

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BİR ÜNİVERSİTE HASTANESİNDE ÇALIŞAN
HEKİMLERİN BİYOBENZER İLAÇLAR
HAKKINDA BİLGİ, DÜŞÜNCE VE
DAVRANIŞLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

EBRU GÖKDEMİR

**KLİNİK İLAÇ ARAŞTIRMALARI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

İZMİR-2021

TEZ KODU: DEU.HSL.MSc-2017970009

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BİR ÜNİVERSİTE HASTANESİNDE ÇALIŞAN
HEKİMLERİN BİYOBENZER İLAÇLAR
HAKKINDA BİLGİ, DÜŞÜNCE VE
DAVRANIŞLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**KLİNİK İLAÇ ARAŞTIRMALARI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

EBRU GÖKDEMİR

Danışman Öğretim Üyesi: Doç. Dr. Mualla Aylin ARICI

TEZ KODU: DEU.HSI.MSc-2017970009

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

İÇİNDEKİLER	i
TABLO DİZİNİ	v
ŞEKİL DİZİNİ	vii
KISALTMALAR	viii
TEŞEKKÜR	ix
ÖZET	1
ABSTRACT	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ	5
2. GENEL BİLGİLER	7
2.1. İlaç Nedir?	7
2.2. İlaçların Elde Edilmesi	7
2.2.1. Doğal kaynaklı ilaçlar	7
2.2.2. Sentez yolu ile üretilen ilaçlar (Sentetik ilaçlar)	8
2.3. Rekombinant DNA Teknolojisi	8
2.4. Biyoteknoloji	9
2.4.1. Biyoteknolojik İlaç	9
2.5. Biyoteknolojik ilaçların kimyasal ilaçlardan farkı	10
2.6. Biyobenzer İlaç	11
2.7. Biyobenzer ve jenerik ilaç	12
2.8. Biyoteknolojik ilaçların üretimi	13
2.9. Biyobenzer ilaçlarda immünojenisite	15
2.10. Biyoteknolojik ürünlerde ekstrapolasyon	16
2.11. Biyoteknolojik ürünlerde değiştirilebilirlik	17

2.12. Biyoteknolojik ürünler ve Farmakovijilans	18
2.13. Biyobenzer ilaçların ruhsatlandırılması ve klinik çalışmaları	19
3. GEREÇ ve YÖNTEM	22
3.1. Araştırmanın Tipi.....	22
3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı	22
3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi	22
3.4. Araştırmaya dahil olma/dışlama kriterleri	22
3.5. Araştırmanın Değişkenleri	23
3.5.1. Bağımsız Değişkenler	23
3.5.2. Bağımlı Değişkenler.....	23
3.6. Veri Toplama Araçları ve Veri Toplama Yöntemi.....	24
3.6.1. Veri Toplama Araçları.....	24
3.7. Araştırmanın Planı ve Takvimi.....	25
3.8. Araştırmanın zaman çizelgesi.....	26
3.9. İstatistik analizlerin bağımlı ve bağımsız değişkenlerle ilişkilendirilerek tanımlanması.....	27
3.10. Etik Kurul Onayı.....	27
3.11. Araştırmanın Sınırlılıkları.....	27
4. BULGULAR	28
4.1. Hekimlerin Demografik özellikleri	28
4.2. Hekimlerin biyobenzer ilaç kavramını duyma ve eğitim düzeylerine göre dağılımı	29
4.3. Hekimlerin biyobenzer ilaçlar ile ilgili bilgi düzeyleri	30
4.4. Hekimlerin demografik özelliklerine göre bilgi puan ortalamaları.....	32
4.5. Hekimlerin biyobenzer ilaç kavramını duyma ve eğitim alma durumlarına göre bilgi puanı ortalamaları.....	33
4.6. Hekimlerin biyobenzer ve biyolojik ticari ürünler ile ilgili bilgileri.....	33

4.7. Hekimlerin demografik özelliklerine göre ticari ürünlerin biyobenzer ya da biyolojik ilaç olması ile ilgili bilgi puanı ortalamaları	35
4.8. Hekimlerin biyobenzer ilaç kavramını duyma ve eğitim durumuna göre ticari ürünlerin biyobenzer ya da biyolojik ilaç olmaları ile ilgili bilgi puan ortalamaları.....	36
4.9. Hekimlerin demografik özelliklerine göre genel bilgi düzeyi soruları ve ticari ürünlerin biyobenzer ya da biyolojik ilaç olması ile ilgili bilgi puanı ortalamaları	37
4.10. Hekimlerin biyobenzer ilaç kavramını duymuş olma ve biyobenzerler konusunda eğitim almalarına göre genel bilgi düzeyi soruları ve ticari ürünlerin biyobenzer ya da biyolojik ilaç olması ile ilgili sorulara göre bilgi puanı ortalamaları	38
4.11. Hekimlerin yaş, cinsiyet, mesleki tecrübe, akademik düzey ve günlük yazılan reçete sayısına göre bilgi düzeylerinin değerlendirilmesi	39
4.12. Hekimlerin biyobenzer kavramı duyma durumu ve eğitim alma durumuna göre bilgi düzeylerinin değerlendirilmesi	41
4.13. Hekimlerin biyobenzer ilaçlar konusundaki düşünceleri	41
4.14. Eğitim alan ve eğitim almayan hekimlerin biyobenzer ilaçlar konusundaki düşünceleri	42
4.15. Hekimlerin biyobenzer ilaçlar konusundaki davranışları.....	44
4.16. Eğitim alan ve eğitim almayan hekimlerin biyobenzer ilaçlar konusundaki davranışları	45
4.17. Hekimlerin biyobenzer ilaçlar konusundaki tutumları	46
4.18. Eğitim alan ve eğitim almayan hekimlerin biyobenzer ilaçlar konusundaki tutumları.....	47
5. TARTIŞMA.....	49
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	57
6.1. Sonuçlar	57
6.2. Öneriler	60
7. KAYNAKLAR	61
8. EKLER	68

8.1. Anket Formu	68
8.2. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı İzni.....	73
8.3. Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurul İzni	74
8.4. Özgeçmiş.....	76



TABLO DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1. Biyoteknolojik ilaçlar ve kimyasal ilaçlar arasındaki farklar (17)	11
Tablo 2. Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), Avrupa İlaç Ajansı (EMA) ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)’ne göre biyobenzer ilaç tanımları	12
Tablo 3. Biyobenzer ilacın jenerik ilaçtan farkı (PTM: Postranslasyonel modifikasyon).....	13
Tablo 4. Avrupa İlaç Ajansı (EMA), Gıda ve İlaç dairesi (FDA) ve Dünya Sağlık Örgütüne (DSÖ) göre biyobenzer ilaçların ruhsatlandırma süreçleri.....	20
Tablo 5. Araştırmanın zaman çizelgesi.....	26
Tablo 6. Hekimlerin yaş, cinsiyet, akademik düzey, mesleki tecrübe ve günlük reçete yazma sayısına göre dağılımı.....	28
Tablo 7. Hekimlerin Anabilim dallarına ve akademik düzeylerine göre dağılımı	29
Tablo 8. Hekimlerin biyobenzer kavramını duyma ve bu konuda eğitim alma durumlarına dağılımları.....	29
Tablo 9. Hekimlerin biyobenzer ilaçlar konusundaki bilgi sorularını doğru bilme oranları ve bilgi puanı ortalamaları (ortalama±standart sapma).....	30
Tablo 10. Hekimlerin cinsiyet, yaş, mesleki tecrübe, akademik düzey ve günlük reçete sayısına göre bilgi puanı ortalaması	32
Tablo 11. Hekimlerin biyobenzer ilaç kavramını duyma ve eğitim alma durumuna göre bilgi puanı ortalaması.....	33
Tablo 12. Hekimlerin ticari ürünlerin biyobenzer ya da biyolojik ilaç olması ile ilgili sorulan sorulara doğru cevap verme oranları	34
Tablo 13. Hekimlerin cinsiyet, yaş, mesleki tecrübe, akademik düzey ve günlük reçete yazma sayısına göre ticari ürünlerin biyobenzer ya da biyolojik ilaç olmaları ile ilgili bilgi puanı ortalamaları.....	36
Tablo 14. Hekimlerin biyobenzer kavramını duyma ve eğitim durumuna göre ticari ürünlerin biyobenzer ya da biyolojik ilaç olmaları ile ilgili bilgi puanı ortalamaları	37
Tablo 15. Hekimlerin cinsiyet, yaş, mesleki tecrübe, akademik düzey ve günlük reçete yazma sayısına göre genel bilgi düzeyi soruları ve ticari ürünlerin biyobenzer ya da biyolojik ilaç olmaları ile ilgili bilgi puanı ortalamaları.....	38

Tablo 16. Hekimlerin biyobenzer kavramını duyma ve eğitim durumuna göre bilgi düzeyi sorularına ve ticari ürünlerin biyobenzer ya da biyolojik ilaç olmaları ile ilgili bilgi puanı ortalamaları.....	39
Tablo 17. Hekimlerin yaş, cinsiyet, mesleki tecrübe, akademik düzey ve günlük yazılan reçete sayısına göre bilgi düzeyi.....	40
Tablo 18. Hekimlerin biyobenzer kavramı duyma durumu ve eğitim alma durumuna göre bilgi düzeyi	41
Tablo 19. Eğitim alan ve almayan hekimlerin düşüncelere katılma oranları	43
Tablo 20. Hekimlerin eğitim alma durumlarına göre biyobenzer ilaçlarla ilgili davranışları .	46
Tablo 21. Eğitim alan ve almayan hekimlerin biyobenzer ilaç hakkında tutumları	48



SEKİL DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1. Biyoteknolojik ilacın standart üretim akışı	14
Şekil 2. Türkiye’de biyobenzer ilaçların ruhsatlandırma süreci.....	21
Şekil 3. Hekimlerin biyobenzer ilaçlar hakkında düşüncelere katılma oranı.....	42
Şekil 4. Hekimlerin biyobenzer ilaçlar konusundaki davranışları	45
Şekil 5. Hekimlerin biyobenzer ilaç hakkında tutumları.....	47



KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EMA	Avrupa İlaç Ajansı
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
FTR	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon
KÜB	Kısa Ürün Bilgisi
mRNA	Mesajcı RNA
SC	Subkutan
PTM	Post Translasyonel Modifikasyon
RYP	Risk Yönetim Planı
TİTCK	Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu
TÜFAM	Türkiye Farmakovijilans Merkezi

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın her aşamasında değerli bilimsel görüşlerini ve sonsuz manevi desteğini esirgemeyen ve sabırla her konuda bana yardımcı olan kıymetli danışmanım Doç. Dr. Mualla Aylin ARICI'ya

Değerli bilgi birikimi ve tecrübeleri ile bana destek olan kıymetli hocalarım Prof. Dr. Reyhan UÇKU ve Prof. Dr. Ayşe GELAL başta olmak üzere Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri ve öğrencilerine,

Veri toplama aşamasındaki katkıları için Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi yönetici ve hekimlerine,

Verileri toplama, istatistiksel analizini çıkarma ve tez çalışmamın diğer konuları ile ilgili tüm yardımını esirgemeyen değerli Uzm. Dr. Şeyma ÖNCÜ'ye,

Tez sürecinde hiçbir zaman desteğini esirgemeyen sevgili Pelin TAHİRLER'e,

Her zaman maddi ve manevi olarak yanımda olan sevgili ailem ve arkadaşlarıma,

Sonsuz teşekkür ederim.

Ebru GÖKDEMİR

İzmir-2021

BİR ÜNİVERSİTE HASTANESİNDE ÇALIŞAN HEKİMLERİN BİYOBENZER İLAÇLAR HAKKINDA BİLGİ, DÜŞÜNCE VE DAVRANIŞLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Ebru GÖKDEMİR

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Klinik İlaç Araştırmaları Yüksek Lisans Programı, İzmir

ÖZET

AMAÇ: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi'ndeki biyolojik ilaçları sık reçeteleyen bölümlerde çalışan hekimlerin, biyobenzer ilaçlar konusundaki bilgi, düşünce, davranış ve tutumları anket aracılığıyla değerlendirildi.

GEREÇ-YÖNTEM: Tanımlayıcı, kesitsel olan çalışmamıza 184 hekim katıldı. Hekimlerin demografik bilgileri, biyobenzer ilaçlar ile ilgili bilgi düzeyleri, düşünceleri, tutumları ve davranışları tanımlayıcı istatistik kullanılarak belirlendi. Değişkenlerin ilişkisi ki-kare ile analiz edildi. Anlamlılık istatistiksel olarak $p < 0.05$ şeklinde kabul edildi.

BULGULAR: Hekimlerin biyobenzer ilaçlara dair bilgi puanı ortalaması, 14 puan üzerinden 7.6 ± 2.5 idi; Akademik düzeye göre, öğretim üyesi ve uzmanların bilgi düzey puan ortalaması (8.3 ± 1.6) uzmanlık öğrencilerinin bilgi düzey puan ortalamasından (7.2 ± 2.7) anlamlı oranda yüksekti ($p = 0.010$), biyobenzer kavramını duymuş olan (7.9 ± 1.9) hekimlerin duymamış (2.5 ± 3.9) olanlara göre ve biyobenzer ilaçlar konusunda eğitim almış olan hekimlerin (8.7 ± 1.4) almayanlara göre (7.3 ± 2.6) bilgi puan ortalamaları anlamlı oranda yüksekti (sırasıyla; $p = 0.002$, $p = 0.024$). Biyolojik ve biyobenzer ilaçların tanınması ile ilgili bilgi puanı ortalaması 5.4 ± 3.4 idi; biyobenzer kavramını daha önceden duyan hekimlerin puan ortalaması (5.7 ± 3.2) anlamlı oranda yüksekti ($p = 0.001$). Hekimlerin %45.2'si biyobenzer ilaçların biyolojik ilaçlar kadar etkili olmadığını, %35.9'u ise güvenli olmadığını düşündüğünü bildirdi. Eczacının kendi inisiyatifi ile reçetelenen biyolojik referans ilacı biyobenzeri ile değiştirme konusunda endişe etmeyenlerin oranı %29.1 idi.

SONUÇ: Biyobenzer ilaçlar konusunda hekimlerin genel bilgi düzeyleri ve ticari ürünleri bilme oranları düşüktür. Biyobenzer ilaçlar konusunda tıp fakültesi ya da uzmanlık eğitimi sırasında verilecek eğitimlerin, hekimlerin bu konuda bilgilerinin artmasına ve endişelerinin giderilmesine katkıda bulunacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Biyobenzer ilaç, anket, bilgi düzeyi, hekimler



EVALUATION OF KNOWLEDGE, OPINION AND BEHAVIOR OF PHYSICIANS WORKING IN A UNIVERSITY HOSPITAL ABOUT BIOSIMILAR DRUGS

Ebru GÖKDEMİR

Dokuz Eylul University, Institute of Health Sciences, Department of Medical Pharmacology,
M.Sc. Clinical Drug Research Program, Izmir

ABSTRACT

AIMS: The knowledge, thoughts, behaviors and attitudes of physicians working in departments that frequently prescribed biologic drugs, about biosimilar drugs were evaluated through a questionnaire in this study.

METHODS: In a descriptive, cross-sectional study, 184 physicians participated. Participants' demographic information were assessed by descriptive statistical analysis of knowledge about biosimilar drug, opinions, attitudes and behaviors. Relation among variables were tested by chi-square test. Statistically significant $p < 0.05$ was considered.

RESULTS: Physicians of the average knowledge score on biosimilar drugs was 7.6 ± 2.5 out of 14 points; According to the academic level, the knowledge level score average of the lecturer and specialist physicians (8.3 ± 1.6) was significantly higher than the knowledge level score average of the specialty students (7.2 ± 2.7) ($p = 0.010$), physicians who have heard the concept of biosimilar (7.9 ± 1.9) compared to those who have not heard (2.5 ± 3.9) and the knowledge score averages of the physicians who were trained in biosimilar drugs (8.7 ± 1.4) compared to those who did not (7.3 ± 2.6) were significantly higher (respectively; $p = 0.002$, $p = 0.024$). The mean knowledge score about the recognition of biological and biosimilar drugs was 5.4 ± 3.4 : the average score of the physicians who heard the biosimilar concept (5.7 ± 3.2) was significantly higher ($p = 0.001$). Of the respondents, 45.2% of the physicians stated that biosimilar drugs are not as effective as biological drugs, and 35.9% thought that they aren't safe. The proportion of those who, on the pharmacist's own initiative, did not worry about replacing the biological reference drug prescribed by the doctor with a biosimilar drug was 29.1%.

CONCLUSION: Physicians' general level of knowledge on biosimilar drugs and their knowledge of commercial products is low. On biosimilar drugs, It is thought that the trainings

to be given during the medical school or specialty training will contribute to the increase of the knowledge of physicians and to eliminate their concerns.

KEYWORDS: Biosimilar drug, survey, level of knowledge, physicians



1. GİRİŞ VE AMAC

Hastalıkların genetik temeli moleküler biyoloji ve biyoteknolojik gelişmelerle aydınlatılmaya başlanmış, biyolojik olarak aktif olan proteinleri kodlayan genler tespit edilmiştir. Gen tedavisiyle işlevsel bir veya birden fazla genin hastaya nakledilmesi, eksik olan gen ürünlerinin yerine yerleştirilmesi veya biyolojik/biyoteknolojik ilaçlarla hastanın tedavisi mümkün olmaktadır. Biyoteknolojik ilaçlar kimyasal ilaçlara göre farklıdır. Çünkü biyoteknolojik ilaçlar, rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak canlı organizmalarda makromoleküller üretilerek elde edilir. Bu sebeple kimyasal ilaçlardan farklı olarak kendine özgü üretim prosesi vardır. Dolayısıyla biyobenzer ilaçların geliştirilmesi ve biyobenzer olduğunun gösterilmesi, kimyasal ilaçlar için bioeşdeğerlik ve biyoyararlanım çalışmalarını kapsayan jenerik ilaç çalışmalarından farklıdır (1).

Biyobenzerler, patent süresi dolmuş olan, etkin maddeleri ilgili biyoteknolojik referans ilacın benzeridir. Biyoteknolojik referans ilaçlar gibi, aynı güçte aynı hastalığı tedavi etmek amacıyla kullanılır (2). Biyobenzerler, (biyo)jenerik ürünler değildirler. Mevcut biyolojik veya protein ilaçların benzer denemeleridir. Farklı hücre serilerinden üretildikleri ve değişik üretim ve purifikasyon (saflaştırma) basamaklarına sahip oldukları için oluşan son ürün özdeş (aynı) değildir (3). Biyobenzer ilaçlar da biyolojik referans ilaçlar gibi, kanser, Alzheimer, diyabet, romatoid artrit ve çeşitli kalp hastalıklarını da içeren 200'den fazla hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. Bu ilaçları reçeteleyen hekimler ise sıklıkla dahiliye, dermatoloji, onkoloji gibi uzmanlık alanlarındadır (4). Biyobenzer ilaçlar, tüm dünyada sağlık harcamalarını düşük düzeylere indirme potansiyelleri açısından popüler ürünlerdir

Biyobenzer ilaç kavramı ile ilgili olarak hekimlerin bilgi düzeyi ve/veya farkındalığı yurtdışında yapılmış çeşitli çalışmalarda kullanılmış olduğu alanlardaki hekimler arasında bile beklenenden düşük bulunmuştur. Hekimlerin biyobenzer ilaç kavramını duymuş oldukları ancak bu konuda bilgilerinin düşük düzeyde olduğu saptanmıştır. Biyobenzer ilaç, orijinal referans ürünle değiştirilebilen herhangi bir hasta üzerinde orijinal ürüne benzer klinik etkilere sahip ürün olmasına rağmen hekimlerin biyobenzer ilaçlara yeterli oranda güvenmediği, referans ürüne yapısal olarak özdeş olmayan biyobenzerlerin zararlı olabileceğini düşündükleri belirtilmiştir (5).

Sağlık alanındaki yeniliklerin hekimler tarafından takip edilmesi ve uygulanmasının önemi ve ülkemizde hekimlerin biyobenzer ilaçlar konusundaki bilgileri hakkında herhangi bir veri bulunmaması nedeniyle, bu çalışmada, bir üniversite hastanesinde çalışan ve biyobenzer ilaçları en sık reçeteleyen bölümlerdeki hekimlerin biyobenzer ilaçlar ile ilgili bilgi düşünce ve tutumlarını belirlemeyi ve bilgi düzeyini etkileyen etmenleri değerlendirdik. Çalışmadan elde edilen veriler, hekimlerin biyobenzer ilaçlar konusunda eğitime olan ihtiyacını ortaya koyma açısından önemlidir. Hekimlerin bilgi eksikliği, farkındalığı durumuna göre biyobenzer ilaç hakkında yeterli bilgi materyali veya bu konuda eğitim verilmesi biyobenzerlerin daha iyi tanınıp, reçete edilmesine yardımcı olmayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. İlaç Nedir?

İlaç, canlı bir organizmaya uygulandığında biyolojik bir etki üreten, temel besin maddesi dışında bilinen bir yapıya sahip bir maddedir.

İlaçlar; sentetik kimyasallar, bitkiler ve hayvanlardan elde edilen kimyasallar ya da genetik mühendisliği ürünleri olabilir ve bir maddenin ilaç olarak kabul edilebilmesi için o maddenin organizmaya dışarıdan verilmesi gerekir. Vücutta endojen olarak üretilen hormonlar ise eksiklikleri durumunda, dışarıdan verilirler ve bu nedenle ilaç niteliğindedirler.

İlaçların içeriğinde yer alan etkin maddeler, kullanıma uygun halde sunulabilmesi için, etkin madde yanı sıra ekşiyan olarak adlandırılan çeşitli dengeleyici, çözücü özelliklere sahip ek maddeler de içeren farmasötik şekiller haline getirilirler (6) .

2.2. İlaçların Elde Edilmesi

Farklı şekillerle elde edilen etkin maddeler, uygun farmasötik şekiller halinde hazırlanarak kullanıma sunulurlar. İlaçlar; doğal kaynaklardan, sentez yoluyla ya da rekombinant DNA teknolojisi yoluyla elde edilirler.

2.2.1. Doğal kaynaklı ilaçlar

Doğal kaynaklı ilaçlar; bitkisel kaynaklı, hayvansal kaynaklı, mikroorganizma ya da mineral kaynaklı olabilirler.

Bitkisel kaynaklı ilaçlar:

Bitkilerden elde edilen ilaçlar, medeniyetin başlangıcından itibaren hastalıkların tedavisinde kullanılmıştır. Kimyadaki ilk gelişmelerden biri, bitkilerden aktif bileşiklerin saflaştırılmasıdır. Kimyanın bir bilim olarak gelişmesinden önce ilaç bilimi olarak da bilinen Farmakoloji, bitkisel ürünlerin, civa, arsenik gibi toksik maddelerin insanlar üzerinde etkilerini araştırmıştır. Farmakoloji biliminin gelişmesinde ise hekimlerin, tedavi amacıyla çeşitli bitkisel ürünleri kullanma konusundaki çabaları önemlidir.

İlaç için etkili olan maddeler, genel olarak bitkilerin özsuğu, yaprak, rizom, kök, tohum ve kabuklarında bulunurlar. Etkin maddeler, bu kısımlardan ekstraksiyon yolu ile saflaştırılarak üretilirler (7). Ezilmiş ve kurutulmuş haşhaş kapsülünden elde edilen opiyatlar, Galega officinalis'ten antihiperglisemik ajan olarak izole edilen Galegin bitkisel kaynaklı ilaçlara örnek olarak verilebilir (8).

Hayvansal kaynaklı ilaçlar: Hayvansal kaynaklı ilaçların etkin maddeleri, ekstraksiyon ya da saflaştırma yolu ile elde edilirler. Bazı hormonlar ve enzimler hayvansal kaynaklı ilaçlara örnek olarak verilebilir. Örnek olarak, pankreas yetmezliği tedavisinde kullanılan pankreatin, sığır ve domuz midesinden elde edilirken, diyabet tedavisinde kullanılan insülin ise sığır ve domuz pankreasından saflaştırılarak üretilir. Alerjik potansiyelleri nedeniyle hayvansal kaynaklı ilaçların üretimlerinde özel saflaştırma teknikleri kullanılır. Günümüzde Rekombinant ilaç üretim teknolojisi ile üretilen ürünler, büyük oranda hayvansal kaynaklı ilaçların yerini almıştır (9).

