

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

**TÜRKİYE’DEKİ HEKİMLERİN BİYOLOJİK İLAÇLAR
İLE İLGİLİ BİLGİ, GÖRÜŞ VE TUTUMLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Ayşe Sevgi ÜNÜVAR

YÜKSEK LİSANS TEZİ

2022-ANTALYA

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

**TÜRKİYE’DEKİ HEKİMLERİN BİYOLOJİK İLAÇLAR
İLE İLGİLİ BİLGİ, GÖRÜŞ VE TUTUMLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Ayşe Sevgi ÜNÜVAR

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Dr. Öğretim Üyesi Devrim DEMİR DORA

“Kaynakça gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

2022-ANTALYA

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne;

Bu çalışma jürimiz tarafından Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Tıbbi Farmakoloji Programında yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir. 26/ 01 / 2022

İmza

Tez Danışmanı : Dr. Öğretim Üyesi Devrim Demir Dora
Akdeniz Üniversitesi

.....

Üye : Doç.Dr. Gönen Özşarlak Sözer
Ege Üniversitesi

.....

Üye : Doç.Dr. Gül Özbey
Akdeniz Üniversitesi

.....

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun/...../..... tarih ve/..... sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Enstitü

Müdürü

ETİK BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı beyan ederim.

Ayşe Sevgi ÜNÜVAR

Devrim DEMİR DORA

TEŞEKKÜR

Farmakoloji'deki eğitim hayatım boyunca bana sahip çıkan, destekleyen, bana yeni yollar açan, benim için bir hocadan çok daha fazlası ve yeri bende çok özel olan, tez dönemim boyunca desteğini benden esirgemeyen danışman hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Devrim DEMİR DORA'ya teşekkürü borç bilirim.

Tezimde ihtiyacım olan noktalarda destekleyen, önerilerde bulunan ve kolaylıkla işlerimi halledebilmem için yol gösteren anabilim dalı başkanımız Sayın Prof.Dr. Arda TAŞATARGİL hocama özel olarak teşekkür ederim.

Farmakoloji eğitimimde, benimle değerli bilgilerini paylaşan, hoş sohbetleriyle, yol göstermeleriyle bana katkıda bulunan beni daha donanımlı bir hale getiren tüm saygıdeğer farmakoloji hocalarıma teşekkür ederim.

Desteği her zaman üzerimde olan, vizyonu, bilgi donanımıyla örnek olan, hekimliğiyle ayrı teyzeliğiyle ayrı gurur duyduğum, tezimde benim için adeta 2. bir danışman hoca olan, anketlerin dağıtılmasında sanki kendi teziymiş gibi çalışan, benimle birlikte uyumayan, her gün benimle birlikte durumu takip eden, sonraki adımda yolumu çizmemde destek olan canım teyzem Doç. Dr. Meryem İlkey EREN KARANİS'e çok ama çok teşekkür ederim.

Eğitim hayatım boyunca derslerime hep öncelik veren, ben ders çalışırken yorgun işten gelip her şeyimi odama getiren, hayatını biz çocuklarının hayatına göre şekillendiren, üzerimdeki emeklerini asla ödeyemeyeceğim canım annem ve babam Fatma-Mustafa YILDIZ'a en derin duygularıyla teşekkür ederim.

Hayatlarına yeni girmiş olmama rağmen beni samimiyetle sahiplenen desteklerini hep üzerimde hissettiğim, heyecanla tezimin bitmesini bekleyen yeni ailem olan ablam ve babam Ayşegül-Ahmet ÜNÜVAR'a çok teşekkür ederim.

Tez dönemimdeki tüm nazımı, kahrımı çeken, benimle birlikte tezimin her şeyine koşan, gündüzleri işte çalıştığımda akşamları tez yazdığımda bir gün bile anlayışından, desteğinden bir şey değişmeyen, her gün aynı özen ve sevgiyle yaklaşan, bana bir eş

nasıl olmalıyı göstererek örnek olan, tez dönemimde bir kez daha iyi ki onunla evlenmişim dedirten gülen yüzüm eşim Anıl ÜNÜVAR'a tüm kalbimle teşekkür ederim.

Arka planda daha bana destek olan isimlerini sayamadığım herkese ve yoğun iş temposunda zaman ayırıp anket çalışmama gönüllü olarak katılan tüm hekimlere teşekkür ederim.



ÖZET

Amaç: Türkiye’deki hekimlerin biyolojik ilaçlar hakkındaki bilgi, görüş ve tutumları; demografik bilgilerine, biyolojik ilaç kavramını duyup duymamalarına ve biyolojik ilaçlarla ilgili eğitim durumlarına göre online anket aracılığıyla değerlendirilmiştir.

Yöntem: Çalışmamız tanımlayıcı, kesitsel bir çalışmadır. Çalışmaya 705 hekim katılmıştır. Hekimlerin demografik bilgileri, biyolojik ilaç kavramını duyup duymamaları, biyolojik ilaçlarla ilgili eğitim durumları, bilgi düzeyleri, görüşleri ve tutumları istatistiksel olarak analiz edilmiştir. Tanımlayıcı istatistik, *t testi*, *Mann-Whitney U*, *One-way ANOVA*, *Kruskal Wallis* ve *ki-kare* testi ile değerlendirilmiş ve $p<0,05$ olanlar anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Bulgular: Hekimlerin biyolojik ilaçlarla ilgili bilgi puan ortalaması $8,3\pm2,5$ bulunmuştur. Daha genç yaş grubundaki ($8,5\pm3,1$, $p=0,025$), Dahili Bilimlerde çalışan ($9,1\pm3$, $p=0,000$), günlük olarak daha çok reçete yazan ($9,1\pm3$, $p=0,000$), biyolojik ilaç terimini daha önce duyan ($9,4\pm3$, $p=0,000$) ve biyolojik ilaçlarla ilgili eğitim alan ($11,3\pm3$, $p=0,000$) hekimlerin bilgi düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek çıkmıştır. Hekimlerin %74,7’si referans (orijinal) biyolojik ilaçların daha etkili ve %84’ü biyobenzer ilaçların daha ucuz olduğunu düşünmektedir. Hekimlerin %91,7’si biyobenzer ilacı güvenle reçete etmekte ve %76,3’ü daha çok referans biyolojik ilacı reçete etmeyi tercih etmektedir. Hekimlerin %70,7’si referans biyolojik ilacı biyobenzer ilaç ile değiştirmemekte, %10,2’si biyolojik ilaç ile ilişkili yan etki gözlemlemekte, %22,7’si yan etkileri sağlık otoritelerine bildirmekte ve %35,3’ü reçete ettiği biyolojik ilacın aynısını kullanıp kullanmadığını sorgulamaktadır.

Sonuç: Hekimlerin biyolojik ilaçlar ile ilgili bilgi düzeyleri sınırlıdır. Hekimler, biyobenzer ilaçların etkinliği ve güvenliği açısından kaygılıdır. Hekimlere biyolojik ilaçlar hakkında eğitim verilmesi, biyolojik ilaçların reçete edilme oranlarını etkileyecektir. Bu yüzden, hekimlere biyolojik ilaçlarla ilgili eğitimlerin planlanması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: biyolojik ilaç, biyoteknolojik ilaç, biyobenzer ilaç, hekim, anket

ABSTRACT

Objective: The knowledge, opinions and attitudes of physicians in Turkey about biological drugs were evaluated through an online questionnaire according to their demographic information, whether they have heard of the concept of biological drugs and their educational status about biological drugs.

Method: Our study is a descriptive, cross-sectional study. 705 physicians participated in the study. Physicians' demographic information, whether they have heard of biological drugs, their educational status, their level of knowledge, opinions and attitudes about biological drugs were statistically analyzed. Descriptive statistics were evaluated with *t test*, *Mann-Whitney U*, *One-way ANOVA*, *Kruskal Wallis* and *chi-square test* and those with $p < 0.05$ were considered significant.

Results: The physicians' mean knowledge about biological drugs was 8.3 ± 2.5 . The level of knowledge of physicians who is younger age group (8.5 ± 3.1 , $p = 0.025$), Internal Medicine workers (9.1 ± 3 , $p = 0.000$), prescribe more daily (9.1 ± 3 , heard the biologic drug before (9.4 ± 3 , $p = 0.000$) and received training on biological drugs (11.3 ± 3 , $p = 0.000$) was significantly higher. 74.7% of physicians think that reference (original) biological drugs are more effective and 84% think that biosimilar drugs are cheaper. 91.7% of physicians safely prescribe biosimilars and 76.3% prefer to prescribe more reference biological drugs. 70.7% of the physicians do not replace the reference biological drug with a biosimilar drug, 10.2% observe side effects related to the biological drug, 22.7% report the side effects to the health authorities, and 35.3% questions whether patient is using the same biological drug that patients has prescribed.

Conclusion: Physicians have limited knowledge about biologic drugs. Physicians are concerned about the efficacy and safety of biosimilar drugs. Educating physicians about biologic drugs will affect the rate at which biologic drugs are prescribed. Therefore, it is necessary to plan training on biological drugs for physicians.

Key words: biological drug, biotechnological drug, biosimilar drug, physician, questionnaire

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLolar DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
SİMGELER ve KISALTMALAR	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Biyolojik ve Kimyasal İlaçlar	3
2.2. ‘Jenerik’ ve ‘Biyobenzer’ İlaç Kavramları	5
2.3. Biyobenzer İlaçlar	6
2.4. Biyolojik ve Biyobenzer İlaçlarda İmmünojenisite	9
2.5. Biyobenzer İlaçların Ekstrapolasyonu	10
2.6. Biyolojik ve Biyobenzer İlaçların Farmakovijilansı	12
2.7. Biyolojik ve Biyobenzer İlaçların Değiştirilebilirliği	13
2.8. Biyobenzer İlaçların Nocebo Etkisi	15
3. GEREÇ ve YÖNTEM	17
3.1. Araştırmanın Tipi	17
3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı	17
3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi	17
3.4. Dahil Etme Kriterleri	17
3.5. Dışlama Kriterleri	17
3.6. Veri Toplama Araçları	18
3.7. Araştırmanın Etik Yönü	18
3.8. Araştırma Materyali	18
3.9. Araştırmanın Bağımsız Değişkenleri	18
3.10. Araştırmanın Bağımlı Değişkenleri	20

3.10.1. Bilgi Düzeyi	20
3.10.2. Düşünce	20
3.10.3. Tutum	21
3.11. Araştırmanın İstatistiksel Analizi	22
3.12. Etik Kurul Onayı	22
4. BULGULAR	23
4.1. Hekimlerin Demografik Bilgi Dağılımı ve Biyolojik İlaçlarla İlgili Eğitim Durumları	23
4.2. Hekimlerin Biyolojik İlaçlar Hakkındaki Bilgi Düzeyleri	31
4.2.1. Hekimlerin Demografik Bilgilerine, Biyolojik İlaç Kavramını Duymalarına ve Biyolojik İlaçlarla İlgili Eğitim Durumlarına göre Biyolojik İlaçlar Hakkındaki Bilgi Düzeyleri	33
4.3. Hekimlerin Biyolojik İlaçlar ile İlgili Görüşleri	35
4.3.1. Hekimlerin Demografik Bilgilerine, Biyolojik İlaç Kavramını Duymalarına ve Biyolojik İlaçlarla İlgili Eğitim Durumlarına göre Biyolojik İlaçlar ile İlgili Görüşleri	36
4.4. Hekimlerin Biyolojik İlaçlar ile İlgili Tutum ve Değerlendirmeleri	41
5. TARTIŞMA	47
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	56
6.1. Sonuçlar	57
6.1.1. Hekimlerin Biyolojik İlaçlar Hakkındaki Bilgi Düzeyleri	58
6.1.2. Hekimlerin Biyolojik İlaçlar Hakkındaki Görüşleri	58
6.1.3. Hekimlerin Biyolojik İlaçlar Hakkındaki Tutum ve Değerlendirmeleri	59
6.2. Öneriler	60
KAYNAKLAR	61
EKLER	71
Ek-1: Etik Kurul Onayı	70

Ek-2: Tez Anket Formu

73

ÖZGEÇMİŞ

80



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1.	Kimyasal ve biyolojik/ biyoteknolojik ilaçlar arasındaki temel farklar	4
Tablo 2.2.	Jenerik ve biyobenzer ilaçların karşılaştırılması	6
Tablo 2.3.	Biyobenzer ilaçların tanımı	6
Tablo 2.4.	Türkiye’de onaylanmış biyobenzer ilaçlar	9
Tablo 4.1.	Hekimlerin demografik bilgi dağılımı ve biyolojik ilaç terimini daha önce duyup duymamaları, biyolojik ilaçlarla ilgili eğitim durumları, alınan eğitimin yeri ve süresi ve biyolojik ilaçlarla ilgili eğitim talepleri	30
Tablo 4.2.	Hekimlerin biyolojik ilaçlar hakkındaki sorulara verdikleri cevap oranları ve bilgi puan ortalamaları	33
Tablo 4.3.	Hekimlerin demografik bilgileri, biyolojik ilaç kavramını duyup duymamaları ve biyolojik ilaçlar ile ilgili eğitim düzeyleri ile biyolojik ilaçlarla ilgili bilgi puan ortalamaları arasındaki ilişki	35
Tablo 4.4.	Hekimlerin biyolojik ilaçlar ile ilgili görüşleri	37
Tablo 4.5.1.	Hekimlerin demografik bilgileri, biyolojik ilaç kavramını duyma ve biyolojik ilaçlarla ilgili eğitim alma durumları ile biyolojik ilaçlar hakkındaki düşünceleri arasındaki ilişki	39
Tablo 4.5.2.	Hekimlerin demografik bilgileri, biyolojik ilaç kavramını duyma ve biyolojik ilaçlarla ilgili eğitim alma durumları ile biyolojik ilaçlar hakkındaki düşünceleri arasındaki ilişki	40
Tablo 4.6.	Hekimlerin biyolojik ilaçlarla ilgili tutumları ve biyolojik	43

ilaçlar hakkındaki değerlendirmeleri



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1. Hekimlerin demografik bilgi dağılımı ve biyolojik ilaç terimini daha önce duyup duymamaları, biyolojik ilaçlarla ilgili eğitim durumları, alınan eğitimin yeri ve süresi ve biyolojik ilaçlarla ilgili eğitim talepleri

Şekil 4.2. Hekimlerin biyolojik ilaçlarla ilgili tutumları ve biyolojik ilaçlar hakkındaki değerlendirmeleri



SİMGELER ve KISALTMALAR

PASS	: Ruhsat Sonrası Güvenlik Çalışması
CHMP	: Beşeri Tıbbi Ürünler Komitesi
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
TİTCK	: Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu
AB	: Avrupa Birliği
PTH	: Paratiroid Hormonu
FSH	: Folikül Uyarıcı Hormon
EPO	: Eritropoietin
GH	: Büyüme Hormonu
ADME	: Emilim, Dağılım, Metabolizma ve Atılım
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EMA	: Avrupa İlaç Ajansı
BGTD	: Kanada Biyolojik ve Genetik Tedaviler Müdürlüğü
PMDA	: Japonya Farmasötik ve Tıbbi Cihaz Kurumu
TGA	: Avustralya Terapötik Ürünler İdaresi
ABD FDA	: Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi
G-CSF	: Granülosit Koloni Uyarıcı Faktörü
TNF	: Tümör Nekroz Faktörü
Mab	: Monoklonal Antikor
PRAC	: Farmakovijilans Risk Değerlendirme Komitesi
TÜFAM	: Türkiye Farmakovijilans Merkezi
KÜB	: Kısa Ürün Bilgileri

1. GİRİŞ

Hastalıkların moleküler etkenlerinin bulunması ve modern bilimin gelişmesiyle birlikte, biyolojik ilaçlar konvansiyonel ilaçların yerini almaya başlamıştır (Kabir ve ark., 2018). "Biyolojik ilaç" terimi 1980'lerde ortaya çıkmıştır ve moleküler biyoloji yöntemleri kullanılarak biyoteknolojik yöntemlerle üretilen farmasötikler, biyoteknolojik ilaçlardır (Rader, 2008). Biyolojik ilaçlar, canlı sistemlerden elde edilen, polimerik zincirlerden oluşan karmaşık makromoleküllerdir. Böyle bir ilacın aktif farmasötik içeriği 2.000–25.000 atomdur. Biyoteknolojik ilaçların ekspresyon sistemleri ve uygulanan üretim prosesinin koşulları arasındaki farklılıklar nedeniyle, aynı ürünün farklı serileri arasında değişkenlik meydana gelebilir. Biyolojik ilaçlar, yalnızca belirli molekülleri hedef alırlar ve geleneksel küçük molekülü ilaçlardan farklı yan etkilere neden olurlar. Ayrıca, biyolojik ilaçlar yüksek özgüllük ve aktivite sergilerler.

Rekombinant proteinlerin ve monoklonal antikorların sayısının artmasıyla birlikte, çok sayıda ilaç şirketi biyolojik alanda kilit oyuncular olmak için çabalamıştır. Ayrıca, biyoterapötiklerin çeşitleri zaman içerisinde çözünür reseptörleri, füzyon proteinlerini, immünoterapileri, sentetik aşıları, immünokonjugatları, modifiye proteinleri (glikosillenmiş ve pegile edilmiş) vb. ürünleri içerecek şekilde genişlemiştir. Bu terapiler, yeni teknolojilerin katkıları ve hücre hattı üretimi, protein tanımlaması, ekspresyonu ve mühendisliğinin daha iyi anlaşılmasının bir sonucu olarak ortaya çıkmıştır (Bannas ve ark., 2017).

Hedeflenen biyolojik ilaçların geliştirilmesi, pek çok hastalığın tedavisinde devrim yaratmıştır (Espiritu ve ark., 2014). Bu ilaçların sayısındaki artış, kanser (monoklonal antikorlar), otoimmün hastalıklar, diyabet (insan insülini) ve anemi (eritropoietin ikameleri) ile ilgili tedavi stratejileriyle mücadelede etkili olmuştur (Miller, 2007). Biyoteknolojik ilaçların pazar payındaki artış ve maliyetlerinin yüksek olması nedeniyle, pazara daha uygun maliyetli çözümlerin gelmesi de bir ihtiyaç olmuştur.

Biyobenzer ilaçlar, ruhsatlı referans (orijinal) biyolojik ilaçlara yüksek düzeyde benzer olarak geliştirilen ilaçlardır. Biyobenzer ürün ile referans ürün arasında güvenlik, saflık ve ürünün etkililiği açısından klinik olarak anlamlı bir fark bulunmaması gereklidir.

Referans biyolojik ve biyobenzer ilaçlar insan vücudunda immün yanıt oluşturabilirler. Bu ilaçlar arasındaki değiştirilebilirlik ise birçok ülkede kolayca kabul edilmemektedir.

Hekimler, başta onkoloji ve hematoloji olmak üzere birçok alanda biyolojik ilaçları reçete etmektedir. Literatürde verilen bilgilere dayanarak bu çalışmada **hekimlerin biyolojik ilaçlar hakkındaki bilgi, görüş ve tutumları; demografik bilgilerine, biyolojik ilaç kavramını duyup duymamalarına ve biyolojik ilaçlarla ilgili eğitim durumlarına göre değerlendirilmiştir.** Çalışma, 4 bölümden oluşan elektronik anket çalışmasıdır. I. bölüm, 14 sorudan oluşan hekime ait genel bilgileri ve biyolojik ilaç kavramını duyma ve biyolojik ilaçlarla ilgili eğitim durumlarını, II. bölüm, 16 sorudan oluşan biyolojik ilaçlar hakkındaki genel değerlendirmeleri, III. bölüm, 10 sorudan oluşan biyolojik ilaçlarla ilgili düşünce ve tutumları, IV. bölüm, 11 sorudan oluşan yan etki ve etkinlik ile ilgili düşünce ve tutumları değerlendirmek için sorulan sorulardan oluşmaktadır. Bu çalışmanın sonuçları ile hekimlerin biyolojik ilaçlar hakkındaki temel bilgi düzeyleri ve tutumları değerlendirilmiş ve bu konudaki eksikler ortaya çıkarılmıştır. Çalışmanın ülkemiz genelinde yapılmış olması nedeniyle, elde ettiğimiz sonuçlar Türkiye'deki hekimlerin biyolojik, biyoteknolojik ve biyobenzer ilaçlar ile ilgili genel bakış açısını ve davranış profilini ortaya çıkarmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Biyolojik ve Kimyasal İlaçlar

Biyolojik ilaçlar, canlı sistemlerden saflaştırılan ya da canlı sistemler aracılığıyla üretilen polimerik zincirlerden oluşan karmaşık makromoleküler ilaçlardır. Biyolojik ilaçlar, kimyasal ilaçlardan farklı olup; bu iki ilaç kategorisi arasındaki farklar arasında ürünün doğası, etkin maddenin kaynağı, biyoeşdeğerlik kriterleri, kimlik, yapı, üretim yöntemleri, bileşim, dozlama, formülasyon, işleme, fikri mülkiyet hakları, yasal düzenlemeler ve pazarlama yer alır (Demir-Dora, 2017; Demir-Dora, 2020(a); Rader, 2008). Kimyasal ilaçların çoğu küçük sentetik moleküllerdir. Örneğin, bir asetilsalisilik asit molekülü 21 atomdan oluşur. Buna karşılık, biyolojik ilaç tipik olarak 100-1000 kat daha büyüktür (Misra, 2012). Böyle bir ilacın aktif farmasötik içeriği 2000–25.000 atom içerebilir. Sentetik bir ilaçtaki aktif bileşenin saflığı ve nihai ürünün bileşimi nispeten kolay bir şekilde doğrulanabilir. İzomer karışımından oluşanlar da dahil olmak üzere çeşitli kaynaklardan elde edilen yüksek derecede saf kimyasal maddeler, pratik amaçlar için genellikle benzer veya özdeş olarak kabul edilebilir (Rader, 2008).

Biyoteknolojik ilaçlar, rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak canlı sistemlerde üretilen biyolojik ilaçlardır. Ekspresyon sistemleri ve üretim prosesinin koşulları arasındaki biyolojik farklılıklar nedeniyle, aynı ürünün farklı serileri arasında bile belirli bir derecede değişkenlik meydana gelebilir (Demir-Dora, 2021(a); Weise ve ark., 2014). Bu nedenle, belirli bir aralıkta uygunluğu sağlamak için seriden seriye varyasyonlar izlenmelidir. Biyoteknolojik ilaçların aktif farmasötik bileşenlerinin özellikleri, birincil yapıları dışında, önemli ölçüde üretim yöntemine bağlıdır. Bu nedenle biyoteknolojik ilaçlar için “sürecin ürünü tanımladığı” varsayılmaktadır (Demir-Dora, 2020(a); Demir-Dora, 2021(a); Dimitrov, 2012; Carter, 2011).

Biyolojik ilaçların birçok avantajı vardır. Örneğin, yalnızca belirli molekülleri hedef alırlar ve nadiren konvansiyonel küçük molekülü ilaçlarla ilişkili yan etkilere neden olurlar (Craik ve ark., 2013). Ek olarak, konvansiyonel ilaçlarla karşılaştırıldığında, biyolojik ilaçlar yüksek özgüllük ve aktivite sergiler (Mitragotri ve ark., 2014). Bu

yüzden biyolojik ilaçların uygulanması, konvansiyonel ilaçlara zayıf yanıt veren hastaların tedavisini kolaylaştırmıştır.

Biyolojik ilaçları kimyasal ilaçlardan ayıran diğer özellikler, sindirim sistemindeki bozunmaya karşı duyarlılıkları ve bağırsak epitelinden sınırlı penetrasyonlarıdır (Morishita ve Peppas, 2006). Genellikle oral yoldan ziyade doğrudan parenteral olarak uygulanırlar (Mitragotri ve ark., 2014). Biyolojik ilaçlar ayrıca sıcaklık değişimlerine duyarlıdır.

Kimyasal ilaçların aksine, biyolojik ilaçlar çok daha karmaşık etki mekanizması sergilerler. Örneğin, interferon 40'tan fazla genin ekspresyonunu etkiler. Bu tür kapsamlı etkiler genellikle biyolojik ilaçların tam etki mekanizmalarını belirlemeyi zorlaştırır (Molowa ve Mazanet, 2003). Ayrıca, kimyasal ilaçların aksine, biyolojik ilaçlar potansiyel olarak immünojeniktir. Aktif bileşenin yapısındaki küçük farklılıklar bile bir ilacın immünojenisitesini önemli ölçüde etkileyebilir (Demir-Dora, 2021(a); Kessler ve ark., 2006; Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins, 2017). Prosesle ilgili safsızlıklar da ayrıca immünojenik olabilir (Crommelin ve ark., 2005; Schellekens ve Casadevall, 2004; Özdem ve ark., 2017).

