



נייר עמדה בנושא שימוש בתרופות גנריות בישראל

ארגון הרוקחות בישראל

מסמך זה משקף את עמדת ארגון הרוקחות בנושא גנריקה בישראל. להלן ראשי הפרקים במסמך זה:

1. הגדרות
2. עמדת ארגון הרוקחות בישראל בנוגע לשימוש בגנריקה
3. שאלות ותשובות בנושא תכשירים גנריים לציבור הרחב.
4. רקע
5. רישום של תכשירים גנריים בישראל
6. הדרישות לתכשירים גנריים ומבחי שקילות ביולוגית
7. העמדות השונות לגבי תכשירים גנריים
8. סוגיות בהחלפה הגנרית של תרופה אחת באחרת (מקור-גנריקה, או גנריקה-גנריקה)
9. מקורות

1. הגדרות:

זמינות ביולוגית (bioavailability): החלק היחסי (באחוזים) שבו חומר פעיל נספג מתכשיר רפואי לדם.

שקילות ביולוגית (bioequivalence): תכשירים נחשבים בעלי שקילות ביולוגית כאשר קצב ומידת הספיגה של החומר הפעיל שיהיה זמין באתר הפעולה שווה.

שקילות טיפולית (therapeutic equivalence): תכשירים גנריים בעלי שקילות ביולוגית נחשבים לבעלי שקילות טיפולית. כלומר ניתן לצפות שתהיה להם את אותה השפעה קלינית ופרופיל בטיחות דומה, כאשר התכשירים ניתנים למטופלים בתנאים שהוגדרו בתנאי הרישום של התכשירים.

תכשיר הייחוס (comparator): התכשיר התרופתי שמולו נבחן התכשיר הגנרי ושאותו מיועד התכשיר הגנרי להחליף באופן מלא בטיפול רפואי. תכשיר הייחוס הוא בדרך כלל, גם תכשיר המקור בשוק (innovative drug) התכשיר הראשון שאושר לשיווק על סמך פטנט בלעדי. יחד עם זאת, לתכשיר הייחוס יש שם מסחרי שבו לא ניתן להשתמש, גם בתכשיר הגנרי.

תכשיר גנרי (generic medicine): תכשיר רפואי שמכיל את אותו מרכיב פעיל ומהווה חלופה מלאה לתרופה שהפטנט המקורי שלה פג, וניתן כעת לייצר אותו ללא רישיון או אישור מחזיק הפטנט המקורי. התכשיר הגנרי נחשב לשווה בתכונותיו לתכשיר הייחוס בחומר הפעיל, במינון, בצורת המתן, בחוזק, ביעילותו הטיפולית, באיכותו, ובטיחותו. היות התכשיר הגנרי זהה בתכונותיו לתכשיר המקור מודגמת באמצעות במחקר זמינות ביולוגית מתאימים.

תרופות בעלות טווח טיפולי צר (Narrow Therapeutic Index): תרופות שבהן הבדלים קטנים במינון או בריכוז התרופה בדם עשויים לגרום לכישלון טיפולי או לתופעת לוואי שעשויות לסכן חיים או לגרום לפגיעה חמורה בבריאות.

פרמקוקינטיקה: הינו מדע הבוחן את התנועה של תרופות בגוף ואיך הגוף מגיב להן במהלך החשיפה שלו לתרופה.