Mikroorganizma kaynaklı ilaçlar: Çeşitli mikroorganizmalardan üretilen antibiyotikler, patojen mikroorganizmaların sebep olduğu hastalıkların tedavisinde kullanılır. Penisilinler, sefalosporinler mikroorganizma kaynaklı ilaçlara örnek verilebilir (10).

Mineral kaynaklı ilaçlar: Doğada bulunan madenlerden saflaştırılarak elde edilen ilaçlardır. Sodyum klorür, magnezyum tuzları, potasyum klorür mineral kaynaklı ilaçlara örnek olarak verilebilir (10).

2.2.2. Sentez yolu ile üretilen ilaçlar (Sentetik ilaçlar)

Piyasada mevcut olan etkin maddelerin büyük çoğunluğu sentez yolu ile elde edilen maddelerdir. Reseptör yapılarının aydınlatılması, biyokimyasal analizlerin gelişmesi, günümüzde doğal kaynaklı ilaçların da laboratuvar koşullarında sentetik olarak üretilebilmesine olanak sağlamıştır. Sentetik ilaçların geliştirilmesinde, doğada bulunan bir etkin maddenin ya da farmakolojik olarak etkisi olan bir bileşiğin bilgisayar ortamında modellenmesi önemli rol oynamaktadır. Sentez yolu ile üretilen ilk ilaçlar eter ve kloroformdur. Bunu aspirinin üretimi izlemiştir (11). Şu an pek çok antibiyotik, ağrı kesici, ateş düşürücü ilaç sentetik olarak üretilmektedir.

2.3. Rekombinant DNA Teknolojisi

İlaç üretiminde; Rekombinant DNA teknolojisi, günümüzde önemli yer tutmaktadır. Rekombinat DNA teknolojisinde, temel olarak insan veya deney hayvanında belirli bir etkin maddeyi ribozomlarında sentez eden hücrelerden, mRNA'lar tarafından sentezi kontrol eden geni çıkarılarak virüs, plazmid ve benzeri vektörlerin DNA zincirleri üzerine monte edilir ve vektör, *Escherichia coli* gibi çabuk üreyen bir bakteri veya başka tür bir mikroorganizma içine yerleştirilir. Buna gen klonlama denilir. Bu şekilde söz konusu etken madde daha ucuz

bir şekilde elde edilir. Rekombinant DNA teknolojisi ile elde edilen ilaçlara; interleokinler, interferonlar, insülin, büyüme hormonu, gonadotropinler, somatostatin, epidermal büyüme faktörü, eritropoietin, koloni stimüle edici faktörler, doku plazminojen aktivatörü, özgül immün globülinler ve bazı aşılar (immünojenler) örnek olarak verilebilir (10).

2.4. Biyoteknoloji

Biyoteknoloji terim olarak, canlı sistemleri kullanarak biyoloji, biyokimya, mikrobiyoloji gibi fen bilimleri ve mühendislik bilimlerinin ortak çalışması ile hastalar için biyolojik tedaviler ve ürünler oluşturmayı ifade eder. Biyoteknoloji, terim olarak ilk kez 1919'da Karl Ereky tarafından tanımlanmıştır. Bu tanımla başlayan ve 1939'a dek süren dönem biyoteknolojinin Geleneksel Dönemi'dir. Bu dönemde bakteri, maya, mantar gibi sistemlerin fermentasyonu ile yoğurt, peynir gibi maddeler üretilmiştir. Sonraki 1940 ve 1973 yılları arasındaki ara dönemde gen yapısında değişiklik yapmadan enzim, protein, organik asitler gibi maddeler üretilmiştir. Modern dönemde ise Rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak üretimler yapılmıştır. Biyoteknolojik üretimler için; kimya, biyokimya, eczacılık, bilgisayar mühendisliği, matematik, matematik mühendisliği, gen mühendisliği gibi birden fazla disiplinin ortak çalışması gereklidir. Biyoteknoloji şu an; tarım, ilaç, enerji, savunma, tekstil gibi pek çok alanda yaygın olarak kullanılmaktadır (12).

2.4.1. Biyoteknolojik İlaç

Biyoteknolojik ilaç, rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak hazırlanan hücresel sistemler tarafından sentezlenen ve çeşitli hastalıkların tedavisi, teşhisi ve önlenmesinde biyolojik bir kaynaktan imal edilmiş ya da ekstre edilmiş büyük moleküllerdir (13). Biyolojik ilaçlar kapsamında değerlendirilen biyoteknolojik ilaçlara biyofarmasötikler de denir.

Biyoteknoloji endüstrisi, otuz yılı aşkın sürede hem tedavi edici ürünler hem de diğer alanlarda önemli ilerlemeler kaydetmiştir. Bu alanda, bu süre zarfında; yeni ürünlerin geliştirilmesine olanak sağlayan yirmi yenilikçi teknoloji geliştirilmiş, 230'dan fazla endikasyonda kullanılan 260 yeni terapötik onay almış, dünya çapında 4600'den fazla biyoteknoloji şirketi kurulmuş, 2013 yılında 175 milyar doların üzerinde biyoteknolojik ürün satışı gerçekleşmiş ve yine aynı yıl satışta rekor kıran (yıllık 1 milyar dolar veya daha fazla satış) 124 reçeteli ilacın 47'si (%38) biyoteknolojik ilaç olarak kaydedilmiştir (14).

Günümüzde, kanser, Alzheimer, çeşitli kalp hastalıkları, diyabet ve romatoid artrit de içeren yaklaşık 200 kadar hastalığın tedavisi için geliştirilen yeni ilaçların büyük bir bölümünü

biyoteknolojik ilaçlar oluşturmaktadır (4). Biyoteknolojik ürünlerin gelişimi ile birlikte de, tedavide yeni alternatifler gündeme gelerek, tedavisi bulunmayan ya da tam olarak tedavi edilemeyen hastalıkların tedavisi de mümkün hale gelmiştir (15). Bu nedenle de, son yıllarda, piyasaya yeni çıkan ilaçlar arasında biyoteknolojik ilaçların oranında artış göze çarpmaktadır. Ancak insan sağlığına büyük katkısı olan biyoteknolojik ürünlerin, üretim ve geliştirme maliyetlerinin yüksek olması, bu ürünlerin pahalı olarak sunulmasına neden olmaktadır (4).

Mevcut biyoteknolojikler; 3 ana kategoride sınıflandırılmaktadır:

- (1) genellikle yerine koyma tedavisinde kullanılan endojen ürünlerle neredeyse aynı olan biyoteknolojikler (pıhtılaşma faktörleri, hormonlar),
- (2) hücre yüzeyi proteinlerine bağlanarak hücreyel sinyal yollarını ve fonksiyonel cevapları bloke eden monoklonal antikolar,
- (3) reseptörleri taklit etmek için tasarlanmış proteinler (antisens oligonükleotidler, hücreyel tedavi ürünleri) (13).

2.5. Biyoteknolojik ilaçların kimyasal ilaçlardan farkı

Biyoteknolojik ürün, kimyasal olarak sentezlenen küçük molekülü ilaçlara göre büyük molekülü ve kompleks yapıya sahiptir. Etkin maddelerinin niteliğinin ve kalitesinin belirlenmesi için imalat süreci ve kontrolü ile birlikte kapsamlı fizikokimyasal ve biyolojik testler gereklidir (13). Yapılarının kompleksliği ve hassasiyeti nedeniyle, biyoteknolojik ürünler; pH, sıcaklık, karıştırma hızı ve süresi, formülasyonun içeriğindeki maddelerin eklenme sırası, filtre ve kapların yüzeyleriyle temas süresi gibi imalat ve çevresel koşullardan kolayca etkilenir. Biyoteknolojik ürünler, ısıya ve mikrobiyal kontaminasyona duyarlı olduklarından üretimleri de aseptik koşullarda gerçekleştirilir ve karakterizasyonları, üretim aşamaları da kimyasal sentezle üretilen ilaçlara göre daha zordur. Bu sebeple, saklanma ve ambalajlanma koşulları da özel hassasiyet gerektirmekte ve biyoteknolojik ilaçlar, uygun sıcaklık koşullarını içeren soğuk zincir sistemlerinde saklanabilmektir (16). Üretim aşamalarındaki zorluk ve karmaşık moleküler yapı gibi özellikler nedeniyle biyoteknolojik ürünlerin maliyetleri yüksektir. Ayrıca, biyolojik kaynaktan imal edildikleri için enzimatik sindirime duyarlı olan biyoteknolojik ürünlerin uygulanma yolları da kimyasal olarak sentezlenen ilaçlardan farklı olarak sıklıkla enjeksiyon ya da inhalasyon yoluyla (17) (Tablo 1).

Tablo 1. Biyoteknolojik ilaçlar ve kimyasal ilaçlar arasındaki farklar (17)

	Kimyasal ilaçlar	Biyoteknolojik İlaçlar
Üretim şekli	Kimyasal sentez yolu	Biyoteknolojik olarak
Molekül ağırlığı	Düşük molekül ağırlığı	Yüksek molekül ağırlığı
Fizikokimyasal özellikler	Fizikokimyasal özellikleri karakterize edilebilir	Fizikokimyasal özellikler kompleks, karakterize edilemez
Uygulanma yolları	Oral, parenteral, inhalasyon yolu	Genellikle paranteral yol
Karakterizasyon	Analitik yöntemlerle tamamen karakterizasyon	Karakterizasyon zor
Saflaştırılma özellikleri	Saflaştırılması kolay	Saflaştırma prosesi uzun ve karmaşık
Kontaminasyon riski	Kontaminasyondan korunması kolay	Kontaminasyon olasılığı çok yüksek

İlaç üretim teknolojilerinde önemli yeri olan ve biyoteknolojik olarak üretilen ilaçlar arasında; immünolojik tıbbi ürünler, kan ürünleri, rekombinant DNA teknolojisi ile prokaryotik ve ökaryotik hücrelerde üretilen ürünler, hibridoma ve monoklonal antikor yöntemleri ile elde edilen ürünler, ileri tıbbi tedavi ürünleri ve etkin maddenin doğrudan kendisinden türetilmediği reaktifler bulunmaktadır (18).

2.6. Biyobenzer İlaç

Mevcut biyoteknolojik ürünlerin maliyetlerinin yüksek olması, sağlık ekonomisine önemli yük getirmeleri nedeni ile biyoteknolojik ürünlerin patent süresinin dolmasını takiben üretilen orijinal referans biyoteknolojik ilacın daha ucuz alternatifleri olan biyobenzerleri geliştirilebilmektedir. Biyobenzer Tıbbi Ürünlere İlişkin Kılavuza göre Biyobenzer ilaç; Ruhsatlı biyolojik referans bir ilaca benzerlik gösteren ilaç olarak tanımlanmaktadır. Biyobenzer ilaçlar, Gıda ve İlaç İdaresi (FDA), Avrupa İlaç Ajansı (EMA) ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından da farklı şekillerde tanımlanmaktadır. Tüm tanımlamalarda referans biyoteknolojik ürüne benzerliğin vurgulandığı göze çarpmaktadır (Tablo 2) (2,19, 20, 21).

Tablo 2. Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), Avrupa İlaç Ajansı (EMA) ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne göre biyobenzer ilaç tanımları

Tanımın kaynağı	Tanım
Biyobenzer Tıbbi Ürünlere İlişkin Kılavuz	Ruhsatlı biyolojik referans bir ilaca benzerlik gösteren ilaçlar
EMA	Patent süresi biten orijinal referans biyolojik tıbbi ürüne benzer olduğu kanıtlanmış tıbbi ürün.
FDA	Klinik olarak inaktif bileşenlerinde küçük farklılıklar olmasına rağmen orijinal ürünle etki, saflık ve güvenlik yönünden yüksek derece benzerlik gösteren tıbbi ürün.
DSÖ	Ruhsatlanmış referans biyoterapötik ürüne kalite, güvenlik ve etkililik bakımından benzer biyoterapötik üründür.

Aslında, biyobenzer ilaçların etkin maddeleri, ilgili biyolojik referans ilaçların benzeridir. Biyobenzer ilaçlar ve biyoteknolojik referans ilaçlar, aynı güçte aynı hastalığı tedavi etmek amacıyla kullanılırlar. Biyobenzer ilaçlar, sadece ticari isim, görünüş ve ambalajlama özellikleri açısından, biyoteknolojik referans ilaçlardan farklılık gösterir (2). Özetle, biyobenzer ilaçlar; mevcut biyolojik ilaçların benzer denemeleridir denilebilir (3).

2.7. Biyobenzer ve jenerik ilaç

Jenerik ilaçlar, kimyasal olarak sentezlenmiş, daha önceden onay almış orijinal ilaca biyoeşdeğer olan ilaçlardır. Jenerik ilaçların içeriğindeki eksipiyenler veya yardımcı maddeler orijinal ilaçtan farklılık gösterir. Aynı etkin maddeyi, aynı miktarda içeren farmasötik şeklin biyoyararlanımının orijinal ilaç ile aynı olması durumunda jenerik ilacın orijinal ilaç ile biyoeşdeğer olduğu kabul edilir. Jenerik ilaçlar, orijinal ilaç ile biyoeşdeğerlikleri biyoeşdeğerlik çalışmaları ile belgelendikten sonra eczane raflarında yer alabilir.

Biyobenzer ilaçlar ise; patent süresi dolmuş ilgili biyoteknolojik referans ilaçların benzeridir (2). Biyobenzer ilaçlarda terapötik proteinler canlı hücrelerle birlikte üretilir ve bu nedenle üretimleri sırasında bu proteinlerde yapı ve posttranslasyonel modifikasyonlar (PTM) ve ileri analitik tekniklerle tespit edilebilen değişiklikler olabilir. Hedeflenen, orijinal biyoteknolojik

ürün ve biyobenzer ilaç arasında klinik etkililik olarak anlamlı bir fark olmamasıdır (22). Dolayısıyla biyobenzer ilaçların üretim teknolojileri oldukça kompleks ve uzun süreçler gerektirir. Farklı hücre serilerinden üretilmeleri ve özel üretim ve saflaştırma basamaklarına sahip olmaları nedeniyle biyoteknolojik ilaçlarda oluşan son ürün özdeş (aynı) değildir (3). Bu nedenle kimyasal ilaçlarda olduğu gibi bir biyoeşdeğerlik kavramından söz edilemez (23).

Biyobenzer ilaçlar ve jenerik ilaçlar arasında oldukça büyük farklılıklar vardır. Biyobenzer ilaçların yapıları kompleks ve molekül moleküler ağırlıkları yüksekken, jenerik ilaçların yapısı tekrarlanabilir daha basit ve molekül ağırlıkları düşüktür. Biyobenzer ilaçlar, referans biyoteknolojik ürün ile karşılaştırılırken aminoasit dizileri aynı olmasına rağmen farklı PTM'lar, protein katlanması ya da yardımcı maddeler içerebilir. Jenerik ilaçlar ise orijinal ilacın biyoeşdeğeridir. Biyobenzer ilaçların üretimi de çok aşamalı ve kompleks olup üretim sürecinde canlı hücresel sistemler kullanılır. Jenerik ilaçların ise üretimleri kimyasal sentez yolu ile tanımlanabilir ve tekrarlanabilir (24) (Tablo 3).

Tablo 3. Biyobenzer ilacın jenerik ilaçtan farkı (PTM: Postranslasyonel modifikasyon)

Özellik	Biyobenzer ilaç	Jenerik ilaç
Moleküler bileşim	Yüksek molekül ağırlığı	Küçük moleküler ağırlık
	Kompleks biyolojik ajan	Tekrarlanabilir yapı
Referans ilacı ile karşılaştırma	Aynı aminoasit dizisi	Özdeş etken madde
	Farklı PTM, protein katlanması, yardımcı maddeler olabilir.	Biyoeşdeğerlik, saflık
Üretim	Canlı hücresel sistemler kullanılır	Kimyasal sentez
	Benzersiz hücre hatları ve üretim aşamaları	Tanımlanmış reaksiyonların aşamaları

2.8. Biyoteknolojik ilaçların üretimi

Biyoteknolojik ilaçların üretimi oldukça komplekstir. Öncelikle, üretilecek biyobenzer ilaca uygun hücre tipi seçilerek istenilen gen klonlanır. Ardından, fermantasyon, saflaştırma ve nihai ürünün formülasyonu gerçekleştirilir (Şekil 1). Biyobenzer ilaç üretim sürecinde,

oksidasyon ve deamidasyon da dahil olmak üzere ilaç ürününde birtakım kimyasal değişiklikler de meydana gelebilir ya da sıkça rastlanan protein agregasyonu gözlemlenebilir. Kültür pH'sının değişimi, öncüllerin ve besinlerin mevcudiyeti, çeşitli sitokinlerin ve hormonların varlığı veya yokluğu, ölü hücreler tarafından salınan sialidazların ve glikozidazların varlığı, ürünün bozulmasına neden olabilir. Bu nedenlerle biyoteknolojik ilaçların üretimi ciddi hassasiyet gerektirir (25).



Şekil 1. Biyoteknolojik ilacın standart üretim akışı (4)

Hücre kültürü, Fermantasyon ve Hasat

Biyobenzer ilaçların üretiminde, ilgili gen klonlandıktan sonra, istenilen proteinin üretilmesi için spesifik ve optimize edilmiş koşullarda hücre kültürü yapılır. Bu süreç oldukça uzun sürer. Çünkü yapay üretim koşullarında tutulan hücrelerin sadece hayatta kalmayıp, aynı zamanda istenilen proteini kayda değer miktarda üretmesi için geliştirilen tekniklerin detaylandırılması uzun zaman alır. Kültür koşulları, konakçı hücrenin korunması, beslenmesi, oksijenlenmesi üretimin verimini ve kalitesini belirleyici önemli unsurlardır. Dolayısıyla, en küçük bir pH, oksijen kısmi basınç ya da karbonhidratların tüketim hızındaki bir değişim üretim kalitesinde tamamen değişikliklere neden olabilir. Bu nedenle ilgili protein için üretim süreci, üretim kalitesini bozmadan mümkün olduğu kadar tekrar edilir ve elde edilen “hasat” biyobenzer üretim sürecinde kritik bir basamaktır. Üretim işleminin tekrar edilebilirliği konusunda ne kadar uzmanlaşırsa, referans ürünle yapısal ve fiziko-kimyasal açıdan bir o kadar benzer bir ürün elde edilir (26).

Saflaştırma

Biyoteknolojik üretim prosesinde, hasat sonrası, ilgili protein ekstrakte edilip saflaştırılır. Saflaştırmanın amacı, karmaşık yapıya biyolojik matriksten ana proteini ekstrakte etmek, doğal kontaminantlardan ve özellikle üretim yapılan hücreden gelen DNA ve proteinlerden elimine etmektir. Saflaştırmanın diğer önemli bir hedefi de süreç boyunca farklı yollarla gelen,

potansiyel olarak bulaşabilen patojenleri uzaklaştırmaktır. Bu basamakta saflaştırılan proteinin, belirli özgülük, verim ve moleküler bütünlükte olması için uygulanan birçok stratejik yol vardır. Saflaştırma sürecinde proteinin kalitesinde, üretim partileri arasında veya farklı üreticiler arasında farklılıklar ortaya çıkabilir. Bu farklılıkların temel nedenleri; kullanılan izoformların seçilme aşamasında ve kullanılan saflaştırma koşullarının ağır olması nedeniyle proteinlerin denatüre olmasından kaynaklanabilir. Bu aşamada, önceden belirlenmiş kriterlere göre nitelikli ve yüksek düzeyde saflaştırılmış nihai protein elde edilir. Prosesin bu aşamasında protein henüz “aktif maddedir” ve kullanıma sunulacak tıbbi ürün haline gelmemiştir (26).

Farmasötik Form

Biyoteknolojik ürünler ve biyobenzer ürünler, biyolojik kaynaklı ve protein yapıdadır. Bilindiği gibi, gastrointestinal sistemde proteinlerin yapıtaşları olan peptidler hızla hidrolize olurlar. Bu nedenle biyolojik kökenli ürünler oral yolla kullanılamazlar. Parenteral (subkutan, intramuskular veya intravenöz olarak) ya da inhalasyon yolları ile uygulanabilecek farmasötik şekilleri geliştirilir. Formülasyon geliştirilme aşamasında; biyoteknolojik ürünlerin yapıtaşları olan proteinlerin fiziksel ve kimyasal bütünlüğünün korunmasına ve uygun yardımcı maddeler seçilmesine özen gösterilir. Bu konuda gösterilen özen, aktif maddenin uygulanacak nihai ortam için uyumluluğunun sağlanması ve oluşan tıbbi ürünün içinde bulunan aktif bileşenin raf ömrü boyunca stabilitesini korumak amaçlıdır (26).

2.9. Biyobenzer ilaçlarda immünojenisite

Biyoteknolojik ilaçların temel ortak özelliklerinden biri immünojenik olmalarıdır. İmmünojenisite, klinik açıdan sorun yaratabilecek istenmeyen bir immün yanıttır. Biyoteknolojik ürünlerin büyük molekülü yapısı ve vücuda uygulanması ile biyolojik ajan immün sistemi uyarır ve cilt döküntülerinden ölümcül kemik iliği supresyonuna dek gidebilen ciddi klinik durumlarla karşılaşılabilir. İmmünojenisitenin nedeni tam anlamıyla anlaşılamamıştır. Ancak biyoteknolojik ürünlerin üretim prosesinde; sekans değişimi, glikozilasyon, formülasyonda değişiklikler, üretim sürecinde değişiklikler, üretim sırasında kontaminasyon ve safsızlıklar, ürünün uygulanma yolu, dozu, uygulanan hastaya ait özellikler ya da bilinmeyen sebepler immünojenisiteye neden olabilir (13, 27).

Biyobenzer ilaçların immünojenisite potansiyeli, referans biyoteknolojik ilaç ile karşılaştırmalı olarak araştırılır. Biyobenzer ilaç ve/veya referans biyoteknolojik ilacın

immünojenisite testleri, güncel standartlara uygun şekilde, aynı standart analizler ve örnekleme programı kullanılarak biyobenzer karşılaştırılabilirlik çalışmaları ile gerçekleştirilir. Analitik yöntemler ile hem referans biyoteknolojik tıbbi ürüne hem de biyobenzer tıbbi ürüne karşı gelişen antikorlar tespit edilir. İmmünojenisitenin araştırıldığı uygun tasarımla planlanmış klinik araştırmalarda, hem biyoteknolojik ürün hem de biyobenzer ilaç tedavi gruplarında; ürüne karşı antikor yanıtlarının insidansı ve şiddeti, bu antikorların gelişme ve sistemik dolaşımında kalma süreci ve antikor gelişiminin ürünün etkililiği, güvenliliği ve farmakokinetiği üzerine etkileri değerlendirilir. Çalışma popülasyonunun seçiminde, hastaların immün sisteminin yeterliliği, daha önce aldığı veya çalışma sırasında aldığı immünsupresif ilaçlar ve referans tıbbi ürünün immünojenisitesine ilişkin literatür verileri gibi faktörler de göz önünde bulundurulur (2).

2.10. Biyoteknolojik ürünlerde ekstrapolasyon

Birden fazla endikasyona sahip bir biyoteknolojik ürün ile etkililik ve güvenlik açısından benzer olduğu gösterilen biyobenzer ürünün, referans biyoteknolojik ajanın sahip olduğu tüm endikasyonlarda kullanılabilmesine ekstrapolasyon denir. Dolayısıyla ekstrapolasyon için biyoteknolojik bir ürün için, bir endikasyonda alınan sonuçların diğer endikasyonlarda geçerli olması durumu denilebilir. Biyoteknolojik ürünler için ekstrapolasyon, oldukça karmaşık bir durumdur ve biyolojik ajanın etki mekanizması, endikasyonları, immünojenitesi gibi faktörler göz önünde bulundurularak çeşitli kurallara göre ruhsatlandırma kurulu tarafından belirlenir. Orijinal biyoteknolojik ürüne, moleküler olarak benzerliği ile birlikte etkililik ve güvenliliği de klinik olarak karşılaştırmalı çalışmalarla kanıtlamış bir biyobenzer ilaç; hangi endikasyonda klinik çalışmaları yapılmışsa sadece o endikasyonda kullanılabilir. Çünkü protein yapısındaki biyobenzer ilaçlar, etki mekanizmaları aynı reseptör üzerinden bile olsa farklı endikasyonlarda uygulama dozları ve farmakokinetik özellikleri açısından farklılık gösterir (28). İmmünojenisite de pek çok faktöre bağlı olabildiğinden ekstrapolasyon uygun değildir. Bunun dışında farklı uygulama yolları ve güvenlik verilerinin ekstrapole edilmesi de ancak çeşitli kurallar çerçevesinde uygun bulunabilir. Dolayısı ile ekstrapolasyon biyobenzerlerle ilgili en tartışmalı konulardan biridir. Avrupa İlaç Ajansı (EMA)'na göre, biyobenzer ilaç için klinik araştırmalarda, araştırılan endikasyondaki etkililik ve güvenlik verileri dikkate alınarak ekstrapolasyon yapılabilir. EMA'nın ekstrapolasyon için belirlediği üç ana kriter vardır.