Tablo 2.1: Kimyasal ve biyolojik/ biyoteknolojik ilaçlar arasındaki temel farklar (Demir-Dora, 2020(a); Luca ve ark., 2016)

Özellikleri	Kimyasal İlaçlar	Biyolojik/Biyoteknolojik İlaçlar
Molekül türü (molekül ağırlığı)	Çoğunlukla küçük kimyasal moleküller (molekül ağırlığı genellikle 1 kDa'dan az)	Büyük polipeptit zincirleri (genellikle 10 kDa'dan fazla)
Yapı	Genellikle tam olarak bilinen kompleks	Sıklıkla kısmen bilinmiyor
Sentez	Standart kimyasal sentez	Canlı sistemlerle (rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak)
Fizikokimyasallar	İyi tanımlanmış, kararlı yapılar	Karmaşık, heterojen ve değişken yapılar
Safsızlıklar	Çok nadir	Viral, bakteriyel veya fungal safsızlıklar
Stabilite	Tipik olarak kararlı moleküller	Stabilite sorunları mevcut

Karakterizasyon	Tam olarak karakterize edilmesi kolay	Karmaşık moleküler bileşim ve heterojenlik, tam olarak karakterize etmeyi neredeyse imkansız hale getirir.
İmmünojenisite	Çok nadir; genellikle antijenik olmayan	Potansiyel olarak immünojenik
ADME (emilim, dağılım, metabolizma ve atılım)		
Emilim	Daha hızlı	Daha yavaş (deri altı veya kas içi)
Dağılım	Yüksek	Düşük veya sınırlı
Metabolizma	Aktif ve aktif olmayan metabolitlere metabolizasyon	Endojen olanlara benzer amino asitlere katabolizma
Atılım	Genellikle hedef aracılı	Nadiren hedef aracılı
Farmakokinetik profil	Doğrusal olmayan (genellikle)	Sıklıkla lineer
Yarı Ömür	Kısa veya daha kısa (değişken)	Uzun

2.2. ‘Jenerik’ ve ‘Biyobenzer’ İlaç Kavramları

Jenerik ilaçlar, aynı aktif farmasötik bileşeni içeren yenilikçi referans ilaçların (genellikle patent süresi sona ermiş olan) eşdeğerleri olan ilaçlar olarak tanımlanır. Jenerik ilaç, küçük moleküllü sentetik ilaçların ikamelerini ifade eder. Bu ilaçlar için, fizikokimyasal özellikleri nedeniyle, aktif farmasötik bileşenin tam bir kopyasını içeren bir müstahzarın üretimi, nispeten hızlı, basit ve ucuzdur. Amerikan Federal Ticaret Komisyonu verilerine göre, jenerik bir ilacın geliştirilmesi yaklaşık 3-5 yıl sürer ve 1-5 milyon dolara mal olur (Wroblewski ve ark., 2009). Ek olarak, jenerik bir versiyon, yenilikçi referans ilaçtan %80-90 daha ucuz olabilir (de Joncheere ve ark., 2002).

"Jenerik" terimi, biyolojik ilaçlarla ilgili olarak kullanılmaz. EMA, daha önce ruhsatlandırılmış referans biyolojik tıbbi ürünlerde bulunan aktif farmasötik bileşenin bir versiyonunu içeren biyolojik tıbbi ürünleri belirtmek için Avrupa Birliği'nde (AB) "biyobenzer" teriminin kullanılması gerektiğine karar vermiştir. (Guideline on similar biological medicinal products, 2017; Weise ve ark., 2011). FDA devam eden biyolojikler (follow-on biologics) terimini kullanmıştır.

Tablo 2.2: Jenerik ve biyobenzer ilaçların karşılaştırılması (Fenna J ve ark., 2019)

	Jenerik	Biyobenzer
Biyoeşdeğerlik	Evet	Hayır
Değiştirilebilirlik	Evet	Hayır
Terapötik eşdeğerlik	Evet	Evet
Terapötik ikame	Evet	Evet
Geçiş	Evet	Hayır

2.3. Biyobenzer İlaçlar

Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (ABD FDA) tarafından tanımlandığı şekliyle biyobenzer ürün, referans ürün olarak bilinen, halihazırda onaylanmış bir biyolojik ürüne oldukça benzer olduğunun gösterilmesine dayalı olarak onaylanan ve biyolojik ürün ile referans ürün arasında güvenlik, saflık ve ürünün potensi açısından klinik olarak anlamlı bir fark bulunmayan biyolojik üründür (<https://www.fda.gov/drugs/biosimilars/biosimilar-and-interchangeable-products#biosimilar>). Bu ürünler, karşılaştırmalı analitik, klinik-dışı, immünojenisite ve klinik değerlendirmelerden geçtikten sonra tanımlanmış işlemlerle üretilir. Biyobenzer ürünlerin referans üründen güvenlik ve etkinlik açısından klinik olarak anlamlı farklılıkları olmadığı gösterilmelidir (Demir-Dora, 2020(b); Demir-Dora, 2020(c)).

Ülkemizde 14.09.2021 tarihinde Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) tarafından “Biyobenzer Tıbbi Ürünler Hakkında Kılavuz” adıyla güncel kılavuz yayımlanmıştır. Bu kılavuzda biyobenzer tıbbi ürün ruhsatlı bir biyolojik referans tıbbi ürüne yüksek düzeyde benzerlik gösteren beşeri tıbbi ürün olarak tanımlanmıştır. (Demir-Dora, 2021(b)).

Tablo 2.3, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), Avrupa İlaç Ajansı (EMA), Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (ABD FDA), Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK), Kanada Biyolojik ve Genetik Tedaviler Müdürlüğü (BGTD), Japonya Farmasötik ve Tıbbi Cihaz Kurumu (PMDA) ve Avustralya Terapötik Ürünler İdaresi

(TGA) tarafından belirlenen biyobenzerlerin tanımını göstermektedir (Kabir ve ark., 2019, Demir-Dora, 2020(b)).

Tablo 2.3: Biyobenzer ilaçların tanımı (Kabir ve ark., 2019, Demir-Dora, 2020(b))

Mevzuat Yönergesi	Tanım
Avrupa İlaç Ajansı (EMA)	Avrupa Birliği'nde ruhsatlandırılmış olan bir biyolojik ilaca (referans ilaç) yüksek oranda benzerlik gösteren biyolojik ilaç
Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)	Ruhsatlı referans biyoterapötik ürüne kalite, güvenlik ve etkinlik açısından benzer biyoterapötik ürün
Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (ABD FDA)	FDA tarafından ruhsatlandırılmış bir referans ürünle yüksek oranda benzerlik gösteren ve klinik olarak anlamlı bir farkı olmayan biyolojik ürün
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK)	Ruhsatlı bir biyolojik referans tıbbi ürüne yüksek düzeyde benzerlik gösteren beşeri tıbbi ürün
Biyolojik ve Genetik Tedaviler Müdürlüğü (BGTD)	Referans ürüne benzerliği kanıtlanan ve Kanada'da daha önce izin verilen bir versiyonun ardından pazara giren biyolojik ilaç
İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (PMDA)	Onaylanmış biyoteknolojik bir ürünle karşılaştırılabilir, farklı bir şirket tarafından geliştirilmiş biyoteknolojik tıbbi ürün
Terapötik Ürünler İdaresi (TGA)	Kapsamlı karşılaştırılabilirlik çalışmalarına dayanan, fizikokimyasal, biyolojik ve immünolojik özellikler, etkinlik ve güvenlik açısından kanıtlanabilir benzerliğe sahip, halihazırda kayıtlı bir biyolojik ilacın bir versiyonu

Biyobenzer ürünlerin üretiminde geleneksel jenerik ilaçlara kıyasla, esas olarak karmaşık büyük moleküler yapıları nedeniyle bazı zorluklar bulunmaktadır (Mellstedt ve ark., 2007). Bir biyolojik ilacın üretim süreci veya yapısal farklılıkları, referans ve biyobenzer ilacın etkinlik ve güvenlik profilinde ciddi değişikliklere yol açabilir. Bu, ilaç mekanizmalarının tam olarak anlaşılmayabileceği daha karmaşık biyolojik ilaçlar için daha da büyük bir riski ifade eder. Ayrıca, hedeflenen hasta gruplarının yaş, cinsiyet vb. parametrelerindeki farklılıklar, kullanılan aynı biyoterapötlere farklı yanıtlara yol açabilir (Rifkin ve ark., 2017). Biyobenzerlerin ve referans biyolojik ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri de farklılık gösterebilir. Bununla birlikte,

biyolojik üretim ve analitik yöntemlerde kaydedilen muazzam ilerleme, referans ürüne benzer biyobenzer ürünlerin üretilmesini mümkün kılmaktadır (Beck, 2011).

İlk biyobenzer ilaç somatotropin (marka adı Omnitrope), AB'de 2006 yılında ruhsatlandırılmıştır. Şu anda, AB'de, diyaliz ve kemoterapinin neden olduğu anemiye tedavi etmek için kullanılan eritropoietin (EPO), kemoterapinin neden olduğu lökopeniyi tedavi etmek için uygulanan filgrastim-granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF), büyüme bozukluklarını tedavi etmek için uygulanan insan büyüme hormonu, insülin glarjin, koagülasyonu önlemek için kullanılan enoksaparin sodyum ve infliximab ve etanercept gibi antikorlar dahil olmak üzere birçok biyobenzer EMA tarafından ruhsatlandırılmıştır (Kesik-Brodacka, 2018). İlk biyobenzer monoklonal antikor (infliximab) AB'de 2013 yılında ruhsatlandırılmıştır. Infliximab, TNF'ne karşı bir antikordur ve Romatoid Artrit ve Crohn Hastalığı gibi otoimmün bozuklukların tedavisinde kullanılır.

Amerika Birleşik Devletleri'nde, ilk biyobenzer, filgrastim-sndz (marka adı Zarxio), Mart 2015'te FDA tarafından onaylanmıştır. Zarxio, Avrupalı Sandoz şirketi tarafından üretilir ve orijinal olarak Amgen Inc. tarafından geliştirilen ve üretilen filgrastim'in (marka adı Neupogen) biyobenzeridir. Zarxio, Neupogen ile aynı endikasyon için onaylanmıştır (Colwell, J. 2017); ancak, bir ikame olarak değil, biyobenzer olarak onaylanmıştır.

Türkiye'de ilk biyobenzer ilaç 2009 yılında ruhsatlandırılmıştır. Daha sonraki yıllarda Türkiye'de de birçok biyobenzer ilaç onayı ve ruhsatlandırılması dünya ile paralel bir şekilde devam etmiştir (<https://www.titck.gov.tr/mevzuat/biyobenzertibbi-urunler-hakkinda-kilavuzu-taslagi-27122018173016>, İskit ve ark., 2020). Türkiye'de 2009-2020 yılları arasında onaylanmış biyobenzer ilaçların listesi Tablo 2.4'te görülmektedir (Demir-Dora, 2021(c)).

Tablo 2.4: Türkiye’de onaylanmış biyobenzer ilaçlar (2009-2020) (Demir-Dora, 2021(c))

Ürün	Etkin Madde	Üretim Yeri	Ruhsat Tarihi
Epobel	Epoetin Zeta	Almanya	2009
Leucostim	Filgrastim	Güney Kore	2009
Eporon	Eritropoietin alfa	Güney Kore	2011
Omnitrope	Somatropin	Avusturya	2011
Clotinab	Absiksimab	Güney Kore	2012
Oksapar	Enoksaparin sodyum	Türkiye	2012
Enox	Enoksaparin sodyum	Türkiye	2013
Dropoetin	Epoetin alfa	Türkiye	2013
Epoplus	Epoetin alfa	Küba	2013
Remsima	İnflksimab	Türkiye	2014
Tevagrastim	Filgrastim	Meksika	2015
Fraven	Filgrastim	Türkiye	2016
Glarin	İnsülin Glarjin	Türkiye	2016
Basaglar	İnsülin Glarjin	Fransa	2016
Binocrit	Epoetin alfa	Almanya	2016
Redditux	Rituximab	Hindistan	2018
Canhera	Trastuzumab	Hindistan	2018
Amgevita	Adalimumab	ABD	2018
Zırabev	Bevacizumab	ABD	2020

Biyobenzer ürünlerin referans ürünle fonksiyonel ve yapısal benzerlikleri kalite, klinik-dışı ve klinik çalışmalarla gösterilmelidir. Farmakokinetik ve farmakodinamik parametrelerinin referans ürüne benzer olduğunun gösterilmesi gerekir.

2.4. Biyolojik ve Biyobenzer İlaçlarda İmmünojenisite

Doğaları gereği referans biyolojik ve biyobenzer ilaçlar insan vücudunda immün yanıt oluşturma yeteneğine sahiptir. Bu immün yanıtlar ilacın güvenliğini değiştirebilir veya etkinliğini tehlikeye atabilir. Biyolojik ilaçlar kompleks proteinlerdir ve doğası gereği humoral veya hücrel bir immün yanıt başlatma yeteneğine sahiptir. Bunlar, anafilaksi, infüzyon reaksiyonları, klinik etki kaybı, farmakokinetikte değişiklik, aşırı duyarlılık veya endojen proteinlerle çapraz reaksiyon (Demir-Dora, 2021(b); Nicholson, 2016; Smith ve ark., 2016) gibi farklı şekillerde ortaya çıkabilir. İmmünojenisite, hasta, hastalık ve ürünle ilgili faktörlerden etkilenir (Sethu ve ark., 2012). İmmün geribildirim,

immün kompleksi oluşumunu teşvik ederek, ilacın klirens oranındaki değişiklikle ve ilacın terapötik aktivitesinin geçersiz kılınmasıyla ilacın özelliklerini etkileyebilir (Reinisch ve Smolen, 2015). Hastayla ilgili faktörler, genetik arka plan, önceden var olan immünite, immün durumu, dozlama programı ve uygulama yolu gibi değişkenlerden oluşur. Öte yandan, üretim süreci, stabilite ve formülasyon gibi ürünle ilgili unsurlar da immün yanıt olasılığına katkıda bulunabilir (Demir-Dora, 2021(b), Ratanji ve ark., 2014). Ayrıca, belirli stabilize edici ajanlar ve depolama ortamları, bir ürünün immünojenisite potansiyelini artırabilir. Protein oksidasyonu ve agregasyonu gibi moleküler modifikasyon süreçleri de moleküler yapıda immünojenisitenin oluşumundan sorumludur. Özellikle birkaç faktör etkileşime girebildiğinden immün yanıtın temel nedenini belirlemek zordur (De Zafra ve ark. 2015). İnsan insülini, interferonlar veya doku plazminojen aktivatörlerini kodlayan gene sahip hayvanlar, hastalarda immünojenisite oluşturma eğilimindedir. Biyobenzer ilaçlarda immünojenisitenin öngörülmesi için daha sık kullanılan modellerden biri immün tolarens gösteren transgenik farelerdir (Schellekens, 2004). Bununla birlikte, bunun gibi modeller, biyobenzer ve referans ilaç arasındaki ince farkları tespit etmek için daha güçlü nicel doğrulama gerektirir. Bu modellerin tahmin edilebilir olmaması, klinik çalışmaların biyobenzer antikör indüksiyonunun oluşturulması için daha popüler bir yöntem olduğunu kanıtlamaktadır. Hayvan immünojenisite çalışmalarının sonuçlarını insan için tahmin etmek zordur. Bu nedenle, biyobenzer ve referans biyolojik müstahzarların immünojenisitesinin ana değerlendirmesi klinik çalışmalarla gerçekleştirilir (Kabir ve ark. 2019, İskit ve ark. 2020).

2.5. Biyobenzer İlaçların Ekstrapolasyonu

Biyobenzer ilaçlar için ekstrapolasyon, bir biyobenzerin referans ürünün belirli bir endikasyonu için aldığı benzerlik onayının, referans ilacın diğer endikasyonları için de onaylanması anlamına gelmektedir. Biyolojik ilaçlar genellikle birden fazla terapötik endikasyonda kullanılırlar. Karşılaştırma çalışmalarından elde edilen toplam kanıtlar ile bu endikasyonlar için çalışılmadan ekstrapolasyonu mümkündür (Özdem ve ark, 2017; Weise, 2014).

Benzer biyoterapötik ürünlerin değerlendirilmesine ilişkin DSÖ yönergeleri de dahil olmak üzere biyobenzer düzenlemeleri benimseyen tüm düzenleyici bölgelerde, karşılaştırılabilirlik çalışmasından sağlanan genel benzerliğe ve yeterli bilimsel gerekçeye bağlı olarak ekstrapolasyon mümkündür (Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products. 2009). Biyobenzerler için, farklı endikasyonlardaki farmakolojik etkilere çoğunlukla aynı reseptörler aracılığıyla aracılık edildiğinden, ekstrapolasyon nispeten basittir. Örneğin epoetin, eritrositik progenitörlerin teşviki, hayatta kalması, çoğalması ve farklılaşması yoluyla kırmızı kan hücrelerini artıran endojen bir hormonun rekombinant bir versiyonudur (Jelkmann, 2013). Epoetin'in birden fazla endikasyonu vardır, ancak esas olarak kronik böbrek hastalığından (KBH) kaynaklanan anemisi olan hastalarda ve kemoterapinin neden olduğu anemide transfüzyonları önlemek için reçete edilir. Bilinen tek bir eritropoietin reseptörü vardır ve bu nedenle etki mekanizmasının her iki endikasyon için de aynı olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, KBH'li hastalar epoetin'e daha duyarlıdır ve terapötik bir yanıt için daha düşük dozlar gereklidir. Ayrıca, epoetin için önemli bir güvenlik endişesi olan saf kırmızı hücre aplazisi ile sonuçlanan anti-ilaç antikollarının oluşumu, kemoterapinin neden olduğu anemi için epoetin alan hastalarda değil, yalnızca KBH hastalarında rapor edilmiştir. Bu nedenle, KBH'da önemli klinik verilerin sağlanması, kemoterapinin neden olduğu anemide biyobenzer epoetinlerin kullanılmasına izin verir. (Kabir ve ark. 2019).

Monoklonal antikolar için, etki mekanizmaları molekülün birçok yerine bağlı olabileceğinden, ekstrapolasyon daha karmaşıktır. Ayrıca, etkinlikleri için genellikle doğrudan bir farmakodinamik belirteç yoktur. Antikoların farklı yapı-aktivite ilişkilerinin, farklı endikasyonlarda etkinlik ve güvenliğe nasıl katkıda bulunduğu genellikle tam olarak anlaşılmamıştır (Schellekens ve ark., 2015).

Biyobenzerin güvenlik veya immünojenisite profilindeki herhangi bir değişiklik, düzenleyici kararlar üzerinde büyük bir etkiye sahiptir. Buradaki zorluk, düzenleyicilerin biyobenzerlik ile ilgili kanıtları değerlendirirken kullandığı farklılıklarda yatmaktadır. Bu farklılıklar, diğer düzenleyici kurumların ekstrapolasyon kararlarından farklı olmaları durumunda belirsizlik yaratabilir. Pozitif ilaç değiştirilebilirliğini sağlamada ve

karşılaştırılabilirlik verilerinin yetersiz olduğu durumlarda, biyobenzerlere ilişkin destekleyici klinik ve klinik olmayan verilerin elde edilmesi gerekir. Pazarlama sonrası gözetim stratejilerinin kullanılması, biyobenzer üzerinde gerçekleştirilen endikasyon ekstrapolasyon çalışmalarının başarısını daha da garanti altına alacaktır (Kabir ve ark. 2019).

2.6. Biyolojik ve Biyobenzer İlaçların Farmakovijilansı

Farmakovijilans, referans (orijinal) biyolojik ve ardından biyobenzer ilaçlar için onay sonrası süreçte önemli bir husustur. Biyolojik ilaçları alan hastalar tarafından birden fazla ilacın eşzamanlı kullanımı, doğru bir güvenlik profili oluşturulması ve değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır. Hekimler genellikle, biyolojik ilaçların reçete edildiği hastalar için uygun bir izleme sistemini sürdürme zorluğuyla karşı karşıya kalırlar. Biyolojik ilaçların peptit/protein yapısında olmaları nedeniyle immünojenisite problemleri bulunmaktadır. Ayrıca, biyobenzer ilaçların kısaltılmış ruhsatlandırma yolu, ilaçlara ilişkin mevcut güvenlik verilerinin miktarına bir sınır koyar. Güçlü bir farmakovijilans stratejisi, tanımlanmış ve potansiyel risklerini özetleyen ve ayrıca ilaç hakkında bilgi eksikliği olan herhangi bir bölgeyi tanımlayan referans (orijinal) biyolojik veya biyobenzer ilacın güvenlik özelliklerinden ödün vermek zorundadır. Bu güvenlik endişeleri, ilaç tedavisi hataları için iyi tanımlanmış faaliyetler ve önerilen eylemler aracılığıyla potansiyel bir değerlendirmenin eklenmesi gerekliliği ile ele alınmalıdır. Katı farmakovijilans teknikleri, biyobenzer ilaçlar ve bunlara karşılık gelen referans (orijinal) biyolojik ilaçlar arasındaki güvenlik açısından potansiyel farklılık noktalarını belirlemek için de gereklidir (Kabir ve ark. 2019).

Ruhsat sahibi tarafından tasarlanan risk yönetim planında, önerilen faaliyetlerin etkililiğini vurgulamanın yanı sıra ilaç rehberi takviyeleri ve erişimin kısıtlanması gibi ek bilgiler sağlamalı ve risk yönetimi stratejileri bulunmalıdır. Plan, biyobenzer ilaç üreticisinin ürünle ilgili güvenlik bilgilerini elde etme becerisini geliştirmek ve hızlandırmak için tasarlanmıştır (Reinisch ve Smolen, 2015).

Bu bağlamda, bir ilacın güvenliği hakkında daha fazla bilgi almak veya risk yönetim önlemlerinin etkinliğini ölçmek için bir ilaca izin verildikten sonra ruhsat sonrası

güvenlik çalışmasının (PASS) yapılması gerekir. Örnek olarak, Avrupa İlaç Ajansı'nın Farmakovijilans Risk Değerlendirme Komitesi (PRAC), uygulanan PASS protokollerini ve sonuçlarını değerlendirmekten sorumludur (Engel ve ark., 2017). PASS'ler klinik deneyler veya girişimsel olmayan çalışmalar olabilir ve PASS'lerdeki bilgilerin amacı, bir ilacın güvenlik ve fayda-risk profilini değerlendirmek ve düzenleyici karar vermeyi desteklemektir. Şunları hedeflemektedir;

- Güvenlik tehlikesini belirlemek, karakterize etmek veya ölçmek
- İlacın güvenlik profilini doğrulamak
- Risk yönetimi önlemlerinin etkinliğini ölçmek

Ülkemizde şüpheli advers reaksiyon olayları Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirilmektedir. Biyolojik ilaçların prospektüsünde bulunan ters siyah eşkenar üçgen ve kısa ürün bilgileri (KÜB) biyolojik ilaçların ek izlemeye tabi olduğunu göstermektedir. Bu ilaçlarda gözlemlenen advers olaylar sağlık meslek mensupları tarafından TÜFAM'a bildirilmelidir (TİTCK, İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelik, 2014).

2.7. Biyolojik ve Biyobenzer İlaçların Değiştirilebilirliği

Bir biyobenzer ürün, referans ürünle ikame edilebilir olduğu değerlendirilir ve onaylanırsa, referans (orijinal) biyolojik ürün ile değiştirilebilir olarak kabul edilebilir. Bu aynı zamanda biyobenzerliğin ötesinde ek standartları karşılamayı da içerir (Li ve ark. 2015). İlaç değişimi, hekimin hastanın aldığı ürünü aynı tedaviyi hedefleyen başka bir ilaç ürünüyle değiştirmesine yönelik tıbbi pratiği ele alır (Faccin ve ark., 2016). Bu geçiş, genellikle alternatif uygun hasta tedavisi arayan klinik bir zorunluluk tarafından yönlendirilir. Alternatif tedavilere duyulan ihtiyaç, genellikle, önceki biyoterapötik ürünle etkinlik veya tolere edilebilirlik gibi sorunlardan kaynaklanmaktadır (Cohen ve ark., 2018). FDA, değiştirilebilir bir biyobenzeri "herhangi bir hastada referans ürünle aynı klinik sonucu üretmesi beklenebilecek ve biyolojik ilaç bir bireye birden fazla kez uygulanıyorsa, biyolojik ve referans ürün arasında dönüşümlü veya geçişli olmanın güvenlik veya azalan etkinlik açısından riski, referans ürünün bu tür bir değişiklik veya geçiş olmadan kullanma riskinden daha büyük değildir" şeklinde tanımlar (Yamauchi ve

ark., 2018). Kılavuz, geçiş çalışmalarının her bir ilaçla en az iki maruziyet süresi boyunca ürünler arasında en az üç geçişe sahip olmasını tavsiye etmektedir (<https://www.fda.gov/media/124907/download>). Biyobenzer ilaçların etkinlik ve güvenlik riskinin, herhangi bir ikame olmaksızın referans (orijinal) biyolojik ilaç uygulama riskini aşmaması önemlidir. Bu, referans (orijinal) rnle homojenliğini belirlemek için biyobenzer ve çapraz çalışmalar hakkında pazarlama sonrası bilgileri gerektirir (Blackstone ve Fuhr, 2012). Referans (orijinal) biyolojik ve biyobenzer ilaçlar arasındaki değiştirilebilirlik, birçok ülkede kolayca kabul edilmemektedir. Referans (orijinal) rn, biyobenzer ürün ve bunların değiştirilebilirliği konusunda farklı düzenlemelerin olmaması, ilaç ikamesinin kabul edilmesini engellemektedir (Kabir ve ark. 2019).

