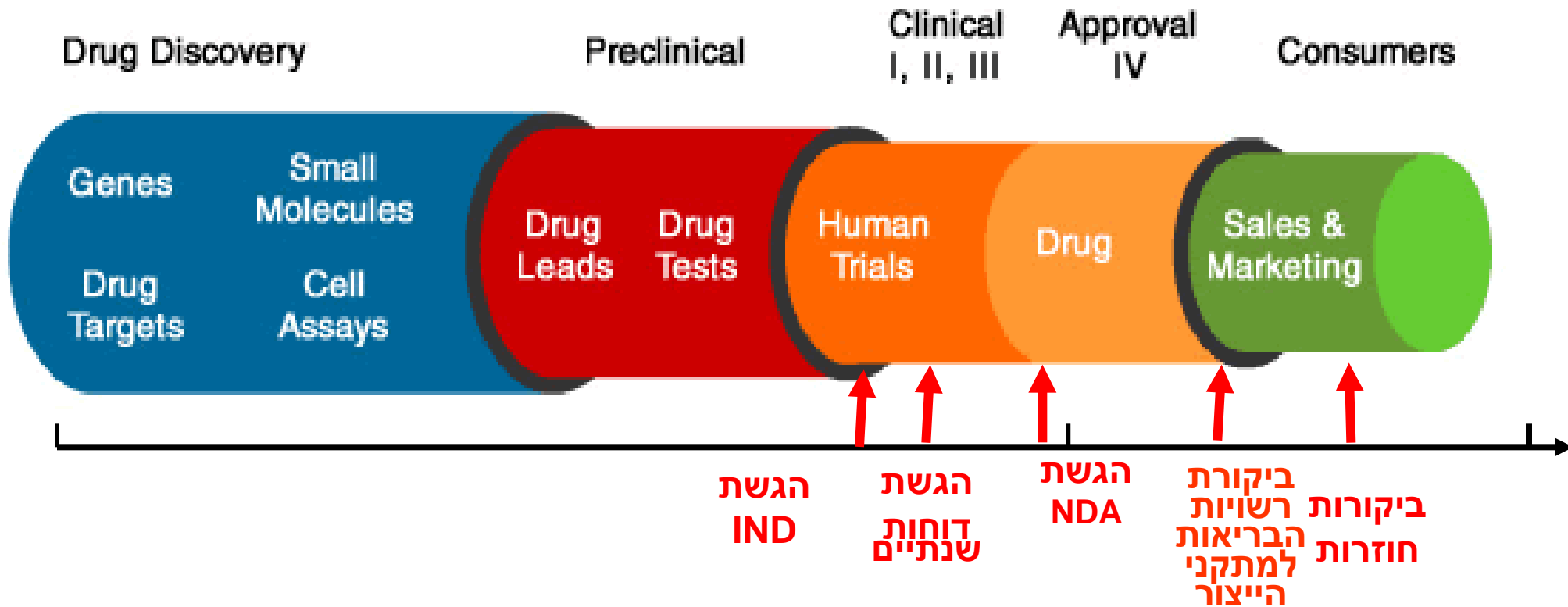
## ▼ Points to Consider (PTC)

- ▼ מסמכים המתפרסמים מעת לעת ע"י ה FDA על מנת לקבוע גישות אפשריות והצעות ליצרנים היכולים להשתמש בהם כחומר רקע בפיתוח המוצרים.
- ▼ אינן מתפרסמות ב CFR ואין להם מעמד רשמי

# פגישות עם ה FDA במהלך הפיתוח של תרופות



# ההתנהלות עם הFDA



# שלבי אישור התרופה לשימוש

שלושה היבטים של אישור הכוללים ;



• אישור בטיחות התרופה

• אישור יעילות התרופה

• אישור איכות התרופה

***Safety, Efficacy, Quality***

## Good Laboratory Practice – GLP

21 CFR Part 58

קובץ נהלים המחייב בעת ביצוע מחקרים בבעלי חיים להוכחת רעילות, אמינות וכו'

## Good Clinical Practice – GCP

21 CFR Part 808

קובץ נהלים מחייב בנושא תכנון, ניהול ואיסוף נתונים בעת ביצוע מחקר קליני באנשים.  
קובע את 4 השלבים השונים המחויבים לצורך הכרעה סופית לאישור תרופה לשוק כבטוחה ויעיל

## Current **Good Manufacturing Practice** – cGMP

21 CFR Parts 210&211

ICH Q7A guidelines - Guidance to industry for  
GMP for active pharmaceuticals



כללי ה-GMP – חוקים המתארים שיטות,  
מכשירים, מתקנים וביקורות הדרושים לייצור:

מוצרים פרמצבטיים לאנשים ובעח"י  
מוצרים ביולוגיים  
התקנים רפואיים  
מזון מעובד

# ראשי הפרקים של כללי ה-GMP

7. בקרת אריזה ותוויות

8. אחסון והפצה

9. בקרת מעבדות

10. רישומים ודוחות

11. החזרות

1. כללי

2. ארגון וכוח אדם

3. מבנים

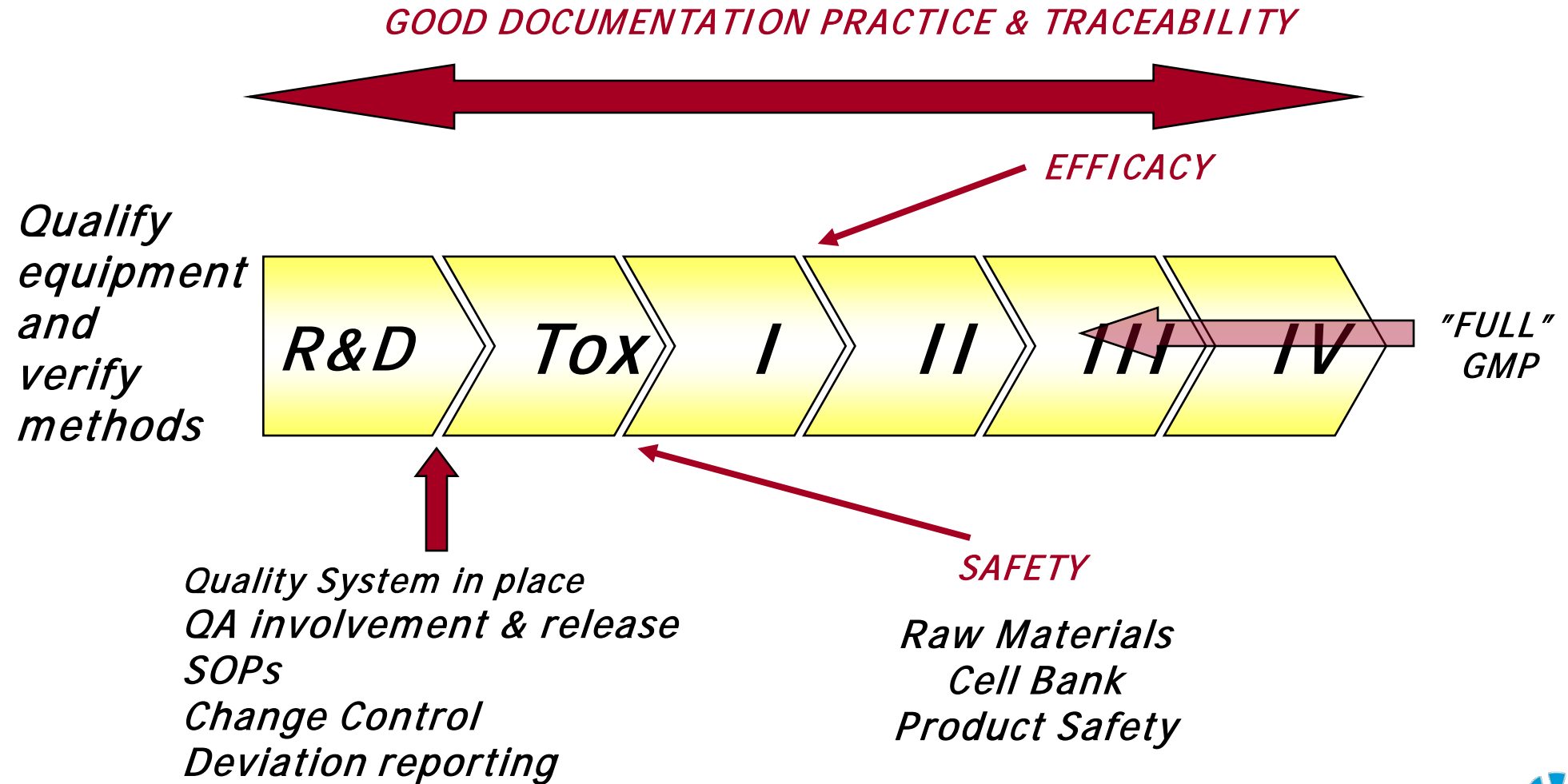
4. ציוד

5. בקרת חומרים

6. בקרת יצור ותהליכים



# Gradually applying GMPs



# תרופות ביוטכנולוגיות CBER



- כל הרשויות אימצו גישה רגולטורית גמישה, פרטנית, על בסיס מדעי פרטני לתכנית מבחני הבטיחות בחיות כתמיכה לתוכנית הקלינית.
- בתחום הטכנולוגיות החדשות יותר "עצירות" בתהליך הפיתוח
- פיתוח ע"י חברות start up חסרות ניסיון רגולטורי
- דרישות מחמירות יותר ל ישום מוקדם יותר של cGMP
- פיקוח הNIH על ניסויים קליניים בריפוי גנטי
- RAC -recombinant advisory committee



- **Genzyme Corp. Signs Consent Decree to Correct Violations at Allston, Mass., Manufacturing Plant and Give up \$175 Million in Profits**
- **Posted May 25, 2010**

***“We appreciate the guidance the FDA provided over the past year as we work to restore the agency’s confidence in our ability to operate the Allston plant at the highest standards, and return to reliable product supply for patients.”***