2. עמדת ארגון הרוקחות בישראל

1. ארגון הרוקחות בישראל תומך בשימוש בתכשירים גנריים בטיפול הרפואי, ורואה בהם כאמצעי איכותי, בטוח, ויעיל להפחתת ההוצאה הלאומית על בריאות בישראל.
 2. תכשירים גנריים עוברים הליכי בדיקה פרמקוקינטית ובדיקות איכות ורישוי במשרד הבריאות אשר מבטיחים את היותם כחלופות מלאות לתכשיר המקור כאשר מתקבלת החלטה לרשום אותם למטופל. רופאים ומטופלים יכולים לצפות שההחלפה לתכשיר גנרי תביא לאותן תוצאות קליניות שהיו מתקבלות לו היה נעשה שימוש בתכשיר המקור*
 3. ארגון הרוקחות בישראל, קורא למשרד הבריאות להעמיד את המשאבים הנדרשים למחלקת הרישום של אגף הרוקחות הדרושים בכדי להביא לקיצור זמני הרישום של תכשירים גנריים. וזאת כדי לאפשר חסכון למערכת הבריאות בישראל.
 4. ארגון הרוקחות בישראל, תומך ברישום תכשירים גנריים כחומר פעיל ולא כגנריקה ממותגת. הארגון ממליץ לעבור למתן מרשמים של תכשירים גנריים, עם שמות החומר הפעיל ולא מרשמים עם שמות מסחריים. שמות מסחריים יכול שיכתבו בקטן מתחת לשם החומר הפעיל. אנו ממליצים שבאריזות התכשירים השם הגנרי ירשם באותיות גדולות ושם מסחרי בקטנות יותר. כל זאת במטרה לעודד שימוש בגנריקה והפחתת טעויות כתוצאה מבלבול אצל המטופלים והרוקחים.
 5. ארגון הרוקחות בישראל, סבור כי הרוקחים מהווים את סמכות המקצועית המתאימה ביותר למתן מידע וייעוץ בנושא גנריקה וטיפול רוקחי למטופלים רופאים ומקצועות רפואיים נוספים. מידע שתפקידו לסייע בשיפור ההיענות אצל המטופלים ועמידה ביעדים הטיפולים. ייעוץ רוקחי הינו קריטי להצלחת הטיפול ומניעת טעויות אצל מטופלים.
 6. ארגון הרוקחות בישראל, קורא לקופות החולים לשקול ולבצע, ככל שהדבר הניתן, מכרזי רכש ארוכי טווח מול יצרני או יבואני התכשירים. המלצה זו תאפשר מחד להבטיח הספקה סדירה וזמינות תכשירים לאורך זמן, כמו גם תימנע בלבול במיוחד בקרב מטופלים מבוגרים ופגיעה שעלולה להיגרם כתוצאה מהחלפות תכשירים תכופות.
- *מלבד תכשירים בהם ישנה המלצה של משרד הבריאות להימנע מהחלפתם אצל מטופלים וזאת על מנת שלא לגרום ליציאה מאיזון תרופתי.

3. שאלות ותשובות בנושא תכשירים גנריים לציבור הרחב. – מצורף כמסמך נפרד.

4. רקע:

השימוש בתרופות גנריות נחשב למרכיב עיקרי בהפחתת הוצאות מערכת הבריאות על טיפול תרופתי. באופן כללי, תרופות גנריות מאפשרות לצרכן בחירה כלכלית מושכלת בין תכשירים בעלי איכות דומה, ובכך גם להפחית את הוצאות הבריאות הפרטיות שלו (1-4). על אף שהשימוש הגובר בתכשירים גנריים הינה תופעה חיובית כשלעצמה, ישנן עדיין מספר סוגיות המקשות ומעכבות את אימוצן בטיפול הרפואי. סוגיות מרכזיות אלו נוגעות למידת הזהות בין תכשיר גנרי לתכשיר המקור, הליך האישור לתכשירים גנריים בישראל בעולם, והיכולת להחליף בין תכשירי מקור לתכשיר גנרי בתרופות בעלות טווח תרפויטי צר.

מטרת נייר עמדה זה הינו להביע את עמדת ארגון הרוקחות בישראל הנוגעת להחלפה גנרית. ארגון הרוקחות בישראל תומך בשימוש בתרופות גנריות ככלי להנגשת טיפולים תרופתיים איכותיים, בטוחים ויעילים, ובמחיר נמוך שיאפשר שמירה על תקציב הקופה הציבורית. ארגון הרוקחות רואה ברוקחים בעלי תפקיד משמעותי בקידום השימוש הנאות, הבטוח, והיעיל בתכשירים גנריים. לרוקחים תפקיד מרכזי במתן מידע מקצועי למטופלים, בייעוץ לרופאים ומטופלים לגבי השימוש בגנריקה, ומתן הסבר על ההבדלים והדמיון בין גנריקה לבין תרופות המקור, ובין הגנריקות השונות הקיימות בשוק.