Değiştirilebilirlik ile ilgili olarak tüketicie sunulan bilgilerin eksikliği de onları bu tür biyobenzer ilaçları kullanmaktan caydırmaktadır (Colbert, 2011; Tthfalusi). Referans (orijinal) biyolojik tedaviyi biyobenzer ilaç tedavisiyle değiştirirken hesaba katılması gereken birkaç husus vardır. Bu faktörleri hasta, hastalık ve ürünle ilgili faktörler açısından değerlendirmek gerekir. Biyobenzer ilaç geliştirmeyi destekleyen küresel ynergelerdeki standartlara göre ürünün onaylanmama riski bunlardan bir tanesidir. Dünyanın belirli bölgelerinde “karşılaştırılamayan biyolojik ilaçların” varlığı, tanınmış kılavuzlara göre referans (orijinal) rnle doğrudan karşılaştırılamayan ve bu nedenle küresel standartları karşılamayabilecek ilaçların varlığını ima eder. Bu tür ürünler ve referans (orijinal) rnleri arasındaki geçiş senaryoları, hasta güvenliğine yönelik en yüksek düzeyde belirsizlik ve riski temsil eder. Diğer bir potansiyel risk faktörü de referans (orijinal) rn ile biyobenzeri arasında geçiştir. Bir biyobenzer ilaç için yasal başvurular bazen referans (orijinal) rnn değiştirilmesine ilişkin bilgilerden oluşabilir ve/veya tam tersi olabilir. Bu bilgilerin miktarı ve türü her gönderimde farklılık gösterecektir. Bir diğer potansiyel risk faktörü de biyobenzer ilaçlar arasında geçiştir. Benzer ilgili ürünler grubunda farklı biyobenzer ilaçları aynı referans (orijinal) biyolojik ilaç ile doğrudan karşılaştıran klinik verilerin mevcudiyeti çok daha az olasıdır. Bu, düzenleyici dosyalamalarda bir görev değildir. Biyobenzer ilaçlar arasında geçiş yapmak, bir bilinmeyi temsil eder ve önemli bir belirsizlik barındırır. Ürünün doğası da başka bir potansiyel risk faktördür. Tüm biyolojik ilaçlar bir dereceye kadar

immünojenisite gösterir, ancak immünojenisitenin doğası ve sonuçları ürüne göre farklılık gösterir. Referans (orijinal) biyolojik ve biyobenzer ürünlerle ilgili bilgiler bu açıdan çok yardımcı olabilir. Doğal olarak oluşan bir hormon/sitokin/reseptörün yerine geçen biyolojik maddeler için ciddi sonuçlar doğurma riski artar (Örneğin; doğal proteinlere yönelik antikolar üretilmesi). Uygulama yolu ve dozlama cihazı da potansiyel risk faktörleri arasındadır. Subkutan uygulama, intravenöz uygulamaya kıyasla daha yüksek derecede immünojenisite gösterir. Biyobenzer için farklı bir dozlama cihazının kullanılması, hastalara ürünü uygularken yeterince aşına olmayabileceğinden potansiyel olarak belirsizliği artırabilir. Onay sonrası güvenlik verilerinin kapsamı da yine potansiyel risk faktörleri arasındadır. Biyobenzerler de dahil olmak üzere biyolojiklerin onay sonrası güvenlik izlemesi için katı sistemlerin mevcut olduğu durumlarda, yani DSÖ yönergeleriyle uyumlu yargı alanlarında, bu tür veriler, ürünün gerçek dünyada kullanımının herhangi bir beklenmeyen riskle sonuçlanmadığına dair güvence sağlayabilir (Kabir ve ark., 2019).

2.8. Biyobenzer İlaçların Nocebo Etkisi

Nocebo etkisi, hastanın algılanan beklentilerinin bir sonucu olarak terapötik bir tedavinin (farmakolojik veya farmakolojik olmayan) olumsuz bir etkisidir. Tedavinin kendisinin fizyolojik sonucu değildir. Bu etki, biyobenzer ilaç tedavisi gören hastalarda tedaviye uyum oranları üzerinde olumsuz bir etkiye sahiptir (Pouillon, 2018). Bu etkinin biyobenzer ilaç tedavisi üzerindeki gerçek yükünü ölçmek zordur. Bununla birlikte, klinisyenler ve üreticilerin, biyobenzer ilaç tedavisine nocebo yanıtlarını etkileyen hastayla ilgili faktörleri ve psikolojik mekanizmaları anlamaları önemlidir (Wells ve Kaptchuk, 2012). Reçete şeffaflığını teşvik etmek için hastaları biyobenzer ilaçların yan etkileri konusunda eğitmek, nocebo tepkisini en aza indirmek için uygun bir stratejidir. Ayrıca, klinisyenler hastalarıyla güçlü ilişkiler kurmaya teşvik edilir. Bunlar, güvenli ortak karar verme ve bilgi alışverişi sağlamaya yardımcı olur. Nocebo etkisi için risk altında olan hastaları belirlemek hekimlerin sorumluluğundadır. Hekimlerin ayrıca olumsuz bir olay sırasında hastaların algılanan beklentilerini ayırt etmeleri ve nocebo tepkileri aşırıysa tedavileri konusunda onlara güvence vermeleri gerekmektedir (Kabir ve ark. 2019).

Ülkemizde hekimler, daha çok onkoloji, hematoloji, romatoloji, dermatoloji alanları dahil olmak üzere birçok alanda bu ilaçları reçete etmektedir. Literatürde verilen bilgilere dayanarak bu tez önerisi kapsamında **hekimlerin biyolojik ilaçlar hakkındaki bilgi, görüş ve tutumları, demografik bilgilerine, biyolojik ilaç kavramını duyup duymamalarına ve biyolojik ilaçlarla ilgili eğitim durumlarına göre değerlendirilmiştir.**



3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi

Araştırma, kesitsel ve tamamlayıcı özellikte bir çalışmadır.

3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Veriler, Türkiye’de öğretim üyesi doktor, öğretim görevlisi doktor, uzman doktor ve tıpta uzmanlık öğrencisi olarak görev yapan hekimlere 2021 Aralık ve 2022 Ocak ve Şubat ayı içerisinde yapılan elektronik anket çalışması aracılığıyla toplanmıştır.

3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

30 Eylül 2021 tarihinde Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilgi Sistemleri Genel Müdürlüğü sitesinde yayımlanan verilere göre Türkiye’de çalışan toplam hekim sayısı 171.259’dur (<https://sbsgm.saglik.gov.tr/TR,85754/saglik-istatistikleri-yilligi-2020-haber-bulteni-yayimlanmistir.html>). Power analizi, surveymonkey programı ile hesaplanmıştır. Güvenirlilik seviyesi %99, hata payı %1 olarak alınmıştır. Analiz sonucunda gerekli örneklem büyüklüğü 661 olarak belirlenmiş, toplamda 705 hekime ulaşılmıştır. Tez çalışması kapsamında 705 gönüllü hekim tarafından doldurulan anket sonuçları değerlendirilmiştir.

3.4. Dahil Etme Kriterleri

Gönüllü olarak anket çalışmasına katılan ve reçete yazma yetkisine sahip olan hekimler araştırmaya dahil edilmiştir.

3.5. Dışlama Kriterleri

Bu anket çalışmasının ön testine katılmış olan hekimler, pratisyen hekimler ve aile hekimleri çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.6. Veri Toplama Araçları

Anket çalışması, google form ile oluşturulan elektronik anket çalışması şeklinde yapılmış ve anketler online sistemler aracılığıyla hekimlere ulaştırılmıştır. Anket çalışmasının örneği Ek-2’de paylaşılmıştır.

Hekimlerle paylaşılan anket çalışmasının linki:

https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLScC1_prPS-uVY7qmOTFrhWb7mP-hMoEAPLA2MFhn5eJy0ZqYA/formResponse

3.7. Araştırmanın Etik Yönü

Anket çalışmasının başına gizlilik ve olur kısmı eklenmiştir. Bu olur kısmını okuyan ve anket çalışmasına katılan hekimlerin onamı alınmış olarak değerlendirilmiştir.

3.8. Araştırma Materyali

Anket çalışması, 4 bölümden oluşmaktadır. I. bölüm, 14 sorudan oluşan hekime ait genel bilgileri, II. bölüm, 16 sorudan oluşan biyolojik ilaçlar hakkındaki genel değerlendirmeleri, III. bölüm, 10 sorudan oluşan biyolojik ilaçlarla ilgili düşünceleri IV. bölüm, 11 sorudan oluşan yan etki ve etkinlik ile ilgili düşünce ve tutumları değerlendirmek için sorulan sorulardan oluşmaktadır. Anket çalışmasının soruları hazırlanırken literatürde yapılmış anket çalışmaları göz önüne alınarak hazırlanmıştır. Literatürdeki ve bu çalışmada hazırlanan anket çalışmaları bu alanda uzman ve tezin danışmanı olan Dr. Öğretim Üyesi Devrim Demir Dora tarafından değerlendirilmiştir. Anket soruları hazırlandıktan sonra 10 hekim ile ön test yapılmış ve geri bildirimlere göre sorular açık ve net olacak şekilde tekrar düzenlenmiştir.

3.9. Araştırmanın Bağımsız Değişkenleri

Anket çalışmasında I. Bölümde sorulan hekime ait genel bilgileri, ‘biyolojik ilaç’ kavramını duyup duymamaları ve biyolojik ilaçlarla ilgili eğitimleri hakkında bilgileri içeren kısım araştırmanın bağımsız değişkenlerini oluşturmaktadır.

Yaş: Veriler 21-30, 31-40, 41-50, 51-60 ve 61 ve üzeri seçenekleriyle toplanmıştır.

Cinsiyet: Veriler Kadın/Erkek seçenekleriyle toplanmıştır.

Bağlı olduğunuz kurum: Veriler Devlet Hastanesi, Sağlık Bakanlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üniversite Hastanesi, Özel Hastane, Muayenehane, Üniversite Hastanesi + Muayenehane, Üniversite Hastanesi + Özel Hastane seçenekleriyle toplanmıştır.

Çalıştığınız birim: Veriler cerrahi bilimler ve dahili bilimler seçenekleriyle toplanmıştır.

Uzmanlık alanınız: Veriler Acil Tıp, Beyin ve Sinir Cerrahisi, Çocuk Cerrahisi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları - Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları – Gastroenteroloji, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları – Göğüs, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları – Hematoloji, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları – İmmünoloji, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları – Nefroloji, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları - Tıbbi Onkoloji, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları, Deri ve Zührevi Hastalıkları, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon, Genel Cerrahi, Göğüs Cerrahisi, Göğüs Hastalıkları, Göz Hastalıkları, İç Hastalıkları, İç Hastalıkları - Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları, İç Hastalıkları – Gastroenteroloji, İç Hastalıkları – Geriatri, İç Hastalıkları – Hematoloji, İç Hastalıkları – İmmünoloji, İç Hastalıkları – Nefroloji, İç Hastalıkları – Romatoloji, İç Hastalıkları - Tıbbi Onkoloji, Kadın Hastalıkları ve Doğum, Kalp ve Damar Cerrahisi, Kardiyoloji, Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları, Nöroloji, Ortopedi ve Travmatoloji, Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları, Tıbbi Genetik, Üroloji ve Diğer seçenekleriyle toplanmıştır.

Çalıştığınız pozisyon: Veriler Prof. Dr., Doç. Dr., Dr. Öğretim Üyesi, Dr. Öğretim Görevlisi, Uzman Doktor, Tıpta Uzmanlık Öğrencisi seçenekleriyle toplanmıştır.

Meslekte kaçınıcı yılınız?: Veriler 0-5, 6-10, 11-15 ve 16 ve üzeri seçenekleriyle toplanmıştır.

Günlük yazdığınız reçete sayısı: Veriler 0-10, 11-30, 31-60 ve 61 ve üzeri seçenekleriyle toplanmıştır.

‘Biyolojik ilaç’ terimini daha önce duydunuz mu?: Veriler evet, hayır ve hatırlamıyorum seçenekleriyle toplanmıştır.

Biyolojik ilaçlarla ilgili bir seminere, eğitime vb. katıldınız mı?: Veriler evet, hayır ve hatırlamıyorum seçenekleriyle toplanmıştır.

Cevabınız evet ise süresi ne kadardı?: Veriler 1 günden az, 1 gün, 2-3 gün ve 4 gün ve üzeri seçenekleriyle toplanmıştır.

Cevabınız evet ise eğitim veren yer?: Veriler resmi kurum, özel kuruluş, üniversite ve şahıs seçenekleriyle toplanmıştır.

Biyolojik ilaçlarla ilgili bir seminere, eğitime vs. katılmak ister misiniz?: Veriler evet, hayır ve kararsızım seçenekleriyle toplanmıştır.

3.10. Araştırmanın Bağımlı Değişkenleri

Anket çalışmasında II., III. ve IV. bölümler araştırmanın bağımlı değişkenlerini oluşturmaktadır. Hekimlerin biyolojik ilaçlar hakkındaki bilgi, görüş ve tutumları değerlendirilmiştir.

3.10.1. Bilgi Düzeyi

II. Bölümdeki 16 sorudan oluşan biyolojik ilaçlar hakkındaki genel değerlendirmelerin verisi doğru, yanlış ve fikrim yok seçenekleriyle toplanmıştır. Doğru cevapların her biri 1 puan olarak değerlendirilmiştir. Puanlar ortalama ve standart sapma ile hesaplanmıştır.

3.10.2. Düşünce

III. Bölümdeki 10 sorudan oluşan biyolojik ilaçlarla ilgili düşünceler kısmının verisi kesinlikle katılıyorum, kısmen katılıyorum, kararsızım, kısmen katılmıyorum ve kesinlikle katılmıyorum seçenekleriyle toplanmıştır.

3.10.3. Tutum

IV. Bölümdeki 11 sorudan oluşan hekimlerin biyolojik ilaçlar hakkındaki yan etki ve etkinlik ile ilgili düşünceleri kısmının verileri:

Hastalarınıza hiç biyolojik ilaç reçete ettiniz mi? Veriler, evet, hayır ve hatırlamıyorum seçenekleriyle toplanmıştır.

Ortalama ayda kaç biyolojik ilaç reçete ediyorsunuz? Veriler 0-10, 11-30, 31-60 ve 61 ve üzeri seçenekleriyle toplanmıştır.

Hastalarınıza daha çok referans (orijinal) biyolojik ilacı mı yoksa biyobenzer ilacı mı reçete edersiniz? Veriler referans (orijinal), biyobenzer ve bilmiyorum seçenekleriyle toplanmıştır.

Referans (orijinal) biyolojik ilaç kullanan bir hastanızda hiç referans ilacı biyobenzer ilaç ile değiştirdiniz mi? Veriler evet, hayır ve bilmiyorum seçenekleriyle toplanmıştır.

Hastalarınızda referans (orijinal) biyolojik ilaç ile biyobenzer ilaç arasında etkinlik açısından bir fark gördünüz mü? Veriler etkinlik açısından bir fark gözlemlemedim, referans (orijinal) biyolojik ilacın daha etkili olduğunu gözlemledim, biyobenzer ilacın daha etkili olduğunu gözlemledim ve bilmiyorum seçenekleriyle toplanmıştır.

Hastalarınızda referans (orijinal) biyolojik ilaçla ilişkili olduğunu düşündüğünüz beklenmeyen herhangi bir yan etki gözlemlediniz mi? Veriler evet, hayır ve hatırlamıyorum seçenekleriyle toplanmıştır.

Sağlık otoritesine bildirim yaptınız mı? Veriler bildirim yaptım, bildirim yapmadım ve hatırlamıyorum seçenekleriyle toplanmıştır.

Hastalarınızda biyobenzer ilaçla ilişkili olduğunu düşündüğünüz herhangi bir yan etki gözlemlediniz mi? Veriler evet, hayır ve hatırlamıyorum seçenekleriyle toplanmıştır.

Biyolojik ilacı hastanıza anlatmaya vakit ayırdınız mı? Veriler Evet; Hastaya biyolojik ilaç hakkında detaylı bilgi verdim ve hastanın tüm sorularını yanıtladım, Evet; Hastaya sadece ilacı nasıl kullanacağı hakkında bilgi verdim ve Hayır; Hastaya açıklama yapmadan sadece reçeteyi veririm seçenekleriyle toplanmıştır.

Hastanızın, reçete ettiğiniz biyolojik ilacın (referans veya biyobenzer) aynısını kullanıp kullanmadığını hiç sorguladınız mı? Veriler evet, hayır, hatırlamıyorum ve sorgulamayı gereksiz buluyorum seçenekleriyle toplanmıştır.

3.11. Araştırmanın İstatistiksel Analizi

Hekimlere ait tanımlayıcı istatistik sayı (n), yüzde (%) ve ortalama standart sapma değerleri ile sunulmuştur. Hekimlerin biyolojik ilaçlar hakkındaki bilgi, görüş ve tutumlarının değerlendirilmesi ortalama ve standart sapma ile belirlenmiştir. Araştırmanın bağımsız ve bağımlı bölümlerindeki hekimlerin cevapladığı sayısal veriler arasındaki ilişki normal dağılım gösteren gruplarda bağımsız örneklem t testi ve tek yönlü ANOVA ile, normal dağılım göstermeyen gruplarda Mann-Whitney U ve Kruskal Wallis ile analiz edilmiştir. Kategorik veriler arasındaki ilişki ise ki-kare analizi ile incelenmiştir. Araştırma verileri SPSS 28.0 (IBM Electronics, ABD) ile analiz edilmiştir. $p < 0.05$ olduğu değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3.12. Etik Kurul Onayı

Bu çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınan etik kurul onayı alındıktan sonra başlanmıştır (Ek-1).

Etik kurul onay tarihi: 01.12.2021

Karar No: KAEK-883

4. BULGULAR

4.1. Hekimlerin Demografik Bilgi Dağılımı ve Biyolojik İlaçlarla ilgili Eğitim Durumları

Çalışmaya katılan hekimlerin sayısı 705'tir. Çalışmaya katılan hekimlerin yaş aralıkları %56,7 (400 hekim) oranında 21-40 yaş aralığında ve %43,3 (305 hekim) oranında 41 ve üzeri aralığındadır. Hekimlerin %56 (395 hekim)'sı kadın %44 (310 hekim)'ü erkektir. Hekimlerin %17,6 (124 hekim)'sı Devlet Hastanesi'nde, %39,5 (279 hekim)'i Sağlık Bakanlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde, %27,8 (196 hekim)'i Üniversite Hastanesi'nde, %15,1 (106 hekim)'i özel hastane ve muayenehane'de çalışmaktadır. Çalışmaya katılan hekimlerin çalıştıkları birime bakıldığında %37 (261 hekim)'si Cerrahi Bilimlerde, %63 (444 hekim)'ü Dahili Bilimlerde çalıştığı görülmüştür. Uzmanlık alanlarına göre hekim dağılımı ise; Acil Tıp alanında %2,4 (17 hekim), Anesteziyoloji ve Reanimasyon alanında %3,5 (25 hekim), Beyin ve Sinir Cerrahisi alanında %0,6 (4 hekim), Çocuk Cerrahisi alanında %1,4 (10 hekim), Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları-Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları alanında %2,1 (15 hekim), Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları-Gastroenteroloji alanında %3,3 (23 hekim), Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları-Göğüs Hastalıkları alanında %1,1 (8 hekim), Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları-Hematoloji alanında %0,6 (4 hekim), Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları-İmmünoloji alanında %1,1 (8 hekim), Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları-Nefroloji alanında %1,1 (8 hekim), Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları alanında %1,7 (12 hekim), Deri ve Zührevi Hastalıkları alanında %6,4 (45 hekim), Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji alanında %4,3 (30 hekim), Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon alanında %3,5 (25 hekim), Genel Cerrahi alanında %4,3 (30 hekim), Göğüs Cerrahisi alanında %1,7 (12 hekim), Göğüs Hastalıkları alanında %3,3 (23 hekim), Göz Hastalıkları alanında %3,8 (27 hekim), İç Hastalıkları alanında %6,5 (46 hekim), İç Hastalıkları-Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları alanında %2 (14 hekim), İç Hastalıkları-Gastroenteroloji %1,8 (13 hekim), İç Hastalıkları-Geriatri alanında %0,7 (5 hekim), İç Hastalıkları-Hematoloji alanında %2,1 (15 hekim), İç Hastalıkları-Nefroloji alanında %0,9 (6 hekim), İç Hastalıkları-Tıbbi Onkoloji alanında %4,5 (32 hekim), Kadın Hastalıkları ve Doğum alanında %2,1 (15 hekim), Kalp ve Damar Cerrahisi alanında

%5,4 (38 hekim), Kardiyoloji alanında %1,1 (8 hekim), Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları alanında %1,7 (12 hekim), Nöroloji alanında %2,1 (15 hekim), Ortopedi ve Travmatoloji alanında %5,7 (40 hekim), Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi alanında %1,1 (8 hekim), Ruh Sağlığı ve Hastalıkları alanında %4,3 (30 hekim), Üroloji alanında %2,1 (15 hekim), diğeri işaretleyen ise %9,5 (67 hekim) şeklindedir. Hekimlerin %27,0 (190 hekim)'ı öğretim üyesi, %57,4 (405 hekim)'ü uzman doktor ve %15,6 (110 hekim)'sı tıpta uzmanlık öğrencisi olarak görev yapmaktadır. Hekimlerin tecrübelerindeki dağılıma bakıldığında ise 0-5 yıl aralığında %17,7 (125 hekim), 6-10 aralığında %20,0 (141 hekim), 11-15 aralığında %22,3 (157 hekim) ve 16 ve üzeri aralığında ise %40 (282 hekim) olduğu görülmüştür. Çalışmaya katılan %35,6 (251 hekim) oranında hekim 0-10 aralığında, %32,6 (230 hekim) oranında hekim 11-30 aralığında ve %31,8 (224 hekim) oranında hekim 31-60 aralığında günlük ortalama reçete yazmaktadır. Hekimlerin %73,3 (517 hekim)'ü biyolojik ilaç kavramını daha önce duymuştur. %17,2 (121 hekim)'si ise biyolojik ilacı duymadıklarını ve %9,5 (67 hekim)'i hatırlamadıklarını belirtmiştir. Biyolojik ilaçlarla ilgili eğitim alan hekim oranı %19,7 (139 hekim), eğitim almayanların oranı ise %72,1 (508 hekim)'dir. Hekimlerin %8,2 (58 hekim)'si eğitim alıp almadığını hatırlamamıştır. 1 günden az eğitim alan hekimlerin yüzdesi %41,7 (58 hekim), 1 gün eğitim alan hekimlerin yüzdesi %17,3 (24 hekim), 2-3 gün aralığında eğitim alan hekimlerin yüzdesi %24,5 (34 hekim) ve 4 gün ve üzeri eğitim alan hekimlerin yüzdesi ise %16,5 (23 hekim) şeklindedir. Bu eğitimlerin %21,6 (30 hekim)'sı resmi kurumlar, %31,7 (44 hekim)'si özel kuruluşlar, %38,1 (53 hekim)'i Üniversiteler ve %8,6 (12 hekim)'sı şahıslar tarafından verilmiştir. Hekimlerin %60,4 (426 hekim)'ü biyolojik ilaçlarla ilgili eğitime katılmak istediklerini belirtirken %18,7 (132 hekim)'si böyle bir eğitime katılmak istemediklerini belirtmiştir. %20,9 (147 hekim)'u ise eğitim alıp almama konusunda kararsız kalmıştır.

