

Dünyada ve Türkiye’de Jenerik İlaç Kullanımı ile İlgili Gelişmeler

Trends in Generic Drug Use in Turkey and in the World

^{id} Dilara BAYRAM^a, ^{id} Volkan AYDIN^b, ^{id} Caner VIZDIKLAR^a, ^{id} Ahmet AKICI^a

^aMarmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji ABD, İstanbul, TÜRKİYE

^bİstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji ABD, İstanbul, TÜRKİYE

ÖZET Jenerik ilaç, referans alınan orijinal ilaç ile aynı etkin maddeyi aynı dozda aynı ya da benzer farmasötik şekilde içeren ve orijinal ilacın patent koruma süresi bittikten sonra üretilen ilaçtır. 1984 yılında yürürlüğe giren “Hatch-Waxman Hareketi” olarak bilinen “İlaç Fiyat Rekabeti ve Patent Yenileme Kanunu” ile jenerik ilaçların kullanımının yaygınlaşmasında, prelinik ve klinik faz çalışması koşulunun jenerik ilaçların ruhsat başvuru sürecinden çıkarılarak “kısaltılmış yeni ilaç başvurusu” hâline getirilmesi etkili olmuştur. Sınırlı sayıda sağlıklı gönüllü ile yapılan biyoyararlanım/biyoeşdeğerlik çalışmaları ile jenerik ilacın referans ile terapötik eşdeğer olduğunun gösterilmesi yeterli olarak kabul edilir. Bu nedenle daha düşük maliyet ile piyasaya çıkan jenerikler referans ilaçlara göre genellikle daha ucuzdur. Bu sayede jenerikler, sağlık hizmeti kalitesinden ödün vermeden ilaç harcamalarının azaltılmasına kritik katkı sağlar. Nitekim özellikle gelişmiş ülkelerde, jenerik ilaçların kullanımının yaygınlaştırılması ile ilaçların sağlık bütçesinde meydana getirdiği baskının azaltılması amaçlanmış ve bu doğrultuda özel politikalar uygulanmaya başlanmıştır. Jenerik kullanımının yaygınlaştırılmasında, uygulanan idari politikalarının yanı sıra tüketicilerin, eczacıların ve hekimlerin jenerik ilaçlar ile ilgili algıları ve davranışları, tanıya ve ilaca ilişkin özellikler vb. faktörler de etkili olabilmektedir. Bu derlemede, jenerik ilaçlara yönelik temel bilgilere yer verilmesi ve farklı yerlerde kullanımı gittikçe yaygınlaşmakta olan bu ilaçlara ilişkin dünyadaki ve Türkiye’deki gelişmelerin sunulması amaçlanmıştır.

ABSTRACT The generic drug contains the same active substance as the referenced original drug, in the same dose, in the same or similar pharmaceutical form and can be produced after the patent protection period of the original drug expires. With "The Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act", informally known as the "Hatch-Waxman Act" in 1984, the requirement for pre-clinical and clinical phase studies was abolished in the approval process of generics. In this context, replacement of the former process with the "abbreviated new drug application" has streamlined the widespread use of generics. Generic drug is deemed as therapeutically equivalent to reference product by demonstrating bioequivalence through bioavailability/bioequivalence studies conducted with a limited number of healthy volunteers. Therefore, generic drugs introduced to the market with lower costs are generally cheaper than reference drugs. In this way, generic drugs make a critical contribution to reducing drug expenditures without conceding healthcare quality. In fact, especially in developed countries, it was aimed to off-load the pressure caused by drug costs on the health budget via increasing the use of generic drugs, and special policies have been implemented. Apart from administrative policies, many factors including consumers', pharmacists', and physicians' perceptions and behaviors about generics, diagnosis and drug-related characteristics, etc. can impact in spreading the use of generic drugs. In this review, it was aimed to provide fundamental information about generic drugs and present the developments in the world and in Turkey for these drugs which are becoming more widespread.

Anahtar Kelimeler: Jenerik ilaç; orijinal; ilaç kullanımı; biyoeşdeğerlik

Keywords: Generic drug; original; drug utilization; bioequivalence

Eşdeğer ilaç olarak da bilinen jenerik ilaçlar, referans alınan orijinal ilaç ile aynı etkin maddeyi, aynı dozda, aynı ya da benzer farmasötik şekilde içeren ve orijinalin patent koruma süresi bittikten sonra üretilen ilaçlardır.¹ Referans ilaçla eşdeğer kabul edi-

lebilmesi için bu 2 ilacın farmasötik eşdeğer olması ve biyoeşdeğer olduklarının kanıtlanması gerekmektedir. İki ilacın biyoeşdeğer olduğunun gösterilmesi, çoğu zaman terapötik eşdeğer oldukları şeklinde kabul görmektedir.²

Correspondence: Volkan AYDIN

İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji ABD, İstanbul, TÜRKİYE/TURKEY

E-mail: volkanaydin@gmail.com



Peer review under responsibility of Journal of Literature Pharmacy Sciences.