בהתאם לחקיקה בפקודת הרוקחים, רשאי הרוקח לבצע החלפה בין תכשיר מקור לגנרי, תכשיר גנרי לגנרי, ותכשיר גנרי למקור.

הסמכות של רוקח לניפוק של תכשיר גנרי כחלופה לתכשיר מקור מעוגנת בסעיף 27ב, של פקודת הרוקחים התשמ"א (5). בהתאם לסעיף זה רוקח רשאי לנפק תכשיר שאושר לשיווק לפי פקודה זו, הורה לתכשיר הרשום במרשם בהרכב החומרים הפעילים, בצורה, בחוזק ובפעילות הרפואית. בנוסף, רוקח חייב לידע את המטופל בדבר תכשירים גנריים אחרים. יחד עם זאת, המטופל רשאי לקבל את תכשיר המקור, אם חפץ בכך, והרופא המטפל רשאי לדרוש מתן של תכשיר המקור בלבד. בכדי ליעץ באופן מקצועי, על הרוקח להבין את כלל הסוגיות הנוגעות לניפוק גנריקה, לעמוד על ההבדלים באופן האישור של תרופות מקור ותרופות גנריות, להכיר את המושגים של שקילות ביולוגית, ושקילות טיפולית. חשוב לציין שעל פי סל הבריאות חובה לספק למטופלים חלופה אחת (תכשיר מקור או גנריקה) ובאם המטופל מתעקש לרכוש תכשיר שהקופה לא מממנת הוא יכול לעשות זאת באופן פרטי ללא מימון הקופה.

יובהר, שנייר עמדה זה אינו עוסק בחלופיות של תכשירים ביולוגיים המוגדרים כביוסימילאר (Biosimilar), מולקולות גדולות ומורכבות יותר שמוצרות לרוב בתאים חיים. להוכחת היעילות והבטיחות של תכשירי ביוסימילאר נדרש לבצע ניסוי קליני השוואתי למול תכשיר המקור. לעומת זאת בגנריקה נדרש להוכיח זהות פרמקוקינטית בלבד. נכון לעת זאת תכשירים ביוסימילארים אינם מוגדרים כגנריים במעמד הניפוק והחלפתם נעשית בתנאים שקובעת קופת החולים והם אינם בסמכות הרוקח.

5. רישום תכשירים גנריים בישראל

בישראל קיים תהליך סדור לאישור השיווק של מוצרים גנריים שמתבסס על הרגולציה האירופאית והאמריקאית. הדרישות לרישום של תכשירים גנריים מוסדרים בנוהל 46 של אגף הרוקחות (6). הנוהל גם מחייב ביצוע בדיקות נוספות לפי סוג התכשירים (לדוגמה שקילות ביולוגית לתכשיר גנרי הניתן דרך הפה בשביל שיקבל רישיון. ישנם נהלים רלבנטיים נוספים הקשורים לאישור תכשירים גנריים בישראל - נוהל 45 מסדיר את מבחן הזמינות הביולוגית הנדרש לרישום תכשירים בישראל, ובכללו גם של תכשירים גנריים (7). נוהל 59 של אגף הרוקחות קובע שהעלון לרופא של מוצר גנרי בישראל יהיה זהה לזה של עלון תכשיר הייחוס, או מבוסס על ה-PDR האמריקאי (Physicians' Desk Reference), או בהיעדרו, על העלון המאושר על ידי EMA, הסוכנות האירופאית לתרופות (8).

6. הדרישות לתכשירים גנריים ומבחני שקילות ביולוגית

באופן כללי, תהליך הרישום של תרופה גנרית דורש עמידה של בעל הרישום והיצרן במספר תנאים בסיסיים: ראשית, על התרופה הגנרית להיות מאותו החומר, להכיל את אותה כמות של חומר פעיל, להיות בעלת אותה צורת מינון (לדוגמה: נוזל, טבלית), ולהתבסס על אותה טכנולוגיית המתן (לדוגמה: שחרור איטי, או שחרור מהיר). בארצות הברית, מנהל המזון והתרופות האמריקאי, FDA, אף דורש מבעל הרישום להוכיח שיכולות היצור של היצרן מאפשרות ייצור התכשיר בצורה עקבית (consistent).