Tablo 4.1: Hekimlerin demografik bilgi dağılımı ve biyolojik ilaç terimini daha önce duyup duymamaları, biyolojik ilaçlarla ilgili eğitim durumları, alınan eğitimin yeri ve süresi ve biyolojik ilaçlarla ilgili eğitim talepleri

Yaş	Frekans (n)	Yüzde (%)
21-40	400	56,7
41 ve üzeri	305	43,3
Cinsiyet:		
Kadın	395	56
Erkek	310	44
Bağlı olduğunuz kurum:		
Devlet Hastanesi	124	17,6
Sağlık Bakanlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi	279	39,5
Üniversite Hastanesi	196	27,8
Özel Hastane + Muayenehane	106	15,1
Çalıştığınız birim:		
Cerrahi Bilimler	261	37,0
Dahili Bilimler	444	63,0
Uzmanlık Alanınız:		
Acil Tıp	17	2.4
Anesteziyoloji ve Reanimasyon	25	3.5
Beyin ve Sinir Cerrahisi	4	0.6
Çocuk Cerrahisi	10	1.4
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları-Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları	15	2.1
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları-Gastroenteroloji	23	3.3
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları-Göğüs Hastalıkları	8	1.1
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları-Hematoloji	4	0.6
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları-İmmünoloji	8	1.1
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları-Nefroloji	8	1.1
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	12	1.7
Deri ve Zührevi Hastalıkları	45	6.4
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji	30	4.3
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	25	3.5

Genel Cerrahi	30	4.3
Göğüs Cerrahisi	12	1.7
Göğüs Hastalıkları	23	3.3
Göz Hastalıkları	27	3.8
İç Hastalıkları	46	6.5
İç Hastalıkları-Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları	14	2.0
İç Hastalıkları-Gastroenteroloji	13	1.8
İç Hastalıkları-Geriatri	5	0.7
İç Hastalıkları-Hematoloji	15	2.1
İç Hastalıkları-Nefroloji	6	0.9
İç Hastalıkları-Tıbbi Onkoloji	32	4.5
Kadın Hastalıkları ve Doğum	15	2.1
Kalp ve Damar Cerrahisi	38	5.4
Kardiyoloji	8	1.1
Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları	12	1.7
Nöroloji	15	2.1
Ortopedi ve Travmatoloji	40	5.7
Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi	8	1.1
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	30	4.3
Üroloji	15	2.1
Diğer	67	9.5

Çalıştığınız pozisyon:

Öğretim Üyesi + Öğretim Görevlisi	190	27,0
Uzman Doktor	405	57,4
Tıpta Uzmanlık Öğrencisi	110	15,6

Meslekte kaçınıcı yılınız:

0-5	125	17,7
6-10	141	20,0
11-15	157	22,3
16 ve üzeri	282	40,0

Günlük yazdığınız ortalama reçete sayısı:

0-10	251	35,6
11-30	230	32,6
31-60	224	31,8

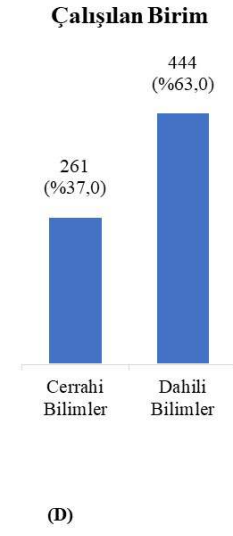
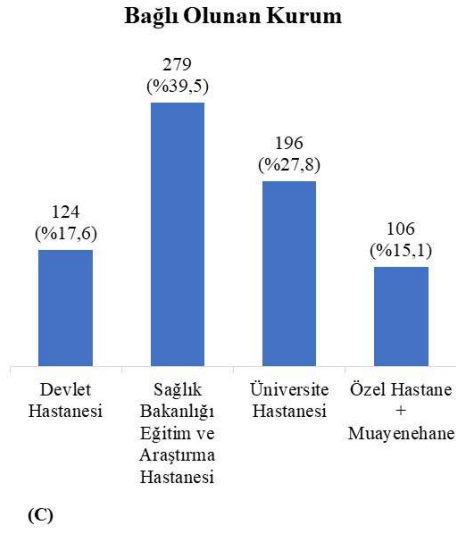
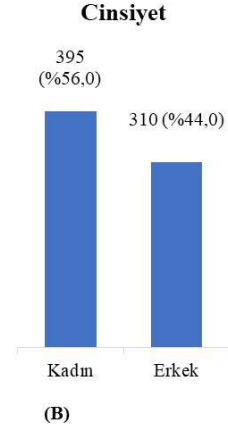
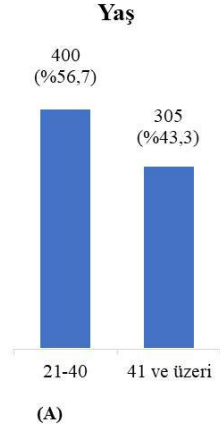
Biyolojik ilaç terimini daha önce duydunuz mu?		
Evet	517	73,3
Hayır	121	17,2
Hatırlamıyorum	67	9,5

Biyolojik ilaçlarla ilgili bir seminere, eğitime vb. katıldınız mı?		
Evet	139	19,7
Hayır	508	72,1
Hatırlamıyorum	58	8,2

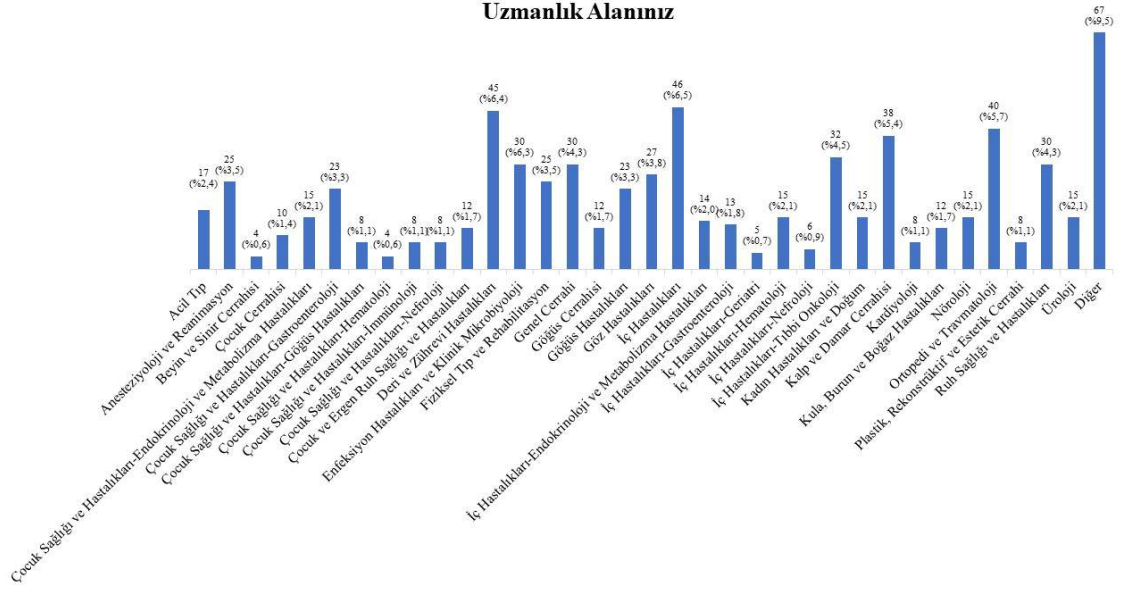
Eğitimin süresi ne kadardı?		
1 günden az	58	41,7
1 gün	24	17,3
2-3 gün	34	24,5
4 gün ve üzeri	23	16,5

Eğitim veren yer;		
Resmi Kurum	30	21,6
Özel Kuruluş	44	31,7
Üniversite	53	38,1
Şahıs	12	8,6

Biyolojik ilaçlarla ilgili bir seminere, eğitime vb. katılmak ister misiniz?		
Evet	426	60,4
Hayır	132	18,7
Kararsızım	147	20,9

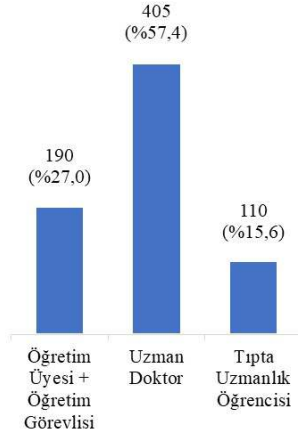


Uzmanlık Alanınız



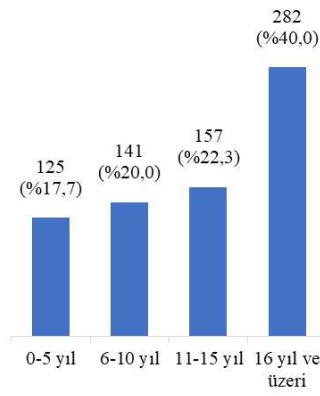
(E)

Çalışılan Pozisyon



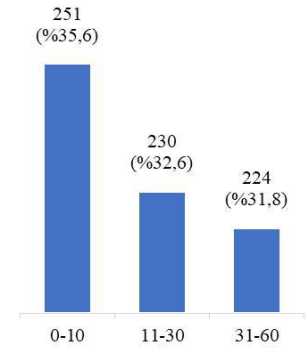
(F)

Mesleki Tecrübe



(G)

Günlük Yazılan Ortalama Reçete Sayısı



(H)



Şekil 4.1: Hekimlerin demografik bilgi dağılımı ve biyolojik ilaç terimini daha önce duyup duymamaları, biyolojik ilaçlarla ilgili eğitim durumları, alınan eğitimin yeri ve süresi ve biyolojik ilaçlarla ilgili eğitim talepleri (A,B,C,D,E,F,G,H,I,İ,J,K,L)

4.2. Hekimlerin Biyolojik İlaçlar Hakkındaki Bilgi Düzeyleri

Hekimlerin biyolojik ilaçlar ile ilgili bilgi düzeyleri Tablo 4.2'deki 16 ifade ile değerlendirilmiştir. 1. İfadeyi 514 (%72,9) hekim doğru, 38 (%5,4) hekim yanlış ve 153 (%21,7) hekim ise fikrim yok seçeneğini işaretlemiştir. 2. İfade “*Biyolojik ilaçların yan etkileri, küçük molekülü ilaçların yan etkilerinden farklı olabilir*”, 560 (%79,4) hekim tarafından doğru cevaplanarak en çok doğru bilinen ifade olmuştur. Bu ifadeyi 11 (%1,6) hekim yanlış cevaplamıştır ve 134 (%19,0) hekim fikrinin olmadığını beyan etmiştir. Bu ifadenin bilgi puan ortalaması $12,7 \pm 3,9$ 'dir. 3 ve 12. İfadeler arasındaki ifadelerin hekimler tarafından doğru bilinme sayıları sırasıyla 465 (%66), 166 (%23,5), 322 (%45,7), 343 (%48,7), 454 (%64,4), 432 (%61,3), 344 (%48,8), 411 (%58,3), 301 (%42,7) ve 320 (%45,4)'tür. Yanlış bilinme sayıları ise sırasıyla 56 (%7,9), 174 (%24,7), 139 (%19,7), 79 (%11,2), 26 (%3,7), 21 (%3,0), 95 (%13,5), 68 (%9,6), 113 (%16,0) ve 80 (%11,3)'dir. Fikrim yok seçeneğini işaretleyenlerin sayısı ise sırasıyla 184 (%26,1), 365 (%51,8), 244 (%34,6), 283 (%40,1), 225 (%31,9), 252 (%35,7), 266 (%37,7), 226 (%32,1), 291 (%41,3) ve 305 (%43,3)'tür.

Bu 16 ifade arasında en çok yanlış bilinen ifade 174 hekim (%24,7) sayısı ile 4. ifade “*Biyolojik ilaçlar, sindirim sisteminde bozunurlar*” olmuştur. Bu ifadenin bilgi puan ortalaması $3,8 \pm 1,5$ 'dir. 13, 14, 15 ve 16. İfadeler yanlış bir şekilde verilmiş olup yanlış seçeneğini işaretleyen hekimlerin cevapları doğru kabul edilmiştir. Buna göre bu soruları doğru cevaplayan hekimlerin sayısı sırasıyla 294 (%41,7), 385 (%54,6), 447 (%63,4) ve 81 (%11,5)'dir. Sırasıyla 157 (%22,3), 110 (%15,6), 75 (%10,6) ve 105 (%14,9) hekim tarafından bu ifadeler yanlış bilinmiştir. Bu ifadeler hakkında sırasıyla 254 (%36,0), 210 (%29,8), 183 (%26,0) ve 519 (%73,6) hekim fikri olmadığını beyan etmiştir. Bu 16 ifade arasında en çok fikrim yok seçeneği beyan edilen ifade 519 (%73,6) hekim ile 16. ifade “*Ülkemizde TİTCK tarafından biyobenzer ilaçlar ile ilgili kılavuz henüz yayımlanmamıştır*” olmuştur. Bu ifadenin bilgi puan ortalaması $1,8 \pm 0,2$ 'dir ve 16 ifadeden en düşük bilgi puan ortalamasına sahip ifadedir. Bu 16 ifade üzerinden hekimlerin total bilgi puan ortalaması ise $8,3 \pm 2,5$ olarak bulunmuştur.

Tablo 4.2: Hekimlerin biyolojik ilaçlar hakkındaki sorulara verdikleri cevap oranları ve bilgi puan ortalamaları

Biyoloji İlaça Dair Bilgiler	Doğru Şıkkını Seçenler	Yanlış Şıkkını Seçenler	Fikrim Yok Şıkkını Seçenler	Bilgi Puan Ortalaması ± Std. Sapma (%)
1. Biyolojik ilaçlar, canlı sistemler aracılığıyla üretilen karmaşık makromoleküllerdir.	514 (%72,9)	38 (%5,4)	153 (%21,7)	11,7±3,2 (%72,9)
2. Biyolojik ilaçların yan etkileri, küçük moleküllu ilaçların yan etkilerinden farklı olabilir.	560 (%79,4)	11 (%1,6)	134 (%19)	12,7± 3,9 (%79,4)
3. Biyolojik ilaçlar, küçük moleküllu ilaçların etkisiz olduğu hastalarda etkili olabilir.	465 (%66)	56 (%7,9)	184 (%26,1)	10,6± 3,2 (%66)
4. Biyolojik ilaçlar, sindirim sisteminde bozunurlar.	166 (%23,5)	174 (%24,7)	365 (%51,8)	3,8± 1,5 (%23,5)
5. Biyolojik ilaçlar, genellikle parenteral olarak uygulanırlar.	322 (%45,7)	139 (%19,7)	244 (%34,6)	7,3± 1,6 (%45,7)
6. Biyolojik ilaçlar, stabilite problemleri nedeniyle soğuk zincir gerektirir.	343 (%48,7)	79 (%11,2)	283 (%40,1)	7,8± 1,9 (%48,7)
7. Biyolojik ilaçlar, potansiyel olarak immünojeniktir.	454 (%64,4)	26 (%3,7)	225 (%31,9)	10,3± 3,3 (%64,4)
8. Biyobenzer ilacın, ruhsatlı biyolojik bir ilaca yüksek oranda benzer olduğu gösterilmelidir.	432 (%61,3)	21 (%3,0)	252 (%35,7)	9,8± 2,3 (%61,3)
9. Biyobenzer ilaç ile referans (orijinal) ilaç arasında güvenlik, saflık ve ürünün potensi açısından klinik olarak anlamlı bir fark yoktur.	344 (%48,8)	95 (%13,5)	266 (%37,7)	7,8± 2,2 (%48,8)
10. Biyobenzer ilaçlar, referans (orijinal) biyolojik ilaçların yerine kullanılabilirler.	411 (%58,3)	68 (%9,6)	226 (%32,1)	9,3± 2,4 (%58,3)
11. Etkinliği iyileştirmek amacıyla aktif bileşenleri veya formülasyonları değiştirilmiş biyolojik ürünler "biyobenzer ürünler" olarak isimlendirilir.	301 (%42,7)	113 (%16,0)	291 (%41,3)	6,8± 2,2 (%42,7)
12. Biyobenzer ilaçlar daha uygun fiyatlı tedaviye olanak sağlar.	320 (%45,4)	80 (%11,3)	305 (%43,3)	7,3± 2,1 (%45,4)
13. Bir biyobenzer ilaç, ilave bir klinik veri olmaksızın eczanede bir başkasıyla değiştirilebilir.	157 (%22,3)	294 (%41,7)	254 (%36,0)	6,7± 2 (%41,7)
14. Biyobenzer ilaç, referans (orijinal) ilaç ile birebir aynıdır.	110 (%15,6)	385 (%54,6)	210 (29,8)	8,7± 3,1 (%54,6)
15. Biyobenzer ilaçlar için klinik araştırma çalışması yapılması gerekmez.	75 (%10,6)	447 (%63,4)	183 (%26,0)	10,1± 4,1 (%63,4)
16. Ülkemizde TİTCK tarafından biyobenzer ilaçlar ile ilgili kılavuz henüz yayımlanmamıştır	105 (%14,9)	81 (%11,5)	519 (%73,6)	1,8± 0,2 (%11,5)
Bilgi Puan Ortalaması ± Standart Sapma	8,3 ± 2,5			

4.2.1. Hekimlerin Demografik Bilgilerine, Biyolojik İlaç Kavramını Duymalarına ve Biyolojik İlaçlarla İlgili Eğitim Durumlarına göre Biyolojik İlaçlar Hakkındaki Bilgi Düzeyleri

21-40 yaş aralığındaki hekimlerin bilgi puan ortalaması $8,5 \pm 3,1$ (%53,1) iken 41 ve üzeri yaş aralığındaki hekimlerin bilgi puan ortalaması $7,5 \pm 3,1$ (%46,9)'tır. Bu iki yaş aralığı için istatistiksel anlamlılık değeri $p=0,025$ 'tir. Cinsiyete göre bilgi puan ortalamasına bakıldığında kadın hekimlerin ortalaması $8,5 \pm 3$ (%53,1) erkek hekimlerin ortalaması $7,6 \pm 3$ (%47,5), p değerinin 0,081 olduğu belirlenmiştir. Bağlı olunan kuruma göre hekimlerin bilgi puan ortalaması dağılımı ise şu şekildedir; Devlet Hastanesi $8,5 \pm 3$ (%53,1), Sağlık Bakanlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi $8,1 \pm 3$ (%50,6), Üniversite Hastanesi $8,3 \pm 3$ (%51,9) ve Özel Hastane + Muayenehane $7 \pm 1,4$ (%43,8) şeklindedir. Kurumlar arasındaki istatistiksel anlamlılık değeri $p=0,240$ 'tır. Cerrahi Bilimlerde çalışan hekimlerin bilgi puan ortalaması $6,3 \pm 1,4$ (%39,4) iken Dahili Bilimlerde çalışan hekimlerin bilgi puan ortalaması $9,1 \pm 3$ (%56,9)'dır. P değeri ise 0,000'dır. Öğretim üyesi ve öğretim görevlisi, uzman doktor ve tıpta uzmanlık öğrencisi olarak görev yapan hekimlerin bilgi puan ortalaması birbirine eşittir ve $8,1 \pm 3$ (%50,6)'tır. P değeri ise 0,743'tür. Hekimlerin tecrübelerine göre bilgi puan ortalamaları incelendiğinde 0-5 yıl aralığında tecrübeye sahip olan hekimlerin ortalaması $8,5 \pm 3$ (%53,1), 6-10 yıl aralığında tecrübeli hekimlerin ortalaması $7,6 \pm 3$ (%47,5), 11-15 yıl aralığında tecrübeye sahip hekimlerin ortalaması $8,9 \pm 3$ (%55,6) ve 16 ve üzeri yıl tecrübeye sahip hekimlerin ortalaması ise $7,7 \pm 3$ (%48,1)'dir. İstatistiksel anlamlılık için p değeri 0,070'dir. Hekimlerin günlük yazdıkları ortalama reçete sayısına göre bilgi puan ortalamaları sırasıyla 0-10 aralığında reçete yazan hekimlerin $6,4 \pm 1,4$ (%40,0), 11-30 aralığında reçete yazanların $8,9 \pm 3$ (%55,6) ve 31-60 aralığında reçete yazanların $9,1 \pm 3$ (%56,9)'dır. Aralarındaki istatistiksel anlamlılık için p değeri 0,000'dır. Biyolojik ilaç kavramını daha önce duyan hekimlerin bilgi puan ortalaması $9,4 \pm 3$ (%58,8) bu kavramı daha önce duymayanlarınki ise $4,5 \pm 1,4$ (%28,1)'dir. Hatırlamıyorum cevabı verenler analize dahil edilmemiştir. Biyolojik ilaç kavramını duyan ve duymayan hekimler arasındaki istatistiksel anlamlılık için p değeri 0,000'dır. Hekimlerin daha önce biyolojik ilaçla ilgili bir eğitim alıp almadığına göre bilgi puan ortalamalarına bakıldığında ise eğitim alanların ortalaması $11,3 \pm 3$ (%70,6) almayanların bilgi puan ortalaması $7,3 \pm 3$

(%45,6)'tür. Eğitim alan ve almayan hekimler arasındaki istatistiksel anlamlılık için p değeri ise 0,000'dır.

Tablo 4.3: Hekimlerin demografik bilgileri, biyolojik ilaç kavramını duyup duymamaları ve biyolojik ilaçlar ile ilgili eğitim düzeyleri ile biyolojik ilaçlarla ilgili bilgi puan ortalamaları arasındaki ilişki

Demografik Özellikler	Bilgi Puan Ortalaması ± Standart Sapma (%)	p
Yaş		
21-40	8,5 ± 3,1 (%53,1)	0,025*
41 ve üzeri	7,5 ± 3,1 (%46,9)	
Cinsiyet		
Kadın	8,5 ± 3 (%53,1)	0,081
Erkek	7,6 ± 3 (%47,5)	
Bağlı olduğunuz kurum:		
Devlet Hastanesi	8,5 ± 3 (%53,1)	0,240
Sağlık Bakanlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi	8,1 ± 3 (%50,6)	
Üniversite Hastanesi	8,3 ± 3 (%51,9)	
Özel Hastane + Muayenehane	7 ± 1,4 (%43,8)	
Çalıştığınız birim:		
Cerrahi Bilimler	6,3 ± 1,4 (%39,4)	0,000*
Dahili Bilimler	9,1 ± 3 (%56,9)	
Çalıştığınız pozisyon:		
Öğretim Üyesi + Öğretim Görevlisi	8,1 ± 3 (%50,6)	0,743
Uzman Doktor	8,1 ± 3 (%50,6)	
Tıpta Uzmanlık Öğrencisi	8,1 ± 3 (%50,6)	
Meslekte kaçınıcı yılınız:		
0-5	8,5 ± 3 (%53,1)	0,070
6-10	7,6 ± 3 (%47,5)	
11-15	8,9 ± 3 (%55,6)	
16 ve üzeri	7,7 ± 3 (%48,1)	
Günlük yazdığınız ortalama reçete sayısı:		
0-10	6,4 ± 1,4 (%40,0)	0,000*
11-30	8,9 ± 3 (%55,6)	
31-60	9,1 ± 3 (%56,9)	
Biyolojik ilaç terimini daha önce duydunuz mu?		
Evet	9,4 ± 3 (%58,8)	0,000*

Hayır	4,5 ± 1,4 (%28,1)
-------	-------------------

Biyolojik ilaçlarla ilgili bir seminere, eğitime vb. katıldınız mı?

Evet	11,3 ± 3 (%70,6)	0,000*
Hayır	7,3 ± 3 (%45,6)	

Bağımsız örneklem t testi, Mann-Whitney U, tek yönlü ANOVA, Kruskal Wallis. * p<0,05.

4.3. Hekimlerin Biyolojik İlaçlar ile ilgili Görüşleri

Hekimlerin biyolojik ilaçlarla ilgili görüşleri Tablo 4.4'teki 10 ifade ile değerlendirilmiştir. Bu 10 ifade kesinlikle katılıyorum, kısmen katılıyorum, kısmen katılmıyorum ve kesinlikle katılmıyorum cevaplarıyla değerlendirilmiştir. Kararsızım cevabı nötr cevap olduğu için değerlendirilmeye alınmamıştır. Katılıyorum cevabı kesinlikle katılıyorum ve kısmen katılıyorum cevaplarının toplamını temsil etmektedir. Katılmıyorum cevabı ise kesinlikle katılmıyorum ve kısmen katılmıyorum cevaplarını birlikte teslim etmektedir. 1. İfadeye katılan hekimlerin sayısı 325 (%74,7) katılmayanların sayısı ise 110 (%25,3) olduğu belirlenmiştir. 2. ve 3. İfadeye katılan hekimlerin sayısı sırasıyla 263 (%59,1), 377 (%84,0) ve katılmayan sayısı 182 (%40,9), 72 (%16)'dir. 4. İfade hekimler arasında en çok katılıyorum cevabımı alan ifadedir ve katılan hekim sayısı 422 (%88,3)'dir. Bu ifadeye katılmayan hekimlerin sayısı ise 56 (%11,7)'dir. 5. 6. ve 7. ifadeye katılan hekim sayısı sırasıyla 358 (%78,2), 447 (%84,7), 410 (%81,2) ve katılmayanların sayısı 100 (%21,8), 81 (%15,3) ve 95 (%18,8)'tir. 8. İfadeye katılıyorum ve katılmıyorum cevabı veren hekimlerin dağılımı ise sırasıyla şu şekildedir; 114 (%21,2) ve 425 (%78,8)'tir. Bu ifade hekimlerin en çok katılmıyorum cevabı verdiği ifade olmuştur. 9. ve 10. ifadeye katılıyorum cevabı veren hekimlerin sayısı ise sırasıyla 396 (%91,7) ve 155 (%27,1) ve katılmıyorum cevabı veren hekimlerin sayısı 36 (%8,3) ve 417 (%72,9)'dir.