- Orijinal ilacın etki mekanizması, ekstrapolasyon için gösterilen endikasyonla aynı olmalıdır.
- En hassas terapötik endikasyonda eşdeğerlik ve klinik çalışmalar yapılmış olmalıdır.
- En hassas terapötik endikasyonda, klinik olarak önemli farklılıklar yaratabilen etkililik, immünojenisite, tolere edilebilirlik gibi parametreler ideal durumda olmalıdır.

EMA'ya göre, yukarıda verilenlere rağmen, biyobenzer ilacın var olan endikasyon verilerinde, bir diğer endikasyon için uygun olma konusunda belirsizlik varlığında, bu konuda ek veriler elde ederek uygunluğunun değerlendirilmesi gereklidir. Amerika'da ise bir biyobenzer ilaç, başlangıçta orijinal biyoteknolojik ilacın tüm endikasyonları için onay alamazsa, sonrasında tüm endikasyonlar için klinik çalışma yürütülüp, bu endikasyonlarda da etkili ve güvenli olduğuna dair verilerin sunulması gerekir (13, 29).

Ülkemizde de Avrupa'dakine benzer şekilde, referans biyoteknolojik ürünün birden fazla endikasyonu olduğu durumlarda; sadece bir endikasyonda bile karşılaştırılabilirlik gösterilse, bilimsel olarak gerekçelendirildiğinde verilerin referans ürünün diğer endikasyonlarına da ekstrapolasyonu kabul edilebilir. Ekstrapolasyon için gerekli bilimsel gerekçelendirmede göz önünde bulundurulması gereken hususlar; ürünün etki mekanizması/mekanizmaları, güvenlilik profili, dozlamı, referans ürün ile mevcut klinik deneyim ve ilgili endikasyonda geçerli patofizyolojik mekanizma/mekanizmalardır. Bunun dışında, immünojenisitenin de çalışılan endikasyondan/uygulama yolundan, diğer endikasyonlara ekstrapolasyonunun da gerekçelendirilmesi gerekmektedir. Biyoteknolojik ilaçlara bağlı gözlenebilen immünojenisite de; uygulama yolu, dozlam, hasta ile ilgili ve hastalık ile ilgili faktörler, birlikte kullanılan ilaçlar, hastalık tipi, bağışıklık durumu gibi pek çok faktöre bağlı olduğundan immünojenisite açısından çalışılan endikasyon ile ekstrapolasyon istenilen endikasyonlar arasında farklılık olma ihtimalinin de göz önünde bulundurulması gerekmektedir (2).

2.11. Biyoteknolojik ürünlerde değiştirilebilirlik

Değiştirilebilirlik, aynı terapötik etkiye sahip ikiden fazla ilacın aynı hastalığı tedavi etmek için birbirinin yerine kullanılabilmesidir. Kimyasal ilaçlar açısından değiştirilebilirlik kabul edilebilir bir durumdur. Ancak biyoteknolojik ilaçlarda moleküler yapının büyüklüğü, karmaşıklığı ve canlı ortamlarda üretilmesi nedeniyle, biyoteknolojik ilaçların ve üretilen biyobenzerlerinin birbirinin aynı olması mümkün değildir. Çünkü yapı olarak çok benzer bile

olsalar reseptöre bağlanan bölgedeki değişiklikler, açısall farklılıklar biyoteknolojik ürünün etkililik ve güvenliğinde farklılığa neden olabilir. Bu da ürünün değiştirilebilirliği açısından riskleri de beraberinde getirir (30, 31).

Hastanın tedavisi için ilacın değiştirilebilme kararını kimin vereceği farklı otoritelere göre farklılık gösterir. Aslında biyolojik tedaviler arasında geçiş yapmak, tedavinin yetersiz kaldığı durumlarda ya da ilaç tedavisi sırasında olumsuz bir durum geliştiğinde başvurulanan bir yoldur. Bunun dışında özellikle maliyeti düşürmek için de orijinal biyoteknolojik ürün biyobenzeri ile değiştirilebilir (13). Ancak biyoteknolojik ürünlerin immünojenisite potansiyeli nedeniyle kullanımı sırasında farmakovijilans verilerinin de yakından takip edilmesi gereklidir. Bu nedenle, biyoteknolojik ürünün biyobenzerine değiştirilmesi durumunda gelişen bir advers reaksiyonun hangi ilaca bağlı olduğu konusunda karar verilmesinde karmaşıklık yaratabilmesi de söz konusudur. Bazı advers reaksiyonların ilaç kullanımından sonra geç dönemde ortaya çıkabilmesi bu karışıklığın temel nedenidir. Değiştirilebilirlik konusunda dünyada farklı görüşler vardır. EMA, biyoteknolojik orijinal referans ürünün değiştirilme kararını sadece hekimin verebileceğini, eczacının ise yerine kullanabilmesini kabul etmediğini belirtmektedir. Bunun sebebi de daha önce de bahsedildiği gibi, orijinal biyoteknolojik ilaç ile biyobenzerinin yapısal ve biyolojik olarak aynı olmasının mümkün olmamasıdır. Hatta yapısında onaylanmış değişiklik yapılan biyoteknolojik bir ilacın üretimi yapıldıktan sonra ortaya çıkan yeni ürün de, değişiklik öncesi haliyle de aynı sayılamaz. Bu nedenle biyobenzer ile biyolojik ürünün birbirlerinin yerine kullanılabilmesi için iyi tasarlanmış klinik araştırmalara gereksinim olduğu belirtilmektedir. FDA'ya göre ise, biyoteknolojik ilaçlar, reçeteleyen hekimin inisiyatifi dışında eczacı ya da hasta tarafından referans biyolojik ilaçla değiştirilebilmektedir. Ancak Amerika'da biyobenzer ilaçların ruhsat başvurusunda böyle durumlar için oldukça ayrıntılı bilgiler gerekmektedir (31, 32, 33, 34).

2.12. Biyoteknolojik ürünler ve Farmakovijilans

Farmakovijilans, pazara yeni çıkan biyoteknolojik ürünlerin takibinin önemli bir parçasıdır. Farmakovijilans tanım olarak, günlük klinik uygulamada kullanılan ilaçların güvenliliği hakkında klinik açıdan verilerin toplanması, ilaç tedavisinde rastlanan sorunların izlenmesi, sorumlu nedenlerin belirlenmesi, tanınması, araştırılması, kayıt altına alınması, duyurulması ve gerekli önemlerin alınmasıdır (35). Beşeri tıbbi ürünlerin pazarlama sonrası takibinde çok önemli bir konudur. Farmakovijilans verileri sonucu, klinik geliştirme ve pazarlama öncesi

klirik deneyler sırasında fark edilmeyen nadir ve yaygın olmayan advers reaksiyonlar tespit edilebilir. Bu nedenle tüm ilaçlar için olduğu gibi biyoteknolojik ilaçlar açısından da farmakovijilans konusu, büyük önem taşımaktadır. Çünkü kimyasal olarak sentezlenmiş ilaçların aksine biyoteknolojik ilaçların karmaşık ve değışken yapıları nedeniyle üretimleri sırasında, partiden partiye küçük farklılıklar oluşmakta ve biyoteknolojik ilaçların advers reaksiyonları da kimyasal sentezle üretilen küçük molekülü ilaçlara göre farklılık göstermektedir. Biyolojik ürünlerde iyi bir vijilans sürecinin olması inkar edilemeyecek derecede önemlidir. Bir güvenlik sorunu durumunda, iyi bir takip süreci ile biyoteknolojik ilaca ait gözlenen tüm advers reaksiyonlar belirlenebilmeli ve nedenselliğinin araştırılmasına olanak sağlamalıdır (36). Farmakovijilans uygulamaları kapsamında; ek izlem, ilacın pazara çıkışı sonrası takip prosedürüdür. Biyoteknolojik ilaçlar da ek izlemeye tabidir. Ek izlemeye tabi ilaçlar, İlaçların Güvenliğı Hakkında Yönetmelikte belirtildiğı gibi prospektüslerinde yer alan ters siyah eşkenar üçgen (▼) ile tanınırlar (37). Bu ters siyah eşkenar üçgenin dışında, kısa ürün bilgilerinde (KÜB) de bu ilaçların ek izlemeye tabi olduğı ve sağık mesleğı mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları Türkiye Farmakovijilans Merkezi(TÜFAM)’a bildirmelerinin gerekli olduğı belirtilir. Ayrıca biyoteknolojik/biyobenzer ilaçların ruhsat sahibi tarafından Risk Yönetim Planı (RYP) sunulması gerekmektedir. RYP ilacın yararının risklerinden olabildiğince daha fazla sağlamak için planlanan bir dizi farmakovijilans faaliyeti ve müdahalesidir. RYP, İlaça bağılı gözlenebilecek tüm riskleri minimum düzeye indirmek için tasarlanır. Biyolojik/Biyobenzer ilaçların RYP’sinde güvenlilik sorunlarını tespit etme, önlemeye ve riskleri azaltmaya yönelik tedbirler yer almalıdır (35).

2.13. Biyobenzer ilaçların ruhsatlandırılması ve klinik çalışmaları

EMA, FDA ve DSÖ gibi düzenleyici otoriteler, biyobenzer ilaçlara, jenerik ilaçtaki gibi bir onay süreci uygulanamayacağını belirterek farklı bir onay süreci geliştirmişlerdir. Öncelikle tüm bu otoriteler, biyobenzer ilacın biyolojik referans ürüne benzer etkililik ve güvenlilik verilerinin sunulmasını istemektedir. Ardından ruhsatlandırma için, klinik endikasyondan bağımsız olarak biyobenzer ilaçların ruhsatlandırma aşamalarında, tüm biyobenzerlerin kalite, biyolojik aktivite, etkililik ve güvenlik açısından referans ürünle yüksek derece benzer olduğunu kanıtlayan çalışmalar yapılması gereklidir. Ardından ruhsatlandırma dosyasında; kapsamlı fizikokimyasal ve biyolojik analizlerin, klinik öncesi çalışmaların ve klinik çalışmaların sunulması istenmektedir (38) (Tablo 4).

Tablo 4. Avrupa İlaç Ajansı (EMA), Gıda ve İlaç dairesi (FDA) ve Dünya Sağlık Örgütüne (DSÖ) göre biyobenzer ilaçların ruhsatlandırma süreçleri

	EMA	FDA	DSÖ
Orijinal ilaçla benzer olduğunu kanıtlaması için gerekli parametreler	Kalite özellikleri Biyolojik aktivite Etkililik Güvenlik	Güvenlik Saflık Etkililik	Kalite Güvenlik Etkililik
Onay sistemi	Orijinal ile biyobenzer ilacı karşılaştırmak için adım adım işlem: 1. Kapsamlı fizikokimyasal ve biyolojik analizler 2. Klinik olmayan çalışmalar 3. Klinik çalışmalar		

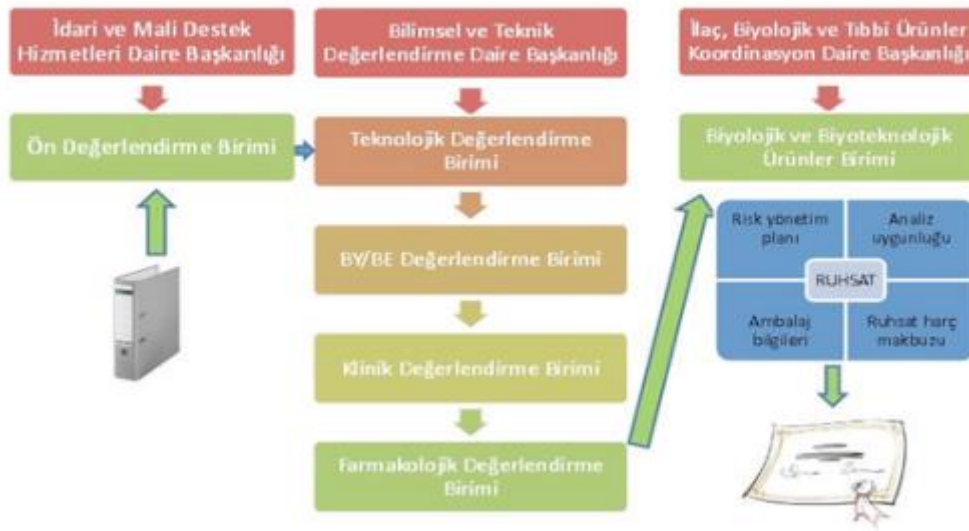
Jenerik ilaçlarda olduğu gibi, biyobenzer ilaçlarda da klinik araştırmalar, ilk olarak Faz I ile başlar. Faz I, kanser gibi hastalıklar dışında sağlıklı gönüllüler üzerinde yürütülen klinik araştırma fazıdır. Bu fazda ilacın güvenliliği, farmakokinetik özellikleri, uygulama yolu, etkili en yüksek dozu belirlenir. Biyobenzer ilaçlar için de Faz I klinik araştırmaları yapılır (1).

Faz II klinik araştırmalar ise araştırma ürününün az sayıda hasta gönüllüde etkililiğinin, güvenliliğinin, terapötik doz sınırlarının araştırıldığı klinik araştırma fazıdır. Biyobenzer ilaçlar, referans biyoteknolojik ilaca yüksek oranda benzerlik gösterdiğinden biyolojik referans ürün kadar etkili olmaları beklenir. Biyobenzer ilaçlar da klinik araştırma konusu hedef hasta grubunda etkililik çalışması değil biyobenzer ilacın referans ilaç kadar etkili olup olmadığının gösterilmesidir. Bu nedenle biyobenzer ilaçlar için Faz II klinik araştırmaların yapılması gerekli değildir. Ancak biyobenzer ilaçlarda da Faz III klinik araştırmalar yürütülür. Biyobenzer ilaçlar için Faz III, biyobenzer ilacın biyolojik referans ürün ile benzerliğinin araştırıldığı klinik araştırma fazıdır. Biyobenzer ilaçlar, bu fazda ruhsatlandırma sürecine başlamaya hazırdır (39).

Biyobenzer ilaçların ruhsatlandırılması ile ilgili gereklilikler de Biyobenzer Tıbbi Ürünler İlişkin Kılavuz da ayrıntılı şekilde belirtilmiştir. Buna göre öncelikle orijinal biyoteknolojik ürünün patent süresi dolduğunda biyobenzer ilaçların üretilbileceği belirtilmektedir. Orijinal biyoteknolojik ürünün ruhsatlandırılması için, prelinik veriler, kalite, etkililik ve güvenlilik

çalışmaların dosyada sunulmuş olması gereklidir. Bunun dışında bir biyobenzer ürünün; etkin maddesinin referans biyoteknolojiğin etkin maddesine moleküler ve biyolojik açıdan benzer olması, farmasötik formunun ve uygulama yolunun referans biyoteknolojik ilaç ile aynı olması gereklidir. Farklılık varlığında ek veriler sunulması gerekmektedir (2).

Türkiye’de biyobenzer ilaçların ruhsatlandırma süreçleri Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) Biyolojik ve Biyoteknolojik Ürünler Birimi tarafından gerçekleştirilmektedir.



Şekil 2. Türkiye’de biyobenzer ilaçların ruhsatlandırma süreci

Ülkemizde, biyobenzer ilaçların ruhsatlandırılmasında; TİTCK’ya yapılan başvuru dosyası ilk olarak Ön Değerlendirme Birimi Tarafından değerlendirilir. Bu birimden dosya uygunluk aldığında, bir sonraki basamak olan Bilimsel ve Teknik Değerlendirme Daire Başkanlığına sevk edilir. Aynı şekilde dosya bu birime bağlı komisyonlar (Teknolojik Değerlendirme Birimi, Biyoyararlanım/biyoeşdeğerlik Değerlendirme Birimi, Klinik Değerlendirme Birimi, Farmakolojik Değerlendirme Birimi) tarafından değerlendirilir. Uygun bulunması durumunda ürünün son kontrol aşaması (ilgili birim tarafından onaylanan RYP, analiz uygunluğu, ambalaj bilgileri ve ruhsat harç makbuzu) İlaç, Biyolojik ve Tıbbi Ürünler Koordinasyon Daire Başkanlığı Biyolojik ve Biyoteknolojik Ürünler Birimi tarafından yapılarak ruhsatlandırma işlemi tamamlanır (17) (Şekil 2).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi

Araştırmamız, tanımlayıcı ve kesitsel bir çalışmadır.

3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Verilerin araştırmacılar tarafından hazırlanan anket soruları yoluyla toplandığı çalışmamızda anketler; Dokuz Eylül Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Dahiliye, Kardiyoloji, Dermatoloji, Göğüs Hastalıkları, Nöroloji ve Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalları'nda Temmuz 2018–Ocak 2019 tarihleri arasında yürütülmüştür.

3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Araştırmanın örneklemini, Dokuz Eylül Üniversitesi Araştırma Uygulama Hastanesi (DEÜAUH)'nde biyobenzer ilaçları sık reçeteleyen, Dahiliye Anabilim Dalı Romatoloji, Hematoloji-Onkoloji, Nefroloji, Endokrinoloji Bilim Dalları ve Kardiyoloji, Dermatoloji, Göğüs Hastalıkları, Nöroloji, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim dallarında çalışan öğretim üyeleri, uzman ve tıpta uzmanlık öğrencileri oluşturmaktadır. Çalışmanın yapıldığı dönemde DEÜAUH'nde belirtilen Anabilim Dalları'nda görev yapan 184 hekim bulunmaktaydı. Örnek seçilmedi ve hekimlerin tümüne ulaşılması hedeflendi. İlk ziyarette ulaşılamayan hekimlere farklı zamanlarda üç kez daha kendi çalışma alanlarında ulaşılmaya çalışıldı. Hekimlerden sözlü onam alındı; anketin başlangıcında yer alan bilgilendirme metnini okuyan ve anketi yanıtlayan hekimler çalışmaya dahil edildi. Hekimlerin 54'ü (%29.3) çalışmaya katılmak istemedi, 16'sına (%8.6) ise üç kez gidilmesine rağmen ulaşılamadı. Çalışmada anketleri gönüllü olarak yanıtlayan 114 (%61.9) hekimden elde edilen veriler değerlendirildi.

3.4. Araştırmaya dahil olma/dışlama kriterleri

Araştırmaya aşağıdaki kriterleri karşılayan hekimlerin eksiksiz olarak doldurduğu anketler dahil edilmiştir.

- Biyobenzer ilaçları sık reçeteleyen Dahiliye Romatoloji, Hematoloji-Onkoloji, Nefroloji, Endokrinoloji Bilim Dalları, Kardiyoloji, Dermatoloji, Göğüs Hastalıkları, Nöroloji, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalları'nda çalışan,
- Reçete yazma yetkisine sahip olan,
- Çalışmaya katılmak için gönüllü olan.

3.5. Araştırmanın Değişkenleri

3.5.1. Bağımsız Değişkenler

Araştırmaya katılma kriterlerini karşılayan hekimlerin, sosyo-demografik özellikleri, çalıştığı bölüm, görevleri, kaç yıldır bu görevde çalıştıkları, günlük yazdıkları ortalama reçete sayısı, biyobenzer kavramını duymuş olma durumları, biyobenzer ilaçlar konusunda eğitim almış olma durumları araştırmanın bağımsız değişkenleridir. Bu değişkenler, aşağıdaki şekilde tanımlanmıştır.

Hekimlere ve çalışma ortamlarına ait bilgiler

Yaş: Veri toplama formunda açık uçlu olarak sorulmuştur.

Cinsiyet: Kadın ve erkek olarak gruplandırılmıştır.

Çalıştığı Anabilim Dalı: Veri toplama formunda açık uçlu olarak sorulmuştur.

Görevi: Öğretim üyesi, uzman, uzmanlık öğrencisi olarak gruplandırılmıştır.

Kaç yıldır bu görevde çalıştığı: 1-2 yıl, 3 yıl ve üzeri olarak gruplandırılmıştır.

Günlük yazılan ortalama reçete sayısı: Veri toplama formunda açık uçlu olarak sorulmuştur.

Biyobenzer ilaç kavramını duymuş olma durumu: Evet/Hayır olarak gruplandırılmıştır.

Biyobenzer ilaçlar konusunda eğitim almış olma durumu: Evet/Hayır olarak gruplandırılmıştır.

Anketi cevaplayan hekim, bu konuda eğitim aldıysa;

Eğitim zamanı: Veri toplama formunda açık uçlu olarak sorulmuştur.

Eğitimin kimler tarafından verildiği: Soru açık uçlu olarak sorulmuştur. Değerlendirme sırasında; üniversite öğretim üyeleri, ilaç endüstrisi ve diğer olarak gruplandırılmıştır.

3.5.2. Bağımlı Değişkenler

Hekimlerin biyobenzer ilaçlar konusunda bilgi düzeyleri, düşünce ve davranışları

Bilgi düzeyi

Anketin ikinci bölümün ilk kısmında yer alan biyobenzer ilaçlar konusunda sorulan 14 soru ve ikinci kısmında ticari ismi verilen ilaçların biyolojik ilaç mı yoksa biyobenzer ilaç mı olduğu konusundaki toplam 12 soruya verilen cevapların doğruluğu ile değerlendirilmiştir. Ankette her bir soru için Doğru/Yanlış/Fikrim yok seçeneklerinden birinin işaretlenmesi istenmiştir. Her bir soru için verilen doğru yanıt 1 puan olarak değerlendirilip, sonuçlar ortalama ve standart sapma ile sunulmuştur. Birinci bölümde yer alan 14 sorunun

değerlendirilmesi ve ikinci bölümde yer alan 12 sorunun değerlendirilmesi hem ayrı ayrı hem de toplam 26 soru üzerinden değerlendirilmiştir.

Düşünce

Bu değişken, 6 soru ile 5’li Likert ölçeği kullanılarak (Kesin katılıyorum, kısmen katılıyorum, kararsızım, kısmen katılmıyorum, kesinlikle katılmıyorum) sorgulanmıştır. Cevaplar, kesin katılıyorum/katılıyorum; **“katılıyorum”** olarak, **“kararsızım”** ve kısmen katılmıyorum/kesinlikle katılmıyorum; **“katılmıyorum”** olarak üç gruba ayrılarak değerlendirilmiştir.

Davranış

Bu değişken, 8 soru ile değerlendirilmiştir. 6 soru Evet/Hayır/Hatırlamıyorum cevapları ile, 2 ise soru açık uçlu olarak sorgulanmıştır.

Tutum

Bu değişken, 5 soru ile ve 5’li Likert ölçeği kullanılarak (Kesin katılıyorum, kısmen katılıyorum, kararsızım, kısmen katılmıyorum, kesinlikle katılmıyorum) sorgulanmıştır. Cevaplar, kesin katılıyorum/katılıyorum; **“katılıyorum”** olarak, **“kararsızım”** ve kısmen katılmıyorum/kesinlikle katılmıyorum; **“katılmıyorum”** olarak üç gruba ayrılarak değerlendirilmiştir.

3.6. Veri Toplama Araçları ve Veri Toplama Yöntemi

3.6.1. Veri Toplama Araçları

Çalışmada elde edilen veriler, literatür bilgisine dayanarak araştırmacılar tarafından hazırlanan bir anket formu aracılığı ile toplanmıştır. Çalışma izinleri alındıktan sonra anket sorularının anlaşılabilirliği ile ilgili pilot çalışma yapılarak anketlerin ne kadar zamanda cevaplanabildiği ve anlaşılmayan soru varlığı değerlendirilmiştir.

Araştırmaya dahil olma kriterlerini taşıyan hekimlere, çalıştıkları birimlerin polikliniklerinde ve/veya haftalık seminer saatlerinde ulaşılmıştır. Hekimlere, araştırmanın amacı, araştırmada elde edilen bilgilerin nasıl kullanılacağı açıklanmış ve sözlü onamları alınan hekimlere anket formu verilmiştir. Tamamlanan anketler, araştırmacılar tarafından geri toplanmıştır.