יחד עם זאת, ובשונה מההגדרה הבסיסית של גנריקה, אגף הרוקחות של משרד הבריאות בישראל מרחיב את ההגדרה למוצרים גנריים גם לתכשירים פומיים שצורות המתן שלהם שונות, כגון קפוליות, טבליות או אבקות וכמוסות, כל עוד המינון שלהם שווה. הנוהל גם מאפשר הגדרה של חלופה גנרית לתכשיר, גם אם קיים שוני בחלק הלא פעיל של המרכיב הפעיל (active moiety) בינו לבין תכשיר המקור. בכך, תכשיר המכיל מלח שונה, אסטר שונה, אתר שונה, איזומר שונה, תערובות של איזומרים, וכדומה יחשב לצורך זה כחלופה גנרית לתכשיר המקור, למעט במקרים בהם התכשיר שונה משמעותית בתכונות המשפיעות על בטיחות או יעילות לעומת המקור.

הדרך העיקרית להוכיח זהות בתכונות התכשיר הגנרי לתכשיר המקור הינו ביצוע של מבחני שקילות ביולוגית. השקילות הביולוגית מוכחת על ידי מתן התכשיר הגנרי ותכשיר המקור במסגרת מחקרים קליני. במבחנים אלו נבדקים ריכוזם בדם של תכשיר המקור והגנריקה לאורך זמן לאחר המתן שלהם.



מעשית, מתבצעת השוואת ערכי השטח מתחת לעקומה (AUC), ריכוז מקסימלי (Cmax) וזמן הגעה לריכוז מקסימלי (Tmax) בין מטופלים שניתן להם את תכשיר המקור לבין אלו שניתנה להם הגנריקה. הערכים המתקבלים ייחשבו לשקילים, כאשר הם בטווח של 0.8-1.25 וברוח בר סמך של 90%. קיימים תכשירים גנריים מסוימים שפטורים מהגשת מבחני זמינות ביולוגית השוואתית.

7. העמדות בנוגע לשימוש בגנריקה

נושא השימוש בתכשירים גנריים, נחקר רבות ומידע רב פורסם לגביו בספרות המקצועית, השימוש בתכשירים גנריים מהווה הזדמנות אך מציב גם אתגרים לא מעטים בפני הצוותים הרפואיים והמטופלים (10,9).

7.1 רוקחים:

כאמור, רוקחים מהווים את המקור העיקרי למידע על גנריקה לרופאים ולמטופלים והם אנשי המקצוע אשר רשאים לבצע החלפות של תרופות מקור, לתרופה גנרית כל עוד רושם המרשם לא ביקש שלא יעשה כן במפורש. מחקרים בינלאומיים עדכניים מדגימים תמיכה עקבית בשימוש בגנריקה בקרב רוקחים, בעיקר בגלל יכולתה של הגנריקה להפחית מעלות ההוצאה על בריאות. יש לציין שעיקר הסוגיות שנבדקו בקרב הרוקחים הינן מקצועיות: לדוגמה, נטען שהחלפה של תכשיר אחד בתכשיר גנרי הינה מקור לבלבול בקרב מטופלים ובכך עלולה לפגוע בהיענות המטופל. קיימת דאגה בקרב רוקחים בנוגע לחלופיות הטיפוליות של מספר סוגי תכשירים, לרבות החלפה גנרית של משאפי אבקה יבשה, ההחלפה של תכשירים לטיפול בכפיון, אנטיאפילפטיים ותכשירים עם חלון/טווח תרפויטי צר. רוקחים רבים דיווחו שכאשר מדובר על ניפוק תכשיר בעל טווח/חלון תרפויטי צר, הם מבצעים החלפה של גנריקה רק בתחילת הטיפול ומקפידים שהמטופל יקבל תכשיר אחד בלבד לאורך הטיפול. לחילופין ניתן לבצע החלפה תוך מעקב קליני צמוד של המטופל בתקופה הסמוכה להחלפה.