Tablo 4.4: Hekimlerin biyolojik ilaçlar ile ilgili görüşleri

Biyolojik ilaçla ilgili düşünceler	Kesinlikle Katılıyorum / Kısmen Katılıyorum	Kesinlikle Katılmıyorum / Kısmen Katılmıyorum
1. Referans (orijinal) biyolojik ilaçların, biyobenzer ilaçlardan daha etkili olduğunu düşünüyorum.	325 (%74,7)	110 (%25,3)
2. Biyolojik ilaçların yan etkilerinin, konvansiyonel ilaçlara göre daha çok olduğunu düşünüyorum.	263 (%59,1)	182 (%40,9)
3. Biyobenzer ilaçların, referans (orijinal) biyolojik ilaçlardan daha ucuz olduğunu düşünüyorum.	377 (%84)	72 (%16)
4. İlaç firmaları tarafından yapılan tanıtımların biyolojik ilaçların reçetelenme oranını pozitif yönde etkilediğini düşünüyorum.	422 (%88,3)	56 (%11,7)
5. Referans (orijinal) biyolojik ilacın, biyobenzer ilaçtan daha kaliteli olduğunu düşünüyorum.	358 (%78,2)	100 (%21,8)
6. Reçete yazarken referans (orijinal) ilaç mı biyobenzer ilaç mı olduğuna dikkat ederim.	447 (%84,7)	81 (%15,3)
7. Hastanın durumunun daha ciddi olduğu durumlarda referans (orijinal) biyolojik ilacı tercih ederim.	410 (%81,2)	95 (%18,8)
8. Kendime ve yakınlarıma referans (orijinal) ilacı yakınım olmayan hastalara biyobenzer ilacı reçete ederim.	114 (%21,2)	425 (%78,8)
9. Biyobenzer ilacı hastalarıma güvenle reçete ederim.	396 (%91,7)	33-36 (%8,3)
10. Biyolojik ilaçları reçetelerken, ilaç üreticisinin katıldığı kongrelere sponsor olup olmaması tercihim etkiler.	155 (%27,1)	417 (%72,9)

4.3.1. Hekimlerin Demografik Bilgilerine, Biyolojik İlaç Kavramını Duymalarına ve Biyolojik İlaçlarla İlgili Eğitim Durumlarına göre Biyolojik İlaçlar ile İlgili Görüşleri

Tablo 4.4'teki 10 ifade hekimlerin demografik bilgilerine ve biyolojik ilaçlarla ilgili kavramı duyma ve eğitim alma durumlarına göre değerlendirilmiş ve Tablo 4.5.1 ve Tablo 4.5.2'de gösterilmiştir. “*Referans (orijinal) biyolojik ilaçların, biyobenzer ilaçlardan daha etkili olduğunu düşünüyorum*” ifadesinde hekimlerin cinsiyeti ($p=0,003$), görev yaptıkları kurum ($p=0,001$), çalıştıkları pozisyon ($p=0,002$) ve günlük yazılan ortalama reçete sayısı ($p=0,018$) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür. “*Biyolojik ilaçların yan etkilerinin, konvansiyonel ilaçlara göre daha çok olduğunu düşünüyorum*” ifadesinde ise hekimlerin çalıştıkları birim ($p=0,003$), çalıştıkları pozisyon ($p=0,000$), biyolojik ilaç terimini daha önce duyup ve duymadıkları ($p=0,012$)

ve biyolojik ilaçlarla ilgili eğitim alıp almamaları ($p=0,017$) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür. Hekimlerin çalıştıkları birim ($p=0,005$) ve tecrübe yıllarına ($p=0,014$) göre “*Biyobenzer ilaçların, referans (orijinal) biyolojik ilaçlardan daha ucuz olduğunu düşünüyorum*” ifadesi için istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlenmiştir. “*İlaç firmaları tarafından yapılan tanıtımların biyolojik ilaçların reçetelenme oranını pozitif yönde etkilediğini düşünüyorum*” ifadesi için hekimlerin demografik bilgilerine, biyolojik ilaçları daha önce duyup duymamasına ve biyolojik ilaçlarla ilgili bir eğitim alıp almamalarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Cinsiyet ($p=0,046$) ve günlük yazılan ortalama reçete sayısı ($p=0,038$) açısından “*Referans (orijinal) biyolojik ilacın, biyobenzer ilaçtan daha kaliteli olduğunu düşünüyorum*” ifadesi için istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlenmiştir. “*Reçete yazarken referans (orijinal) ilaç mı biyobenzer ilaç mı olduğuna dikkat ederim*” ifadesi için cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlenmiştir ($p=0,024$). Hekimlerin cinsiyeti ($p=0,001$), bağlı oldukları kurum ($p=0,012$) ve günlük yazdıkları ortalama reçete sayısı ($p=0,005$) “*Hastanın durumunun daha ciddi olduğu durumlarda referans (orijinal) biyolojik ilacı tercih ederim*” ifadesinde istatistiksel olarak anlamlı fark göstermiştir. “*Kendime ve yakınlarıma referans (orijinal) ilacı yakınım olmayan hastalara biyobenzer ilacı reçete ederim*” ifadesinde hekimlerin çalıştıkları pozisyon ($p=0,012$), tecrübe ($p=0,002$), biyolojik ilaç terimini daha önce duyup duymaması ($p=0,001$) ve biyolojik ilaçlarla ilgili eğitim alıp almaması ($p=0,006$) açısında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür. “*Biyobenzer ilacı hastalarımın güvenle reçete ederim*” ifadesi için hekimlerin demografik bilgilerine, biyolojik ilaçları daha önce duyup duymamasına ve biyolojik ilaçlarla ilgili bir eğitim alıp almamalarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Hekimlerin biyolojik ilaçları daha önce duyup duymaması açısından “*Biyolojik ilaçları reçetelerken, ilaç üreticisinin katıldığım kongrelere sponsor olup olmaması tercihimin etkiler*” ifadesinde istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür ($p=0,017$).

Tablo 4.5.1: Hekimlerin demografik bilgileri, biyolojik ilaç kavramını duyma ve biyolojik ilaçlarla ilgili eğitim alma durumları ile biyolojik ilaçlar hakkındaki düşünceleri arasındaki ilişki

Demografik özellikler	1. Referans (orijinal) biyolojik ilaçların, biyobenzer ilaçlardan daha etkili olduğunu düşünüyorum.			2. Biyolojik ilaçların yan etkilerinin, konvansiyonel ilaçlara göre daha çok olduğunu düşünüyorum.			3. Biyobenzer ilaçların, referans (orijinal) biyolojik ilaçlardan daha ucuz olduğunu düşünüyorum.			4. İlaç firmaları tarafından yapılan tanıtımların biyolojik ilaçların reçetelenme oranını pozitif yönde etkilediğini düşünüyorum.			5. Referans (orijinal) biyolojik ilacın, biyobenzer ilaçtan daha kaliteli olduğunu düşünüyorum.		
	Katılıyorum	Katılmıyorum	p	Katılıyorum	Katılmıyorum	p	Katılıyorum	Katılmıyorum	p	Katılıyorum	Katılmıyorum	p	Katılıyorum	Katılmıyorum	p
Yaş:															
21-40	194	67		152	106		208	47		250	30		211	60	
41 ve üzeri	131	43	1,000	111	76	1,000	169	25	0,229	172	26	0,566	147	40	1,000
Cinsiyet:															
Kadın	211	47		147	96		218	33		256	26		219	46	
Erkek	114	63	0,003 *	116	86	0,699	159	39	0,227	166	30	0,178	139	54	0,046*
Bağlı olduğunuz kurum:															
Devlet Hastanesi	86	5		60	24		80	14		89	5		85	8	
Sağlık Bakanlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi	124	46		107	71		140	39		161	30		142	46	
Üniversite Hastanesi	75	43	0,001 *	63	68	0,075	101	16	0,147	111	19	0,068	82	33	0,067
Özel Hastane + Muayenehane	40	16		33	19		56	3		61	2		49	13	
Çalıştığınız birim:															
Cerrahi Bilimler	86	35		93	33		105	37		123	24		100	35	
Dahili Bilimler	239	75	0,417	170	149	0,003 *	272	35	0,005 *	299	32	0,102	258	65	0,324
Çalıştığınız pozisyon:															
Öğretim Üyesi + Öğretim Görevlisi	67	47		44	80		110	16		151	18		81	22	
Uzman Doktor	213	52	0,002 *	175	80	0,000 *	208	51	0,147	223	26	0,239	231	62	0,823
Tıpta Uzmanlık Öğrencisi	45	11		44	22		59	5		48	12		46	16	
Meslekte kaçınıcı yılınız:															
0-5	54	18		58	19		65	14		76	9		52	21	
6-10	65	27		55	45		61	26		75	16		85	22	
11-15	84	19	0,524	55	37	0,070	89	13	0,014 *	97	9	0,502	79	19	0,709
16 ve üzeri	122	46		95	81		162	19		174	22		142	38	

Günlük yazdığımız ortalama reçete sayısı:

0-10	82	47		75	52		112	25		114	24		97	43	
11-30	119	37	0,018 *	95	68	0,955	124	22	0,837	142	18	0,111	136	22	0,038*
31-60	124	26		93	62		141	25		166	14		125	35	

Biyolojik ilaç terimini daha önce duydunuz mu?

Evet	282	102		228	174	0,012	330	68		382	50		318	84	
Hayır	43	8	0,242	35	8	*	47	4	0,267	40	6	1,000	40	16	0,350

Biyolojik ilaçlarla ilgili bir seminare, eğitime vb. katıldınız mı?

Evet	85	28		57	66	0,017	106	14		123	9		84	24	
Hayır	240	82	1,000	206	116	*	271	58	0,235	299	47	0,136	274	76	0,858

Ki kare analizi. *P<0,05.

Tablo 4.5.2: Hekimlerin demografik bilgileri, biyolojik ilaç kavramını duyma ve biyolojik ilaçlarla ilgili eğitim alma durumları ile biyolojik ilaçlar hakkındaki düşünceleri arasındaki ilişki

Demografik özellikler	6. Reçete yazarken referans (orijinal) ilaç mı biyobenzer ilaç mı olduğuna dikkat ederim.			7. Hastanın durumunun daha ciddi olduğu durumlarda referans (orijinal) biyolojik ilacı tercih ederim.			8. Kendime ve yakınlarıma referans (orijinal) ilacı yakınım olmayan hastalara biyobenzer ilacı reçete ederim.			9. Biyobenzer ilacı hastalarımıza güvenle reçete ederim.			10. Biyolojik ilaçları reçetelerken, ilaç üreticisinin katıldığım kongrelere sponsor olup olmaması tercihim etkililer.		
	Katılıyorum	Katılmıyorum	p	Katılıyorum	Katılmıyorum	p	Katılıyorum	Katılmıyorum	p	Katılıyorum	Katılmıyorum	p	Katılıyorum	Katılmıyorum	p
Yaş:															
21-40	260	43		239	52		72	236		219	18		85	242	
41 ve üzeri	187	38	0,516	171	47	0,759	42	189	0,321	177	18	0,647	70	175	0,705
Cinsiyet:															
Kadın	275	35		264	37		56	259		215	23		76	257	
Erkek	172	46	0,024*	146	58	0,001*	58	166	0,117	181	13	0,481	79	160	0,056

Bağlı olduğunuz kurum:													
Devlet Hastanesi	84	9		97	5		16	82		63	9		21 88
Sağlık Bakanlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi	179	39		161	37		56	161		172	13		68 161
Üniversite Hastanesi	112	28	0,120	103	35	0,012*	32	117	0,280	104	7	0,606	45 116 0,481
Özel Hastane + Muayenehane	72	5		49	18		10	65		57	7		21 52

Çalıştığınız birim:													
Cerrahi Bilimler	138	24		131	33		46	126		124	13		56 127
Dahili Bilimler	309	57	1,000	279	62	0,746	68	299	0,132	272	23	0,801	99 290 0,349

Çalıştığınız pozisyon:													
Öğretim Üyesi	112	30		105	32		41	106		106	11		40 105
Uzman Doktor	261	46		243	49		49	268		227	23		87 256
Tıpta Uzmanlık Öğrencisi	74	5	0,096	62	14	0,497	24	51	0,012*	63	2	0,422	28 56 0,545

Meslekte kaçınıcı yılınız:													
0-5	77	14		81	13		37	54		75	3		35 65
6-10	101	12		79	25		16	92		70	9		19 94
11-15	95	16	0,601	91	19	0,543	22	98	0,002*	75	11	0,417	35 97 0,134
16 ve üzeri	174	39		159	38		39	181		176	13		66 161

Günlük yazdığınız ortalama reçete sayısı:													
0-10	130	33		124	46		37	131		121	14		59 128
11-30	170	18	0,080	183	21	0,005*	37	152	0,869	151	8	0,273	42 156 0,187
31-60	147	30		103	28		40	142		124	14		54 133

Biyolojik ilaç terimini daha önce duydunuz mu?													
Evet	393	70		355	83		84	386		354	30		123 375
Hayır	54	11	0,798	55	12	1,000	30	39	0,001*	42	6	0,429	32 42 0,017*

Biyolojik ilaçlarla ilgili bir seminere, eğitime vb. katıldınız mı?													
Evet	116	23		101	25		12	117		102	5		32 107
Hayır	331	58	0,716	309	70	0,858	102	308	0,006*	294	31	0,416	123 310 0,442

Ki kare analizi. *P<0,05

4.4. Hekimlerin Biyolojik İlaçlar ile ilgili Tutum ve Değerlendirmeleri

Hekimlerin biyolojik ilaçlarla ilgili tutumları ve değerlendirmeleri Tablo 4.6'daki 11 soru ile araştırılmıştır. 215 (%30,5) hekim hastalara biyolojik ilaç reçete ettiğini beyan ederken 336 (47,7) hekim hastalara biyolojik ilaç reçete etmediklerini beyan etmiştir. 154 (%21,8) hekim ise hatırlamadıklarını beyan etmiştir. 0-10 aralığında biyolojik ilaç reçete eden hekim sayısı 174 (%80,9), 11-30 aralığında biyolojik ilaç reçete eden hekim sayısı 29 (%13,5), 31-60 aralığında biyolojik ilaç reçete yazan hekim sayısı 5 (%2,5-2,3) ve 61 ve üzeri aralığında biyolojik ilaç reçete eden hekim sayısı ise 7 (%3,3) olduğu belirlenmiştir. Hekimlerin hastalara daha çok referans (orijinal) biyolojik ilacı mı yoksa biyobenzer ilacı mı reçete ettiği sorgulanmıştır. 164 (%76,3) hekim referans (orijinal) biyolojik ilacı reçete ettiklerini beyan etmiştir. 17 (%7,9) hekim biyobenzer ilacı reçete etmeyi tercih ettiklerini belirtmiştir. 34 (%15,8) hekim ise bilmediklerini belirtmiştir. Reçete yazımı sırasında hekimlerin referans (orijinal) biyolojik ilaç kullanan bir hastada referans ilacı biyobenzer ilaç ile değiştirip değiştirmediği araştırılmıştır. 32 (%14,9) hekim bu soruya evet referans (orijinal) ilacı biyolojik ilaç ile değiştiririm ve 152 (%70,7) hekim hayır referans (orijinal) ilacı biyolojik ilaç ile değiştirmem cevabı vermiştir. 31 (%14,4) hekim ise hatırlamadıklarını beyan etmiştir. Hekimlerin hastalarda referans (orijinal) biyolojik ilaç ile biyobenzer ilaç arasında etkinlik açısından bir fark gözlemleyip gözlemlemedikleri araştırılmıştır. 89 (%41,4) hekim etkinlik açısından bir fark gözlemlemediklerini, 58 (%27,0) hekim referans (orijinal) biyolojik ilacın daha etkili olduğunu gözlemlediklerini, 8 (%3,7) hekimin biyobenzer ilacın daha etkili olduğunu gözlemlediklerini, 60 (%27,9) hekimin ise bilmediklerini beyan etmiştir. 22 (%10,2) hekim hastalarda referans (orijinal) biyolojik ilaç ile ilişkili yan etki gözlemlediklerini belirtirken, 96 (%44,7) hekim referans (orijinal) biyolojik ilaç ile ilişkili yan etki gözlemlemediklerini belirtmiştir. 97 (%45,1) hekim ise referans (orijinal) biyolojik ilaç ile ilişkili herhangi bir yan etki gözlemleyip gözlemlemediklerini hatırlamadıklarını beyan etmişlerdir. Hekimlerin yan etki ile ilgili durumları sağlık otoritelerine bildirip yapıp yapmadıkları sorgulanmıştır. 5 (%22,7) hekim bu yan etkileri bildirim yaptıklarını, 15 (%68,2) hekim bildirim yapmadıklarını ve 2 (%9,1) hekim hatırlamadıklarını belirtmiştir. 17 (%7,9) Hekim hastalarda biyobenzer ilaç ile ilişkili beklenmeyen yan etki gözlemlediklerini beyan etmiştir. 90 (%41,9) hekim biyobenzer

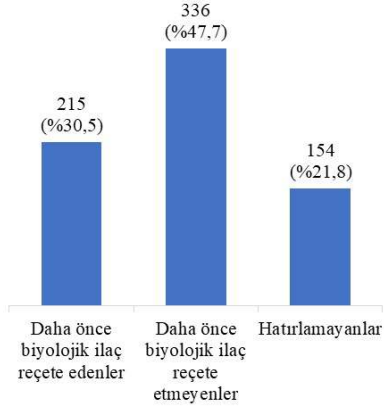
ilaçlarla ilgili yan etki gözlemlemediklerini beyan etmiştir. 108 (%50,2) hekim ise biyobenzer ilaçlarla ilgili yan etki gözlemleyip gözlemlemediklerini hatırlamadıklarını beyan etmiştir. Biyobenzer ilaçlarla ilgili yan etkileri 10 (%17,6) hekim sağlık otoritesine bildirim yaptıklarını, 11 (%17,6) hekim bildirim yapmadıklarını ve 35 (%64,8) hekim ise bildirim yapıp yapmadıklarını hatırlamadıklarını belirtmiştir. Hekimlerin biyolojik ilacı hastalara anlatmaya vakit ayırıp ayırmadıkları araştırılmıştır. 107 (%49,8) Hekim “Evet; detaylı bilgi verdim ve tüm soruları yanıtladım”, 60 (%27,9) hekim “Evet; sadece ilacın nasıl kullanılacağı hakkında bilgi verdim” ve 48 (%22,3) “Hayır; açıklama yapmadan sadece reçeteyi verdim” cevaplarını vermişlerdir. Hekimlerin hastalarda reçete edilen biyolojik ilacın (referans veya biyobenzer) aynısını kullanıp kullanmadığını sorgulayıp sorgulamadıkları araştırılmıştır. 76 (%35,3) hekim sorguladıklarını, 53 (%24,7) hekim sorgulamadıklarını, 72 (%33,5) hekim hatırlamadıklarını ve 14 (%6,5) hekim sorgulamayı gereksiz bulduklarını belirtmişlerdir.

Tablo 4.6: Hekimlerin biyolojik ilaçlarla ilgili tutumları ve biyolojik ilaçlar hakkındaki değerlendirmeleri

Hastalarınıza hiç biyolojik ilaç reçete ettiniz mi?	Frekans (n)	Yüzde (%)
Evet	215	30,5
Hayır	336	47,7
Hatırlamıyorum	154	21,8
Ortalama ayda kaç biyolojik ilaç reçete ediyorsunuz?		
0-10	174	80,9
11-30	29	13,5
31-60	5	2,3
61 ve üzeri	7	3,3
Hastalarınıza daha çok referans (orijinal) biyolojik ilacı mı yoksa biyobenzer ilacı mı reçete edersiniz?		
Referans (orijinal)	164	76,3
Biyobenzer	17	7,9
Bilmiyorum	34	15,8
Referans (orijinal) biyolojik ilaç kullanan bir hastanızda hiç referans ilacı biyobenzer ilaç ile değiştirdiniz mi? (Reçete yazımı sırasında)		
Evet	32	14,9
Hayır	152	70,7
Bilmiyorum	31	14,4

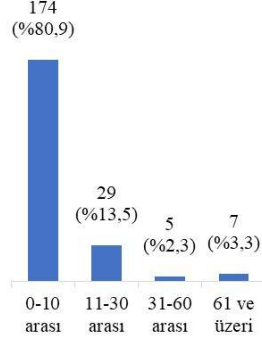
Hastalarınızda referans (orijinal) biyolojik ilaç ile biyobenzer ilaç arasında etkinlik açısından bir fark gördünüz mü?		
Etkinlik açısından bir fark gözlemlemedim	89	41,4
Referans (orijinal) biyolojik ilacın daha etkili olduğunu gözlemledim	58	27,0
Biyobenzer ilacın daha etkili olduğunu gözlemledim	8	3,7
Bilmiyorum	60	27,9
Hastalarınızda referans (orijinal) biyolojik ilaç ile ilişkili olduğunu düşündüğünüz beklenmeyen herhangi bir yan etki gözlemlediniz mi?		
Evet	22	10,2
Hayır	96	44,7
Hatırlamıyorum	97	45,1
Bunu sağlık otoritesine bildirim yaptınız mı?		
Bildirim yaptım	5	22,7
Bildirim yapmadım	15	68,2
Hatırlamıyorum	2	9,1
Hastalarınızda biyobenzer ilaç ile ilişkili olduğunu düşündüğünüz beklenmeyen herhangi bir yan etki gözlemlediniz mi?		
Evet	17	7,9
Hayır	90	41,9
Hatırlamıyorum	108	50,2
Bunu sağlık otoritesine bildirim yaptınız mı?		
Bildirim yaptım	10	17,6
Bildirim yapmadım	11	17,6
Hatırlamıyorum	35	64,8
Biyolojik ilacı hastanıza anlatmaya vakit ayırdınız mı?		
Evet; detaylı bilgi verdim ve tüm soruları yanıtladım	107	49,8
Evet; sadece ilacın nasıl kullanılacağı hakkında bilgi verdim	60	27,9
Hayır; açıklama yapmadan sadece reçeteyi verdim	48	22,3
Hastanızın, reçete ettiğiniz biyolojik ilacın (referans veya biyobenzer) aynısını kullanıp kullanmadığını hiç sorguladınız mı?		
Evet	76	35,3
Hayır	53	24,7
Hatırlamıyorum	72	33,5
Sorgulamayı gereksiz buluyorum	14	6,5

**Hekimlerin Hastalara
Biyolojik İlaç Reçete Etme
Oranları**



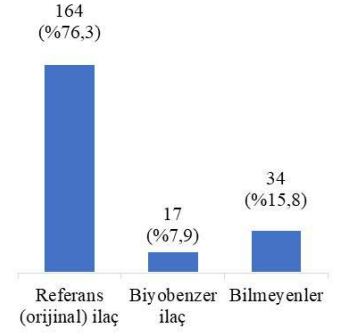
(A)

**Hekimlerin
Ortalama Ayda
Biyolojik İlaç Reçete
Etme Oranları**



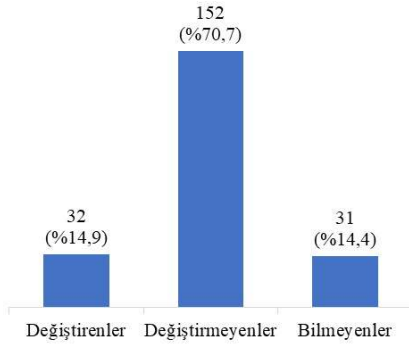
(B)

**Hekimlerin Hastalarına
Referans (Orijinal)
Biyolojik ve Biyobenzer
İlacı Reçete Etme
Oranları**



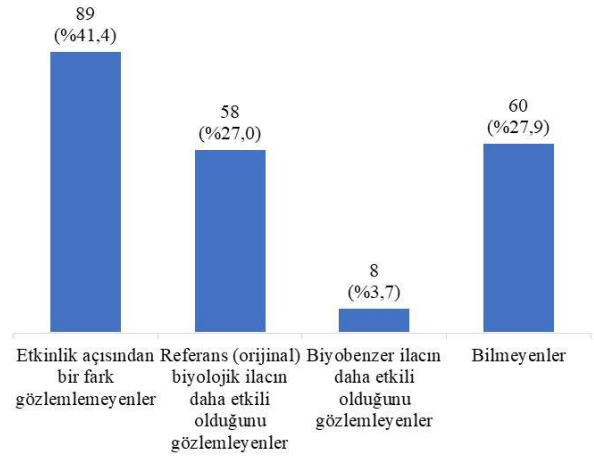
(C)

**Reçete Yazımı Sırasında
Referans (Orijinal) Biyolojik
İlaç Kullanan Bir Hastada
Referans İlacı Biyobenzer İlaç
ile Değiştirme Oranları**



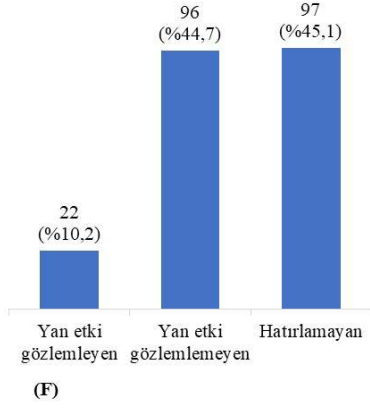
(D)

**Hastalarda Referans (Orijinal) Biyolojik İlaç
ile Biyobenzer İlaç Arasında Etkinlik
Açısından Fark Gözlemleme Oranları**