Anket formunda açık uçlu, kapalı uçlu ve çoktan seçmeli olmak üzere üç çeşit soru tipi vardır. Veriler toplanırken katılımcıların isimleri gizli tutulmuştur.

Anket beş bölümden oluşmaktadır;

Birinci bölüm

Hekimlerin; yaş, cinsiyet, çalıştığı anabilim dalı, çalıştığı pozisyon, bu pozisyonda kaç yıldır görevli olduğu, günlük yazdığı reçete sayısı, biyobenzer ilaç kavramını duyup duymadığı, biyobenzer ilaçlarla ilgili eğitim alıp almadığı, aldıysa nerede ve eğitimin kimler tarafından verildiği ile ilgili demografik özellikler sorgulanmıştır (Toplam 12 soru).

İkinci bölüm

Hekimlerin, biyobenzer ilaçlar hakkında bilgi düzeyini inceleyen sorulardan oluşturulmuştur. İkinci bölümün ilk kısmında, biyobenzer ilaç tanımı ve üretim teknolojileri, biyobenzer ilaçların endikasyonları, klinik araştırmaları ve Advers reaksiyonları ile ilgili sorular (Toplam 14 soru) ve ikinci kısmında da ülkemizde ruhsatlı olan biyolojik referans ve biyobenzer ilaçlara örnekler verilerek hekimlerin rutin günlük pratikte kullandıkları biyolojik ilaçların referans ürün ya da biyobenzer olma durumları ile ilgili bilgi sahibi olup olmadıkları sorgulanmıştır (Toplam 12 soru).

Üçüncü bölüm

Hekimlerin biyobenzer ilaçlar hakkında düşüncelerini inceleyen 6 sorudan oluşmaktadır.

Dördüncü bölüm

Hekimlerin biyobenzer ilaç reçeteleme davranışları hakkındaki toplam 8 sorudan oluşmaktadır.

Beşinci bölüm

Hekimlerin biyobenzer ilaç reçetelerken dikkat ettiği hususlar ile ilgili toplam 5 sorudan oluşmaktadır.

3.7. Araştırmanın Planı ve Takvimi

Araştırmanın planlanması için Ocak 2018’de literatür taramaları başlamıştır. Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu onayı, Mayıs 2018’de alınmıştır. Anketler, Temmuz 2018 –Ocak 2019 tarihleri arasında uygulanmıştır. Anketten elde edilen veriler, SPSS veri tabanına Şubat-Mart 2019 tarihleri arasında girilmiştir. Nisan–Mayıs 2019 tarihleri arasında verilerin istatistiksel analizleri yapılmıştır. Kasım-Aralık 2021 tarihlerinde elde edilen verilerle ulaşılan sonuçlar ile tez yazımı tamamlanmıştır.

3.8. Araştırmanın zaman çizelgesi

Tablo 5. Araştırmanın zaman çizelgesi

	Zaman Çizelgesi					
	Ocak- Nisan 2018	Mayıs 2018	Temmuz 2018- Ocak 2019	Şubat- Mart 2019	Nisan - Kasım 2019	Kasım- Aralık 2020
Literatür taraması, amaç ve hedeflerin belirlenmesi, projenin hazırlanması	X					
Veri toplama formunun (anket) hazırlanması	X					
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı ve Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu izinleri alınması		X				
DEU Tıp Fakültesi'nde çalışan hekimlere anket uygulanması			X			
Verilerin kayıt edilmesi ve analizi				X		
Sonuçların değerlendirilmesi					X	
Tez ve makale						X

yazılması						
-----------	--	--	--	--	--	--

3.9. İstatistik analizlerin bağımlı ve bağımsız değişkenlerle ilişkilendirilerek tanımlanması

Tanımlayıcı istatistik verileri sayı (n) ve yüzde, ortalama ve standart sapma değerleri ile sunulmuştur. Hekimlerin biyobenzer ilaçlar ile ilgili bilgi düzeyleri ortalama ve standart sapma ile belirtilmiştir. Bağımlı ve bağımsız değişkenlerin arasındaki ilişki, sayısal değişkenler için Mann Whitney U ve Kruskal Wallis analizi ile, kategorik değişkenler için ki-kare testi ile incelenmiştir. Toplam bilgi puanı ortanca değerden iki ayrı gruba bölünerek bağımsız değişkenlere göre ilişkisi analiz edilmiştir. Veriler SPSS-24 (SPSS INC. Chicago, IL, USA) istatistik programı ile analiz edilmiştir. Araştırmamızda $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3.10. Etik Kurul Onayı

Bu araştırma Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Tıp Fakültesi Dekanlığı izni ile Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından etik kurul onayı alındıktan sonra başlatılmıştır.

Etik kurul onay tarihi: 07 Haziran 2018

Karar No: 2018/14-14

Araştırmaya katılan gönüllülerden sözlü olarak olur alınmıştır. Anket formunun başlangıcında araştırmanın amacı ve katılımın gönüllülük esasına dayandığını belirten bilgilendirme bulunmaktadır.

3.11. Araştırmanın Sınırlılıkları

Araştırmanın evrenini İzmir İli, Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi, Dahiliye, Kardiyoloji, Dermatoloji, Göğüs Hastalıkları, Nöroloji, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim dallarında çalışan hekimler oluşturduğundan ulusal ve/veya uluslararası genelleme yapılamaması bu araştırmanın sınırlılığıdır.

4. BULGULAR

4.1. Hekimlerin Demografik özellikleri

Araştırmaya katılan hekimlerin %52.6'sı erkekti. Tüm hekimlerin %61.4'ü 24-29 yaş aralığında ve genel yaş ortalaması 31.9 ± 9.3 idi. Akademik düzeye göre hekimlerin büyük oranı (%69.3) uzmanlık öğrencisiydi. Mevcut pozisyonlarındaki mesleki tecrübeleri %86.8 oranında 1-2 yıl arasındaydı. Günde yazdıkları reçete sayısı %72.1 oranında 1-20 arasında ve günlük yazılan reçete ortalaması 16.7 ± 14.0 idi (Tablo 6).

Tablo 6. Hekimlerin yaş, cinsiyet, akademik düzey, mesleki tecrübe ve günlük reçete yazma sayısına göre dağılımı

	Sayı (n)	%	Toplam cevaplayan (n)
Yaş (yıl)			
24-29	70	61.4	114
30 ve üzeri	44	38.6	
Cinsiyet			
Kadın	54	47.4	114
Erkek	60	52.6	
Akademik düzey			
Öğretim Üyesi, uzman	35	30.7	114
Uzmanlık öğrencisi	79	69.3	
Mesleki Tecrübe			
1-2 yıl	99	86.8	114
3 yıl ve üzeri	15	13.2	
Günlük reçete yazma sayısı			
1-20 reçete	75	72.1	104
21 ve üzeri reçete	29	27.9	

Hekimlerin %74.1'i Dahiliye, %8.3'ü Kardiyoloji, %6.5'u Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon (FTR), %7.4'ü Dermatoloji, %3.7'si Nöroloji Anabilim Dalı'nda görev yapmaktaydı (Tablo 7).

Tablo 7. Hekimlerin Anabilim dallarına ve akademik düzeylerine göre dağılımı

	Öğretim üyesi, uzman n (%)	Uzmanlık öğrencisi n (%)	Toplam n (%)
Dahiliye	21 (72.4)	59 (74.6)	80 (74.1)
Kardiyoloji	0	9 (11.4)	9 (8.3)
FTR	3 (10.3)	4 (5.1)	7 (6.5)
Dermatoloji	3 (10.3)	5 (6.3)	8 (7.4)
Nöroloji	2 (6.9)	2 (2.5)	4 (3.7)
Toplam	29 (100.0)	79 (100.0)	108 (100.0)

*Bazı hekimler soruya cevap vermemişlerdir.

4.2. Hekimlerin biyobenzer ilaç kavramını duyma ve eğitim düzeylerine göre dağılımı

Hekimlerin %94.7'si daha önceden biyobenzer kavramını duymuştu. Biyobenzer ilaçlar konusunda eğitim alan hekimlerin oranı %22.1 idi (Tablo 8). Hekimlerin 15'i eğitimi tıp fakültesinde, 1'i kongrede ve 8'i ise mesleki eğitim etkinlikleri kapsamında aldığını beyan etti. On altı hekim bu eğitimi, Üniversite Öğretim Üyeleri'nden, 2 hekim ilaç endüstrisinden, 6 hekim ise hem Üniversite Öğretim Üyeleri'nden hem de ilaç endüstrisinden aldığını beyan etti.

Tablo 8. Hekimlerin biyobenzer kavramını duyma ve bu konuda eğitim alma durumlarına dağılımları

n=113	Sayı	%
Biyobenzer ilaç kavramını duyma durumu		
Kavramı duyan	107	94.7
Duymayan	6	5.3
Biyobenzer ilaçlarla ilgili eğitim alma durumu		
Eğitim alan	25	22.1
Eğitim almayan	88	77.9

4.3. Hekimlerin biyobenzer ilaçlar ile ilgili bilgi düzeyleri

Biyobenzer ilaç tanımı ve üretim teknolojileri ile ilgili soruların hekimler tarafından doğru bilinme oranları %52.3-%85.3 arasında ve bu konuda sorulan 5 soruya verilen doğru yanıt ortalaması 3.4 ± 1.3 idi. Biyobenzer ilaçların endikasyonları ile ilgili sorulan iki sorunun doğru bilinme oranları, %89.9 ve %18.3 ve doğru yanıt ortalaması 1.1 ± 0.5 idi. Hekimlerin en düşük oranda bildiği sorular; biyobenzer ilaçlar konusunda yapılan klinik araştırmalar ile ilgili sorulardı. Bu konudaki sorulan soruları doğru cevaplama oranları, %2.8 ile %34.9 arasında ve bilgi puanı ortalaması 0.5 ± 0.7 idi (Toplam 3 soru). Biyobenzer ilaçların yan etkileri ile ilgili sorulan iki soru ise; % 75.0 ve % 85.2 oranları ve 1.6 ± 0.7 bilgi puanı ortalaması ile iyi bilinen sorulardı. Konu ile ilgili sorulan “Biyobenzer ilaçlar, biyolojik ilaçtan daha pahalıdır” ve “Eczacı kendi inisiyatifi ile biyolojik ilaç yerine biyobenzer ilaç verebilir” sorularına verilen doğru cevap oranları sırasıyla %63.3 ve %28.9 ve bilgi puanı ortalaması 0.9 ± 0.8 idi. Hekimlerin en fazla doğru yanıtladığı soru, %89.9 oranıyla “Biyobenzer ilaç, referans alınan ruhsatlı biyolojik ilaç ile aynı endikasyonda kullanılır” sorusu idi. En az doğru yanıtlanan soru ise %2.8 oranıyla “Biyobenzer ilaçların klinik araştırmalarında, biyolojik ilaç ile biyoeşdeğer olduğunun kanıtlanması gereklidir” sorusu idi. Hekimlerin biyobenzer ilaçlar ile ilgili sorulan genel bilgi sorularına verdikleri doğru yanıtların ortalaması 7.6 ± 2.5 ; en düşük puan 0 (5 kişi), en yüksek puan 12 idi (Tablo 9).

Tablo 9. Hekimlerin biyobenzer ilaçlar konusundaki bilgi sorularını doğru bilme oranları ve bilgi puanı ortalamaları (ortalama $\pm$ standart sapma)

Biyobenzer ilaç tanımı ve üretim teknolojileri	Sayı	%	n
Biyobenzer ilaç, biyolojik bir kaynaktan imal edilmiş ya da ekstre edilmiş üründür.	57	52.3	109
Biyobenzer ilaç, referans alınan ruhsatlı biyolojik ilaç ile yüksek düzeyde benzerlik gösterir.	93	85.3	109
Biyobenzer ilaç üretilebilmesi için, biyolojik ilacın ruhsat süresinin dolmuş olması gereklidir	63	58.3	108
Biyobenzer ilaçların üretim teknolojileri basittir.	67	62.6	107
Biyobenzer ilaç, referans alınan ruhsatlı biyolojik ilacın birebir kopyasıdır.	81	75.0	108

Bilgi puanı ortalaması	3.4±1.3		
Biyobenzer ilaçların endikasyonları			
Biyobenzer ilaç, referans alınan ruhsatlı biyolojik ilaç ile aynı endikasyonda kullanılır.	98	89.9	109
Hastalıkların tedavisinde, biyobenzer ilaç, ruhsatlı biyolojik ilaç kadar etkilidir.	20	18.3	109
Bilgi puanı ortalaması	1.1±0.5		
Biyobenzer ürünlerin klinik araştırmaları			
Biyobenzer ilaçların klinik araştırmalarında, biyolojik ilaç ile biyoeşdeğer olduğunun kanıtlanması gereklidir.	3	2.8	108
Biyobenzer ilacın geliştirilmesi sırasında referans alınan biyolojik ilaçta olduğu gibi tüm klinik çalışmaların (faz I- faz II- faz III) yapılması zorunludur.	38	34.9	109
Biyobenzer ilaçların Faz III klinik araştırmaları kullanılacağı her endikasyon için ayrı yapılır.	15	14.0	107
Bilgi puanı ortalaması	0.5±0.7		
Biyobenzer ilaçların yan etkileri			
Biyobenzer ilaçlar da referans alınan biyolojik ilaçlar gibi immunojenite açısından risk taşır.	81	75.0	108
Biyobenzer ilaçlara bağlı gözlenen tüm yan etkiler Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne bildirilmelidir.	92	85.2	108
Bilgi puanı ortalaması	1.6±0.7		
Diğer			
Biyobenzer ilaçlar, biyolojik ilaçtan daha pahalıdır.	69	63.3	109
Eczacı kendi inisiyatifi ile biyolojik ilaç yerine biyobenzer ilaç verebilir.	34	29.8	114
Bilgi puanı ortalaması	0.9±0.8		
Toplam ilgi puanı ortalaması	7.6±2.5		

4.4. Hekimlerin demografik özelliklerine göre bilgi puan ortalamaları

Erkek hekimlerin biyobenzer ilaçlar ile ilgi bilgi düzeyi puan ortalaması (7.8 ± 2.7) ile kadın hekimlerin puan ortalaması (7.4 ± 2.3) arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0.178$). Yaş gruplarına göre bilgi düzey puan ortalamaları değerlendirildiğinde de 30 ve üzeri yaş grubundaki hekimlerin bilgi puanı ortalaması (7.4 ± 2.7) ile 24-29 yaş grubundaki hekimlerin bilgi puanı ortalaması (7.7 ± 2.4) arasında farklılık saptanmadı ($p=0.825$). Üç yıl ve üzeri mesleki tecrübeye sahip hekimlerin bilgi puanı ortalaması (8.4 ± 1.7), mesleki tecrübesi 1-2 yıl arasında olanların bilgi puanı ortalamasından (7.4 ± 2.6) yüksek olsa da istatistiksel anlamlılık taşımıyordu ($p=0.189$). Akademik düzeye göre, öğretim üyesi ve uzmanların bilgi puanı ortalaması (8.3 ± 1.6) uzmanlık öğrencilerinin bilgi puanı ortalamasından (7.2 ± 2.7) anlamlı oranda yüksekti ($p=0.010$). Günde yazdıkları reçete sayısı 1-20 arasında olan hekimlerin biyobenzer ilaçlar ile ilgili bilgi puanı ortalaması (7.7 ± 2.2) ve 21 ve üzeri reçete yazan hekimlerin bilgi puanı ortalaması (7.0 ± 2.8) arasında da anlamlı farklılık yoktu ($p=0.199$) (Tablo 10).

Tablo 10. Hekimlerin cinsiyet, yaş, mesleki tecrübe, akademik düzey ve günlük reçete sayısına göre bilgi puanı ortalaması

	Bilgi Puanı Ortalaması $\pm$ Standart sapma	P*
Cinsiyet		
Erkek (n=53)	7.8 ± 2.7	0.178*
Kadın (n=48)	7.4 ± 2.3	0.420†
Yaş (yıl)		
24-29 (n=70)	7.7 ± 2.4	0.825*
30 ve üzeri (n=41)	7.4 ± 2.7	0.677†
Mesleki tecrübe		
1-2 yıl (n=87)	7.4 ± 2.6	0.189*
3 yıl ve üzeri (n=14)	8.4 ± 1.7	0.071†
Akademik düzey		
Öğretim Üyesi ve Uzman (n=33)	8.3 ± 1.6	0.010†
Uzmanlık Öğrencisi (n=68)	7.2 ± 2.7	

Günlük reçete Sayısı		
1-20 (n=65)	7.7±2.2	0.199*
21 ve üzeri (n=26)	7.0±2.8	0.188‡

*:Mann Whitney U ‡:Student' t test

4.5. Hekimlerin biyobenzer ilaç kavramını duyma ve eğitim alma durumlarına göre bilgi puanı ortalamaları

Biyobenzer kavramını duyan hekimlerin bilgi puanı ortalaması (7.9±1.9), duymayanların bilgi puanı ortalamasından (2.5±3.9) anlamlı oranda yüksekti. (p=0.002). Biyobenzer ilaçlar konusunda eğitim alan hekimlerin bilgi puanı ortalaması (8.7±1.4) eğitim almayanlara göre (7.3±2.6) anlamlı olarak yüksekti (p=0.024) (Tablo 11).

Tablo 11. Hekimlerin biyobenzer ilaç kavramını duyma ve eğitim alma durumuna göre bilgi puanı ortalaması

	Bilgi Puanı Ortalaması ± Standart sapma	p
Kavramı duyma durumu		
Evet (n=95)	7.9±1.9	0.002*
Hayır (n=6)	2.5±3.9	0.019‡
Eğitim		
Evet (n=22)	8.7±1.4	0.024*
Hayır (n=79)	7.3±2.6	0.021‡

*:Mann Whitney U ‡:Student' t test

4.6. Hekimlerin biyobenzer ve biyolojik ticari ürünler ile ilgili bilgileri

Biyolojik ilaçlar olan Lantus, Clexane, Neupogen, Remicade, Norditropin ve Herceptin'in biyolojik ilaç olduğu konusunda hekimlerin doğru cevap verme oranları %7.9-%69.9 arasındaydı. Clexane, bu ankette sorulan biyolojik ürünler arasında hekimlerin en yüksek oranda (%68.9) bilgi sahibi olduğu ticari ürünken, Norditropin de en düşük oranda (%7.9) doğru bilinen biyolojik ticari üründü. Biyobenzer ilaçlar olan Basaglar, Oksopar, Remsina, Omnitrop ve Canhera'nın biyobenzer ilaç olduğu konusunda hekimlerin doğru cevap verme oranları %15.8-%57.8 arasındaydı. Bu ankette sorulan biyobenzer ilaçlar arasında hekimlerin biyobenzer ilaç olduğu konusunda en yüksek oranda bilgi sahibi olduğu ilaç %54.9'luk oranla Remsima ve en düşük oranda bilgi sahibi olduğu ilaç ise %15.8 oranıyla Omnitrop idi.

Hekimlerin ankette sorgulanan biyobenzer ilaçların ve biyolojik ilaçların biyobenzer ya da biyolojik ilaç olma durumları konusunda bilgi puanı ortalaması 5.4 ± 3.4 ; en düşük puan 0 (16 kişi), en yüksek puan 12 idi (n=96) (Tablo 12).

Tablo 12. Hekimlerin ticari ürünlerin biyobenzer ya da biyolojik ilaç olması ile ilgili sorulan sorulara doğru cevap verme oranları

Ticari ürün adı	Biyobenzer		Biyolojik		Toplam (n)
	Sayı	%	Sayı	%	
Lantus subkutan kullanım için enjeksiyonluk solüsyon	34	33.7	67	66.3	101
Basaglar Kwigpen sc kullanım için enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır kalem*	50	49.0	52	51.0	102
Oksopar kullanıma hazır enjektör*	59	57.8	43	42.2	102
Clexane enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır enjektör	32	31.1	71	68.9	103
Nivestim SC/IV enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır enjektör*	29	28.7	72	71.3	101
Neupogen enjeksiyona hazır şırınga	33	32.4	69	67.6	102
Remicade konsantre i.v. infüzyon çözeltisi hazırlamak için liyofilize toz içeren flakon	36	35.3	66	64.7	102
Remsima iv konsantre infüzyon çözeltisi için liyofilize toz içeren flakon*	56	54.9	46	45.1	102
Omnitrope SC enjeksiyon için çözelti içeren kartuş*	16	15.8	85	84.2	101
Norditropin simplex sc kullanım için çözelti içeren kartuş	92	80.7	9	7.9	101
Canhera infüzyonluk çözelti	20	17.5	81	71.1	101

hazırlamak için liyofilize toz içeren flakon*					
Herceptin infüzyonluk çözelti için konsantre toz	49	48.5	52	51.5	101

*Biyobenzer ilaç

4.7. Hekimlerin demografik özelliklerine göre ticari ürünlerin biyobenzer ya da biyolojik ilaç olması ile ilgili bilgi puanı ortalamaları

Araştırmaya katılan erkek hekimlerin ticari ürünlerin biyobenzer ya da biyolojik müstahzar olması ile ilgili bilgi puanı ortalaması (6.0 ± 3.4) kadın hekimlerin bilgi puan ortalamasından (4.9 ± 3.3) daha yüksek olsa da istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.117$). Yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde ise, 30 yaş ve üzeri hekimlerin ticari ürünlerin biyobenzer ya da biyolojik müstahzar olması ile ilgili bilgi puanı ortalaması (5.6 ± 2.9), 24-29 yaş grubundaki hekimlerin bilgi puanı ortalamasından (5.3 ± 3.7) farklı değildi ($p=0.298$). Mesleki tecrübeye göre, 1-2 yıllık mesleki tecrübeye sahip hekimlerin ticari ürünlerin biyobenzer biyolojik müstahzar olması ile ilgili bilgi puanı ortalaması da (5.6 ± 3.5) mesleki tecrübesi 3 yıl ve üzeri olan hekimlerin bilgi puanı ortalamasından (4.3 ± 2.0) farklı değildi. ($p=0.107$). Akademik düzeye göre de öğretim üyesi, uzman ve uzmanlık öğrencilerinin hekimlerin ticari ürünlerin biyobenzer-biyolojik müstahzar olması ile ilgili bilgi puan ortalaması arasında farklılık yoktu (sırasıyla; 5.7 ± 2.5 , 5.3 ± 3.7) ($p=0.547$). Günde 21 ve üzeri reçete yazan hekimlerin ticari ürünlerin biyobenzer- biyolojik ilaç olması ile ilgili bilgi puanı ortalaması (6.0 ± 3.5) 1-20 arası reçete yazan hekimlerin bilgi puanı ortalamasından (5.4 ± 3.3) yüksek olsa da aralarında anlamlı farklılık yoktu ($p=0.330$) (Tablo 13).

Tablo 13. Hekimlerin cinsiyet, yaş, mesleki tecrübe, akademik düzey ve günlük reçete yazma sayısına göre ticari ürünlerin biyobenzer ya da biyolojik ilaç olmaları ile ilgili bilgi puanı ortalamaları

	Bilgi Puanı Ortalaması $\pm$ Standart sapma	P*
Cinsiyet		
Erkek (n=53)	6.0 $\pm$ 3.4	0.109*
Kadın (n=48)	4.9 $\pm$ 3.3	0.117‡
Yaş (yıl)		
24-29 (n=70)	5.3 $\pm$ 3.7	0.704*
30 ve üzeri (n=41)	5.6 $\pm$ 2.9	0.595‡
Mesleki tecrübe		
1-2 yıl (n=87)	5.6 $\pm$ 3.5	0.107*
3 yıl ve üzeri (n=14)	4.3 $\pm$ 2.0	0.087‡
Akademik düzey		
Öğretim Üyesi ve Uzman (n=33)	5.7 $\pm$ 2.5	0.547
Uzmanlık Öğrencisi (n=68)	5.3 $\pm$ 3.4	
Günlük reçete Sayısı		
1-20 (n=65)	5.4 $\pm$ 3.3	0.330*
21 ve üzeri (n=26)	6.0 $\pm$ 3.5	0.409‡

*Mann Whitney U

‡:Student' t test

4.8. Hekimlerin biyobenzer ilaç kavramını duyma ve eğitim durumuna göre ticari ürünlerin biyobenzer ya da biyolojik ilaç olmaları ile ilgili bilgi puan ortalamaları

Biyobenzer ilaç kavramını duyan hekimlerin ticari ürünlerin biyobenzer- biyolojik ilaç olması ile ilgili bilgi puanı ortalaması (5.7 $\pm$ 3.2) biyobenzer ilaç kavramını duymayan hekimlerin bilgi puanı ortalamasından (0.0 $\pm$ 0.0) anlamlı oranda yüksekti (p=0.001). Eğitim alan hekimlerin ticari ürünlerin biyobenzer- biyolojik ilaç olması ile ilgili bilgi puanı ortalaması (6.2 $\pm$ 2.7) eğitim almayan hekimlerin bilgi puanı ortalamasından (5.3 $\pm$ 3.5) yüksek olsa da aralarında anlamlı farklılık yoktu (p=0.384)(Tablo 14).