# Fast Track Designation

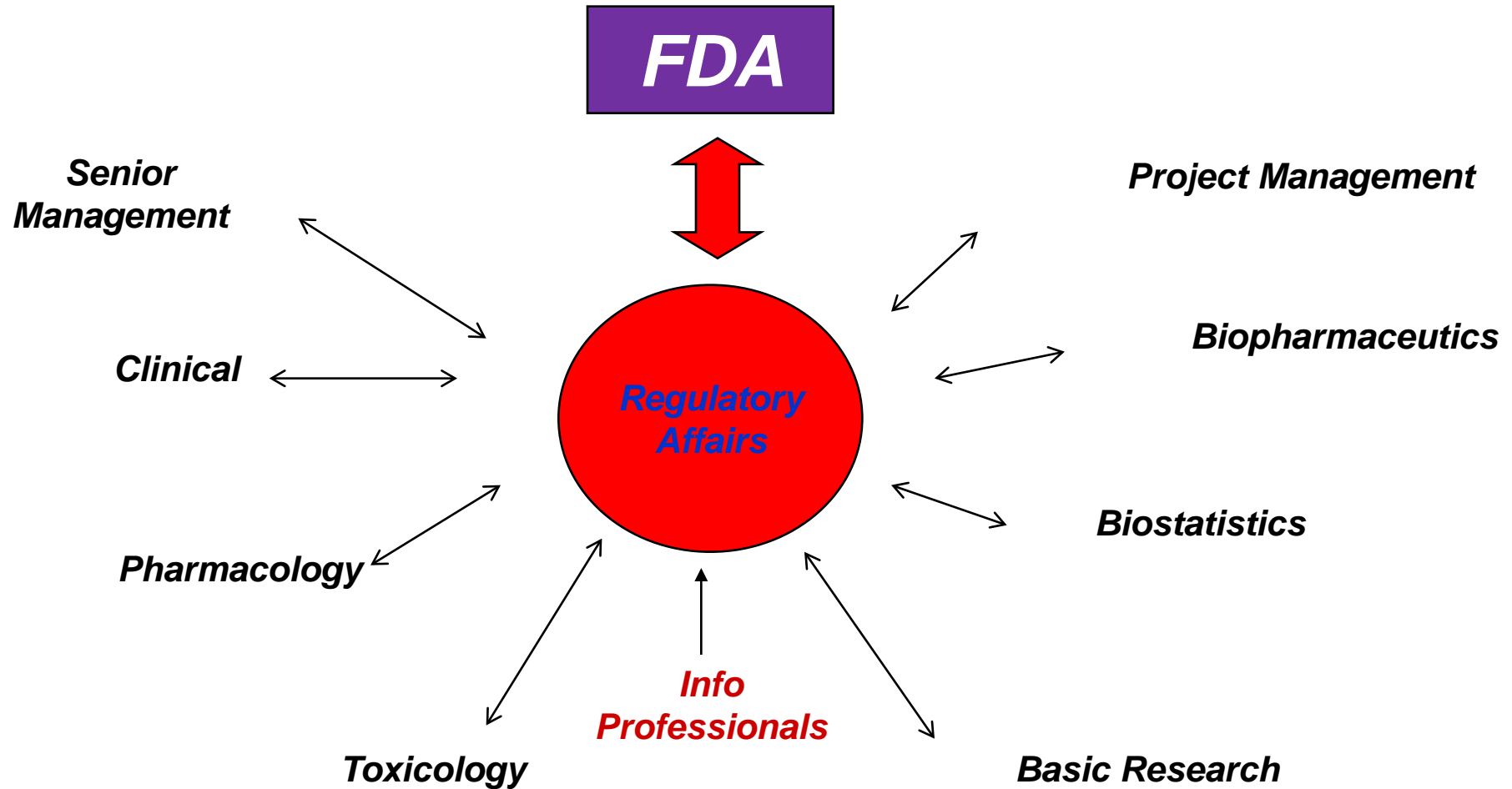
- **Protalix Receives FDA Fast Track Designation For PrGCD**
- 26 Aug 2009



- Protalix BioTherapeutics, Inc. (NYSE-Amex:PLX), announced that it has received **Fast Track Designation** from the U.S. Food and Drug Administration (FDA) for prGCD, the Company's proprietary plant-cell expressed recombinant form of glucocerebrosidase (GCD) for the treatment of Gaucher disease.

Fast Track designation is an FDA approved process that facilitates the development and expedites the review of drugs to treat serious diseases and fill an unmet medical need with the goal of getting important new treatments to patients earlier. This process allows a company to file the sections of the New Drug Application (NDA) as they become available instead of filing all the sections at once. It also enables the agency to commence its review and proceed on a rolling basis as the additional sections are completed and submitted for review. Protalix plans to submit the first section of the rolling NDA for prGCD, allowed under the Fast Track process, in the very near future.

# תפקידה של יחידת הרגולציה בעולם פיתוח התרופות



השגרירות לFDA