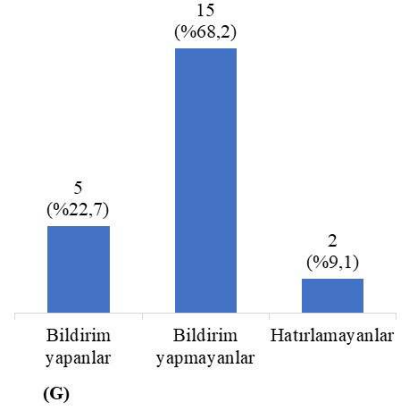


(E)

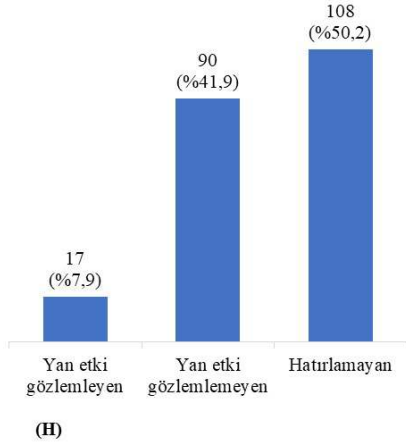
**Hastalarda Referans
(Orijinal) Biyolojik İlaç ile
İlişkili Olduğu Düşünülen
Beklenmeyen Yan Etki
Gözlemleme Oranı**



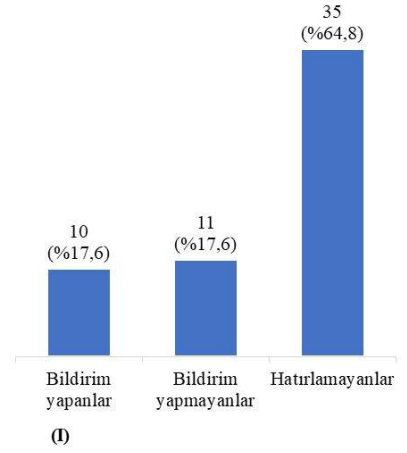
**Referans (Orijinal) Biyolojik
İlaç ile İlişkili Yan Etkinin
Sağlık Otoritesine Bildirilme
Oranları**

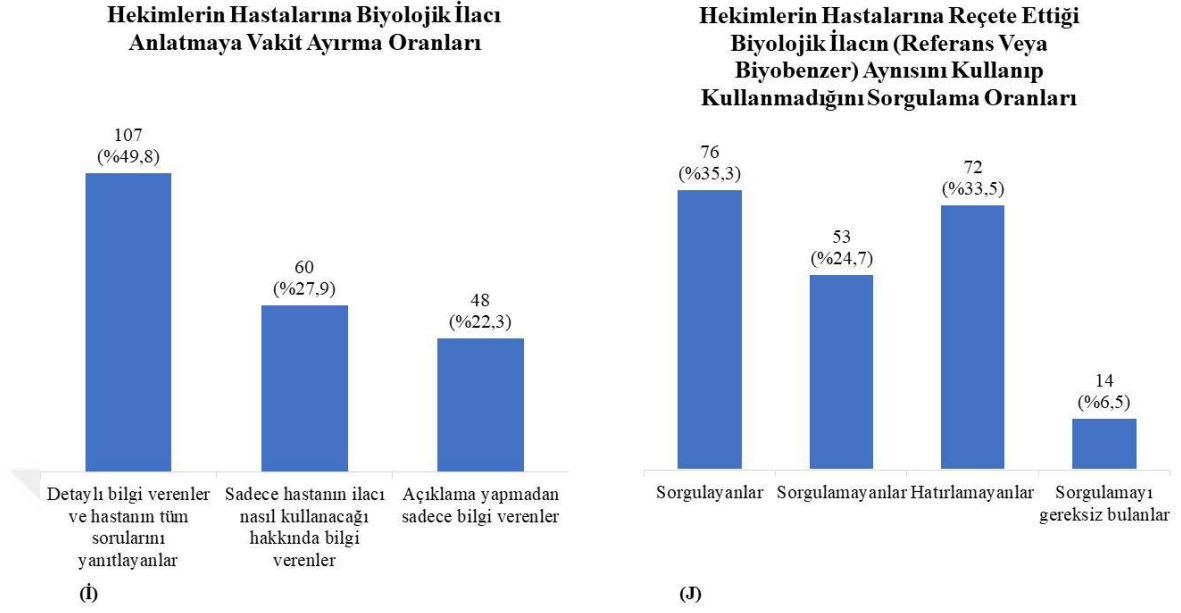


**Hastalarda Biyobenzer İlaç ile
İlişkili Olduğu Düşünülen
Beklenmeyen Yan Etki
Gözlemleme Oranı**



**Biyobenzer İlaç ile İlişkili Yan
Etkinin Sağlık Otoritesine
Bildirilme Oranları**





Şekil 4.2: Hekimlerin biyolojik ilaçlarla ilgili tutumları ve biyolojik ilaçlar hakkındaki değerlendirmeleri (A, B, C, D, E, F, G, H, I, İ, J)

5. TARTIŞMA

Ülkemizdeki hekimler, onkoloji, hematoloji, romatoloji alanları başta olmak üzere birçok alanda biyolojik ilaçları reçete etmektedir. Fakat literature baktığımızda hekimler ve bu ilaçlarla ilgili çok az çalışma vardır ve bu çalışmalar belli branşlarda ve kurumlarda belli hekim gruplarıyla yapılmıştır (Gökdemir. 2021). Bu tez çalışması, ülkemizdeki genel durumu değerlendirmek amacıyla Türkiye’de biyolojik ilaç reçete edebilen tüm branşlardaki hekimleri kapsayacak şekilde yapılan ilk çalışmadır.

Anketimizi yanıtlayan hekimlerin yaş ortalaması daha çok 21-40 aralığında olup kadın hekimler çoğunlukta olmuştur. Çalışmaya en çok Sağlık Bakanlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesinden katılım sağlanmıştır. Dahili Bilimlerde çalışan hekimlerin sayısı, Cerrahi Bilimlere kıyasla oldukça fazla olup; anketimize en çok İç Hastalıkları, Deri ve Zührevi Hastalıkları, Ortopedi ve Travmatoloji ile Kalp ve Damar Cerrahisi alanlarındaki hekimler katılım sağlamıştır. Çalışmaya katılan hekimlerin yarısından fazlasını uzman hekimler, en azını ise tıpta uzmanlık öğrencileri oluşturmuştur. Çalışmaya katılan hekimlerin yarısına yakını 16 yıl ve üzeri, diğerleri sırasıyla 11-15, 6-10 ve 0-5 yıl meslek deneyimine sahiptir. Hekimlerin yazdıkları günlük ortalama reçete sayısına göre hekim dağılımı tüm aralıklarda birbirine çok yakındır.

Hekimlerin büyük çoğunluğu ‘biyolojik ilaç’ kavramını daha önce duymuştu (%73,3). Bu araştırmaya benzer şekilde Yeni Zelanda’da yapılan biyobenzer ilaçlarla ilgili bir çalışmada hekimlerin %76 oranında ‘biyobenzer ilaç’ kavramını duyduğu belirtilirken, İngiltere’de yapılan benzer bir araştırmada da %72 oranında duydukları gösterilmiştir (Hemmington ve ark., 2017; Chapmen ve ark., 2017). Rusya’da yapılan çalışmada da hekimlerin ‘biyobenzer ilaç’ kavramını duyma oranı %46’dır (Karateev ve Belokoneva, 2019). Yapılan başka bir çalışmada ise hekimlerin biyolojik ilaçları duyma oranı %41’dir (Cassar, ve ark., 2016). Bu bilgiler hekimlerin biyolojik ilaçları duyma oranlarının ülkemize göre değişmekte olduğunu göstermektedir. Bizim çalışmamız da Yeni Zelanda ve İngiltere’de yapılan çalışmalar ile benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Hekimlerin biyolojik ilaçlarla ilgili bilgi düzeylerine bakıldığında, biyolojik ilaçlarla ilgili bilgi sorularına verdikleri cevapların bilgi puan ortalaması 16 üzerinden $8,3 \pm 2,5$ ’di.

Yüzdelik olarak hesapladığımızda bu oran %51,9 olmaktadır. Bu sonuçlara göre hekimlerin biyolojik ilaçlarla ilgili genel bilgi düzeylerinin sınırlı olduğu gözükmemektedir. Dokuz Eylül Üniversitesi'nde biyobenzer ilaçlarla ilgili yapılan çalışmada da hekimlerin bilgi puan ortalamasının 14 üzerinden $7,6 \pm 2,5$, yüzdelik olarak ise %54 olduğu saptanmıştır (Gökdemir. 2021). Yapılan benzer çalışmalarda da hekimlerin biyolojik ilaçlarla ilgili bilgi düzeyleri benzer sonuçlar göstermiştir (Karateev ve Belokoneva, 2019; Micó-Pérez, ve ark., 2018; Cohen ve ark., 2017; O'Callaghan ve ark., 2017; Barsell ve ark., 2017). Rusya'da yapılan bir çalışmada hekimlerin %55'inin biyobenzer ilaçlarla ilgili bilgi düzeylerinin düşük olduğu bildirilmiştir (Beck ve ark., 2016). Cohen ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise hekimlerin biyolojik ilaçları duymuş oldukları fakat yine de bilgi düzeylerinin düşük olduğu bulunmuştur (Cohen ve ark., 2017). Bu sonuçlar, farklı ülkelerde hekimlerin biyolojik ilaç kavramını daha önce duymuş olmasına rağmen, biyolojik ilaçlar hakkında yeterince bilgiye sahip olmadığını göstermektedir.

Hekimlerin demografik bilgilerine göre biyolojik ilaçlarla ilgili bilgi düzeyleri incelendiğinde; hekimlerin bilgi düzeyleri cinsiyete, bağlı olunan kuruma, çalışılan pozisyona ve deneyime göre farklılık göstermemiştir. Hekimlerin yaşına göre biyolojik ilaçlarla ilgili bilgi düzeylerine bakıldığında; çalışmamızda daha genç yaş grubunun ($8,5 \pm 3,1$, %53,1) anlamlı olarak, daha ileri yaştaki hekim grubundan ($7,5 \pm 3,1$, %46,9) daha yüksek bilgi düzeyine sahip olduğu görülmüştür ($p=0,025$). Hekimler arasındaki bilgi düzeyleri ayrıca bağlı oldukları birime göre de anlamlı bir şekilde değişmiştir. Cerrahi bilimlerde çalışan hekimlerin bilgi düzeylerinin ($6,3 \pm 1,4$, %39,4) dahili bilimlerde çalışan hekimlerden ($9,1 \pm 3$, %56,9) daha düşük olduğu saptanmıştır ($p=0,000$). Hekimlerin biyolojik ilaçlar hakkında bilgi düzeylerini etkileyen bir diğer etken de hekimlerin günlük yazdıkları ortalama reçete sayısıdır. Daha çok sayıda reçete yazan hekimlerin ($8,9 \pm 3$, %55,6 ve $9,1 \pm 3$, %56,9) bilgi düzeylerinin, düşük sayıda reçete yazan hekimlerden ($6,4 \pm 1,4$, %40,0) daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($p=0,000$). Hekimlerin daha önce 'biyolojik ilaç' kavramını duyup duymamalarının bilgi düzeyini en çok etkileyen faktör olduğu saptanmıştır. 'Biyolojik ilaç' kavramını daha önce duyan hekimlerin bilgi düzeyleri ($9,4 \pm 3$, %58,8) duymayanlara ($4,5 \pm 1,4$, %28,1) kıyasla ciddi bir oranla daha yüksek olarak bulunmuştur ($p=0,000$). Hekimlerin biyolojik ilaçlarla

ilgili eğitim alıp almamaları ise bilgi düzeyini etkileyen bir diğer faktördür. Bu ilaçlarla ilgili eğitim alan hekimlerin ($11,3 \pm 3$, %70,6) bilgi düzeylerinin eğitim almayanlara ($7,3 \pm 3$, %45,6) kıyasla çok daha yüksek olduğu görülmüştür ($P=0,000$). Bilgi düzeylerinin bu ilaçları duyan hekimlerin duymayanlardan ve bu ilaçlarla ilgili eğitim alan hekimlerin almayanlardan daha yüksek olması beklenen bir sonuçtu. Hekimlerin biyolojik ilaçları duymuş olması veya bu ilaçlarla ilgili eğitim almış olması bilgi düzeylerini etkilese de yine de hekimlerin bilgi düzeylerinin sınırlı olduğu saptanmıştır. Bu durum biyolojik ilaç reçete eden hekimlerin bu ilaçlarla ilgili yeterince bilgiye sahip olmadan reçete yazıyor olmalarını düşündürmektedir. Bunun nedeni hekimlerin büyük çoğunluğunun biyolojik ilaçlarla ilgili herhangi bir eğitim almadıklarını belirtmiş olmaları olabilir. Daha önce yapılan çalışmalarda da biyolojik ilaçlarla ilgili eğitim açığı olduğu ortaya konmuştur. Bu çalışmalardan bir tanesinde hekimlerin %94'ü bu ilaçlarla ilgili eğitim ihtiyacı olduğunu belirtmiştir (Karateev ve ark., 2019). Bu çalışmada da hekimlerin %60,4'ü biyolojik ilaçlarla ilgili bir eğitime, seminere vs. katılmak istediğini belirtmiştir. Biyolojik ilaçlarla ilgili hekimlere eğitimler düzenlenmesi gerektiği gözükmektedir. Eğitim aldığını belirten hekimlerin çoğunluğu 1 günden daha az süreyle eğitim almış ve bu eğitim yoğunlukla üniversite ve özel kuruluşlar tarafından verilmiştir. Eğitim veren yere bakıldığında üniversiteler tarafından verilen biyolojik ilaçlar konusundaki eğitimlerin, eğitim açığını kapatmak açısından önemli bir yere sahip olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, hekimlere sağlık otoriteleri tarafından bu ilaçlarla ilgili belli bir standartta eğitim düzenlenmesi ve aynı şekilde özel kuruluşların da bu eğitimleri desteklemesine teşvik edilmesi bilgi açığını kapatmada önemli role sahip olacaktır.

Biyolojik ilaçlarla ilgili bilgi sorularına genel olarak baktığımızda; hekimlerin en çok doğru bildiği konu biyolojik ilaçların yan etkilerinin, küçük moleküllü ilaçların yan etkilerinden farklı olduğudur. Bu da hekimlerin biyolojik ilaçların yan etkilerinin sentetik ilaçların yan etkilerinden farklı olduğunu bildiğini düşündürmektedir. Hekimlerin bir kısmı (%24,7) ise biyolojik ilaçların sindirim sisteminde bozunmadığını düşünmektedir. Diğer bir dikkat çeken konu ise hekimlerin ülkemizde biyobenzer ilaçlar ile ilgili kılavuzun TİTCK tarafından yayınlanıp yayınlanmadığı konusunda fikirlerinin olmamasıydı. Bu konuda fikri olmadığını belirten hekim oranı %73,6'tü. Başka bir konu

ise hekimlerin biyolojik ilaçların maliyetleri konusundaki fikirleriydi. Hekimlerin %45,4'ü biyobenzer ilaçların referans (orijinal) ilaçlara göre daha uygun maliyetli tedaviye olanak sağladığını belirtmiştir ve bu sonuç literatürle uyumludur. Çünkü İngiltere'de yapılan bir anket çalışmasında, biyobenzer ilaçların tedavi maliyeti açısından daha uygun maliyetle iyi bir alternatif olduğu saptanmış ve biyobenzer ilaç reçetelenme oranını yükseltebileceği belirtilmiştir (Chapman ve ark., 2017). Fransa'da yapılan çalışmada da hekimlerin %71'i tedavi maliyetini düşürülmesi için biyobenzer ilaçların iyi bir seçenek olduğu konusunda hemfikir (Beck ve ark., 2016). Fakat daha önce yapılan biyolojik ilaçlarla ilgili çalışmalara bakıldığında da hekimlerin bu ilaçlarla ilgili bilgi eksikleri olduğu açıkça gözükmemektedir (Choudhury, ve ark., 2016; Al-Tannir, ve ark., 2018). Bu nedenle hekimlerin biyolojik ilaçlarla ilgili bilgi sorularına verdikleri doğru cevap oranlarının düşük olması beklenen bir sonuçtur.

Hekimler tarafından endişe duyulan diğer bir konu da hekimin reçete ettiği referans (orijinal) ilacın ilave bir klinik veri olmaksızın eczacının biyobenzer ilaç ile değiştirmesidir. Çalışmamızda hekimlerin %41,7'si, biyobenzer ilacın ilave bir klinik veri olmaksızın eczanede bir başkasıyla değiştirilebilmesine hayır cevabını verirken %22,3'ü değiştirilebilir olduğunu düşünmüştür. İngiltere'de yapılan bir çalışmada, hekimlerin büyük bir kısmının eczacının referans (orijinal) biyolojik ilacı biyobenzer ilaç ile değiştirmesine olumsuz baktığı belirtilmiştir. Fakat biyobenzer ilacın etkinliği hakkında yeterli bilgi olduğunda bu konuda olumlu düşünebileceklerini belirtmişlerdir (Aladul ve ark., 2018). O'Callaghan ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada hekimlerin büyük bir kısmının bu değişimin eczacılar tarafından yapılmasını doğru bulmadıklarını, referans (orijinal) biyolojik ilaç ile biyobenzer ilaç arasındaki değişimi sadece hekimlerin yapabileceğini ya da bunun hekimlerle görüşülmesi ve bu konu netleştikten sonra eczacının bu değişikliği yapabileceğini belirtmiştir (O'Callaghan ve ark., 2017). Bunun aksine, ABD'deki dermatologların çoğunluğu, hekime danışmadan referans (orijinal) biyolojik ilacın biyobenzer ilaç ile eczacı tarafından değiştirilmesinin uygun olduğunu belirtmişlerdir (Barsell ve ark., 2017). Fakat bu hekim grubunun değiştirilebilirliğe ılımlı yaklaşmasının sebebi, kanser vb. hastalıklara göre dermatolojik rahatsızlıkların agresif olmaması olabilir. Avrupa Crohn's Kolit Organizasyonu üyeleri arasında yapılan bir çalışmada, hekimlerin %89,8'i referans (orijinal) ilacın biyobenzer

ilaç ile eczacı tarafından değiştirilmesinin uygun olduğu görüşüne katılmamaktadır (Danes ve ark., 2016). Yapılan benzer çalışmalarda da hekimlerin bu görüşe katıldığı görülmüştür (Cassar ve ark., 2016; O'Callaghan ve ark., 2017; Barsell ve ark., 2017). İrlanda'daki hekim ve eczacılara yönelik yapılan bir anket çalışmasında, hekimlerin %61'i ve eczacıların %58'i, reçete eden hekim kararı olmadan eczacı tarafından değişimin yapılmaması gerektiğini belirtmiştir (O'Callaghan ve ark.,2017). Fransa'da yapılan başka bir çalışmada ise katılanların %95'i, eczacının referans (orijinal) biyolojik ilaç ile biyobenzer ilacı değiştirebilmesi konusunda hekimin ve eczacının birlikte karar vermesi gerektiğini düşünmektedir (Adé ve ark., 2017). Diğer bir taraftan da güvenlik ve farmakovijilans açısından güvenli olmadığı için referans (orijinal) biyolojik ilacı biyobenzer ilaç ile eczacı tarafından değiştirilmesinin önerilmediği belirtilmiş olup, bazı ABD eyaletleri ve Avrupa ülkelerinde referans (orijinal) biyolojik ilaçların biyobenzer ilaçlar ile direkt olarak değiştirilmesine izin verilmemektedir (Mellstedt ve ark., 2008). ABD'nin bazı eyaletlerinde reçete edilen referans (orijinal) biyolojik ilacın biyobenzer ilaç ile eczacılar tarafından değiştirilmesinin hekimlere bildirim yapılarak değiştirilmesi gerektiği belirtilmektedir. Ülkemizde hekime danışmadan ya da bildirim yapılmadan referans (orijinal) ilaç biyobenzer ilaç ile eczacı tarafından değiştirilebilmektedir. Sonuç olarak, ülkeler arasında referans (orijinal) ilacın biyobenzer ilaç ile değişimi farklılık göstermektedir (Reinisch ve Smolen, 2015). Bu veriler göz önüne alındığında, hekimler referans (orijinal) biyolojik ilaçların biyobenzer ilaç ile değiştirilmesi konusunda kaygı duysalar da hekimlerin biyolojik ilaçlar hakkında bilgilerinin sınırlı olduğu da unutulmamalıdır.

Hekimlerin biyolojik ilaçlarla ilgili görüşlerine bakıldığında; hekimlerin %84,7'si reçete yazarken referans (orijinal) ilaç veya biyobenzer ilaç olup olmadığına dikkat ettiklerini belirtmişlerdir. Bu düşünce sadece hekimlerin cinsiyetine ($p=0,024$) göre anlamlı fark göstermiştir. Bu çalışmada hekimlere biyolojik ilaçların etkinliği ile ilgili 2 soru sorulmuştur. Hekimlerin %74,7'si referans (orijinal) ilaçların biyobenzer ilaçlardan daha etkili olduğunu düşünmektedir. Hekimlerin %41,4'ü etkinlik açısından ikisi arasında bir fark gözlemlemediklerini, %27'si referans (orijinal) biyolojik ilacın daha etkili olduğunu gözlemlediğini ve %3,7'si biyobenzer ilacın daha etkili olduğunu gözlemlediğini belirtmiştir. Hekimlerin referans (orijinal) biyolojik ilaçlar ile biyobenzer ilaçların

etkinlik açısından fark gösterdiğini düşünmesi hekimlerin cinsiyetine ($p=0,003$), bağlı olunan kuruma ($p=0,001$), çalışılan pozisyona ($p=0,002$) ve günlük yazılan ortalama reçete sayısına ($p=0,018$) göre anlamlı olarak farklılık göstermiştir. Ayrıca hekimlerin %81,2'si hastanın durumunun daha ciddi olduğu durumlarda referans (orijinal) biyolojik ilacı tercih ettiklerini beyan etmişlerdir. Bu düşünce hekimlerin cinsiyetine ($p=0,001$), bağlı olunan kuruma ($p=0,012$) ve günlük yazılan ortalama reçete sayısına ($p=0,005$) göre anlamlı fark göstermiştir. Ek olarak hekimlerin %78,2'si referans (orijinal) biyolojik ilacın, biyobenzer ilaçtan daha kaliteli olduğunu düşünmektedir ve bu düşünce hekimlerin cinsiyetine ($p=0,046$) ve günlük yazılan ortalama reçete sayısına ($p=0,038$) göre anlamlı farklılık göstermiştir. Bu sonuç hekimlerin biyobenzer ilaçlara güvenmediklerini gösterse de bu çalışmada hekimlerin %91,7'si biyobenzer ilacı hastalarına güvenle reçete ettiklerini de belirtmiştir. Diğer bir taraftan da hekimlerin %78,8'i, kendine ve yakınlarına referans (orijinal) ilacı, yakını olmayanlara ise biyobenzer ilacı reçete ettiği ifadesine katılmamıştır. Bu çalışılan pozisyona ($p=0,012$), tecrübeye ($p=0,002$), biyolojik ilaç terimini daha önce duyup duymamaya ($p=0,001$) ve biyolojik ilaçlarla ilgili eğitim ($p=0,006$) durumlarına göre anlamlı farklılık göstermektedir. Pasina ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada %55 oranında hekimin biyobenzer ilaçların referans (orijinal) biyolojik ilaçlardan daha az etkili ve daha az güvenli olduğunu düşündüğü saptanmıştır (Pasina ve ark., 2016). Diğer bir taraftan biyobenzer ilaçların referans (orijinal) ilaçlara benzer etkinlikte olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (Fabiani ve ark., 2019; Puig ve López-Ferrer, 2019). Yapılan bir çalışmada, hekimlerin %70'inin biyobenzer ilaçları güvenle reçete ettikleri ve %61'inin bu ilaçlar hakkındaki bilgi düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir (Sidikou ve ark., 2016). Cohen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %63 oranında hekimin biyobenzer ilaçların referans (orijinal) ilaçlarla benzer etkinlikte olduğu ve %57 oranında hekimin bu iki ilaç grubunun benzer oranda yan etkiye sebep olabileceğini düşündüğü belirtilmiştir (Cohen ve ark., 2017). Biyolojik ilaçlar reçete edilirken ilaç etkinliği ve güvenliği açısından endişeler içerse de Aladul ve Hadoussa'nın yaptığı 2 farklı çalışmada biyobenzer ilaçların referans (orijinal) biyolojik ilaçlardan daha az güvenli ve daha az etkili olduğunu düşünen hekimlerin oranı %15,7 olarak bulunmuştur (Aladul ve ark., 2018; Hadoussa ve ark., 2020). Hekimlerin biyolojik ilaçların

güvenliliği hakkındaki tereddütleri, Karateev ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada biyobenzer ve referans (orijinal) ilaçların benzer etkililik ve güvenlik gösterdiğini ortaya koyan bir çalışmanın bu tereddütleri ortadan kaldıracabileceği, böylece biyobenzer ilaçların hastalara reçete edilme oranlarının yükseltilmesi konusunda daha destekleyici olabileceği belirtilmiştir. Hekimlerin %91'inin de bu konuda aynı fikirde olduğu gösterilmiştir (Karateev ve Belokoneva, 2019). Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği tarafından yapılan anket çalışmasında da klinik etkililiğin ve güvenliğin hekimler için çok önemli olduğu ve biyobenzer ilaçların klinik olarak etkililiğinin ve güvenliğinin kanıtlanmasının bu ilaçların reçete edilmesi açısından oldukça önemli olduğu gösterilmiştir (Giuliani ve ark., 2019).