Tablo 14. Hekimlerin biyobenzer kavramını duyma ve eğitim durumuna göre ticari ürünlerin biyobenzer ya da biyolojik ilaç olmaları ile ilgili bilgi puanı ortalamaları

	Bilgi Puanı Ortalaması $\pm$ Standart sapma	p
Kavramı duyma durumu		
Evet (n=91)	5.7 $\pm$ 3.2	0.001*
Hayır (n=5)	0.0 $\pm$ 0.0	0.001†
Eğitim		
Evet (n=16)	6.2 $\pm$ 2.7	0.384*
Hayır (n=80)	5.3 $\pm$ 3.5	0.328†

*Mann Whitney U

†:Student' t test

4.9. Hekimlerin demografik özelliklerine göre genel bilgi düzeyi soruları ve ticari ürünlerin biyobenzer ya da biyolojik ilaç olması ile ilgili bilgi puanı ortalamaları

Araştırmaya katılan erkek hekimlerin bilgi puanı ortalaması (13.5 $\pm$ 5.1) kadın hekimlerin bilgi puan ortalamasından (12.3 $\pm$ 4.6) daha yüksek olsa da istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.257). Yaş gruplarına göre de, 30 yaş ve üzeri hekimlerin ve 14-29 yaş grubundaki hekimlerin bilgi puanı ortalaması arasında anlamlı fark yoktu (sırasıyla; 12.7 $\pm$ 5.1 ve 13.1 $\pm$ 4.8) (p=0.733). Mesleki tecrübeye göre, 1-2 yıllık mesleki tecrübeye sahip hekimlerin bilgi puanı ortalaması da (13.0 $\pm$ 5.1) mesleki tecrübesi 3 yıl ve üzeri olan hekimlerin bilgi puanı ortalamasından (12.3 $\pm$ 3.0) farklı değildi. (p=0.212). Akademik düzeye göre de uzmanlık öğrencilerinin bilgi puanı ortalaması (12.5 $\pm$ 5.4) öğretim üyesi ve uzmanların bilgi puanı ortalamasından (13.8 $\pm$ 3.4) düşük olsa da aralarında farklılık yoktu (p=0.615). Günde 1-20 reçete yazan hekimlerin bilgi puanı ortalaması da (13.1 $\pm$ 4.4 günde 21 ve üzeri reçete yazanların bilgi puanı ortalamasından (13.0 $\pm$ 6.7) farklı değildi (p=0.709) (Tablo 15).

Tablo 15. Hekimlerin cinsiyet, yaş, mesleki tecrübe, akademik düzey ve günlük reçete yazma sayısına göre genel bilgi düzeyi soruları ve ticari ürünlerin biyobenzer ya da biyolojik ilaç olmaları ile ilgili bilgi puanı ortalamaları

	Bilgi Puanı Ortalaması $\pm$ Standart sapma	P*
Cinsiyet		0.257‡
Erkek (n=53)	13.5 $\pm$ 5.1	
Kadın (n=48)	12.3 $\pm$ 4.6	
Yaş (yıl)		0.733‡
24-29 (n=70)	13.1 $\pm$ 4.8	
30 ve üzeri (n=41)	12.7 $\pm$ 5.1	
Mesleki tecrübe		0.212*
1-2 yıl (n=87)	13.0 $\pm$ 5.1	
3 yıl ve üzeri (n=14)	12.3 $\pm$ 3.0	
Akademik düzey		0.615*
Öğretim Üyesi ve Uzman (n=33)	13.8 $\pm$ 3.4	
Uzmanlık Öğrencisi (n=68)	12.5 $\pm$ 5.4	
Günlük reçete Sayısı		0.709*
1-20 (n=65)	13.1 $\pm$ 4.4	
21 ve üzeri (n=26)	13.0 $\pm$ 5.7	

*Mann Whitney U

‡:Student' t test

4.10. Hekimlerin biyobenzer ilaç kavramını duymuş olma ve biyobenzerler konusunda eğitim almalarına göre genel bilgi düzeyi soruları ve ticari ürünlerin biyobenzer ya da biyolojik ilaç olması ile ilgili sorulara göre bilgi puanı ortalamaları

Biyobenzer ilaç kavramını duyan hekimlerin bilgi düzeyi puanı ortalaması (13.6 $\pm$ 4.0) duymayanlardan (1.6 $\pm$ 3.6) anlamlı oranda yüksekti (p<0.001). Ancak biyobenzer ilaçlar konusunda eğitim alan hekimlerin bilgi puanı ortalaması (14.8 $\pm$ 3.1) eğitim almayanlardan (12.6 $\pm$ 5.1) farklı değildi (p=0.135) (Tablo 16).

Tablo 16. Hekimlerin biyobenzer kavramını duyma ve eğitim durumuna göre bilgi düzeyi sorularına ve ticari ürünlerin biyobenzer ya da biyolojik ilaç olmaları ile ilgili bilgi puanı ortalamaları

	Bilgi Puanı Ortalaması $\pm$ Standart sapma	p
Kavramı duyma durumu Evet (n=59) Hayır (n=4)	13.6 $\pm$ 4.0 1.6 $\pm$ 3.6	<0.001
Eğitim Evet (n=11) Hayır (n=52)	14.8 $\pm$ 3.1 12.6 $\pm$ 5.1	0.135

*:Mann Whitney U

‡:Student' t test

4.11. Hekimlerin yaş, cinsiyet, mesleki tecrübe, akademik düzey ve günlük yazılan reçete sayısına göre bilgi düzeylerinin değerlendirilmesi

Hekimlerin; hem biyobenzer ilaçlar ile ilgili hem de biyobenzer ve biyolojik ticari ürünler ile ilgili bilgi soruları doğru yanıtlama durumuna göre aldıkları toplam puan ortalaması 12.9 $\pm$ 4.9; en düşük puan 0 (5 kişi), en yüksek puan 21 (1 kişi) idi. Ortanca puan ise 14 idi. Ortanca puan gözönüne alınarak hekimler bilgi düzeyi düşük (14 ve altı puan alanlar) ve yüksek (14 puan üstü alanlar) olarak iki gruba ayrıldı.

Gruplar, cinsiyet açısından değerlendirildiğinde ise genel olarak erkek hekimlerin (%47.7'si bilgi düzeyi düşük, %52.3'ü bilgi düzeyi yüksek) kadın hekimlere göre (%59.1'i bilgi düzeyi düşük, %40.9'u bilgi düzeyi yüksek) tüm sorulara verdikleri doğru yanıtların oranı yüksek olsa da bilgi düzeyleri açısından aralarında anlamlı bir fark yoktu ($\chi^2=1.142, p=0.285$). Hekimlerin yaş gruplarına göre tüm sorulardan aldıkları toplam puan değerlendirildiğinde; 24-29 yaş aralığında bulunan hekimler (%51.9'u bilgi düzeyi düşük, %48.1'i bilgi düzeyi yüksek) ile 30 ve üzeri yaş grubu hekimler (%55.6'sı bilgi düzeyi düşük, %44.4'ü bilgi düzeyi yüksek) arasında da bilgi düzeyi açısından anlamlı bir fark yoktu ($\chi^2=0.113, p=0.737$). Araştırmaya katılan hekimlerin 1-2 yıl mesleki tecrübeye sahip olanlar (%51.9'u bilgi düzeyi düşük, %48.1'i bilgi düzeyi yüksek) ile 3 yıl ve üzeri mesleki tecrübeye sahip olanlar arasında bilgi düzeyi açısından fark yoktu ($\chi^2=0.528, p=1.000$). Akademik pozisyon açısından ise; öğretim üyeleri, uzmanlar (%50.0'si bilgi düzeyi düşük, %50.0'si bilgi düzeyi yüksek) ve

uzmanlık öğrencilerine (%55.0'ı bilgi düzeyi düşük, %45.0'ı bilgi düzeyi yüksek) göre tüm sorulardan aldıkları toplam puan oranı daha yüksek olsa da aralarında anlamlı fark yoktu ($\chi^2=0.336$)($p=0.845$) Günde 0-20 reçete yazan hekimler (%54.2'si bilgi düzeyi düşük, %45.8'i bilgi düzeyi yüksek) ile günde 21 ve üzeri reçete yazan hekimler (%52.2'si bilgi düzeyi düşük, %47.8'si bilgi düzeyi yüksek) arasında da bilgi düzeyleri açısından fark saptanmadı ($\chi^2=0.273$, $p=0.602$) (Tablo 17).

Tablo 17. Hekimlerin yaş, cinsiyet, mesleki tecrübe, akademik düzey ve günlük yazılan reçete sayısına göre bilgi düzeyi

n=88	Bilgi düzeyi yüksek		Bilgi düzeyi düşük		p
Yaş (yıl)	Sayı	%	Sayı	%	
24-29 yaş	25	48.1	27	51.9	0.737
30 ve üzeri yaş	16	44.4	20	55.6	
Cinsiyet					
Erkek	23	52.3	21	47.7	0.285
Kadın	18	40.9	26	59.1	
Mesleki Tecrübe (yıl)					
1-2 yıl	37	48.1	40	51.9	0.467
3 yıl ve üzeri	4	36.4	7	63.6	
Akademik Pozisyon					
Öğretim Üyesi ve Uzman	14	50.0	14	50.0	0.845
Uzmanlık Öğrencisi	27	45.0	33	55.0	
n=57					
Reçete Sayısı					
0-20	27	45.8	32	54.2	0.602
21 ve üzeri	11	47.8	12	52.2	

4.12. Hekimlerin biyobenzer kavramı duyma durumu ve eğitim alma durumuna göre bilgi düzeylerinin değerlendirilmesi

Hekimlerin biyobenzer kavramı duyma durumuna göre; kavramı duyan hekimlerin (%50.6'sı bilgi düzeyi düşük, %49.4'ü bilgi düzeyi yüksek) kavramı duymayan hekimlere (%100'ü bilgi düzeyi düşük, %0 bilgi düzeyi yüksek) göre tüm sorulara verdikleri doğru cevap oranları anlamlı olarak daha yüksekti ($\chi^2=4.624$, $p=0.032$). Eğitim alan hekimlerin (%35.7'si bilgi düzeyi düşük, %64.3'ü bilgi düzeyi yüksek) eğitim almayan hekimlere (%56.8'i bilgi düzeyi düşük, %43.2'si bilgi düzeyi yüksek) göre tüm sorulara doğru verdikleri cevap oranları daha yüksek olsa da aralarında anlamlı fark yoktu ($\chi^2=2.095$, $p=0.148$) (Tablo 18).

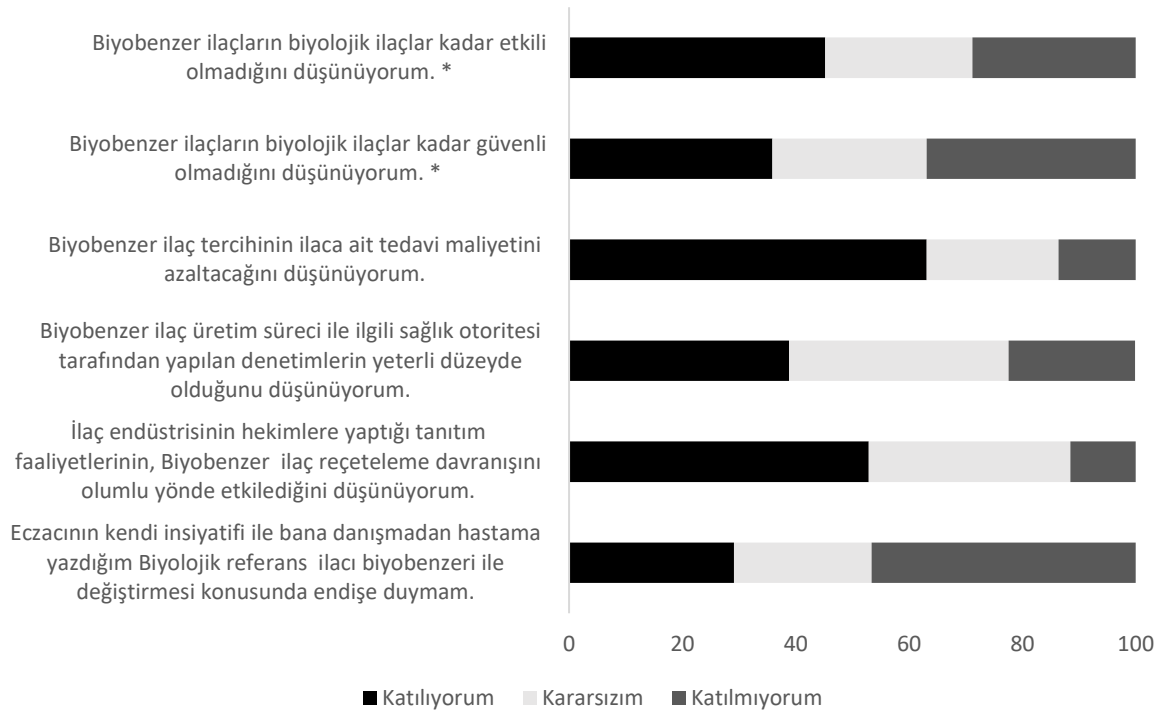
Tablo 18. Hekimlerin biyobenzer kavramı duyma durumu ve eğitim alma durumuna göre bilgi düzeyi

n=88 Biyobenzer kavramını duyma durumu	Bilgi düzeyi yüksek		Bilgi düzeyi düşük		p
	Sayı	%	Sayı	%	
Evet	41	49.4	42	50.6	0.032
Hayır	0	0.0	5	100.0	
Biyobenzer ilaç konusunda Eğitim alma					0.148
Evet	9	64.3	5	35.7	
Hayır	32	43.2	42	56.8	

4.13. Hekimlerin biyobenzer ilaçlar konusundaki düşünceleri

Biyobenzer ilaçlar ile ilgili olumlu verilen ifadelerden, “Biyobenzer ilaç tercihinin ilaca ait **tedavi maliyetini azaltacağını** düşünüyorum” ve “İlaç endüstrisinin hekimlere yaptığı tanıtım faaliyetlerinin, biyobenzer ilaç **reçeteleme davranışını** olumlu yönde etkilediğini düşünüyorum” ifadeleri %63.1 ve %52.9 oranları ile hekimlerin en yüksek oranda katıldıkları ifadelerdi. “Biyobenzer **ilaç üretim süreci ile ilgili** sağlık otoritesi tarafından yapılan **denetimlerin** yeterli düzeyde olduğunu düşünüyorum.” ifadesine katılan hekimlerin oranı ise %38.8 idi. Hekimler %29.1 oranında “Eczacının kendi inisiyatifi ile bana danışmadan hastama yazdığım **biyolojik referans** ilacı **biyobenzeri ile değiştirmesi** konusunda endişe

duymam” ifadesine katıldıklarını belirtmişlerdi. Biyobenzer ilaçlar ile ilgili olumsuz olarak verilen ifadelerden “Biyobenzer ilaçların biyolojik ilaçlar kadar **etkili** olmadığını düşünüyorum” ve Biyobenzer ilaçların biyolojik ilaçlar kadar **güvenli** olmadığını düşünüyorum” ifadelerine hekimler %45.2 ve %35.9 oranlarında katıldıklarını belirtmişlerdi (Şekil 3).



Şekil 3. Hekimlerin biyobenzer ilaçlar hakkında düşüncelere katılma oranı

*Olumsuz ifade

4.14. Eğitim alan ve eğitim almayan hekimlerin biyobenzer ilaçlar konusundaki düşünceleri

Eğitim alan hekimlerin biyobenzer ilaçlar konusunda sorulan “Biyobenzer ilaçların biyolojik ilaçlar kadar etkili olmadığını düşünüyorum” ve “Biyobenzer ilaçların biyolojik ilaçlar kadar **güvenli** olmadığını düşünüyorum” sorularına katılmama oranları sırasıyla; %50.0, %24.4 ve %60.0, %32.5 idi. Benzer şekilde eğitim alan hekimlerin “Biyobenzer ilaç tercihinin ilaca ait **tedavi maliyetini azaltacağını** düşünüyorum”, “Biyobenzer **ilaç üretim süreci ile ilgili** sağlık otoritesi tarafından yapılan **denetimlerin** yeterli düzeyde olduğunu düşünüyorum” ve

“İlaç endüstrisinin hekimlere yaptığı tanıtım faaliyetlerinin, biyobenzer ilaç **reçeteleme davranışını** olumlu yönde etkilediğini düşünüyorum” sorularına katılma oranları da sırasıyla; %85.0, %58,4; %60.0, %44.2 ve %65.0, %37.2 idi. “Eczacının kendi inisiyatifi ile bana danışmadan hastama yazdığım **biyolojik referans** ilacı **biyobenzeri ile değiştirmesi** konusunda endişe duymam” sorusuna ise eğitim alan hem de eğitim almayan hekimler benzer oranda katılıyordu (sırasıyla; %35.0 ve %29.9) (Tablo 19).

Tablo 19. Eğitim alan ve almayan hekimlerin düşüncelere katılma oranları

	Eğitim alanlar			Eğitim almayanlar		
	Katılıyor n (%)	Kararsız n (%)	Katılmıyor n (%)	Katılıyor n (%)	Kararsız n (%)	Katılmıyor n (%)
Biyobenzer ilaçların biyolojik ilaçlar kadar etkili olmadığını düşünüyorum*	8 (40.0)	2 (10.0)	10 (50.0)	35 (44.9)	24 (30.8)	19 (24.4)
Biyobenzer ilaçların biyolojik ilaçlar kadar güvenli olmadığını düşünüyorum	7 (35.0)	1 (5.0)	12 (60.0)	25 (32.5)	27 (35.1)	25 (32.5)
Biyobenzer ilaç tercihinin ilaca ait tedavi maliyetini azaltacağını düşünüyorum	17 (85.0)	2 (10.0)	1 (%5.0)	45 (58.4)	21 (27.3)	11 (14.3)
Biyobenzer ilaç üretim süreci ile ilgili sağlık otoritesi tarafından yapılan denetimlerin yeterli düzeyde olduğunu düşünüyorum	12 (60.0)	4 (20.0)	4 (20.0)	25 (32.5)	34 (44.2)	18 (23.4)
İlaç endüstrisinin hekimlere yaptığı tanıtım faaliyetlerinin, biyobenzer ilaç reçeteleme davranışını olumlu yönde etkilediğini	13 (65.0)	5 (25.0)	2 (10.0)	40 (51.3)	29 (37.2)	9 (11.5)

düşünüyorum						
Eczacının kendi inisiyatifi ile bana danışmadan hastama yazdığım biyolojik referans ilacı biyobenzeri ile değiştirmesi konusunda endişe duymam	7 (35.0)	6 (30.0)	7 (35.0)	23 (29.9)	19 (24.7)	35 (5)

*Olumsuz ifade

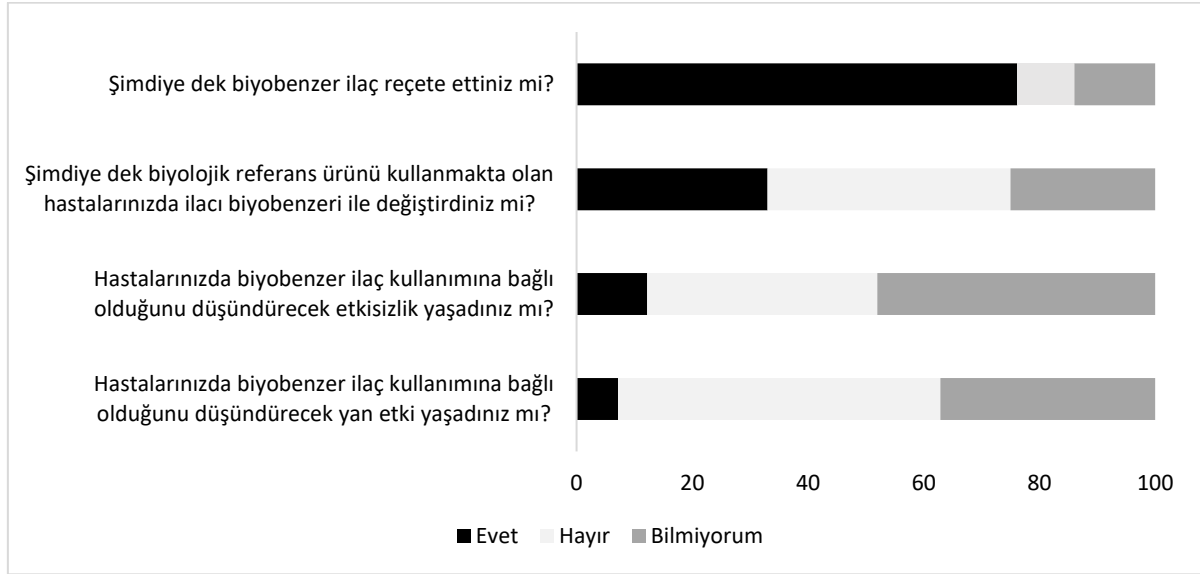
4.15. Hekimlerin biyobenzer ilaçlar konusundaki davranışları

Hekimlerin büyük çoğunluğu (%76.2) biyobenzer ilaç reçete ettiğini belirtti. Biyobenzer ürün reçeteleyip reçetelemediği konusunda ise %13.9 oranında bilgisi olmadığını ve % 9.9 oranında da biyobenzer ilaç reçetelemediğini belirtti. Biyobenzer ilaç reçeteleyen hekimler, biyobenzer ilaçları %34.6 oranında her gün, %33.3 oranında haftada bir, %18.5 oranında ayda bir, %13.6 oranında ise çok nadir reçetelediklerini belirtti. Şimdiye dek biyolojik referans ürün kullanmakta olan hastalarınızda ilacı biyobenzeri ile değiştirdiniz mi sorusuna hekimlerin %42'si değiştirmediklerini, %33.0 oranında biyobenzer müstahzar ile değiştirdiğini %25.0'i ise bu konuda bilgisi olmadığını belirtti. Biyolojik referans ürün yerine biyobenzer ticari ürün reçeteleyen hekimlerin (n=29) hastalarına bu ilacı anlatmak için ortalama 6 dakika ayırdığı belirtildi. Dört hekim ise bu konuda hastalarını bilgilendirmediğini beyan etti.

“Hastalarınızda biyobenzer ilaç kullanımına bağlı olduğunu düşündürecek etkisizlik yaşadınız mı?” sorusuna ise hekimlerin % 48.0'i bu konuda bilgileri olmadığını, %39.8 oranında biyobenzer ticari müstahzarın etkisiz olmadığını, %12.2 oranında ise biyobenzer ürünün etkisiz olduğunu belirtti. Biyobenzer ilacın etkisiz olduğunu beyan eden 12 hekimden %91.6'sı etkisizliği Türkiye Farmakovijilans Merkezi(TÜFAM)'ne bildirmemişti. Etkisizliği bildiren hekimlerin oranı ise %8.4 idi.

“Hastalarınızda biyobenzer ilaç kullanımına bağlı olduğunu düşündürecek yan etki yaşadınız mı?” sorusuna ise hekimler %55.7 oranında yan etki yaşamadıklarını, %37.1 oranında bu konuda bilgileri olmadığını, %7.2 oranında ise biyobenzer ilaçlarla hastalarında yan etki geliştiğini belirtmişti. Biyobenzer ilaçlara bağlı, hastalarında yan etki gözlemleyen yedi

hekimden %85.7'si yan etkiyi TÜFAM'a bildirmediğini belirtti. Yan etkiyi bildiren hekimlerin oranı ise %14.3 idi (Şekil 4).