מרבית הרוקחים גם ציינו שהם חוו תלונות של מטופלים על התכשירים הגנריים שנופקו להם. במקרים אחדים ישנו זיהוי של מחיר נמוך עם איכות נמוכה, ורוקחים אחדים מסיקים שישנו קשר בין חומרת מחלה לנכונות להשתמש בגנריקה. חשוב לציין כי בכל טיפול קיימת גם האמונה של המטופל לגבי הטיפול והחלפה גנרית עלולה לגרום למטופל שהטיפול איננו זהה וכי לא תיטיב עימו.

7.2 מטופלים:

בקרב מטופלים רבים ישנה שונות רבה בידע לגבי תכשירים גנריים. יחד עם זאת, נראה שהמגמה הכללית בשנים האחרונות מצביעה על יותר נכונות להשתמש בגנריקה, ונכונות זו הודגמה כקשורה ביחס ישר לרמת השכלתו ולניסיונו של המטופל. מטופלים שחוו ניסיון קודם בהחלפה גנרית היו בעלי בטחון רב יותר בהיות התרופה הגנרית שהוצעה להם חלופה אמיתית לתרופה קודמת. למטופלים גם דאגות הנוגעות לאיכות התכשירים הגנריים וליעילותם - דבר שעשוי לפגוע בהיענות לטיפול. לא נמצא קשר משמעותי לאמון במערכת הבריאות. קיימת אי-רגישות גבוהה יותר בקרב מטופלים מסוימים למחיר כשמדובר בתרופות מקור מאחר וזו נתפסת כ-"איכותית" יותר. ישנו גם קושי אצל אחדים לשנות את התרופה כשהטיפול נתפס כיעיל ולאורך זמן. יחסם של המטופלים מושפע מהתכשיר הראשון שניתן להם ובמקרים בהם הוחל טיפול בתכשיר גנרי אזי כאשר החליפו להם לתרופת המקור הם חשו "לא טוב" וביקשו לחזור לתכשיר הגנרי שמבחינתם הייתה תרופת המקור.

7.3 רופאים:

כמו בקרב המטופלים, גם בין הרופאים קיים שוני רב בעמדות לגבי השימוש בגנריקה. מחקרים רבים מראים סקפטיות בקרב רופאים לגבי מבחני הביו-אקוויולנטיות ויעילות של תרופות גנריות לעומת תרופות המקור. רופאים מסוימים חוששים שתחליפים גנריים הם פחות בטוחים, ואיכותיים ואף מציינים שלחברות התרופות האינדיבידואליות, שמשווקות את תכשיר המקור יש השפעה על גיבוש תפיסה זו.



נושא זה נידון בהרחבה על ידי ההסתדרות הרפואית בישראל, שאף הוציאו נייר עמדה בנושא זה שכותרתו שימוש מושכל בתרופות גנריות ואשר מעודד את השימוש בתרופות גנריות ומוצא אותן כמוזל את עלויות משק הרפואה בארץ כמו גם ראוי מבחינה אתית (11).

7.4 עמדת יצרני ובעלי הרישום של תרופות המקור:

מהעמדות הרשמיות של חברות התרופות האינובטיביות, אשר פיתחו את תרופות המקור עולה שיטת תמיכה בשוק גנריקה. עם זאת, קיימת דרישה להעמיד תכשירים גנריים בסטנדרטים חמורים יותר, ודרישה שתכשירי הגנריקה יראו שקילות ביולוגית מוחלטת עם תכשיר המקור בטרם יקבלו רישיון לשיווק. קיימת גם דרישה לשמור על חופש הרופא הרושם, בעיקר בכל הקשור לשימוש בתכשיר מקור ואי החלפתו במעמד הניפוק. קיימת גם הדגשה שתהליך אישור של תכשירים גנריים שונה מאישור של תכשירים אינובטיבים ולכן למעשה שונה מההליך הקפדני שאותו עברה תרופת המקור. חלק מיצרני התרופות האינובטיביות גם דורשים שלא יאסר רישום של גנריקה ממותגת- תכשירים גנריים עם שמות מסחריים, וזאת כדי להקל על מעקב הרופאים והמטופלים אחרי יעילות ובטיחות הטיפול שניתן להם.