Diğer bir konu da, biyobenzer ilaçların referans (orijinal) ilaçlara benzer etkinlik ve güvenlik ile daha uygun maliyetlerle yeni tedavilere ulaşmaya fırsat sağlayacağı düşünülmektedir (Ben-Horin ve ark., 2016). Bu bakış açısına benzer olarak, bu çalışmada da hekimlerin %84'ü biyobenzer ilaçların, referans (orijinal) biyolojik ilaçlardan daha ucuz olduğu görüşüne sahipti. Yapılan başka çalışmalarda da hekimler aynı görüştedir (Beck ve ark., 2016; Cohen ve ark., 2017). Bu çalışmada, hekimlerin biyobenzer ilaçların, referans (orijinal) biyolojik ilaçlardan daha ucuz olup olmadığı hakkındaki düşünceleri ise çalıştıkları birime ($p=0,005$) ve tecrübeye göre anlamlı fark göstermiştir ($p=0,014$). Referans (orijinal) biyolojik ilaçların patent sürelerinin sona ermesinden sonra ilaç pazarına çıkan biyobenzer ilaçlar, hastaların yeni tedavilere kolaylıkla ulaşmasına fırsat sağlamaktadır. Ayrıca bu çalışmada hekimlerin %88,3'ü ilaç firmaları tarafından yapılan tanıtımların biyolojik ilaçların reçetelenme oranını pozitif yönde etkilediğini düşündüklerini belirtmiştir. Bu durum ilaç firmalarının biyobenzer ilaç tanıtımlarının, hekimlerin biyolojik ilaçları reçeteleme oranlarını değiştirdiği düşüncesini desteklemektedir. Hekimlerin ilaç firmaları tarafından yapılan tanıtımların biyolojik ilaçların reçetelenme oranını pozitif yönde etkileyip etkilememesi hakkındaki düşünceleri demografik bilgilere, 'biyolojik ilaç' kavramını duyma ve biyolojik ilaçlarla ilgili eğitim durumlarına göre farklılık göstermemiştir. Hekimlerin %72,9'u biyolojik ilaçları reçetelerken, ilaç üreticisinin katılan kongrelere sponsor olup olmamasının tercihlerini etkilemediğini belirtmiştir. Hekimlerin bu konu hakkındaki düşünceleri

sadece ‘biyolojik ilaç’ kavramını daha önce duyup duymamalarına ($p=0,017$) göre anlamlı fark göstermiştir.

Hekimlerin %30,5’i biyolojik ilaçları reçete ettiklerini belirtmiştir. Avrupa ülkelerinde yapılan bir çalışmada, hekimlerin biyolojik ilaçları reçete etme oranının, %50’nin üzerinde olduğu saptanmıştır. Hekimlerin büyük çoğunluğu her gün veya haftada bir, diğer hekimler ise ayda bir veya çok ender reçete ettiklerini belirtmiştir (Kellner ve ark., 2016; Hallersten ve ark., 2016). Belçikalı romatologlar ve Fransız hekimler tarafından yapılan çalışmalarda, hekimlerin yaklaşık olarak %7’sinin minimum 1 biyobenzer ilaç reçete ettiği belirtilmiştir (Beck ve ark., 2016; Van Overbeeke ve ark., 2017). Yapılan başka bir anket çalışmasında, hekimlerin %22’sinin haftada ortalama birden fazla biyobenzer ilaç reçete ettiği, %30,5’inin yıllık 6-12 aralığında biyobenzer ilaç reçete ettiği gösterilmiştir. Bu hekimlerin %47’si yılda 6’nın altında biyobenzer ilaç reçete ettiklerini belirtmiştir (Sidikou ve ark., 2016). Bu çalışmada da hekimlerin %80,9’u aylık 0-10 arasında biyolojik ilacı reçete ettiğini belirtmiştir ve literatürle kısmen uyumlu bulunmuştur.

Hekimlerin biyolojik ilaçların yan etkileri hakkında görüşlerine bakıldığında ise sonuçlar şu şekildedir; hekimlerin %59,1’i biyolojik ilaçların yan etkilerinin, konvansiyonel ilaçlara göre daha çok olduğunu düşünürken; hekimlerin %40,9’u bu fikre katılmamıştır. Hekimlerin bu düşüncesi, çalışılan birime ($p=0,003$), çalışılan pozisyona ($p=0,000$), ‘biyolojik ilaç’ kavramını daha önce duyup duymamaya ($p=0,012$) ve biyolojik ilaçlarla ilgili eğitim alıp almama ($p=0,017$) durumlarına göre anlamlı fark göstermiştir. Ayrıca, hekimlerin %44,7’si referans (orijinal) biyolojik ilaç ile ilişkili beklenmeyen bir yan etki gözlemlediklerini belirtirken %10,2’si gözlemlediklerini belirtmiştir. Biyobenzer ilaçlarda yan etki gözlemlemeyen hekim oranı %41,9, gözlemleyen hekim oranı %7,9’dur. Bu iki ilaç grubunda da hekimlerin benzer şekilde yan etki gözlemlediği belirlenmiştir. Dolayısıyla hekimler hem referans (orijinal) biyolojik ilaç hem de biyobenzer ilaçlarla ilgili düşük oranda yan etki gözlemlediğini belirtmiştir. Bu da biyobenzer ilaçların düşünüldüğü gibi fazla yan etkiye sahip olmadığına dayanak sağlamaktadır. Yapılan çalışmalarda da biyobenzer ilaçların referans (orijinal) ilaçlar kadar yan etkiye sebep olduğu gösterilmiştir (Zhao ve ark., 2018; Tieu ve ark., 2018).

Fransa’da yapılan anketten elde edilen bulgulara, Quebec’te bulunan hekimlerin %6’sı ve Fransız hekimlerin %9’u biyobenzer ilaçların referans (orijinal) ilaçlara kıyasla daha çok yan etkiye sebep olabileceğini düşünmektedir (Beck ve ark., 2016). Bunun aksine, Rus hekimlerin %51’i ise biyobenzer ilaçların referans (orijinal) ilaçlardan daha fazla yan etki oluşturabileceğini düşünmektedir (Karateev ve Belokoneva, 2019). Daha önce yapılan başka bir çalışmada da hekimlerin %60’ı biyobenzer ilaçların referans (orijinal) ilaçlardan daha çok yan etkiye neden olduğunu düşündüğünü belirtirken, aynı ülkede yapılan başka bir çalışmada bu oran hekimlerin %51’ini oluşturmaktadır (Karateev ve Belokoneva.2019; Van Overbeeke ve ark., 2017). Sonuç olarak; biyolojik ilaçların yan etkileri konusunda dünya genelinde bir fikir birliği yoktur. Bu çalışmada, hekimlerin yan etki konusundaki düşünceleri de bazı ülkelerdeki hekimlerin görüşleri ile tutarlı bulunmuştur. Hekimlerin biyolojik ilaçlarla ilgili yan etki ve etkisizlik durumlarını sağlık otoritelerine bildirmesi konusu da önemli konulardan bir tanesini oluşturmaktadır. Bu çalışmada hekimlerin bu ilaçlarla ilgili yan etki ve etkisizlik durumlarını bildirme oranları referans (orijinal) biyolojik ilaçlar için %22,7 ve biyobenzer ilaçlar için %17,6 olarak bulunmuştur. Ülkemizde biyolojik ilaçlar ek izlemeye tabii olup gözlemlenen etkisizliklerin ve yan etkilerin TÜFAM’a bildirim yapılması zorunludur. Bu bildirimler ilaçlarla ilgili bilgilerin güncellenmesi açısından önem arz etmektedir. Yapılan çalışmalarda, yeterli denetimin, biyolojik ilaçlar ile ilgili kılavuzların ve güçlü farmakovijilans çalışmalarının hekimlerin biyobenzer ilaçlar hakkındaki güvenlerini arttırdığı belirlenmiştir (Aladul ve ark. 2019; Cook ve ark., 2019). Dolayısıyla hekimlerin biyolojik ilaç ile ilgili hastalarda yaşanan etkisizlik veya yan etkilerin TÜFAM’a bildirmesi konusunda daha bilinçli davranmaları için teşvik edilmeleri gerekmektedir.

Bu çalışmada hekimlerin biyolojik ilaçlar hakkındaki tutumları da değerlendirilmiştir. Hekimlerin %76,3’ü referans (orijinal) biyolojik ilacı reçete etmeyi tercih ettiklerini belirtirken %7,9’u biyobenzer ilacı reçete etmeyi tercih ettiklerini belirtmiştir. Aynı zamanda hekimlerin %70,7’si reçete yazımı sırasında referans (orijinal) biyolojik ilaç kullanan bir hastada referans ilacı biyobenzer ilaç ile değiştirmediklerini belirtmişlerdir. Değiştirdiğini beyan eden hekim oranı ise %14,9’dur. Bu durum hekimlerin biyobenzer ilaç reçete etmede tereddüt ettiklerini düşündürmektedir. Benzer bir şekilde ABD’de

yapılan bir çalışmada da hekimlerin biyobenzer ilaçlar hakkında güvensizlik yaşadıklarını, biyobenzer ilaçların referans (orijinal) ilaçlarla yapısal olarak aynı olmadıklarından dolayı reçete ederken kaygılandıklarını, bu nedenle de referans (orijinal) biyolojik ilaç ile biyobenzer ilaç arasında değiştirilebilirliğin tehlikeli olabileceği endişesinde oldukları belirtilmiştir. Ayrıca biyobenzer ilaçların ruhsatlandırılma aşamalarında Faz II çalışmalarının yapılmamasının güvenlik tehdidi oluşturduğunu belirtmişlerdir (Cohen ve ark. 2017). Diğer bir taraftan da hekimlerin %49,8'i hastalara biyolojik ilaçlar hakkında detaylı bilgi vermeye ve hastanın tüm sorularını yanıtlamaya vakit ayırdığını, %27,9'u, sadece ilacın nasıl kullanılacağını anlatmaya vakit ayırdığını ve %22,3'ü ise açıklama yapmadan sadece reçeteyi verdiğini belirtmiştir. Hekimin hastaya ilaç hakkında bilgi vermesi ilacın doğru kullanımı açısından çok önemlidir. Çünkü ilacın bilinçli bir şekilde kullanımı ilacın etkinliği ve yan etki profili açısından önem arz eder. Bu konuda da hekimlerin büyük çoğunluğunun hastalara ilaç hakkında bilgi vermeye zaman ayırdıkları gözlemlenmiştir. Ek olarak hekimlerin %35,3'ü hastaların reçete edilen referans (orijinal) veya biyobenzer ilacın aynısını kullanıp kullanmadığını sorguladıklarını belirtirken %24,7'si sorgulamadıklarını ve %6,5'i bunu gereksiz bulduklarını belirtmiştir. Bu sonuçlara bakıldığında, hekimlerin sadece belli bir kısmının biyolojik ilaçlara dikkat ettiği düşünülmektedir.

Sonuç olarak, hekimlerin biyolojik ilaçlar hakkındaki bilgi düzeyleri sınırlıdır. Hekimler, biyobenzer ilaçların etkililiği ve güvenliliği açısından kaygılıdır. Hekimlere biyolojik ilaçlar hakkında eğitim verilmesi ve biyobenzer ilaçlar ile ilgili kaygıların giderilmesi, hekimlerin biyolojik ilaçları reçete etme oranlarını etkiyecektir. Hekimlerin biyobenzer ilaçları daha fazla reçete etmesi tedavi maliyetlerinin düşmesine neden olabilir. Bu yüzden, hekimlere biyolojik ilaçlarla ilgili eğitim planlamalarının yapılması gerekmektedir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

6.1. Sonuçlar

Bu çalışma hekimlerin demografik bilgilerine, ‘biyolojik ilaç’ kavramını duyup duymamalarına ve biyolojik ilaçlarla ilgili eğitim durumlarına göre biyolojik ilaçlar hakkındaki bilgi, görüş ve tutumlarını değerlendirmek amacıyla Aralık ayı içerisinde Türkiye genelindeki biyolojik ilaç reçete edebilen 705 gönüllü hekim ile yapılmıştır.

Elde edilen bulgular aşağıdaki gibidir;

Hekimlerin;

- ✓ Çoğunluğunun yaş aralığı 21-40 arasındadır.
- ✓ Büyük bir kısmı kadındır.
- ✓ Çoğunluğunun çalıştığı kurum Sağlık Bakanlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi’dir.
- ✓ Büyük bir kısmının çalıştığı birim Dahili Tıp Bilimleridir.
- ✓ En çok sayıda katılımcısı olan branş İç Hastalıklarıdır.
- ✓ Çoğunluğu uzman doktordur.
- ✓ Büyük bir kısmının tecrübe aralığı 16 yıl ve üzeridir.
- ✓ Günlük yazılan ortalama reçete sayısı birbirine benzer, küçük bir farkla daha çok 0-10 aralığındadır.
- ✓ Çoğunluğu ‘biyolojik ilaç’ kavramını daha önce duymuştur.
- ✓ Büyük bir kısmı biyolojik ilaçlarla ilgili bir eğitime katılmamıştır.
- ✓ Biyolojik ilaçlarla ilgili eğitim süreleri çoğunlukla 1 günden azdır.
- ✓ Biyolojik ilaçlarla ilgili eğitim aldıkları yer çoğunlukla üniversitedir.
- ✓ Büyük bir çoğunluğu biyolojik ilaçlar ile ilgili eğitim talep etmektedir.

6.1.1. Hekimlerin Biyolojik İlaçlar Hakkındaki Bilgi Düzeyleri

Hekimlerin biyolojik ilaçlarla ilgili bilgi düzeylerinin değerlendirilmesi amacıyla sorulan ifadelerin sonuçlarına göre;

- ✓ Daha genç yaş grubundaki hekimlerin
- ✓ Dahili Bilimlerde çalışan hekimlerin
- ✓ Günlük daha çok reçete yazan hekimlerin
- ✓ ‘Biyolojik ilaç’ kavramını daha önce duyan hekimlerin
- ✓ Biyolojik ilaçlarla ilgili daha önce eğitim alan hekimlerin

bilgi düzeylerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır.

6.1.2. Hekimlerin Biyolojik İlaçlar Hakkındaki Görüşleri

Hekimlerin biyolojik ilaçlar hakkındaki görüşlerini belirlemek amacıyla verilen ifadelerin bulgularına göre;

- ✓ Büyük bir çoğunluğu referans (orijinal) biyolojik ilaçların, biyobenzer ilaçlardan daha etkili olduğunu düşünmektedir.
 - Cinsiyete, bağlı olunan kuruma, çalışılan pozisyona ve günlük yazılan ortalama reçete sayısına göre anlamlı farklılık göstermektedir.
- ✓ Yarısından fazlası biyolojik ilaçların yan etkilerinin, konvansiyonel ilaçlara göre daha çok olduğunu düşünmektedir.
 - Çalışılan birime, çalışılan pozisyona, ‘biyolojik ilaç’ kavramını daha önce duyup duyma ve biyolojik ilaçlarla ilgili eğitim alıp almama durumlarına göre anlamlı fark göstermektedir.
- ✓ Büyük bir kısmı biyobenzer ilaçların, referans (orijinal) biyolojik ilaçlardan daha ucuz olduğunu düşünmektedir.
 - Tecrübeye göre anlamlı fark göstermektedir.
- ✓ Çoğunluğu ilaç firmaları tarafından yapılan tanıtımların biyolojik ilaçların reçetelenme oranını pozitif yönde etkilediğini düşünmektedir.

- ✓ Çoğunluğu referans (orijinal) biyolojik ilacın, biyobenzer ilaçtan daha kaliteli olduğunu düşünmektedir.
 - Cinsiyete ve günlük yazılan ortalama reçete sayısına göre anlamlı farklılık göstermektedir.
- ✓ Çoğunluğu reçete yazarken referans (orijinal) ilaç mı biyobenzer ilaç mı olduğuna dikkat etmektedir.
 - Cinsiyete göre anlamlı fark göstermektedir.
- ✓ Çoğunluğu hastanın durumunun daha ciddi olduğu durumlarda referans (orijinal) biyolojik ilacı tercih etmektedir.
 - Cinsiyete, bağlı olunan kuruma ve günlük yazılan ortalama reçete sayısına göre anlamlı fark göstermektedir.
- ✓ Çoğunluğu biyobenzer ilacı hastalarına güvenle reçete etmektedir.

6.1.3. Hekimlerin Biyolojik İlaçlar Hakkındaki Tutum ve Değerlendirmeleri

Hekimlerin biyolojik ilaçlar ile ilgili tutum ve değerlendirmelerini içeren ifadelerin sonuçlarına göre;

- ✓ Hekimlerin çoğunluğu biyolojik ilaç reçete etmemektedir.
- ✓ Reçete edilen biyolojik ilaç aralığı çoğunlukla 0-10 reçetedir.
- ✓ Hekimlerin büyük bir kısmı referans (orijinal) biyolojik ilacı reçete etmektedir.
- ✓ Hekimlerin çoğunluğu referans (orijinal) biyolojik ilaç kullanan hastada referans ilacı biyobenzer ilaç ile değiştirmemektedir.
- ✓ Hekimlerin çoğunluğu hastalarda referans (orijinal) biyolojik ilaç ile biyobenzer ilaç arasında etkinlik açısından bir fark gözlemlememektedir.
- ✓ Hekimlerin bir kısmı referans (orijinal) biyolojik ilaç ile ilişkili bir yan etki gözlemlemektedir.
- ✓ Hekimlerin büyük bir kısmı biyolojik ilaçlarla ilgili yan etkileri sağlık otoritelerine bildirmemektedir.
- ✓ Hekimlerin çoğunluğu hastaya ilaçla ilgili bilgi vermeye vakit ayırmaktadır.
- ✓ Hekimlerin üçte biri kadarı hastaya, reçete ettiği biyolojik ilacın (referans veya biyobenzer) aynısını kullanıp kullanmadığını sorgulamaktadır.

6.2. Öneriler

Bu çalışmada elde edilen bulgulara göre, biyolojik ilaçları reçete edebilen hekimlerin biyolojik ilaçlar ile ilgili bilgilerinin sınırlı olduğu görülmüştür. Bu yüzden, hekimlerin bilgi düzeylerinin branşlara göre dağılımını belirlemek için branşlara göre daha spesifik bir çalışmanın tasarlanması, durumun daha detaylı bir şekilde belirlenmesi açısından önemlidir.

Hekimlere sağlık otoriteleri tarafından biyolojik ilaçlar ile ilgili belli bir standartta eğitim düzenlenmesi ve özel kuruluşların da bu eğitimleri desteklemesine teşvik edilmesi bilgi açığını kapatmada önemli bir role sahip olacak; biyobenzer ilaçlar ile ilgili kaygıların giderilmesi açısından da faydalı olacaktır.

Hekimlerin hastalarda biyolojik ilaçlar ile ilgili yaşanan etkisizlik veya advers etkilerin TUFAM'a bildirmesi konusunda daha bilinçli davranmaları için teşvik edilmesi, ilaç güvenliliğinin takibi açısından çok önemli olup, hekimlerin farmakovijilans konusunda da eğitim almaları sağlanmalıdır.

KAYNAKLAR

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.

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.

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.

Bannas P., Hambach, J., Koch-Nolte, F. Nanobodies and Nanobody-Based Human Heavy Chain Antibodies as Antitumor Therapeutics. *Front. Immunol.* 2017; 8: 1603.

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.

Beck A. *mAbs.* 2011; 3:107–110.

Beck M, Michel B, Rybarczyk-Vigouret MC., Lev  que 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.

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.

Blackstone EA, Fuhr JP. Jr. Innovation and Competition: Will Biosimilars Succeed? *Biotechnol. Healthc.* 2012;9: 24–27.

Carter P. J. *Exp. Cell Res.* 2011;317:1261–1269.

Cassar K, Zammit Dimech D, Grech L, Balzan D, Cutajar A, Cassar PJ. Biosimilars: the perception amongst Maltese clinicians. *Ann Rheum.*2016.

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.

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.

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.

Cohen HP, Blauvelt A, Rifkin RM, Danese S, Gokhale SB, Woollett G. Switching Reference Medicines to Biosimilars: A Systematic Literature Review of Clinical Outcomes. *Drugs* 2018; 78:463–478.

Cohen S, Kay J. Biosimilars. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2017; 29:260–268.

Colbert RA, Cronstein BN. Biosimilars: The debate continues. *Arthritis Rheum.* 2011;63: 2848–2850.

Colwell J. FDA approves first biosimilar, zarxio. *Cancer Discovery.* 2015; 5 (5):460.

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.

Craik DJ, Fairlie DP, Liras S, and Price D. *Chem. Biol. Drug Des.* 2013;81:136–147.

Crommelin D, Bermejo T, Bissig M, Damiaans J, Kramer I, Rambourg P, Scroccaro G, Strukelj B, and Tredree R. *Eur. J. Hosp. Pharm. Sci.* 2005;11:11–17.

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.

de Joncheere K, Rietveld AH, and Huttin C. *Int. J. Risk Saf. Med.* 2002;15:101–109.

De Zafra CLZ, Quarmby V, Francissen K, Vanderlaan M, Zhu-Shimoni J. Host cell proteins in biotechnology-derived products: A risk assessment framework. *Biotechnol. Bioeng.* 2015, 112, 2284–2291.

Demir-Dora D. Biyofarmasötik Ürünlerin Geliştirilmesinde Biyobelirteçler. *Türkiye Klinikleri Journal of Pharmacology*. 2017;5(2):75-83.

Demir-Dora D. Biyoteknolojik İlaçlar ve Üretim Süreçleri. In İskit A, Demir-Dora D, Çiçin İ, Kılıç L, Ar C, Kiraz S, Sardaş S. Eds. *Biyoteknolojik İlaçlar: Biyolojik ve Biyobenzer İlaçların Üretimi, Kalitesi, Preklinik- Klinik Çalışmaları ve Güvenliliği*, Bölüm: 2, Sayfa 13-31, ISBN: 978-625-40034-4-8, 1. Basım, Eylül 2020(a) Saner Basım Hizmetleri San. Tic. Ltd. Şti., Araştırmacı İlaç Firmaları Derneği Yayınevi, İstanbul

Demir-Dora D. Biyobenzer İlaçlar ve Karşılaştırılabilirlik. In İskit A, Demir-Dora D, Çiçin İ, Kılıç L, Ar C, Kiraz S, Sardaş S. Eds. *Biyoteknolojik İlaçlar: Biyolojik ve Biyobenzer İlaçların Üretimi, Kalitesi, Preklinik-Klinik Çalışmaları ve Güvenliliği*, Bölüm: 3, Sayfa 34-39, ISBN: 978-625-40034-4-8, 1. Basım, Eylül 2020(b) Saner Basım Hizmetleri San. Tic. Ltd. Şti., Araştırmacı İlaç Firmaları Derneği Yayınevi, İstanbul

Demir-Dora D, Kalite Karşılaştırılabilirliği, In İskit A, Demir-Dora D, Çiçin İ, Kılıç L, Ar C, Kiraz S, Sardaş S. Eds. *Biyoteknolojik İlaçlar: Biyolojik ve Biyobenzer İlaçların Üretimi, Kalitesi, Preklinik-Klinik Çalışmaları ve Güvenliliği*, Bölüm: 3, Sayfa 42-47, ISBN: 978-625-40034-4-8, 1. Basım, Eylül 2020(c) Saner Basım Hizmetleri San. Tic. Ltd. Şti., Araştırmacı İlaç Firmaları Derneği Yayınevi, İstanbul

Demir-Dora D, Biyobenzer tıbbi ürünlerin üretim süreci ve kalitesinin güvenlik ve etkinlik üzerine etkisi, *Ege Tıp Dergisi / Ege Journal of Medicine* 2021(a); 60: Ek Sayı/Supplement 77-82.

Demir-Dora D. Biyobenzerliğin gösterilmesinde kalite çalışmaları. Özdem S, editör. Biyobenzer ve Biyoeşdeğer İlaçlarda Güncel Yaklaşımlar. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021(b). p 9-15.

Demir-Dora D. Biyoteknolojik ve Biyobenzer İlaçların Dünyadaki ve Türkiye'deki Pazar Gelişimleri, Cleanroom News, Yaşam Bilimleri ve Temizoda Teknolojileri Gazetesi, Sayı: 24, sayfa 12-13, Ocak-Şubat 2021(c).