Şekil 4. Hekimlerin biyobenzer ilaçlar konusundaki davranışları

4.16. Eğitim alan ve eğitim almayan hekimlerin biyobenzer ilaçlar konusundaki davranışları

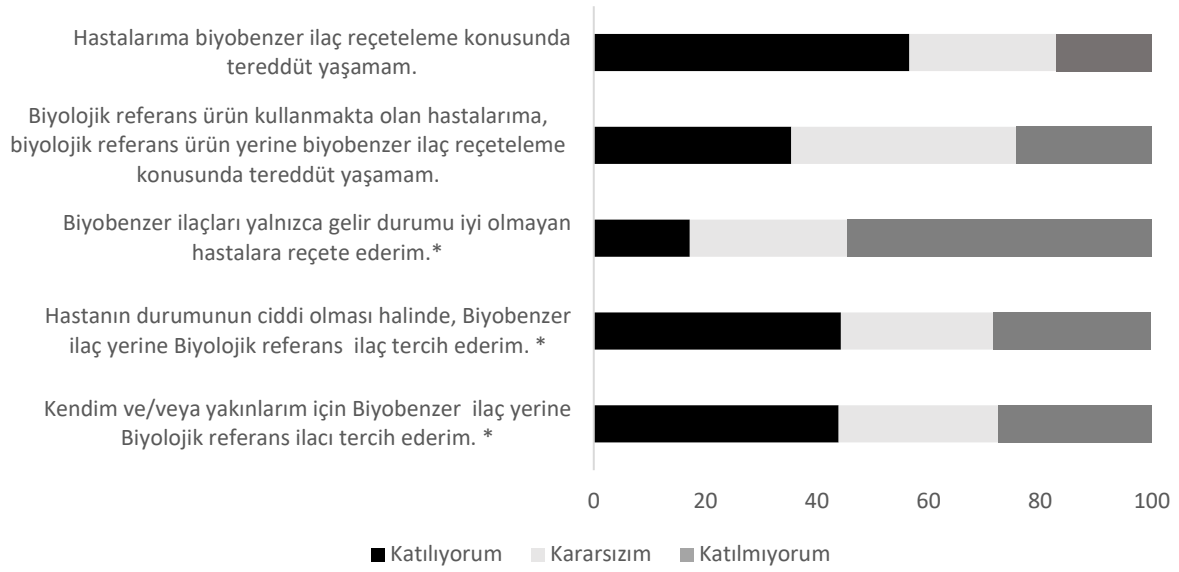
Eğitim alan hekimlerin biyobenzer ilaç reçeteleme oranları ve biyolojik referans ürünü biyobenzeri ile değiştirme oranları sırasıyla %95.0 ve %47.4 idi. Eğitim alan hekimler %42.1 oranında haftada bir, eğitim almayanlar %33.9 oranında haftada bir biyobenzer ilaç reçetelediklerini belirtti. Hastalarında biyobenzer ilaç kullanımına bağlı etkisizlik yaşadığını ifade eden hekim oranı eğitim alanlarda %10.5 ve almayanlarda %8.4 idi. Yan etki yaşadığını belirten hekim oranı ise eğitim alanlarda %15.8 ve almayanlarda %4.2 idi. Eğitim alan hekimlerin yaşadıkları etkisizliği ve yan etkiyi bildirme oranları sırasıyla %33.3 (4/12) , %25.0 (1/4) iken eğitim almayanların hiçbiri gözledikleri etkisizlik ya da yan etkiyi TÜFAM'a bildirmediğini belirtti (Tablo 20).

Tablo 20. Hekimlerin eğitim alma durumlarına göre biyobenzer ilaçlarla ilgili davranışları

	Eğitim alanlar			Eğitim almayanlar		
	Evet	Hayır	Bilmiyorum	Evet	Hayır	Bilmiyorum
Şimdiye dek biyobenzer ürün reçete ettiniz mi?	19 (95.0)	1 (5.0)	0 (0)	52 (69.3)	9 (12.0)	14 (18.7)
Şimdiye dek biyolojik referans ürün kullanmakta olan hastalarınızda ilacı biyobenzeri ile değiştirdiniz mi?	9 (47.4)	10 (52.6)	0 (0)	21 (28.0)	29 (38.7)	25 (33.3)
Hastalarınızda biyobenzer ilaç kullanımına bağlı olduğunu düşündürecek etkisizlik yaşadınız mı?	2 (10.5)	11 (57.9)	6 (31.6)	6 (8.2)	27 (37.0)	40 (54.8)
Hastalarınızda biyobenzer ilaç kullanımına bağlı olduğunu düşündürecek yan etki yaşadınız mı?	3 (15.8)	13 (68.4)	3 (15.8)	3 (4.2)	39 (54.2)	30 (41.6)

4.17. Hekimlerin biyobenzer ilaçlar konusundaki tutumları

Hekimler, biyobenzer ilaçlarla ilgili olumlu verilen ifadelerden, “Hastalarımın biyobenzer ilaç reçeteleme konusunda tereddüt yaşamam” ve “Biyolojik referans ürün kullanmakta olan hastalarımın, biyolojik referans ürün yerine biyobenzer ilaç reçeteleme konusunda tereddüt yaşamam” ifadelerine %56.6 ve %35.4 oranlarında katıldıklarını belirtti. Biyobenzer ilaçları yalnızca gelir durumu iyi olmayan hastalara reçete ederim”, “Hastanın durumunun ciddi olması halinde, biyobenzer ilaç yerine biyolojik referans ilaç tercih ederim” ve” Kendim ve/veya yakınlarım için biyobenzer ilaç yerine biyolojik referans ilacı tercih ederim” olumsuz ifadelerine ise hekimlerin katılma oranları sırasıyla; %17.2, %44.3 ve %43.9 idi (Şekil 5).



Şekil 5. Hekimlerin biyobenzer ilaç hakkında tutumları

*Olumsuz ifade

4.18. Eğitim alan ve eğitim almayan hekimlerin biyobenzer ilaçlar konusundaki tutumları

Eğitim alan hekimler, “Biyobenzer ilaçlar konusunda eğitim alan hekimlerin “Hastalarımın biyobenzer ilaç reçeteleme konusunda tereddüt yaşamam” sorusuna büyük oranda katılıyordu (%80.0). Ancak biyobenzer ilaçlar konusunda eğitim alan ve almayan hekimlerin “Biyolojik referans ürün kullanmakta olan hastalarımın, biyolojik referans ürün yerine biyobenzer ilaç reçeteleme konusunda tereddüt yaşamam”, “Biyobenzer ilaçları yalnızca gelir durumu iyi olmayan hastalara reçete ederim”, “Hastanın durumunun ciddi olması halinde, biyobenzer ilaç yerine biyolojik referans ilaç tercih ederim” ve “Kendim ve/veya yakınlarım için biyobenzer ilaç yerine biyolojik referans ilacı tercih ederim” sorularına katılma oranları birbirine yakındı (%40.0, %33.8; %10.0, %18.9; %30, %47.3 ve %35.0, %47.4) (Tablo 21).

Tablo 21. Eğitim alan ve almayan hekimlerin biyobenzer ilaç hakkında tutumları

	Eğitim alanlar			Eğitim almayanlar		
	Katılıyor n (%)	Kararsız n (%)	Katılmıyor n (%)	Katılıyor n (%)	Kararsız n (%)	Katılmıyor n (%)
Hastalarımın biyobenzer ilaç reçeteleme konusunda tereddüt yaşamam.	16 (80.0)	1 (5.0)	3 (15.0)	36 (48.6)	25 (33.8)	13 (17.6)
Biyolojik referans ürün kullanmakta olan hastalarımın, biyolojik referans ürün yerine biyobenzer ilaç reçeteleme konusunda tereddüt yaşamam.	8 (40.0)	10 (50.0)	2 (10.0)	25 (33.8)	29 (39.2)	20 (27.0)
Biyobenzer ilaçları yalnızca gelir durumu iyi olmayan hastalara reçete ederim.*	2 (10.0)	4 (20.0)	14 (70.0)	14 (18.9)	22 (29.7)	38 (51.4)
Hastanın durumunun ciddi olması halinde, Biyobenzer ilaç yerine Biyolojik referans ilaç tercih ederim. *	6 (30.0)	8 (40.0)	6 (30.0)	35 (47.3)	19 (25.7)	20 (27.0)
Kendim ve/veya yakınlarım için Biyobenzer ilaç yerine Biyolojik referans ilacı tercih ederim. *	7 (35.0)	6 (30.0)	7 (35.0)	33 (47.4)	21 (28.8)	19 (26.0)

*Olumsuz ifade

5. TARTIŞMA

Biyobenzer ilaçlar konusunda hekimlerin bilgi, tutum ve davranışlarını değerlendirdiğimiz çalışmamızda, hekimlerin biyobenzer ilaçlar konusunda bilgi düzeylerinin düşük olduğunu, ancak eğitim almanın bilgi düzeyini olumlu yönde etkilediği sonucuna ulaştık.

Biyobenzer ilaçları sık reçeteleyen alanlarda görev yapan hekimlerin çoğunluğunun yaş ortalamasının düşük ve mesleki tecrübesinin yaklaşık 1-2 yıl kadar olduğunu bulduk. Bu durum çalışmaya katılan hekimlerin çoğunun tıpta uzmanlık öğrencisi olması ile uyumlu bir sonuçtur. Ayrıca anketi cevaplayan hekimlerin büyük çoğunluğunun biyobenzer ilaç kavramını duyduğunu saptadık. Bu bulgu, Hemington ve arkadaşlarının, araştırma yaptığı hekim grubunda da, hekimlerin büyük bir kısmının biyobenzer kavramına aşina olması ile uyumluydu (40). Anketi cevaplayan hekimlerin biyobenzer kavramını duymuş olma oranlarının yüksek olmasına rağmen bu konuda eğitim almış olma oranları oldukça düşüktü ve eğitim alanlar da bu eğitimi sıklıkla Tıp Fakültesi eğitimleri sırasında almıştı. Bu durum biyobenzer ilaçları sık reçeteleyen alanlarda görevli hekimlerin çoğunun mezuniyet sonrası çalışmaya başladıklarında biyobenzer ilaçlarla ilgili bilgilerinin yetersiz olmasının kaçınılmaz olduğunu düşündürmektedir.

Biyobenzer ilaçlar konusundaki bilgi soruları değerlendirildiğinde, hekimler; biyobenzer ilaçlar ve üretim teknolojileri, kullanım endikasyonları, advers reaksiyonları konusunda sorulan sorulara yüksek oranda doğru cevaplar verirken; etkililikleri, klinik araştırmaları, maliyeti ve eczacının biyolojik referans ürün yerine biyobenzerini verebileceği konusunda düşük oranda doğru cevap vermişti. Hekimlerin ancak yarısı biyobenzeri doğru tanımlayabilmişti. Çalışmamızla benzer şekilde tasarlanmış Yeni Zelanda'da yapılan bir çalışmada hekimlerin %76'sı, İngiltere'de yapılan bir çalışmada ise hekimlerin %72'si biyobenzeri doğru tanımlayabilmişlerdi (40,41). Bizim çalışmamıza benzer olarak ise Rusya'da yapılan bir anket çalışmasında hekimlerin sadece %46'sı biyobenzeri doğru tanımlayabilmişlerdi (42). Cassar ve ark. yaptığı çalışmada ise biyobenzer ilaçları doğru tanımlayan hekim oranı yaklaşık %41'di (43). Biyobenzeri doğru tanımlayan hekim oranı, farklı ülkelerde yapılmış çalışmalarda farklılık göstermektedir. Bizim bulgularımız ise belirtilen çalışmalar ile uyumludur.

Bilgi sorularında dikkat çeken başka bir konu ise hekimlerin çoğunun biyobenzer ürünlerin biyolojik ürünlerden daha maliyetli olduğunu düşünmeleri idi. Beck ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Fransız romatologların %71'i biyobenzer ürünlerin tedavi maliyetini kesinlikle azalttığına hemfikir idi (44). Hekimlerin, biyobenzer ilaçların klinik araştırmaları konusundaki bilgi düzeylerini karşılaştıracak bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ancak hekimlerin klinik araştırmalar konusundaki bilgi düzeylerinin araştırıldığı çalışmalarda da; klinik araştırmalar konusunda bilgi eksikleri olduğu aşıkardır (45,46). Bu nedenle biyobenzer ilaçların klinik araştırmaları konusunda sorulan üç soruya doğru yanıt oranının düşük olması beklenen bir sonuç olup bu çalışmada bu durum literatürde verilerle ilk kez ortaya konmuştur.

Çalışmamızda hekimlerin bilgi düzeyi ortalamasının toplam 14 puan üzerinden 7.6 ± 2.5 olarak bulunması aslında biyobenzer ilaçları sık reçeteleyen alanlarda görevli hekimlerin bu konuda bilgilerinin düşük olduğunu göstermektedir. Hekimlerin bilgi düzeyleri ile ilgili benzer çalışmalarda da bizim verilerimiz ile uyumlu bulgular göze çarpmaktadır (42, 47,48,49,50). Beck ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada romatologların %55'i biyobenzerler hakkında çok az bilgiye sahip olduğu bildirilmiştir (44). Amerika'da yapılan bir ankette ise biyobenzer reçeteleme yapan uzman hekimlerin büyük çoğunluğu biyobenzer ürünleri duymuş olsa da ayrıntılı bilgiye sahip değillerdi (48). Biyobenzer kavramı büyük oranda tanınsa da yeterince bilinmiyordu. Bu durum aslında tüm dünyada biyobenzer ilaçlar konusunda hekimlerin bilgi düzeyinin düşük olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda, biyobenzer ilaç kavramını duymuş olmanın ve biyobenzerler konusunda eğitim almış olmanın, akademik düzeyin biyobenzer ilaçlar hakkında genel bilgiyi artırdığı saptansa da yine de bilgi düzeylerinin çok yüksek olmadığı saptandı. Bunun nedeni, biyobenzer kavramını duyan hekimlerin oranının yüksek olmasına rağmen, bu konuda eğitim almış olan hekim oranının oldukça düşük olması olabilir. Dolayısı ile hekimlerin eğitim ihtiyacı olduğu aşıkardır. Aslında biyobenzer ilaçlar konusunda eğitim ihtiyacı farklı çalışmalarda da belirtilmiştir. Benzer bir çalışmada hekimlerin %94'ü biyobenzerlerle ilgili eğitim ihtiyacı olduğunu belirtmiştir (42).

Anketimize katılan hekimlerin de aldıkları eğitimin Tıp fakültelerinde, ilaç firmalarında verilen eğitimler olduğu ve içeriğinin çok iyi bilinmediği dikkate alındığında hem Tıp Fakültesi eğitiminde hem de biyobenzer ilaç reçeteleyen uzmanlık öğrencileri için Tıpta

Uzmanlık eğitiminde, biyobenzer ilaçlar konusunda dersler konulmasının bilgi eksikliğinin giderilmesi açısından ne kadar önemli olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, sağlık otoriteleri tarafından belli bir standartta biyobenzer ilaçlara yönelik eğitim materyali ya da erişimi sağlanması, ilaç firmalarını aynı standartta eğitim vermeye teşvik edilmesi eğitim açığını kapatmada büyük öneme sahip olacaktır.

Genel olarak çeşitli alanlarda görev yapan hekimlerin yaygın olarak reçeteleyebileceği veya bilebileceği biyobenzer ve biyolojik ticari ürünlerin tanınma oranı değerlendirildiğinde; hekimlerin büyük çoğunluğu orijinal biyolojik ilaçları biyobenzer ilaçlardan daha yüksek oranda tanımışlardır. En yüksek oranda (%68.9) tanınan ilaç bir biyolojik ürün olan Clexane idi. Hatta en çok tanınan ikinci ve üçüncü ilaçlarda birer biyolojik ürün olan Neupogen ve Lantus idi. Bu oranlar biyobenzer ürünlerin tanınırlığını geride bırakmıştır. Ruhsatlı orijinal biyolojik ürünlerin, biyobenzer ürünlerden daha önce piyasaya çıkıyor oluşu ve patent süreleri dolmadan biyobenzer ürünlerin piyasaya çıkamaması biyolojik ürünlerin daha tanınır olmasına neden olabilir. Anketin bu bölümünde bir diğer dikkat çeken durum ise hekimlerin en yüksek oranda doğru tanıdıkları biyolojik üründen daha fazla oranlarda biyobenzer ürünleri biyolojik olarak tanıdıklarıydı. Bir biyobenzer ürün olan Omnitrope, %84.2 oranında biyolojik ürün olarak cevaplanmıştı. Aynı durum Nivestim ve Canhera ürünleri için de geçerliydi. Çoğu hekimin ankette emin olduğu biyolojik ilaçlar aslında birer biyobenzerdi. Bahsedilen bu biyobenzer ürünler hekimler tarafından sıkça duyulan ya da reçetelenen popüler ürünler olmalı ki, hekimler tarafından bir biyolojik ilaç olarak düşünülmüş olabilir. Bu da hekimlerin, reçetelediği ilaçların biyolojik-biyobenzer ürün ayrımını bilmediklerini açıkça göstermektedir. Bu bölümde toplam 12 puan üzerinden alınan ortalama puanın 5.4 ± 3.4 olması da bu bilgi eksikliğinin bir göstergesi olduğunu belirtebiliriz. Benzer şekilde ticari ürünler ile ilgili bilgi eksikliği de eğitim eksikliği ile açıklanabilir. Eğitim alan hekimlerin ticari ürünleri anlamlı olmasa da daha yüksek oranda doğru şekilde tanımada eğitimin bu konudaki öneminin kanıtı olarak gösterilebilir.

Eğitimin öneminin bir diğer kanıtı da hekimlerin bilgi düzeyinin; yaş, cinsiyet, akademik pozisyon, mesleki tecrübe, reçeteleme sayısına göre farklılık göstermeyip, eğitim alanlarda bilgi düzeyinin daha yüksek olmasıydı. Benzer şekilde biyobenzer kavramını duyan duyan hekimlerin, duymayan hekimlere göre anlamlı bir farkla bilgi puanının yüksek olması beklenen bir sonuçtu.

Biyobenzer ilaç reçeteleyen hekimlerin oranı yüksekti. Ancak referans biyolojik üründen biyobenzerlere geçiş yapan hekim sayısı oldukça düşüktü. Buradan hekimlerin çoğunun bazı biyobenzerlere güvenip reçete etse de, bazı referans biyolojikleri, biyobenzerine değiştirmedikleri düşünülmüştür. Bu durum biyobenzerlere güvensizliği işaret etmektedir. Ülkemizde referans biyolojik ilacın biyobenzeri ile değiştirilmesinde hekimlere ve eczacılara kanıta dayalı eğitim uygulaması ve bakanlığın bu konuda kılavuz çıkarması, hem bu konudaki kaygıların giderilmesi ve değişimin daha bilinçli olmasını sağlayabilir.

Hekimlerin biyobenzer ilaç reçeteleme alışkanlıkları ve deneyimleri değerlendirildiğinde; dörtte üçünün biyobenzer ilaç reçetelediği saptandı. Amerika’da yapılmış bir çalışmada da hekimlerin benzer şekilde yarısından fazlasının biyobenzer ilaç reçetelediği bildirilmiştir (49). Hekimlerin neredeyse yarısının biyobenzer ilaçların etkililik, üçte birinin ise güvenlik açısından olumsuz ve kararsız yaklaşımları vardı. Bu konuyla ilgili yapılan çalışmalarda, literatürde hekimlerin bu yaklaşımı ile uyumlu sonuçlarla karşılaşmıştır. İtalya’da Lombardiya bölgesinde çalışan hekimlerin %55’i biyobenzer ilaçların daha az etkili ve daha az güvenli olduğunu düşünürken Amerika’da farklı dallarda çalışan hekimlerin %63’ü biyobenzer ilaçların biyolojik ilaçlar kadar etkili ve %57’si ise biyolojik referans ürünler kadar Advers reaksiyona neden olduğu düşüncesindeydi (51,52). Rusya’da yapılan bir çalışmada, hekimlerin %51’i biyobenzer ilaçların referans biyolojik ürünlerden daha fazla advers reaksiyona neden olduğunu düşünürken benzer bir çalışmada romatologlar arasında bu oran %60’lar civarındaydı (42,53). Sağlık profesyonellerinin biyobenzer ilaçların güvenliliği ve etkililiği konularındaki endişelerinin biyobenzer ilaç reçetelemede bir engel oluşturduğu kabul edilen bir durum olsa da Tunus’ta hematolog ve onkologların %15.7’si biyobenzer ilaçların biyolojik referans üründen daha az etkili ve güvenli olduğu düşüncesindeydi (54,55). Rusya’da yapılan başka bir çalışmada hekimlerin %91’i, iyi tasarlanmış karşılaştırmalı bir çalışmada eşdeğer etkililik ve güvenlik gösterilmiş olsaydı, hastaları biyobenzer ürün ile tedavi etme konusunda daha rahat olacaklarına hemfikirlerdi (42). Giuliani ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise reçete yazan hekimler arasında klinik etkililik ve güvenlik verilerinin biyobenzerin kullanıma uygunluğunun belirlenmesinde en iyi anlaşılabilir veri türleri olduğu belirtilmiş ve dolayısıyla hekimler için genel anlamda etkililik ve güvenliliğin önemi bir kez daha vurgulanmıştır (56). Bu bağlamda biyobenzerlerin, referans biyolojik ürün kadar etkili olduğunu kanıtlayan çalışmalar da vardır (57,58). Sidikou ve ark. (2016), hekimlerin %

61'inin biyobenzer bilgisinin iyi olduğunu ve % 70'inin biyobenzer kullanım için yüksek düzeyde güven duyduğunu bildirdi (59). Başka bir çalışmada Quebec'li hekimlerin % 6'sı, Fransız hekimlerin % 9'u biyobenzerlerin biyolojik ürünlere göre daha fazla yan etki yapabileceğini belirtmiştir (44). Rusya'da yapılan çalışmada ise biyobenzerin biyolojik üründen daha fazla yan etki yapabileceğine dair inanış ise daha fazla idi (%51) (42).

Bu konuda ülkemizde, Biyobenzer Tıbbi Ürünlere İlişkin Kılavuzun'da da belirtildiği gibi, biyobenzer ürünlerin ilgili orijinal referans ürün ile arasında kalite, güvenlik ve ya etkililik açısından anlamlı farklılıkların olmadığına kanıtlanması gerektiği belirtilmektedir (2). Diğer bir bakış açısı da biyobenzer ilaçların daha düşük maliyet ile belirgin bir etkililik ve güvenilirlik kaybı olmaksızın hastaların yenilikçi tedaviye erişimlerine olanak sağlayabilmesidir (60). Bu görüş ile paralel olarak bu çalışmada ve bu konuda yapılmış pek çok çalışmada da, hekimler biyobenzer ilaçların kullanımının tedavi maliyetini azaltacağı konusunda büyük oranda hemfikir (44, 48). Biyolojik ilacın patentinin sona ermesi ardından piyasaya sürülen biyobenzerler, tedavi maliyetlerini büyük oranda düşürebilmekte ve hastaların tedaviye kolaylıkla erişmesine olanak sağlamaktadır. Hekimler arasında, biyobenzer ilacın uygun maliyetli olduğu algısının varlığında, ilaç firmalarının tanıtım faaliyetlerinin katkısı olabilir. Hekimlerin yarısının ilaç endüstrisinin yaptığı tanıtım faaliyetlerinin, biyobenzer ilaç reçeteleme davranışını olumlu yönde etkilediğini düşünmeleri bu düşünceyi destekler niteliktedir.

Hekimlerin yarısından azı, biyobenzer ilaç üretim süreci ile ilgili sağlık otoritesi tarafından yapılan denetimlerin yeterli düzeyde olduğunu düşünüyordu. Yapılan denetimlerin yeterliliğinin, sağlık otoritelerinin biyobenzer ürün hakkında rehberliği ve sağlam farmakovijilans veri çalışmalarının, hekimlerin biyobenzer ilaca olan güvenini arttığını saptamıştır (54,61). Oluşan güven sorunun çözümü için Rusya'da yapılan bir çalışmada, Sağlık Bakanlığının biyobenzer ilaç hakkında kanıta dayalı karşılaştırmalı klinik çalışmalar yapmasının, bu konuda hekimlerin güvenlik sorunlarını gidermek adına yeni politikalar uygulamasının önemine değinilmektedir (42).