Received: 05 Jan 2021

Accepted: 25 Jan 2021

Available online: 18 Feb 2021

2630-5569 / Copyright © 2021 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Orijinal bir ilacın geliştirilme süreci uzun ve maliyetlidir. Preklinik çalışmaların ardından yapılan, klinik araştırmalar ile etkililik ve güvenliliklerini göstermeleri zorunludur.³ Jenerik ilaçların geliştirilmesi sırasında ise preklinik ve klinik çalışmaların tekrarlanması gerekmez. Sınırlı sayıda sağlıklı gönüllü ile yapılan, biyoyararlanım/biyoeşdeğerlik çalışmaları ile jenerik ilacın referans ilaç ile terapötik eşdeğer olduğunun gösterilmesi yeterli olarak kabul edilir.⁴ Ruhsat alması bu yüzden daha düşük maliyetle sağlanan jenerik ilaçlar, referans ilaçlara göre genellikle daha ucuz olarak piyasaya sürülür. Bu derlemede, jenerik ilaçlara yönelik temel bilgilere yer verilmesi ve ekonomik avantajları nedeniyle kullanımını gittikçe yaygınlaşmakta olan, bu ilaçlara ilişkin dünyadaki ve Türkiye’deki gelişmelerin sunulması amaçlanmıştır.

JENERİK İLAÇLARIN KISA TARİHÇESİ

Günümüzde jenerik ilaçların kullanımının yaygınlaşmasında, preklinik ve klinik faz çalışması koşulunun jenerik ilaçların ruhsat başvuru sürecinden çıkarılarak “kısıltılmış yeni ilaç başvurusu” hâline getirilmesi etkili olmuştur.⁵ Bu sürecin oluşmasında, belirli olayların etkisi görülmektedir. 1937 yılında yaşanan sülfanilamid faciası sonrasında, 1938 yılından sonra üretilen ilaçların “yeni ilaç” olarak değerlendirilmesi ve üretici firmanın ilacın güvenli olduğunu test ederek Amerikan Gıda ve İlaç Dairesinin [Food and Drug Administration (FDA)] izni ile piyasaya sürmesine karar verilmiştir. 1962 yılında “Kefauver-Harris Değişikliği” ile ilaçların piyasaya girmeden önce güvenlilik ve etkililiklerinin gösterilmesinin gerekli olduğu ileri sürülerek güncel ilaç onay prosedürlerinin ilk adımları atılmıştır.⁶ ABD’de 1984 yılına kadar eczacılara, hekimlerin reçeteye yazdığı ilacı jeneriği ile değiştirmelerine izin vermeyen yasaların yürürlükte olması nedeniyle jenerik ilaçlar fazla ilgi görmemiştir. İlaç giderlerinde, tasarruf gerekliliğinin kaçınılmaz hâle gelmesi nedeniyle sağlık sigortaları ve özel sektörün desteği ile 1984 yılında yürürlüğe giren, “Hatch-Waxman Hareketi” olarak bilinen “İlaç fiyat rekabeti ve patent yenileme kanunu” ile jenerik ilaçların onay süreci kolaylaştırılmıştır. FDA, söz konusu yasa doğrultusunda 1962’den sonra piyasaya sürülen orijinal ilaçların, jeneriklerinin etkililik ve

güvenlilik araştırmaları tekrarlanmadan yalnızca biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik çalışmaları sonrasında onaylanmasına izin vererek “kısıltılmış yeni ilaç başvurusu” uygulamasını başlatmıştır.^{7,8} Yasanın yürürlüğe girmesini takip eden, yıl içerisinde FDA’ya 1.000’den fazla yeni jenerik ilaç ruhsatı başvurusu yapılmıştır.⁹ Ruhsatı alan jenerik ilaç sayısındaki artışa paralel olarak, bu ilaçların tüm pazardaki payı da düzenli olarak artmıştır. Hatch-Waxman Hareketi 35 yıl önce yürürlüğe girdiğinde, jenerik ilaçlar ABD’de dağıtılan tüm reçeteli ilaçların yalnızca %19’unu oluşturmaktayken, 2016 yılında ise bu oranın yaklaşık %90 olduğu bildirilmiştir.^{5,10}