Dimitrov DS. Methods Mol. Biol. 2012; 899:1–26.

Engel P, Almas MF, De Bruin ML, Starzyk K, Blackburn S, Dreyer NA. Lessons learned on the design and the conduct of Post-Authorization Safety Studies: Review of 3 years of PRAC oversight. Br. J. Clin. Pharm. 2017; 83:884–893.

Espiritu MJ, Collier AC, Bingham J. A 21st-Century Approach to Age-Old Problems: The Ascension of Biologics in Clinical Therapeutics; Drug Discovery Today. 2014; 19:8

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.

Faccin F, Tebbey P, Alexander E, Wang X, Cui L, Albuquerque T. The design of clinical trials to support the switching and alternation of biosimilars. Expert Opin. Biol. Ther. 2016; 16: 1445–1453.

FDA approves first biosimilar product Zarxio. Available at <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm436648.htm>. Accessed 23 Feb 2017.

Fenna J, Watkins K, Guirguis M. Biosimilar Drugs and the Hospital Formulary: A Canadian Experience. JCPH. 2019;72:2.

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.

Gökdemir E. Bir Üniversite Hastanesinde Çalışan Hekimlerin Biyobenzer İlaçlar Hakkında Bilgi, Düşünce ve Davranışlarının Değerlendirilmesi. Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 2021, İzmir (Danışman: Doç. Dr. Mualla Aylin ARICI).

Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins. Available at https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-immunogenicity-assessment-therapeutic-proteins-revision-1_en.pdf

Guideline on similar biological medicinal products. Available at http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf Accessed 25 Feb 2017.

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.

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.

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.

<https://sbsgm.saglik.gov.tr/TR,85754/saglik-istatistikleri-yilligi-2020-haber-bulteni-yayimlanmistir.html>. Accessed 20 Nov 2021

<https://www.titck.gov.tr/mevzuat/biyobenzertibbi-urunler-hakkinda-kilavuzu-taslagi-27122018173016>. Accessed 20 Nov 2021

İskit A, Demir-Dora D, Çiçin İ, Kılıç L, Ar C, Kiraz S, Sardaş S. Biyoteknolojik İlaçlar: Biyolojik ve Biyobenzer İlaçların Üretimi, Kalitesi, Preklinik-Klinik Çalışmaları ve Güvenliliği. Saner Basım Hizmetleri San. Tic. Ltd. Şti., Araştırmacı İlaç Firmaları Derneği, 1. Basım, Eylül 2020, ISBN: 978-625-40034-4-8 (174 sayfa)

Jelkmann W. Physiology and pharmacology of erythropoietin. *Transfus Med Hemother*. 2013;40:302–9.

Kabir E, Moreino S, Sharif Siam M, Kabir ER, Moreino SS, Sharif Siam MK. An Empirical Analysis of the Perceived Challenges and Benefits of Introducing Biosimilars in Bangladesh: A Paradigm Shift. *Biomolecules*. 2018; 8:89.

Kabir ER, Moreino SS, Sharif Siam MK. The Breakthrough of Biosimilars: A Twist in the Narrative of Biological Therapy. *Biomolecules*, 2019; 9:410.

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.

Kellner H, Domènech 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

Kesik-Brodacka M. Progress in biopharmaceutical development. *Biotechnol Appl Biochem*. 2018;65(3):306-322.

Kessler M, Goldsmith D, and Schellekens H. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2006;21:v9–v12.

Li E, Ramanan S, Green L. Pharmacist Substitution of Biological Products: Issues and Considerations. *J. Manag. Care Spec. Pharm*. 2015; 21: 532–539.

Luca P, Casadei G, Nobili A. Biological agents and biosimilars: Essential information for the internist. *European Journal of Internal Medicine*. 2016;33:28-35.

Mellstedt H, Niederwieser D, Ludwig H. The challenge of biosimilars. *Ann Oncol*. 2008;19(3):411-419.

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.

- Miller HI. Biotech's defining moments. *Trends Biotechnol.* 2007; 25: 56–59.
- Misra M. *Indian J. Pharmacol.* 2012; 44: 12–14.
- Mitragotri S, Burke PA, and Langer R. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2014; 13:655–672.
- Molowa DT, and Mazanet R. *Biotechnol. Annu. Rev.* 2003; 9:285–302.
- Morishita M, and Peppas NA. *Drug Discov. Today.* 2006; 11: 905–9010.
- Nicholson LB. The immune system. *Essays Biochem.* 2016;60:275–301.
- 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.* 2017
- Özdem S, Çiçin İ, Demir Dora D, Korucu N.C. Sorularla Biyoteknolojik ve Biyobenzer İlaçlar. Ed: Çiçin İ, Güneş Tıp Kitapevleri 2017. ISBN:978-975-277-697-5
- Pasina L, Casadei G, Nobili A. A survey among hospital specialists and pharmacists about biosimilars. *Eur J Intern Med.* 2016 Nov;35:31-33.
- Pouillon L, Socha M, Demore B, Thilly N, Abitbol V, Danese S, Peyrin-Biroulet L. The nocebo effect: A clinical challenge in the era of biosimilars. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2018;14: 739–749.
- Puig L, López-Ferrer A. Biosimilars for the treatment of psoriasis. *Expert Opin Biol Ther.* 2019;19(10):993-1000.
- Rader R. *Nat. Biotechnol.* 2008; 26:743–751.
- Ratanji KD, Derrick JP, Dearman RJ, Kimber I. Immunogenicity of therapeutic proteins: Influence of aggregation. *J. Immunotoxicol.* 2014;11:99–109.
- Reinisch W, Smolen J. Biosimilar safety factors in clinical practice. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;44(6 Suppl):S9-S15.

Rifkin RM, Peck SR. Biosimilars: Implications for Clinical Practice. *J. Oncol. Pract.* 2017;13:24s–31s.

Rockville. Considerations in Demonstrating Interchangeability with a Reference Product Guidance for Industry; FDA. 2019. Available online: <https://www.fda.gov/regulatory-information/searchfda-guidance-documents/considerations-demonstrating-interchangeability-reference-product-guidanceindustry> (accessed on 23 August 2019).

Schellekens H, and Casadevall N. *J Neurol.* 2004; 251:II/4-II/9.

Schellekens H, Lietzan E, Faccin F, Venema J. Biosimilar monoclonal antibodies: the scientific basis for extrapolation. *Expert Opin Biol Ther* 2015;1–14.

Schellekens H. How similar do “biosimilars” need to be? *Nat. Biotechnol.* 2004, 22, 1357-1359.

Sethu S, Govindappa K, Alhaidari M, Pirmohamed M, Park K, Sathish J. Immunogenicity to Biologics: Mechanisms, Prediction and Reduction. *Arch. Immunol. Ther. Exp.* 2012; 60:331–344.

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.

Smith A, Manoli H, Jaw S, Frutoz K, Epstein AL, Khawli LA, Theil FP. Unraveling the Effect of Immunogenicity on the PK/PD, Efficacy, and Safety of Therapeutic Proteins. *J. Immunol. Res.* 2016;2016: 1–9.

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.

Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK). İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelik, 2014. Accessed 20 Nov 2021.

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.

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.

Weise M, Bielsky MC, De Smet K, Ehmann F, Ekman N, Narayanan G, Heim HK, Heinonen E, Ho K, Thorpe R, Vleminckx C, Wadhwa M, Schneider CK. Biosimilars—why terminology matters. *Nat Biotechnol*. 2011;29:690–693

Weise M, Kurki P, Wolff-Holz E, Bielsky MC, and Schneider CK. *Blood*. 2014; 124:3191–3196.

Weise M, Kurki P, Wolff-Holz E, Bielsky MC, Schneider CK. Biosimilars: the science of extrapolation. *Blood*. 2014;124:3191–6.

Wells RE, Kaptchuk TJ. To tell the truth, the whole truth, may do patients harm: The problem of the placebo effect for informed consent. *Am. J. Bioeth*. 2012, 12, 22–29.

World Health Organisation. Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs). 2009.
http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf. Accessed 11 Feb 2013.

Wroblewski MS, Jex EA, Drennon MS, Garmon CJ, Michel ST, Wantman A and Neal OL. Emerging health care issues: follow-on biologic drug competition. 2009 Available at <http://www.ftc.gov/sites/default/files/documents/reports/emerging-healthcare-issues-follow-biologic-drug-competition-federal-trade-commissionreport/p083901biologicsreport.pdf> Accessed 25 Feb 2017

Yamauchi P, Crowley J, Kaur P, Spelman L, Warren R. Biosimilars: What the dermatologist should know. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol*. 2018, 32, 1066–1074.

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.



EKLER

Ek-1: Etik Kurul Onayı



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 70904504/ *gsh*
Konu :

21.12 / 2021

Sayın
Dr.Öğr.Üyesi Devrim DEMİR DORA
Tıbbi Farmakoloji A.D.
Öğretim Üyesi

Değerlendirilmek üzere Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvuruda bulunduğunuz, "Türkiye'deki Hekimlerin Biyolojik İlaçlar ile İlgili Bilgi, Görüş ve Tutumlarının Değerlendirilmesi" adlı çalışmaya ait Kurul Kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Arda
Prof.Dr.Arda TAŞATARGİL
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

Eki: Etik Kurul Kararı

Adres : Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 1. Kat ANTALYA
Tel : (242)249 69 54
Faks : (242) 249 69 03
e-posta : etik@akdeniz.edu.tr

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

2021

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Morfoloji Binası A Blok 1. Kat No: A1-05 Kampüs /ANTALYA
	TELEFON	0 (242) 249 69 54
	FAKS	0 (242) 249 69 03
	E-POSTA	etik@akdeniz.edu.tr
	ETİK KURUL KODU	2012-KAEK-20
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI		Dr.Öğr.Üyesi Devrim DEMİR DORA
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Türkiye'deki Hekimlerin Biyolojik İlaçlar ile İlgili Bilgi, Görüş ve Tutumlarının Değerlendirilmesi
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:KAEK- 883	Tarih: 01.12.2021
	Yukarıda bilgileri verilen çalışmanın yapılmasında bilimsel ve etik açısından sakınca olmadığına oy birliği ile karar verilmiştir.	

Ek-2: Tez Anket Formu

ANKET FORMU

Bu anket Türkiye’deki hekimlerin biyolojik ilaçlar hakkındaki bilgi, görüş ve tutumlarını değerlendirmek için hazırlanmıştır. Bu araştırma, Akdeniz Üniversitesi Hastanesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi Ayşe Sevgi Ünüvar’ın tez projesidir.

Projenin Adı: Türkiye’deki Hekimlerin Biyolojik İlaçlar ile İlgili Bilgi, Görüş ve Tutumlarının Değerlendirilmesi

Çalışmanın Amacı: Farklı branş ve tecrübelerdeki hekimlerin biyolojik ilaçlar hakkında bilgi, görüş ve tutumlarının araştırılması amaçlanmıştır.

Danışman: Dr. Öğretim Üyesi Devrim Demir Dora

Gizlilik ve Olur

Bu ankete katılmakta gönüllülük esastır.

Veriler bilime katkı amacıyla kullanılacaktır.

Ankete katılan kişilerin bilgileri kesinlikle gizli kalacaktır.

Anketin eksiksiz doldurulması verilerin doğruluğu açısından önem taşımaktadır.

Anketi doldurma süresi yaklaşık 7-8 dakikadır.

Araştırmamıza destek olduğunuz için teşekkürler.

I. Bölüm: Genel Bilgiler

1. Yaş: **a.** 21-30 **b.** 31-40 **c.** 41-50 **d.** 51-60 **e.** 61 ve üzeri
2. Cinsiyet: **a.** Erkek **b.** Kadın
3. Çalıştığınız kurum?
 - a.** Devlet Hastanesi
 - b.** Sağlık Bakanlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi
 - c.** Üniversite Hastanesi
 - d.** Özel Hastane
 - e.** Muayenehane

f. Üniversite hastanesi + Muayenehane

g. Üniversite hastanesi + Özel Hastane

4. Çalıştığınız birim: **1.** Cerrahi Bilimler **2.** Dahili Bilimler

5. Uzmanlık Alanınız:

a. Acil Tıp

b. Anesteziyoloji ve Reanimasyon

c. Beyin ve Sinir Cerrahisi

d. Çocuk Cerrahisi

e. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

e.1. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları - Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları

e.2. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları – Gastroenteroloji

e.3. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları - Göğüs

e.4. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları - Hematoloji

e.5. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları - İmmünoloji

e.6. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları - Nefroloji

e.7. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları - Tıbbi Onkoloji

f. Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları

g. Deri ve Zührevi Hastalıkları

h. Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

i. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon

j. Genel Cerrahi

k. Göğüs Cerrahisi

l. Göğüs Hastalıkları

m. Göz Hastalıkları

n. İç Hastalıkları

n.1. İç Hastalıkları - Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları

n.2. İç Hastalıkları - Gastroenteroloji

n.3. İç Hastalıkları - Geriatri

n.4. İç Hastalıkları - Hematoloji

n.5. İç Hastalıkları – İmmünoloji

n.6. İç Hastalıkları – Nefroloji

n.7. İç Hastalıkları - Romatoloji

n.8. İç Hastalıkları - Tıbbi Onkoloji

o. Kadın Hastalıkları ve Doğum

p. Kalp ve Damar Cerrahisi

q. Kardiyoloji

r. Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları

s. Nöroloji

t. Ortopedi ve Travmatoloji

u. Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi

v. Ruh Sağlığı ve Hastalıkları

w. Tıbbi Genetik

x. Üroloji

y. Diğer

6. Ünvanınız:

a. Prof.Dr.

b. Doç.Dr.

c. Dr. Öğretim Üyesi

- d. Dr. Öğretim Görevlisi
- e. Uzman Doktor
- f. Tıpta Uzmanlık Öğrencisi

7. Meslekte kaçınıcı yılınız:

- a. 0-5
- b. 6-10
- c. 11-15
- d. 16 ve üzeri

8. Günlük yazdığınız ortalama reçete sayısı:

- a. 0-10
- b. 11-30
- c. 31-60
- d. 61 ve üzeri

9. “Biyolojik ilaç” terimini daha önce duydunuz mu?

- a. Evet
- b. Hayır
- c. Hatırlamıyorum

10. Biyolojik ilaçlarla ilgili bir seminere, eğitime vb. katıldınız mı?

- a. Evet
- b. Hayır
- c. Hatırlamıyorum

Cevabınız hayır veya hatırlamıyorum ise 13. soruya geçiniz.

Cevabınız evet ise 11 ve 12. soruları cevaplayınız.

11. Eğitimin süresi ne kadardı?

- a. 1 günden az
- b. 1 gün
- c. 2-3 gün
- d. 4 gün ve üzeri

12. Eğitim veren yer;

- a. Resmi Kurum
- b. Özel Kuruluş
- c. Üniversite
- d. Şahıs

13. Biyolojik ilaçlarla ilgili bir seminere, eğitime vb. katılmak ister misiniz?

- a. Evet
- b. Hayır
- c. Kararsızım

II. Bölüm: Biyolojik ilaçlar hakkındaki genel değerlendirmeler

Lütfen biyolojik ilaçlarla ilgili aşağıdaki seçeneklerden birini işaretleyiniz.

		Doğru	Yanlış	Fikrim yok
1.	Biyolojik ilaçlar, canlı sistemler aracılığıyla üretilen karmaşık makromoleküllerdir. .			
2.	Biyolojik ilaçların yan etkileri, küçük molekülü ilaçların yan etkilerinden farklı olabilir.			
3.	Biyolojik ilaçlar, küçük molekülü ilaçların etkisiz olduğu hastalarda etkili olabilir.			
4.	Biyolojik ilaçlar, sindirim sisteminde bozunurlar.			
5.	Biyolojik ilaçlar, genellikle parenteral olarak uygulanırlar.			
6.	Biyolojik ilaçlar, stabilite problemleri nedeniyle soğuk zincir gerektirir.			
7.	Biyolojik ilaçlar, potansiyel olarak immünojeniktir.			
8.	Biyobenzer ilacın, ruhsatlı biyolojik bir ilaca yüksek oranda benzer olduğu gösterilmelidir.			
9.	Biyobenzer ilaç ile referans (orijinal) ilaç arasında güvenlik, saflık ve ürünün potensi açısından klinik olarak anlamlı bir fark yoktur.			
10.	Biyobenzer ilaçlar, referans (orijinal) biyolojik ilaçların yerine kullanılabilirler.			
11.	Etkinliği iyileştirmek amacıyla aktif bileşenleri veya formülasyonları değiştirilmiş biyolojik ürünler, “biyobenzer ürünler” olarak isimlendirilir.			
12.	Biyobenzer ilaçlar daha uygun fiyatlı tedaviye olanak sağlar.			
13.	Bir biyobenzer ilaç, ilave bir klinik veri olmaksızın eczanede bir başkasıyla değiştirilebilir.			
14.	Biyobenzer ilaç, referans (orijinal) ilaç ile birebir aynıdır.			
15.	Biyobenzer ilaçlar için klinik araştırma çalışması yapılması gerekmez.			
16.	Ülkemizde TİTCK tarafından biyobenzer ilaçlar ile ilgili kılavuz henüz yayımlanmamıştır.			

III.Biyolojik İlaçlarla İlgili Düşünceler

Lütfen Biyolojik ilaçlar hakkındaki görüşlerinizi belirtiniz.

-Kesinlikle katılıyorum,

-Kısmen Katılıyorum,

- Kararsızım,

- Kısmen katılmıyorum,

- Kesinlikle katılmıyorum

seçeneklerinden **birini** seçiniz.

		Kesinlikle katılıyorum	Kısmen Katılıyorum	Kararsızım	Kısmen katılmıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
1.	Referans (orijinal) biyolojik ilaçların, biyobenzer ilaçlardan daha etkili olduğunu düşünüyorum.					
2.	Biyolojik ilaçların yan etkilerinin , konvansiyonel ilaçlara göre daha çok olduğunu düşünüyorum.					
3.	Biyobenzer ilaçların, referans (orijinal) biyolojik ilaçlardan daha ucuz olduğunu düşünüyorum.					
4.	İlaç firmaları tarafından yapılan tanıtımların biyolojik ilaçların reçetelenme oranını pozitif yönde etkilediğini düşünüyorum.					
5.	Referans (orijinal) biyolojik ilacın, biyobenzer ilaçtan daha kaliteli olduğunu düşünüyorum.					
6.	Reçete yazarken referans (orijinal) ilaç mı biyobenzer ilaç mı olduğuna dikkat ederim.					
7.	Hastanın durumunun daha ciddi olduğu durumlarda referans (orijinal) biyolojik ilacı tercih ederim.					
8.	Kendime ve yakınlarıma referans (orijinal) ilacı, yakınım olmayan hastalara biyobenzer ilacı reçete ederim.					
9.	Biyobenzer ilacı hastalarım güvenle reçete ederim.					
10.	Biyolojik ilaçları reçetelerken, ilaç üreticisinin katıldığı kongrelere sponsor olup olmaması tercihim etkiler.					

IV. Yan Etki ve Etkinlik ile İlgili Düşünceler

Lütfen aşağıdaki soruları biyolojik ilaçlar ile ilgili gözlemlediğiniz yan etki ve etkinlik durumlarını baz alarak yanıtlayınız.

- Hastalarınıza hiç biyolojik ilaç reçete ettiniz mi?
 - Evet
 - Hayır
 - Hatırlamıyorum
- Ortalama ayda kaç biyolojik ilaç reçete ediyorsunuz?
 - 0-10
 - 11-30
 - 31-60
 - 61 ve üzeri
- Hastalarınıza daha çok referans (orijinal) biyolojik ilacı mı yoksa biyobenzer ilacı mı reçete edersiniz?
 - Referans (orijinal)
 - Biyobenzer
 - Bilmiyorum
- Referans (orijinal) biyolojik ilaç kullanan bir hastanızda hiç referans ilacı biyobenzer ilaç ile değiştirdiniz mi? (Reçete yazımı sırasında)
 - Evet
 - Hayır
 - Hatırlamıyorum

5. Hastalarınızda referans (orijinal) biyolojik ilaç ile biyobenzer ilaç arasında etkinlik açısından bir fark gördünüz mü?
- Etkinlik açısından bir fark gözlemlemedim
 - Referans (orijinal) biyolojik ilacın daha etkili olduğunu gözlemledim
 - Biyobenzer ilacın daha etkili olduğunu gözlemledim
 - Bilmiyorum
6. Hastalarınızda referans (orijinal) biyolojik ilaç ile ilişkili olduğunu düşündüğünüz **beklenmeyen** herhangi bir yan etki gözlemlediniz mi?
- Evet
 - Hayır
 - Hatırlamıyorum
7. 6. Soruya cevabınız evet ise; sağlık otoritesine bildirim yaptınız mı?
- Bildirim yaptım
 - Bildirim yapmadım
 - Hatırlamıyorum
8. Hastalarınızda biyobenzer ilaç ile ilişkili olduğunu düşündüğünüz **beklenmeyen** herhangi bir yan etki gözlemlediniz mi?
- Evet
 - Hayır
 - Hatırlamıyorum
9. 8. Soruya cevabınız evet ise; sağlık otoritesine bildirim yaptınız mı?
- Bildirim yaptım
 - Bildirim yapmadım
 - Hatırlamıyorum
10. Biyolojik ilacı hastanıza anlatmak için vakit ayırdınız mı?
- Evet; detaylı bilgi verdim ve tüm sorularını yanıtladım.
 - Evet; sadece ilacın nasıl kullanılacağı hakkında bilgi verdim.
 - Hayır; açıklama yapmadan sadece reçeteyi verdim.
11. Hastanızın, reçete ettiğiniz biyolojik ilacın (referans veya biyobenzer) aynısını kullanıp kullanmadığını hiç sorguladınız mı?
- Evet
 - Hayır
 - Hatırlamıyorum
 - Sorgulamayı gereksiz buluyorum

Anket bitmiştir. Katılımınız için teşekkür ederiz.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı	Ayşe Sevgi ÜNÜVAR	Uyruğu	T.C.
-------------------	-------------------	---------------	------

Eğitim Bilgileri

Mezun olduğu kurum		Mezuniyet yılı
Lise	Isparta Ahmet Melih Doğan Anadolu Lisesi	2010
Lisans	İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü	2016
Yüksek Lisans		
Doktora		

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (yıl-yıl)
Saha Görevlisi	Ethic Medikal Araştırma Ltd.	2019-2021
Site Contract Negotiator	Ethic Medikal Araştırma Ltd.	2021-devam ediyor

Yabancı Dilleri	Sınav türü	Puanı
İngilizce	Yökdil	82,50
İngilizce	YDS	72,50

Proje Deneyimi

Proje Adı	Destekleyen kurum	Süre (Yıl-Yıl)
TRPV1 İyon Kanallarının Anti-tümöral İmmünitedeki Rollerinin Metastatik Meme Kanseri Modelinde Araştırılması	Tübitak Cost (European Cooperation In Science And Technology)	2016-2018
Metastatik meme kanseri hücrelerinde ekstraselüler matriks proteini Fibulin-4'ün rolünün araştırılması: TGF-β1, LTBP-1 ve BMP-1 ile ilişkisi	Tübitak 1001	2019-2019

Burslar-Ödüller:

Erasmus Training Scholarship, University of Freiburg, Institute of Biochemistry and Molecular Biology and BIOS Centre for Biological Signaling Studies, July-August 2014.

Yayınlar ve Bildiriler:

Ayşe Sevgi Yıldız, Muhlis Akman, Nuray Erin, “Trpv1 (Transient Reseptör Potansiyel Vanilloid1) Ekspresyonunun Metastatik Meme Kanserlerinde ve Dalak Dokusunda Belirlenmesi”, 24. Ulusal Farmakoloji Kongresi-2017- Trabzon

Nur Ogan, **Ayşe Sevgi Yıldız**, Nuray Erin, “Urokinase Type Plasminogen Activator And Beta-Galactoside Alpha 2,6 Sialyltransferase 1 Found In Cancer Cell Exosomes Cause Autocrine Release Of CXCR2 Ligands”, 16. CIMA ANNUAL MEETING-2018- Almanya

Nuray Erin, Muhlis Akman, Esra Nizam, Elnur Aliyev, **Ayşe S. Yıldız**, Gamze Tanrıöver, “The Effects Of TRPV1 Agonists On Immune Response To Metastatic Breast Cancer As Well As On Tumor Growth And Metastasis” 16. CIMA ANNUAL MEETING-2018- Almanya

Muhlis Akman, **Ayşe Sevgi Yıldız**, Nuray Erin, “Cd200 Reseptör 1 Knockout (Cd200r1ko) Farelerde Doksorubisin’in Metastatik Meme Kanseri Modelinde Etkisi”, 1. Temel Onkoloji Sempozyumu-2018-İzmir

Esra Nizam, **Ayşe Sevgi Yıldız**, Nuray Erin, “Inhibition of PI3Ka activity decreases chemokine release and enhances anti-proliferative effects of PEG-DOX in metastatic breast cancer”, 6. International Conference Cancer Immunotherapy and Immunomonitoring (CITIM)-2019- Gürcistan