8. סוגיות בהחלפה הגנרית של תרופה אחת באחרת (מקור-גנריקה, או גנריקה-גנריקה):

8.1 השימוש בתרופה גנרית אינו שונה מתרופת מקור ועל הרופא המטפל לעקוב בכל החלפה גנרית, ללא קשר למרכיב הפעיל, בסמוך למועד ההחלפה על מנת לוודא כי התכשיר משפיע בצורה דומה לתכשיר שהוחלף, בין אם תכשיר מקור ובין אם תכשיר גנרי (11).

8.2 תכשירים הדורשים תשומת לב מיוחדת בעת החלפתם:

8.2.1 תכשירים בעלי טווח תרפויטי (טיפול) צר, ותרופות בעלות שונות גבוהה בין מטופלים כפי שנקבע על ידי משרד הבריאות בעת רישום התרופה בפנקס התכשירים בישראל בתעודת הרישום או בעלון הרופא, או על ידי גורמי המקצוע בקופות החולים בהתאם לעניין.

בתרופות בעלות טווח טיפולי צר, קיים הבדל קטן כמותית בין מינון טיפולי למינון רעיל, או שקיימות השפעות לזואי חמורות במינון מעל המינון הטיפולי, או שיטת פוטנציאל משמעותי לכישלון טיפולי כאשר היא ניתנת במינון מעט נמוך יותר. תרופות בעלות טווח תרפויטי צר מוגדרות ביחס נמוך בין הריכוז הרעיל שלהן, לריכוז הטיפולי שלהן. תרופות מסוג אלו מקשות על יצירת איזון נכון בין יעילות לבטיחות. דוגמאות לתכשירים בעלי טווח תרפויטי קצר הם תכשירים אנטיאפילפטיים ותרופות הפועלות לדיכוי מערכת החיסון במטרה למנוע דחיית שתל או התלקחות מחלה בתרופות כגון אלו אין לבצע החלפה גנרית בצורה אוטומטית ויש לנטר את המטופל כאשר נדרש להחליפו לתכשיר עם חומר פעיל זהה (12).

8.2.2 בתרופות בעלות שונות גבוהה בין מטופל למטופל הן כאלה שמדגימות הבדלים משמעותיים ביעילותן ובטיחותן בין מטופלים שונים, גם אם הן ניתנו במינון דומה לדוגמה תכשירים המכילים לבטירוקסין לטיפול בבלוטת התריס (13). הסיבות לשונות עשויות להיות גנטיות, סביבתיות, או שקשורות למצבי רקע רפואיים אשר פוגעים במטבוליזם והתגובה של המטופל לתכשיר. תכשירים בעלי שונות גבוהה בין מטופל למטופל דורשים לרוב קביעה של מינון ייחודי לכל אדם, וניטור תדיר. דוגמה נוספת לתכשירים מסוג אלו ניתן למצוא בקרב נוגדי הדיכאון מסוג SSRI, ותכשירים מקבוצת האנטיפסיכוטים.

על אף התפיסה הרווחת בקרב רוקחים ורופאים שלא ניתן לבצע החלפות של תכשיר אחד באחר ב מטופל שעושה שימוש בתכשיר בעל טווח טיפולי צר, או בתרופות בעלות שונות רבה בין מטופל למטופל הרי שהדבר אפשרי תחת ניטור קפדני של הרופא המטפל. אחת הסיבות שמקשות על החלפות גנריקה הינן פרקטיקות רישום שהשתרשו וביניהם פרסום חוזר מנכ"ל משרד הבריאות מ 1999 (14) ואשר קבע כי אין להחליף תרופה בחולה מאוזן, ויש המפרשים אותו בטעות כאילו מדובר באיסור על החלפה גנרית אשר כאמור מגובה בחקיקה.



חשוב לציין כי מההיבט הרגולטורי, הרישוי של תכשירים בעלי טווח טיפולי צר הינו קפדני יותר מהרישוי של תכשירים גנריים רגילים. נוהל 45 של אגף הרוקחות המסדיר את נושא בדיקות זמינות ביולוגית השוואתית בבני-אדם (in-vivo) מגדיר שבשונה מתכשירים גנריים רגילים שבהם נדרש הוכחת AUC, Cmax, ו-Tmax בטווח של 0.8-1.25 בין תכשיר הייחוס לתכשיר הגנרי (כלומר 80% עד 125%), בתכשירים עם טווח תרפויטי צר נדרש להראות תאימות של 0.9-1.11. לעומת זאת, בתכשירים עם שונות גבוהה בין מטופל למטופל נדרש לעמוד בטווח רחב יותר, של 0.75-1.33, דרישות אלו באות להבטיח כי במטופל הנוטל תכשיר גנרי, יעילות ובטיחות התכשיר תישמר.