Biyobenzer ilaçlar ile ilgili olumlu verilen ifadelerden, "Biyobenzer ilaç tercihinin ilaca ait tedavi maliyetini azaltacağını düşünüyorum" fikrine hekimlerin çoğu katılıyordu. Bu sonuç literatürle uyumlu bir bulgudur. Chapman ve arkadaşlarının çalışmasında da biyobenzerlerin

maliyet tasarrufu için önemli bir kaynak olduğu sonucuna varılmış ve biyobenzer reçetelemeye itici bir güç olabileceği belirtilmiştir (41). Beck ve arkadaşlarının çalışmasında hekimlerin %71'i biyobenzerlerin sağlık hizmetleri için maliyet tasarrufu olduğuna kesinlikle katılıyordu (44). Başka bir çalışmada da uzman hekimlerin çoğu biyobenzer ilaçların biyolojik ilaçlara uygun maliyetli bir alternatif olarak reçetelenmesi konusunda olumluydu fakat biyobenzer ilacı hastalara anlatmak için ayrıca bir zaman gerektiğini algıladıklarında iş yükü açısından olumsuz olduğunu düşünmekteydiler (40).

Eczacının kendi inisiyatifi ile hekimin yazdığı biyolojik referans ilacı biyobenzeri ile değiştirmesi konusunda endişe duyan hekim sayısı yüksekti Bu konuda yapılan benzer çalışmalarda da hekimlerin çoğunluğu eczacının biyolojik referans ilacı biyobenzeri ile değiştirmesine olumlu bakmıyordu. Ancak biyobenzer ilacın etkililiği konusunda yeterli deneyim olduğu durumda bu duruma olumlu bakabileceklerini belirtiyordu (54). İrlanda'da yapılan bir çalışmada da hekimlerin çoğunluğu eczacıların bu değişimi yapmasını desteklemeyip ancak bu değişimi hekimlerin yapabileceğini veya eczacının daha önceden hekimlerle bu konuda anlaşp, kararlaştırılması gerektiğini belirtmişlerdir (49). Buna zıt olarak dermatologlar ise büyük oranda eczacıların doktora danışmadan biyolojik referans ürünü biyobenzeri ile değiştirmelerinde bir sakınca olmadığını belirtmişlerdir (50). Dermatologların bu düşünceleri dermatolojik rahatsızlıkların, kanser vb diğer hastalıklara göre daha ılımlı seyretmesi ile açıklanabilir. Danese ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise yanıt verenlerin

% 89.8'i eczacı tarafından referans ürünün biyobenzeri ile değiştirilmesi fikrine katılmıyordu (62). Benzer görüşler Barsell, Cassar ve O'Calaghan'ın çalışmalarında da mevcuttu (43, 49, 50). O' Calaghan ve arkadaşlarının çalışmasında hekimlerin % 61'i ve eczacıların % 58'i değişimin yalnızca reçeteyi yazan kişinin kararı olması gerektiğine inanıyordu (49). Ade ve arkadaşlarının çalışmasında ise eczacıların %95'i biyobenzerleri referans ürünleriyle değiştirilmesinin hekim-eczacı ortak kararı olması gerektiğini düşünüyorlardı (63). Aslında bazı durumlarda eczacıların biyolojik referans ilacı, biyobenzeri ile değiştirmesinin tavsiye edilmediği, güvenlik ve farmakovijilans açısından riskler oluşabileceği bildirilmekte ve bazı Avrupa ülkeleri ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD) eyaletlerinde biyolojik referans ürünler eczacılar tarafından biyobenzeri ile otomatik olarak değiştirilememektedir (64). Amerika Birleşik Devleti'ndeki sekiz eyalette (Delaware, Florida, Indiana, Massachusetts, Kuzey Dakota, Oregon, Utah ve Virginia) reçetelenen orijinal biyolojik ilacın, eczacılar

tarafından biyobenzeri ile değiştirilmesi konusunda eczacıların hekimlere bildirimde bulunması gerekliliği belirtilmektedir. Ülkemizde ise eczacı hekime haber vermeden referans ürünü biyobenzeri ile değiştirme yetkisine sahiptir. Dolayısıyla biyolojik referans ürünün biyobenzeri ile değiştirilebilirliği ülkeler arasında farklılık göstermektedir (65). Tüm bu veriler birlikte değerlendirildiğinde, hekimlerin biyolojik ürünlerin biyobenzeri ile değiştirilmesi konusunda endişe duyması makul karşılanabilse de hekimlerin bu konuda bilgisi olmadığı da göz önünde bulundurulmalıdır.

Hekimlerin büyük bir kısmı (%76.2) biyobenzer ilacı reçeteliyorlardı. Hallesten ve ark. (2016) ve Kellner ve ark. çalışmasında hekimlerin biyobenzer reçeteleme oranı %50'den fazla idi (66,67). Ankete katılan hekimler biyobenzer reçeteleme sıklıkları ise yarısından fazlası her gün ya da haftada bir, geri kalan kısmı ayda bir veya nadir olarak belirtmişlerdi. Beck ve ark. (2016) ve Van Overbeeke ve ark. (2016), çalışmalarında romatologların yaklaşık %7'sinin en az 1 biyobenzer reçete yazdığı ifade edilmişti (44,53). Sidikou'nun anketinde (2016), doktorların %22'si haftada birden fazla biyobenzer reçete; %30,5'i yılda 6-12 arasında biyobenzer reçete; ve %47'si yılda altıdan az biyobenzer reçete yazdığını bildirmişti (59). (44) (53) (66) (67) (59)

Hekimlerin büyük çoğunluğu hastalarında biyobenzer ilaç kullanımına bağlı olduğunu düşündürecek yan etki yaşamadığını belirtti. Biyobenzer ilaç kullanımına bağlı etkisizlik ya da yan etki gözleyen hekim oranı ise çok düşüktü. Bu durum, biyobenzerlerin düşünüldüğü gibi etkisiz olmadığını ya da sık yan etkiye neden olmadığını da düşündürmektedir. Çalışmamızda hekimlerin etkisizlik ya da yan etki gözlenmesi durumunda TÜFAM'a bildirim yapma oranı ise çok düşüktü. Biyobenzer ilaçlar, ülkemizde ek izlemeye tabii ilaçlar listesinde yer almakta ve gözlenen tüm yan etkilerin ve etkisizliğin koşulsuz şekilde sağlık otoritesine bildirilmesi gerekmektedir. İlaçlar ile ilgili bilgilerin güncellenebilmesi için bu bildirimlerin önemi büyüktür. Bir biyolojik referans ürünün patent süresinin dolmasından sonra piyasaya çıkan biyobenzer ürünlerin benzer yan etkilere neden olduğunu gösteren çalışmalar vardır (68, 69).

Buradan da anlaşılabacağı gibi bir biyobenzer ürünün yan etkilerinin de referans ürünle benzer şekilde görüldüğüdür.

Hekimlerin yarından fazlası biyobenzer ilaç reçetelemede tereddüt yaşamadığını belirtti. Hematolog ve onkologlarda, Kanada'da yapılmış başka bir çalışmada romatologlar arasında

bu oran %90'lar civarındaydı (55,70). Buna karşın, ABD'de yapılmış bir çalışmada, hekimler biyobenzer ilaca büyük oranda güvensizliklerinin olduğunu, referans biyolojik ilaçların biyobenzer ürünlerle yapısal olarak özdeş olmadığı konusundaki endişeleri nedeniyle hastaların referans biyolojik ilaçtan biyobenzerine değiştirmenin tehlikeli olabileceğini düşündüklerini belirtmişti. Biyobenzer ürünün ruhsatlandırılmasında faz II klinik çalışmalarının atlanmasının güvenlik riski oluşturduğunu beyan etmişlerdir (48). Benzer durum bu çalışmadaki hekim grubunda da gözlenmiş ve biyolojik referans ürün yerine biyobenzer ilaç reçetelemede tereddüt yaşamadığını belirten hekim oranı oldukça düşük saptanmıştır. Hekimlerin neredeyse yarısının biyobenzer ilaçları gelir durumu düşük olan hastalara reçetelerim ifadesine katılması ise araştırma yaptığımız grupta, hekimlerin biyobenzer ilaç tercihinde maliyetin de rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Ancak biyobenzer tercihi, hastaların durumunun ciddi olması halinde ya da kendi veya yakınları için biyobenzer ilaç kullanımı sorusu söz konusu olduğunda ise düşmektedir. Bu durum da biyobenzer ilaçlara karşı hekimlerin yine de tereddütle yaklaştığını göstermektedir.

Sonuç olarak, hekimlerin biyobenzer ilaçlar konusunda bilgi düzeyleri düşüktür. Etkililik ve güvenilirlikleri ile ilgili tereddütleri vardır. Maliyetleri biyolojik referans ürünlere göre düşük olan biyobenzer ilaçlar konusunda hekimlerin bilgilerinin yeterli düzeyde olması, günlük rutinlerinde büyük oranda bu ilaçları kullanmalarına, bu ilaçlar konusunda bilinenlerin artmasına ve önemli bir nokta olarak da sağlık harcamalarının azalmasına neden olabilir. Bu nedenle, Tıp Fakültesi öğrencilerinin ve Tıpta Uzmanlık öğrencilerinin eğitimlerine biyobenzer ilaçlarla ilgili konuların da dahil edilmesi gereklidir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

6.1. Sonuçlar

Bu araştırma, bir üniversite hastanesinde çalışan hekimlerin biyobenzer ilaçlar hakkında bilgi, düşünce ve davranışlarını değerlendirmek amacıyla Temmuz 2018–Ocak 2019 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Dahiliye, Kardiyoloji, Dermatoloji, Göğüs Hastalıkları, Nöroloji ve Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalları’nda çalışmakta olan toplam 114 katılımcı hekim ile yürütülmüştür. Araştırmanın sonucu aşağıdaki şekilde bulunmuştur.

Tanımlayıcı Özellikler

Hekimlerin,

- Büyük bir kısmının yaş aralığı 24-29,
- Yarısından fazlası erkek,
- Çoğunluğu uzmanlık öğrencisi,
- Büyük bir çoğunluğunun mesleki tecrübesi 1-2 yıl,
- Günlük yazdığı reçete sayısı çoğunlukla 1-20 arasında,

Hekimlerin biyobenzer ilaçlar ile ilgili genel bilgi değerlendirmesi

Hekimlerin biyobenzer ilaçlar hakkındaki genel bilgi düzeylerini değerlendirmek amacıyla sorulan sorulara verilen yanıtlardan elde edilen bulgulara göre;

- Öğretim üyesi ve uzman olan,
- Biyobenzer kavramını önceden duymuş olan,
- Biyobenzer ilaçlar konusunda eğitim almış olan,

hekimlerin biyobenzer ilaçlar hakkında genel bilgi düzeylerinin yüksek olduğu görülmüştür.

Hekimlerin biyobenzer ve biyolojik ticari ürünleri tanıma ile ilgili bilgi değerlendirmesi

Hekimlerin biyobenzer ve biyolojik ticari ürünleri tanıma bilgisini değerlendirmek amacıyla sorulan sorulara verilen yanıtlardan elde edilen bulgulara göre; biyobenzer kavramını duymuş olan hekimlerin biyobenzer ilaçlar hakkında genel bilgi düzeylerinin yüksek olmadığı görülmüştür.

Hekimlerin biyobenzer ilaçlar konusundaki düşünceleri

Biyobenzer ilaçlar konusundaki düşüncelerini değerlendirmek amacıyla sunulan ifadelerde hekimlerin;

- Yarısından fazlası biyobenzer ilaçların tedavi maliyetini azaltacağına ve ilaç endüstrisinin tanıtım faaliyetlerinin biyobenzer ilaç reçeteleme davranışını olumlu açıdan etkilediğini,
- Biyobenzer ilaçların etkili ve güvenli olduğuna yeterince inanmadıkları,
- Biyobenzer ilaç üretim süreci ile ilgili sağlık otoritesi tarafından yapılan denetimlere yeterince inanmadıkları,
- Eczacının kendi inisiyatifi ile biyolojik referans ilacı biyobenzeri ile değiştirmesi konusunda güveninin az olduğu görülmüştür.

Eğitim alan hekimler

Eğitim alan hekimlerin yarısı biyobenzer ilaçlar konusunda sorulan “Biyobenzer ilaçların biyolojik ilaçlar kadar etkili olmadığını düşünüyorum”, “Biyobenzer ilaçların biyolojik ilaçlar kadar güvenli olmadığını düşünüyorum” ifadesine katılmıyordu.

Hekimlerin büyük bir çoğunluğu ise “Biyobenzer ilaç tercihinin ilaca ait tedavi maliyetini azaltacağını düşünüyorum”, yarısından fazlası ise “Biyobenzer ilaç üretim süreci ile ilgili sağlık otoritesi tarafından yapılan denetimlerin yeterli düzeyde olduğunu düşünüyorum” ve “İlaç endüstrisinin hekimlere yaptığı tanıtım faaliyetlerinin, biyobenzer ilaç reçeteleme davranışını olumlu yönde etkilediğini düşünüyorum” ifadelerine katılıyordu.

Her ne kadar eğitim alanlarda pozitif yönde düşünce oranı artmış olsa da “Eczacının kendi inisiyatifi ile bana danışmadan hastama yazdığım biyolojik referans ilacı biyobenzeri ile değiştirmesi konusunda endişe duymam” ifadesine katılım yeterince yüksek değildi.

Hekimlerin biyobenzer ilaçlar konusundaki davranışları

Hekimlerin biyobenzer ilaçlar konusundaki davranışlarını değerlendirmek amacıyla sunulan ifadelerde hekimlerin;

- Çoğunluğu biyobenzer ilaç reçete etmekte,

- Şimdiye dek biyolojik referans ürün kullanmakta olan hastalarınızda ilacı biyobenzeri ile değiştirdiniz mi sorusuna hekimlerin %42'si değiştirmediklerini, %25.0'i ise bu konuda bilgisi olmadığını belirtmesi,
- Yarısına yakın bir kısmı hastalarına reçeteledikleri biyobenzerin kullanımına bağlı olduğunu düşündürecek etkisizlik yaşıyıp yaşamadıklarını bilmemekte,
- Biyobenzer ilaç kullanımına bağlı etkisizlik yaşadığını beyan eden hekimlerin (n=12) %91.6'sı etkisizliği TÜFAM'a bildirmediği,
- Yarısından fazlası biyobenzerin kullanımına bağlı olduğunu düşündürecek yan etki yaşamadığını,
- Biyobenzer ilaç kullanımına bağlı yan etki yaşadığını beyan eden hekimlerin (n=7) %85.7'si yan etkiyi TÜFAM'a bildirmediği göze çarpmaktadır.

Hekimlerin biyobenzer ilaçlar konusundaki tutumları

Hekimlerin biyobenzer ilaçlar konusundaki tutularını değerlendirmek amacıyla sunulan ifadelerde hekimlerin;

- Yarısından fazlası biyobenzer ilaç reçeteleme konusunda tereddüt yaşamadığını,
- Yarısından fazlası biyobenzer ilaçları yalnızca gelir durumu iyi olmayan hastalara reçete ederim ifadesine katılmadığı,
- Yarıya yakın bir oranda (%44.3 ve %43.9) ise “Hastanın durumunun ciddi olması halinde, biyobenzer ilaç yerine biyolojik referans ilaç tercih ederim” ve” Kendim ve/veya yakınlarım için biyobenzer ilaç yerine biyolojik referans ilacı tercih ederim” olumsuz ifadelerine katıldıklarını belirttiler.

Eğitim alan hekimlerin;

- Büyük çoğunluğu “Hastalarımın biyobenzer ilaç reçeteleme konusunda tereddüt yaşamam” ve “Biyobenzer ilaçları yalnızca gelir durumu iyi olmayan hastalara reçete ederim” ifadesine birbirine yakın oranlarda katılmaları, biyobenzer ilaçlar ile ilgili tutumlarının çelişkili olduğunu düşündürmektedir.

6.2. Öneriler

Çalışmamızdan elde edilen sonuçlara göre, biyobenzer ilaçları sık reçeteleyen alanlarda görev yapan hekimlerin biyobenzer ilaçlar konusunda yeterli bilgiye sahip olmadığı saptanmıştır. Bu nedenle hekimlerin, bilgi düzeylerini belirlemek için belirlemek için geniş çaplı bir çalışma tasarlanması, durumun ortaya konması açısından önemlidir.

Biyobenzer ilaçlar konusunda bilgi eksikliği ile ilgili olarak biyobenzerler konusunda kalite ve niteliği standartize edilmiş eğitim programları hazırlanması faydalı olacaktır.

- Biyobenzer ilaçlarla ilgili konuların tıp fakültesi öğrencilerinin lisans ve lisansüstü eğitimi müfredatına eklenerek bu konu ile ilgili gerekli bilginin sağlanması,
- Sağlık Bakanlığı tarafından hekimlere biyobenzer ilaçlar ile ilgili uluslararası standarta uyacak şekilde eğitim materyali sağlanması ve eğitim verilmesi,
- İlaç firmalarının biyobenzer ürünleri tanıtım faaliyetlerinde standardizasyona uyacak şekilde eğitim materyali hazırlayıp, hekimleri bilgilendirmeleri faydalı olacaktır.

Verilen eğitimlerin etkilerini değerlendirmeye yönelik ileri çalışmaların planlanması, hekimlerin bu konudaki farkındalığını artırarak biyobenzer ilaçlara hekimlerin duyduğu tereddütlü yaklaşımını olumlu yönde etkileyecektir.

7. KAYNAKLAR

1. Biyoteknolojik İlaçlar. <https://www.biyoteknolojikilaclar.net/biyoteknolojik-ilaclar.php>
Erişim: 11.11.2020.
2. İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü. Biyobenzer Tıbbi Ürünlere İlişkin Kılavuz, 2008.
3. Nacak M, Sezer Z, Erenmemişoğlu A. Biyobenzer ilaçlar. J Clin Anal Med 2012;3(2):251-6.
4. İlaç Endüstrisi İşverenler Sendikası. Biyoteknolojik İlaçlar, Ekim 2016.
5. Uhlig T, Goll GL. Reviewing the evidence for biosimilars: key insights, lessons learned and future horizons. Rheumatology (Oxford). 2017 Aug;56:49-62.
6. Rang H. P, Ritter J. M, Flower R. J, Henderson G. Rang&Dale's Pharmacology, 8. Edition, Elsevier, 2020, 1.
7. Melli M. Bitkilerden ilaç elde edilmesi. Türk Tabipleri Birliği, 2007.
<https://www.ttb.org.tr/115yddk>
Erişim tarihi: 15.11.2020.
8. Kayalar H, Akçiçek E. Tıbbi bitkilerden bitkisel ilaçlara. Sağlık Düşüncesi ve Tıp Kültürü Platformu, 2012.
<https://www.sdplatform.com/Dergi/585/Tibbi-bitkilerden-bitkiselilaclara.aspx>
Erişim tarihi: 15.11.2020.
9. Bingöl N. Sindirim Sistemine Etkili İlaçlar.
https://acikders.ankara.edu.tr/pluginfile.php/2921/mod_resource/content/0/10.%20Hafta%20Sindirim%20sistemine%20etkili%20ila%C3%A7lar.pdf
Erişim tarihi: 12.08.2019.
10. Kayaalp O. Tıbbi Farmakoloji, 10.baskı, Ankara, Hacattepe-Taş, 2002, 4.
11. İlaç ve ilaçla ilgili genel kavramlar.
https://acikders.ankara.edu.tr/pluginfile.php/23604/mod_resource/content/0/%C4%B0la%C3%A7%20ve%20ila%C3%A7la%20ilgili%20genel%20kavramlar.pdf
Erişim tarihi: 12.10.2019.

12. Biyoteknolojik İlaçlar.

<https://www.biyoteknolojikilaclar.net/biyoteknoloji.php>

Erişim tarihi: 15.11.2020.

13. Blandizzi C, Meroni PL, Lapadula G. Comparing originator biologics and biosimilars: A review of the relevant issues. Clin Ther. 2017;39(5):1026-1039.

14. Evens R, Kaitin K. The evolution of biotechnology and its impact on health care. Health Aff (Millwood). 2015 Feb;34(2):210-9.

15. Yemsen Ö, Abay A, Şar S. Türkiye'de ruhsatlı biyoteknolojik ve biyobenzer ürünlerde mevcut durumun değerlendirilmesi [derleme]. Türkiye Klinikleri J Pharm Sci 2013;2(1):1-11.

16. Küçüktürkmen B, Bozkır A. Özel saklama koşulu gerektiren veya soğuk zincire tabi ilaçlar ve uygulamalar açısından değerlendirmeler. Turk Hij Den Biyol Derg. 2018; 75(3): 305-322.

17. Dal O, Karadoğan M, Sezer A D. Biyobenzerler: kavramlar ve ruhsatlandırma süreçleri. Marmara Pharmaceutcal Journal. 2015;19:252-258.

18. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK). “Biyobenzer tıbbi ürünlere ilişkin kılavuz” 2008.

19. EMA. Biosimilar in the EU. Information guide for healthcare professionals, 2019.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guidehealthcare-professionals_en.pdf

Erişim tarihi: 10.11.2020.

20. FDA- Biosimilar and interchangeable products.

<https://www.fda.gov/drugs/biosimilars/biosimilar-and-interchangeable-products#biosimilar>

Erişim tarihi: 10.01.2021.

21. WHO definitions of biosimilars, 09.03.2012.

<https://gabionline.net/Biosimilars/General/WHO-definitions-of-biosimilars>

Erişim Tarihi: 10.01.2021.

22. Harvey RD. Science of Biosimilars. J Oncol Pract. 2017 Sep;13:17-23.

23. Van De Vooren K, Curto A, Garattini L. Biosimilar versus generic drugs: same but different? *Appl Health Econ Health Policy*. 2015 Apr;13(2):125-7.
24. Food and Drug Administration. Biosimilar and interchangeable products. <https://www.fda.gov/drugs/biosimilars/biosimilar-and-interchangeable-products#interchange> Erişim tarihi: 19.06.2019.
25. Kuhlmann M, Covic A. The protein science of biosimilars. *Nephrol Dial Transplant*. 2006 Oct;21(5):4-8.
26. Prugnaud J. L, Trouvin J. H. Biosimilars [book]. Springer-Verlag France, Paris, 2013, 18-20.
27. Öner F. Hacettepe Üniversitesi. Farmasötik biyoteknoloji. Biyofarmasötikler ve biyobenzerler,2012.http://tfd.org.tr/sites/all/themes/corporateclean/subweb/biyobenzerler/01_Biyobenzerler_Filiz_Oner.pdf Erişim tarihi: 02.07.2019.
28. Biyoteknolojik İlaçlar. <https://www.biyoteknolojikilaclar.net/biyobenzer-urunlerde-ekstrapolasyon.php> Erişim tarihi: 20.11.2020.
29. Lee H. Is extrapolation of the safety and efficacy data in one indication to another appropriate for biosimilars? *AAPS J*. 2014 Jan;16(1):22-6.
30. Ebbers HC, Chamberlain P. Controversies in establishing biosimilarity: Extrapolation of indications and global labeling practices. *BioDrugs*. 2016 Feb;30(1):1-8.
31. Ebbers HC, Crow SA, Vulto AG, Schellekens H. Interchangeability, immunogenicity and biosimilars. *Nat Biotechnol*. 2012 Dec;30(12):1186-90.
32. Declerck P. Biologicals in the era of biosimilars: implications for naming and prescribing. *Eur J Hosp Pharmacy Practice* 2007;13:51-3. .
33. Russell AS, Ahluwalia V, Barnabe C, et al. Subsequent entry biologics/biosimilars: a viewpoint from Canada. *Clinical Rheumatology* 2012;31:1289-92.
34. Li E, Hoffman JM. Implications of the FDA draft guidance on biosimilars for clinicians: what we know and don't know. *J Natl Compr Canc Netw* 2013;11:368-72.