JENERİK İLAÇLARIN RUHSATLANDIRMA SÜRECİ

Birçok gelişmiş ülkede olduğu gibi Türkiye’de de orijinal ilaçların patent süresi 20 yıldır.¹¹ Referans ilaçların, patent koruma süresi bittikten sonra jenerik ilaçların ruhsat alabilmesi, ardından da satışa sunulabilmesi için referans ilaç ile biyoeşdeğer olduğunun yasal düzenlemeler doğrultusunda yapılan çalışmalar ile kanıtlanması yeterlidir. Aktif bileşenin, kan dolaşımına girdikten sonra güvenli ve etkili olduğu gösterilmişse, aktif bileşenin kandaki konsantrasyonunu aynı oranda ve sürede artıran diğer bir tıbbi müstahzarın da aynı etkiyi yaratacağı varsayılır.¹ Ülkemizde bir jenerik adayının ruhsat alabilmesi için 1994 yılında yayımlanan “Farmasötik Müstahzarların Biyoeşdeğerliğinin Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelikte” yer alan 14. madde uyarınca biyoeşdeğerliğinin kanıtlanması gerekir.⁴

BIYOEŞDEĞERLİK ÇALIŞMALARI

Biyoeşdeğerlik “farmasötik eşdeğer olan 2 müstahzarın, aynı molar dozda verilişinden sonra biyoyararlanımlarının ve böylece etkilerinin hem etkinlik hem güvenlik bakımından esas olarak aynı olmasını sağlayacak derecede benzer olması”dır. İki farklı müstahzarın, aynı etkin maddenin veya maddelerin aynı molar miktarını aynı veya karşılaştırılabilir standartlara uyan, farmasötik şekiller içinde içermesi durumunda 2 ürün *farmasötik eşdeğer* olarak nitelendirilmektedir. Aynı etkin maddeyi içeren ve aynı etkililik ve güvenliliği klinik olarak gösterilen ilaçlar ise *terapötik eşdeğerdir*.⁴

TABLO 1: Jenerik ilaçlar ile referans ilaçlara ait özelliklerin karşılaştırılması.

Özellik	Aynı	Farklılık gösterebilir
Etkililik	+	
Güvenlilik	+	
Safılık	+	
Stabilite	+	
Yitilik	+	
Etkin Madde(ler)	+	
Yardımcı Madde(ler)		+
Görünüş		+
Tat		+
Fiyat		+

Etkin maddeleri aynı olan jenerik ve referans ilaçlar ekspiyan adı verilen yardımcı maddeler bakımından birbirlerinden farklı olabilirler. Ancak bağlayıcı, kayganlaştırıcı, seyreltici, antiadherent, parçalayıcı ve dolgu gibi inaktif özelliklere sahip ekspiyanların ilaçların etkililiği ve güvenliliğine tesir etmesi beklenmez.¹² Farklı ekspiyanların kullanılması ancak ilaçların renkleri ve aromaları gibi özelliklerinin farklı olmasına yol açabilir (Tablo 1).¹³

Biyoeşdeğerlik çalışmalarına, Türkiye’de Sağlık Bakanlığı, ABD’de FDA ve Avrupa Birliğinde ise Avrupa İlaç Ajansı [European Medicines Agency (EMA)] tarafından izin verilir.^{4,14,15} Türkiye’de yürütülen yönetmelik doğrultusunda, biyoeşdeğerlik çalışmalarında referans müstahzar, ilacı ilk geliştiren firmanın müstahzarı eğer bu müstahzar mevcut değilse diğer bir firmanın benzer müstahzarı olabilir. İlaçların biyoeşdeğer olup olmadıkları yapılan *in vitro* ve *in vivo* testler ile belirlenir.⁴ Jenerik ilaç adayının, referans ilaç ile biyoeşdeğer olduğunun eğri altında kalan alan (EAA), maksimum plazma konsantrasyonu (C_{max}) ve C_{max}’a ulaşılabilmesi için geçen süre (T_{max}) gibi parametreler ile gösterilmesi gerekir. EAA ve C_{max} parametreleri 2 ilacın biyoeşdeğer olduğuna karar verilmesinde birincil rol oynamaktadır. Biyoeşdeğerliğin sağlanması için test ürün (jenerik) ile referans ürünün (orijinal) EAA oranlarının %80 ile %125 arasında ve %90 güven aralığında olması gerekmektedir. C_{max} için de bu oranın %80-%125 aralığında olması gerekmektedir.^{4,14,15} Aralarında Avustralya, Brezilya, Kanada, Çin, Tayvan, EMA, Japonya, Meksika, Singapur, Güney Kore, İsviçre, ABD ve Dünya Sağlık Örgütü’nün bu

lunduğu 13 sağlık otoritesinin biyoeşdeğerlik kriterlerinin incelendiği bir çalışmada, otoriteler arasında belirli farklılıklar bulunmasına rağmen biyoeşdeğerlik yaklaşımlarının büyük oranda benzer olduğu bildirilmiştir.¹⁶