9. מקורות:

1. Academy of Managed Care Pharmacy. (2022). Generic Drugs. <https://www.amcp.org/policy-advocacy/policy-advocacy-focus-areas/where-we-stand-position-statements/generic-drugs-0> Last accessed: 30/08/23.
2. Generic drugs, FDA website <https://www.fda.gov/drugs/buying-using-medicine-safely/generic-drugs> Last accessed: 30/08/23.
3. NHS Lothian. (2016). "Prescribing of Branded Generics" <https://policyonline.nhsllothian.scot/Policies/Document/Prescribing%20Branded%20Generics%20Position%20Statement.pdf> Last accessed: 30/08/23.
4. Wouters, O. J., Kanavos, P. G., & McKee, M. (2017). Comparing generic drug markets in Europe and the United States: prices, volumes, and spending. *The Milbank Quarterly*, 95(3), 554-601.
5. פקודת הרוקחים (נוסח חדש), התשמ"א – 1981 <https://www.health.gov.il/legislationlibrary/rokhut23.pdf> Last accessed: 30/08/23.
6. Ministry of Health procedure 46 - Application for registration procedure – requirements for generic products registrations. 3 נספח – נוהל הגשת בקשות לרישום – נספח 3 – 2014 (עדכון) הדרישות לרישום תכשירים גנריים לסוגיהם עדכן מס' 3 – 2014 https://www.health.gov.il/hozer/DR_46.pdf Last accessed: 30/08/23.
7. Ministry of Health procedure 45 – Application for registration - Comparative bioavailability tests in humans נוהל להגשת בקשות לרישום – נספח 2 (עדכון) נוהל (in vivo) : 20111 מנת ביולוגית השוואתית בבני אדם (עדכון מס' 20111) https://www.health.gov.il/hozer/DR_45.pdf
8. Ministry of Health procedure 59 – Prescribing Information for generic products, עלון https://www.health.gov.il/hozer/DR_59.pdf לרופא לתכשיר גנרי, עדכון מס' 1: 2007 Last accessed: 30/08/23.



9. Dunne, S. S., & Dunne, C. P. (2015). What do people really think of generic medicines? A systematic review and critical appraisal of literature on stakeholder perceptions of generic drugs. *BMC medicine*, 13(1), 1-27.
10. Lai, M., & Kaczmarek, L. (2018). Generic Drug Industry: Opportunities and Challenges. *Healthcare Financial Management*, 72(3), 56-63.
11. נייר עמדה: שימוש מושכל בתרופות גנריות, ההסתדרות הרפואית, מהדורת 2007. <https://www.ima.org.il/MainSiteNew/EditClinicalInstruction.aspx?ClinicalInstructionId=141> " Last accessed: 30/08/23.
12. Weilei Jiang. (2020) FDA Drug Topics: Understanding Generic Narrow Therapeutic Index. Drug [https://www.fda.gov/media/162779/download#:~:text=Narrow%20therapeutic%20index%20\(NTI\)%20drugs%20are%20drugs%20where%20small%20differences,or%20significant%20disability%20or%20incapacity](https://www.fda.gov/media/162779/download#:~:text=Narrow%20therapeutic%20index%20(NTI)%20drugs%20are%20drugs%20where%20small%20differences,or%20significant%20disability%20or%20incapacity) " Last accessed: 30/08/23.
13. שינוי הפורמולציה של אלטרוקסין בישראל, דוח צוות בדיקה, 22.01.2012 <https://www.gov.il/he/Departments/publications/reports/rep-elt22012011> " Last accessed: 30/08/23.
14. חוזר המנהל הכללי, 2.99, 12.1.99 רופאים במילכוד – שימור האמון בעידן של התנגשות אינטרסים https://www.health.gov.il/hozer/mk02_1999.pdf " Last accessed: 30/08/23.