35. Biyoteknolojik İlaçlar. <https://www.biyoteknolojikilaclar.net/biyolojik-ve-biyobenzer-ilaclarda-farmakovijilans-izlenebilirlik-ve-risk-yonetimi.php> Erişim Tarihi: 22.11.2020.
36. Claus B. Is pharmacovigilance of biologicals cost-effective? *Int J Clin Pharm*. 2018 Aug;40(4):787-789.
37. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK). İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelik, 2014.
38. Niederwieser D, Schmitz S. Biosimilar agents in oncology/haematology: from approval to practice. *Eur J Haematol*. 2011 Apr;86(4):277-88. .
39. Biyoteknolojik ilaçlar. <https://www.biyoteknolojikilaclar.net/biyobenzer-ilaclarda-klinik-calismalar-ve-karsilastirilabilirlik.php> Erişim tarihi: 06.12.2020.
40. Hemmington A, Dalbeth N, Jarrett P, Fraser AG, Broom R, Browett P, Petrie KJ. Medical specialists' attitudes to prescribing biosimilars. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017 May;26(5):570-577.
41. Chapman SR, Fitzpatrick RW, Aladul MI. Knowledge, attitude and practice of healthcare professionals towards infliximab and insulin glargine biosimilars: result of a UK web-based survey. *BMJ Open*. 2017 Jun 21;7(6):e016730.
42. Karateev D, Belokoneva N. Evaluation of physicians' knowledge and attitudes towards biosimilars in russia and issues associated with their prescribing. *Biomolecules*. 2019 Feb 11;9(2):57.
43. Cassar K, Zammit Dimech D, Grech L, Balzan D, Cutajar A, Cassar PJ. Biosimilars: the perception amongst Maltese clinicians [abstract]. *Ann Rheum*.
44. Beck M, Michel B, Rybarczyk-Vigouret MC, Levêque D, Sordet C, Sibilia J, Velten M; CRI (Club "Rhumatismes et Inflammations") Rheumatologists' perceptions of biosimilar medicines prescription: findings from a French web-based survey. *BioDrugs*. 2016;30(.
45. Choudhury S, Pradhan R, Dubey L, Barman L, Biswas T, Das M, Chatterjee S. Knowledge and perception regarding clinical trials among doctors of government medical colleges: A questionnaire-based study. *Perspect Clin Res*. 2016;7(2):94-9. .

46. Al-Tannir MA, Katan HM, Al-Badr AH, Al-Tannir MM, Abu-Shaheen AK. Knowledge, attitudes, practices and perceptions of clinicians towards conducting clinical trials in an Academic Tertiary Care Center. *Saudi Med J*. 2018;39(2):191-196. .
47. Micó-Pérez RM, Payares-Herrera C, Palomo-Jiménez PI, Sánchez-Fierro J, Avendaño-Solá C, Llisterri-Caro JL. Semergen. Knowledge about Biosimilars in Primary Care: a study by the Spanish Society of Primary Care Physicians (SEMERGEN).2018:380-388.
48. Cohen H, Beydoun D, Chien D, Lessor T, McCabe T, Muenzberg M, Popovian R, Uy J. Awareness, knowledge, and perceptions of biosimilars among specialty physicians. *Adv Ther*2017;33(12):2160-2172.
49. O'Callaghan J, Bermingham M, Leonard M , Hallinan F, Morris JM, Moore U , Griffin B. Assessing awareness and attitudes of healthcare professionals on the use of biosimilar medicines: A survey of physicians and pharmacists in Ireland. *Regul Toxicol Pharmac*.
50. Barsell A, Rengifo-Pardo M, Erlich A. A survey assessment of U.S. dermatologists' perceptions of biosimilars. *J Drugs Dermatol*. 2017;16 (6):612-15.
51. Pasina L, Casadei G, Nobili A.A survey among hospital specialists and pharmacists about biosimilars. *Eur J Intern Med*. 2016 Nov;35:31-33.
52. Cohen H, Beydoun D, Chien D, Lessor T, McCabe T, Muenzberg M, Popovian R, Uy J. Awareness, Knowledge, and Perceptions of Biosimilars Among Specialty Physicians *Adv Ther*2017;33(12):2160-2172.
53. Van Overbeeke E, De Beleyr B, de Hoon J, Westhovens R, Huys I. Perception of originator biologics and biosimilars: a survey among belgian rheumatoid arthritis patients and rheumatologists. *BioDrugs*. 2017 Oct;31(5):447-459.
54. Aladul MI, Fitzpatrick RW, Chapman SR. Healthcare professionals' perceptions and perspectives on biosimilar medicines and the barriers and facilitators to their prescribing in UK: a qualitative study. *BMJ Open*. 2018 Nov 18;8(11):e023603.
55. Hadoussa S, Bouhlel M, Soussi MA, Drira C, Hadoussa M, Khrouf MR. Perception of hematologists and oncologists about the biosimilars: A prospective Tunisian study based on a survey. *J Oncol Pharm Pract*. 2020 Jan;26(1):124-132.

56. Giuliani R, Tabernero J, Cardoso F, McGregor KH, Vyas M, de Vries EGE. Knowledge and use of biosimilars in oncology: a survey by the European Society for Medical Oncology. *ESMO Open*. 2019 Mar 6;4(2):e000460.
57. Fabiani C, Vitale A, Emmi G, et al. The Role of Biosimilars in Uveitis: Long-Term Real-World Outcomes of the Switch From Original to Biosimilar TNF-Alpha Inhibitors. *Front Pharmacol*. 2019;10:1468.
58. Puig L, López-Ferrer A. Biosimilars for the treatment of psoriasis. *Expert Opin Biol Ther*. 2019;19(10):993-1000.
59. Sidikou O, Mondoloni P, Leroy B, Renzullo C, Coutet J, Penad JF. Biosimilars: what do clinicians actually think [abstract]? *Eur J Hosp Pharm Sci Pract*. 2016;23(1):A47.
60. Ben-Horin S, Vande Casteele N, Schreiber S, Lakatos PL. Biosimilars in inflammatory Bowel Disease: fact and fears of extrapolation. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(12):1685-1696.
61. Cook JW, McGrath MG, Dixon MD, Switchenko JM, Harvey RD, Pentz RD. Academic oncology clinicians' understanding of biosimilars and information needed before prescribing. *Ther Adv Med Oncol*. 2019; 11:1-12.
62. Danese S, Fiorino G, Michetti P. Changes in biosimilar knowledge among European Crohn's Colitis Organization [ECCO] members: an updated survey. *J Crohn's Colitis*. 2016;10(11):1362-65.
63. Adé A, Bourdon O, Bussi  res JF. A survey of pharmacists' knowledge and views of biosimilars in Quebec and France. *Ann Pharm Fr*. 2017;75(4):267-75.
64. Mellstedt H, Niederwieser D, Ludwig H. The challenge of biosimilars. *Ann Oncol*. 2008;19(3):411-419.
65. Reinisch W, Smolen J. Biosimilar safety factors in clinical practice. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;44(6 Suppl):S9-S15.
66. Kellner H, Dom  nech E, Lakatos PL, et al. Awareness and acceptance of biosimilars by rheumatologists in eleven EU countries [abstract]. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(Suppl 2):1008.

67. Hallersten A, Fürst W, Mezzasalma R. Physicians prefer greater detail in the biosimilar label (SmPC)—results of a survey across seven European countries. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2016;77:275-81.
68. Zhao S, Chadwick L, Mysler E, Moots RJ. Review of biosimilar trials and data on Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2018 Aug 9;20(10):57.
69. Tieu C, Lucas EJ, DePaola M, Rosman L, Alexander GC. Efficacy and safety of biosimilar insulins compared to their reference products: A systematic review. *PLoS One*. 2018 Apr 18;13(4):e0195012.
70. Grabowski D, Henderson B, Lam D, Keystone EC, Thorne C, Jamal S, Pope J, Haraoui B, Lin D, Revers L. Attitudes Towards Subsequent Entry biologics/biosimilars: A Survey of Canadian rheumatologists. *Rheumatol*. 2015;34(8):1427-33

8. EKLER

8.1. Anket Formu

ANKET FORMU

Bu anket, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde görevli hekimlerin Biyobenzer ilaçlar hakkındaki bilgi, düşünce ve davranışlarını değerlendirmek için hazırlanmıştır. Bu araştırma, Klinik İlaç Araştırmaları Yüksek Lisans Öğrencisi Ebru Gökdemir'in tez projesidir.

Çalışmanın Adı: Bir Üniversite Hastanesinde Çalışan Hekimlerin Biyobenzer İlaçlar Hakkında Bilgi, Düşünce ve Davranışlarının Değerlendirilmesi

Çalışmanın Amacı: Bu çalışmada Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi'nde çalışan hekimlerin biyobenzer ilaçlar hakkındaki bilgi, düşünce ve davranışları araştırılacaktır.

Danışman: Doç. Dr. M. Aylin Arıcı

Araştırmacılar: Yüksek Lisans Öğrencisi Ebru Gökdemir, Prof. Dr. Ayşe Gelal, Doç. Dr. Aylin Arıcı, Prof. Dr. Reyhan Uçku, Dr. Şeyma Öncü

Gizlilik ve Olur

- Bu çalışmaya katılımınız tamamen gönüllülük esasına dayanmaktadır.
- Toplanan veriler bilimsel amaçla kullanılacaktır.
- Kimlik bilgileriniz kesinlikle gizli kalacaktır.
- Verilerin sağlıklı şekilde değerlendirilebilmesi için, tüm soruların eksiksiz olarak cevaplanması büyük önem taşımaktadır.
- Bu anketi doldurma süresi yaklaşık olarak 10-15 dakikadır.

Katkılarınız için teşekkür ederiz.

I.Bölüm - Genel Bilgiler

1. Çalıştığınız Bölüm: 1. Dahili Bilimler 2. Cerrahi Bilimler
2. Çalıştığınız Anabilim dalı:
3. Cinsiyetiniz: 1. Erkek 2. Kadın
4. Yaşınız:
5. Çalıştığınız pozisyon
1.Öğretim üyesi 2. Uzman 3. Uzmanlık öğrencisi
6. Kaç yıldır bu pozisyonda görevlisiniz?
1. 1 yıldan az 2. 2- 5 yıl 3. 5-10 yıl 4. 10 yıl ve üzeri
7. Günde kaç hastaya reçete yazıyorsunuz?.....
8. Biyobenzer ilaç ya da biyolojik ilaç kavramını duydunuz mu?

1.Evet 2.Hayır

9. Biyobenzer ilaçlar ile ilgili herhangi bir eğitim aldınız mı? 1.Evet 2.Hayır

Cevabınız Hayır ise lütfen ikinci bölüme geçiniz

10. Biyobenzer ilaçlarla ilgili eğitimi ne zaman aldınız?

11. Aldığınız eğitimin/eğitimlerin süresi ne kadardı?gün

12. Eğitim kim/kimler tarafından verildi?

1.Üniversite Öğretim üyesi 2. İlaç endüstrisi 3. Diğer.....

II. Bölüm – Bu bölümde biyobenzer ilaçlar ile ilgili genel bilgilerin doğruluğu ve ticari ismi verilen ürünlerin biyolojik ilaç ya da biyobenzer ilaç olma durumları sorgulanmaktadır

II a. Lütfen aşağıda biyobenzer ilaçlar hakkında verilen genel bilgiler ile ilgili olarak, “doğru-yanlış-fikrim yok” seçeneklerinden birini işaretleyiniz.

	Doğru	Yanlış	Fikrim yok
Biyobenzer ilaç tanımı ve üretim teknolojileri			
13. Biyobenzer ilaç, biyolojik bir kaynaktan imal edilmiş ya da ekstre edilmiş üründür.	X		
14. Biyobenzer ilaç, referans alınan ruhsatlı biyolojik ilaç ile yüksek düzeyde benzerlik gösterir.	X		
15. Biyobenzer ilaç üretilebilmesi için, biyolojik ilacın ruhsat süresinin dolmuş olması gereklidir	X		
16. Biyobenzer ilaçların üretim teknolojileri basittir.		X	
17. Biyobenzer ilaç, referans alınan ruhsatlı biyolojik ilacın birebir kopyasıdır		X	
Biyobenzer ilaçların endikasyonları			
18. Biyobenzer ilaç, referans alınan ruhsatlı biyolojik ilaç ile aynı endikasyonda kullanılır.	X		
19. Hastalıkların tedavisinde, biyobenzer ilaç, ruhsatlı biyolojik ilaç kadar etkilidir.		x	
Biyobenzer ürünlerin klinik araştırmaları			
20. Biyobenzer ilaçların klinik araştırmalarında, biyolojik ilaç ile biyoeşdeğer olduğunun kanıtlanması gereklidir.		X	
21. Biyobenzer ilacın geliştirilmesi sırasında referans alınan biyolojik ilaçta olduğu gibi tüm klinik çalışmaların (faz I- faz II- faz III) yapılması zorunludur.		X	
22. Biyobenzer ilaçların Faz III klinik araştırmaları kullanılacağı her endikasyon için ayrı yapılır.		X	
Biyobenzer ilaçların yan etkileri			

23. Biyobenzer ilaçlar da referans alınan biyolojik ilaçlar gibi immunojenite açısından risk taşır.	X		
24. Biyobenzer ilaçlara bağlı gözlenen tüm yan etkiler Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne bildirilmelidir.	X		
Diğer			
25. Biyobenzer ilaçlar, biyolojik ilaçtan daha pahalıdır.		X	
26. Eczacı kendi inisiyatifi ile biyolojik ilaç yerine biyobenzer ilaç verebilir.	X		

II b. Aşağıda verilen ticari ürünler ile ilgili doğru kutucuğu (biyolojik referans ya da biyobenzer) işaretleyiniz

	Biyolojik referans ürün	Biyobenzer ürün	Fikrim yok
27. Lantus subkutan kullanım için enjeksiyonluk solüsyon	x		
28. Basaglar Kwigpen sc kullanım için enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır kalem		x	
29. Oksopar kullanıma hazır enjektör		x	
30. Clexane kullanıma hazır enjektör	x		
31. Nivestim SC/IV enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır enjektör		x	
32. Neupogen enjeksiyona hazır şırınga	x		
33. Remicade konsantre İ.V infüzyon çözeltisi hazırlamak için liyofilize toz içeren flakon	x		
34. Remsima iv konsantre infüzyon çözeltisi için liyofilize toz içeren flakon		x	
35. Omnitrope SC enjeksiyon için çözelti içeren kartuş		x	
36. Norditropin simplex sc kullanım için çözelti içeren kartuş	x		
37. Canhera infüzyonluk çözelti hazırlamak için liyofilize toz içeren flakon		x	
38. Herceptin infüzyonluk çözelti için konsantre toz	x		

III. Bölüm – Lütfen biyobenzer ilaçlar hakkındaki görüşleriniz ile ilgili “Kesinlikle katılıyorum – Kısmen katılıyorum - Kararsızım – Kısmen Katılmıyorum -Kesinlikle katılmıyorum ” seçeneklerinden birini işaretleyiniz.

		Kesinlikle katılıyorum	Kısmen katılıyorum	Kararsızım	Kısmen Katılmıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
39.	Biyobenzer ilaçların biyolojik ilaçlar kadar etkili olmadığını düşünüyorum.					
40.	Biyobenzer ilaçların biyolojik ilaçlar kadar güvenli olmadığını düşünüyorum.					
41.	Biyobenzer ilaç tercihinin ilaca ait tedavi maliyetini azaltacağını düşünüyorum.					
42.	Biyobenzer ilaç üretim süreci ile ilgili sağlık otoritesi tarafından yapılan denetimlerin yeterli düzeyde olduğunu düşünüyorum.					
43.	İlaç endüstrisinin hekimlere yaptığı tanıtım faaliyetlerinin, Biyobenzer ilaç reçeteleme davranışını olumlu yönde etkilediğini düşünüyorum.					
44.	Eczacının kendi inisiyatifi ile bana danışmadan hastama yazdığım Biyolojik referans ilacı biyobenzeri ile değiştirmesi konusunda endişe duymam					

IV. Bölüm – Lütfen aşağıdaki soruları biyobenzer ilaç reçeteleme alışkanlıklarımız, hastalarınıza biyobenzer ilacı anlatma ve yaşadığınız “Yan Etki veya Etkisizlik ” durumunu göz önüne alarak yanıtlayınız.

45. Şimdiye dek hiç biyobenzer ilaç reçete ettiniz mi?

1.Evet 2. Hayır 3. Bilmiyorum

46. Yukarıdaki soruya yanıtınız evet ise, biyobenzer ilaçları hangi sıklıkta reçete edersiniz?

1. Her gün 2. Haftada bir 3. Ayda bir 4. Çok nadir

47. Şimdiye dek biyolojik referans ürün kullanmakta olan hastalarınızda ilacı biyobenzeri ile değiştirdiniz mi?

1.Evet 2. Hayır 3. Bilmiyorum

48. Yukarıdaki soruya yanıtınız evet ise, biyobenzer ilacı hastalarınıza anlatmak için ne kadar vakit ayırdınız?.....

49. Hastalarınızda biyobenzer ilaç kullanımına bağlı olduğunu düşündürecek **etkisizlik** yaşadınız mı?

1.Evet 2.Hayır 3. Hatırlamıyorum

50. Yukarıdaki soruya yanıtınız evet ise, etkisizliği Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne bildirdiniz mi?

1.Evet 2.Hayır 3. Hatırlamıyorum

51. Hastalarınızda biyobenzer ilaç kullanımına bağlı olduğunu düşündürecek **yan etki** yaşadınız mı?

1.Evet 2.Hayır 3. Hatırlamıyorum

52. Yukarıdaki soruya yanıtınız evet ise, bu yan etkiyi Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne bildirdiniz mi?

1.Evet 2.Hayır 3. Hatırlamıyorum

V. Bölüm – Lütfen reçete yazarken dikkat ettiğiniz hususlar ile ilgili olarak “Kesinlikle katılıyorum – Kısmen katılıyorum - Kararsızım – Kısmen Katılmıyorum -Kesinlikle katılmıyorum ” seçeneklerinden sizin için uygun olan birini işaretleyiniz.

		Kesinlikle katılıyorum	Kısmen katılıyorum	Kararsızım	Kısmen Katılmıyor	Kesinlikle
53.	Hastalarım biyobenzer ilaç reçeteleme konusunda tereddüt yaşamam					
54.	Biyolojik referans ürün kullanmakta olan hastalarım, biyolojik referans ürün yerine biyobenzer ilaç reçeteleme konusunda tereddüt yaşamam.					
55.	Biyobenzer ilaçları yalnızca gelir durumu iyi olmayan hastalara reçete ederim.					
56.	Hastanın durumunun ciddi olması halinde, Biyobenzer ilaç yerine Biyolojik referans ilaç tercih ederim.					
57.	Kendim ve/veya yakınlarım için Biyobenzer ilaç yerine Biyolojik referans ilacı tercih ederim.					

Anketimiz tamamlanmıştır, zaman ayırdığınız için teşekkür ederiz.....

8.2. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı İzni

	T.C. DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ	
		E-İmzalıdır
Sayı : 45803587-755.02.01-E.26087		16/05/2018
Konu : Çalışma İzni		
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULUNA		
İlgi : Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalının 10.05.2018 tarih ve 135 sayılı yazısı.		
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Doç.Dr. Mualla Aylin ARICI'nın sorumlusu olduğu "Bir Üniversite Hastanesinde Çalışan Hekimlerin BİYOBENZER İlaçlar Hakkında Bilgi, Düşünce ve Davranışlarının Değerlendirilmesi" isimli çalışmasının, Fakültemiz hekimleri üzerinde Etik Kurul Onayı alındıktan sonra uygulanması Dekanlığımızca uygun görülmüştür.		
Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.		
Prof.Dr. Oğuz DİCLE Dekan		
	Dokuz Eylül Üniversitesi Adres: Mihalıççık Cd. İsmailiye Yolu No:1686, 35340 Balıyova/İzmir Tel: 0232 462 22 22 Elektronik Ad: www.deu.edu.tr Kep Adresi: dokuzeyuluniversitesi@deu.tr İmza belgesi 5078 sayılı e-İmza Kanununa göre Prof.Dr. Oğuz DİCLE tarafından 16.05.2018 tarihinde e-imzalanmıştır. Doğrulama: http://dogrulama.deu.edu.tr linkinden 943394D0X2 kodu ile doğrulanabilmektedir.	Bilgi İçin İletildi: Geni ULUÇAY Dahili: 412 22 10 E-Posta: geniulucay@deu.edu.tr 

8.3. Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurul İzni

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ	
GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI	
Sayın Doç.Dr.Aylin ARICI	
Araştırmanıza ilişkin Kurulumuz kararı aşağıda sunulmaktadır.	
Bilgilerinizi ve gereğini rica ederiz.	

ETİK KOMİSYONUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
ACIK ADRES	GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
TELEFON	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR
FAKS	0 232 412 22 54-0 232 412 22 58
E-POSTA	etikkurul@deu.edu.tr

BASVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	4047-G0A
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ ☐ MÜNFERİT ARAŞTIRMA ☐ ÖÇM ☐ YÜKSEKLİSANS ☒ DOKTORA ☐
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Bir Üniversite Hastanesinde Çalışan Hekimlerin Biyobenzer İlaçlar Hakkında Bilgi, Düşünce ve Davranışlarının Değerlendirilmesi
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Doç.Dr.Aylin ARICI Farmakoloji A.D
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒ ÇOK MERKEZLİ ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	DİLİ		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe ☐	İngilizce ☒	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐

Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2018/14-14	Tarih:07.06.2018
	Doç.Dr.Aylin ARICI'nın sorumlu olduğu "Bir Üniversite Hastanesinde Çalışan Hekimlerin Biyobenzer Hastalar Hakkında Bilgi, Düşünce ve Davranışlarının Değerlendirilmesi" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmadan önce, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	
ETİK KURUL BİLGİLERİ		
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İy Klinik Uygulamaları Kılavuzu	
ETİK KURUL ÜYELERİ		

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkili mi?	İmza
Prof.Dr.Ali Rıza ŞİŞMAN (Başkan)	Tıbbi Biyokimya	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Erkek	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Gül ERGÖR (Başkan Yardımcısı)	Halk Sağlığı	DEÜ Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.D.	Kadın	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Nejat SARIOSMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEÜ Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E ☐ H ☒	
Prof.Dr. Mehmet Refik MAS	Geriatri	DEÜ Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Ayşe Aydan ÖZKÜTÜK	Tıbbi Mikrobiyoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Müge KIRAY	Fizyoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Sevda ÖZKARDEŞLER	Anesteziyoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.	Kadın	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Süleyman SARIOĞLU	Patoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji A.D.	Kadın	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Bülge KARA	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEÜ Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Ayhan ABACI	Pediyatrik Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları	DEÜ Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐ H ☒	
Doç.Dr.M.Aylin ARICI	Tıbbi Farmakoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☒ H ☐	
Doç.Dr.Murat BEKTAŞ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	DEÜ Hemşirelik Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	Erkek	E ☐ H ☒	
Doç.Dr.Yasemin SOYSAL	Tıbbi Biyoloji ve Genetik	Sağlık Bilimleri Enstitüsü Moleküler Tıp Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	
Uzm.Dr.Ahmet Can BİLGİN	Hukuk	DEÜ Tıp Tarihi ve Etik A.D.	Erkek	E ☐ H ☒	
Mehmet Erhan ÖZKUL	Sağlık memuru olmayan üye	D.E.U. Tıp Fakültesi İdari Müdürlük	Erkek	E ☐ H ☒	

Doç.Dr.M.Aylin ARICI çalışmada sorumlu araştırmacı olduğu için çalışma görüşülürken toplantıda bulunmamıştır.

8.4. Özgeçmiş



EBRU GÖKDEMİR

Öğrenim Bilgileri

14 Temmuz 2017 - Şu Anda (3 yıl 8 ay)
Yüksek Lisans, Tezli Program, DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ, TÜRKİYE
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ, KLİNİK İLAÇ ARAŞTIRMALARI (YL) (TEZLİ)

17 Eylül 2015 - 28 Mayıs 2018 (2 yıl 9 ay)
Ön Lisans, Açıköğretim, ANADOLU ÜNİVERSİTESİ, TÜRKİYE
AÇIKÖĞRETİM FAKÜLTESİ, LABORANT VE VETERİNER SAĞLIK PR. (AÇIKÖĞRETİM)

04 Eylül 2012 - 16 Haziran 2017 (4 yıl 10 ay)
Lisans, Anadal/Normal Öğretim, EGE ÜNİVERSİTESİ, TÜRKİYE
FEN FAKÜLTESİ, BİYOLOJİ PR.

Deneyim / İşyeri Bilgileri

01 Şubat 2020 - Şu Anda (1 yıl 1 ay) (Tam Zamanlı)
UZMAN YARDIMCISI, Ilko İlaç Sanayi Ve Ticaret Anonim Şirketi

Yabancı Dil Bilgileri

İNGİLİZCE (Okuma: İyi, Yazma: İyi, Konuşma: İyi)

Ar-Ge Yetkinlik

Bildiriler

E. GÖKDEMİR, Ş. ÖNCÜ, A. GELAL, Ş. R. UÇKU & M. A. ARICI, BİR ÜNİVERSİTE HASTANESİNDE ÇALIŞAN HEKİMLERİN BİYOBENZER İLAÇLAR HAKKINDA BİLGİ, DÜŞÜNCE VE DAVRANIŞLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ, Poster Sunumu, 25. Ulusal Farmakoloji Kongresi, 03 Kasım 2019, 07 Kasım 2019.

TÜBİTAK Burs ve Destekleri