Jenerik ilaçların, yaygın kullanımına ve ruhsat onayı süreçlerindeki sıkı düzenleyici standartlara rağmen ABD’de jenerik ilaçların ikamesi, sağlık uzmanları, ilaç endüstrisi üyeleri, hastalar ve hükümet yetkilileri arasında hararetle tartışma konusu olmuştur.¹ Referans ilaç kullanımından, jenerik ilaç kullanımına geçen hastalarda bildirilen bazı olaylar bu tartışmaların temelini oluşturmuştur. Örneğin antiepileptik ilaç kullanan 50 hastada, orijinal ilaçtan jenerik ilaç kullanımına geçiş sonrasında ani ve daha sık nöbet gözleendiği bildirilmiştir.¹⁷ 2007 yılında ise Amerikan Nöroloji Akademisi, hekimin onayı olmadan antikonvülsan ilaçların jenerikleri ile ikame edilmesine, ilaçtaki küçük çaplı değişikliklerin toksik etkilere yol açabilmesi ve nöbetlerin seyrini etkileyebilmesi nedeniyle karşı olduklarını bildirmiştir.¹⁸ Öte yandan, FDA’nın biyoeşdeğerlik kriterleri ile ilaçların terapötik eşdeğerliklerinin sağlandığını gösteren çalışmalar literatüre yansımıştır. 2009 yılında yapılan bir retrospektif çalışmada, 1996-2007 yılları arasındaki 12 yıllık süreçte FDA’nın onayladığı oral yoldan uygulanan jenerik ilaçların 2.070 tek doz klinik biyoeşdeğerlik çalışması incelenmiştir. Buna göre jenerik ve referans ilaçlar arasındaki ortalama C_{max} ve EAA farkının, sırasıyla %4,4 ve %3,6 olduğu bildirilmiştir.¹ 2008 yılında yapılan, 47 çalışmanın incelendiği bir metaanalizde, 8 kardiyovasküler ilaç grubunda orijinal ve jenerik ilaç kullanan hastalar karşılaştırılmıştır. Analiz sonuçlarına göre orijinal ve jenerik ilaçların, vital bulgular, klinik laboratuvar değerleri, yan etkiler ve sağlık hizmeti sistemi kullanımını dâhil olmak üzere hemen hemen tüm klinik sonuçlarda benzer olduğu bildirilmiştir.⁸ ABD’de yapılan prospektif gözlemsel bir çalışmada, 8 ay boyunca referans varfarin müstahzarını kullanan 182 hasta, jenerik müstahzarın kullanımına geçtikten sonraki 10 ay boyunca izlenmiş ve 2 periyot arasında INR, INR izlenme sıklığı, doz değişikliklerinin sayısı ve trombotik ve hemorajik olayların oranı açısından 2 ilaç arasında anlamlı bir farklılık bulunmadığı raporlanmıştır.¹⁹ Varfarin kullanımına ilişkin “göz-

lemci-kör” çapraz tasarımı bir çalışmada ise en az 2 ay boyunca referans ilacı kullanan hastalar, randomize edilerek tedavilerine değişen periyotlarda jenerik müstahzarlar ile devam edilmesinin sağlandığı ve gruplar arasında INR ve advers etki profili açısından anlamlı farklılık gözlenmediği bildirilmiştir.²⁰ Varfarin gibi dar terapötik indekse (DTİ) sahip olduğu bilinen bir ilaçtaki bu örneklerle rağmen DTİ ilaçlarda, jenerik ilaçların orijinallerinin yerine kullanılması tartışmalı bir konudur. Hekimler ve bazı hasta grupları, FDA’nın biyodeşdeğerlik standartlarında ilaçların biyoyararlanımlarında sınırlı farklılıklara izin vermiş olmasının, DTİ ilaç gruplarında jenerik ikamesinin hastaların sağlığını riske atabildiğini ifade etmektedir.¹⁸ Sağlık Kanada (Health Canada) ve EMA ise DTİ ilaçlar için daha sıkı biyodeşdeğerlik sınırları (%90,00-111,11) belirlemiştir.^{15,21,22} Türkiye’de ise 2019 yılında yayımlanan “Beşeri Tıbbi Ürünlerin Biyoyararlanım ve Biyodeşdeğerliğinin İncelenmesi Hakkında Kılavuz Taslağında” DTİ ilaçlar için EAA ve Cmax değerlerinin kabul aralığının %90,00-%111,11 olarak daraltılmasına ilişkin ifade yer almaktadır.²³

JENERİK İLAÇ KULLANIMININ EKONOMİK YÖNÜ

İlaç maliyeti, sağlık harcamalarında önemli bir paya sahiptir.^{22,24} Jenerik ilaçların fiyatı genel olarak referans ilacın patent süresi dolmadan önceki fiyatından %20-90 daha azdır.^{22,25} Geri ödeme kurumlarına, ekonomik yönden sağladığı katkılar ve dolayısıyla sağlık hizmeti kalitesinden ödün vermeden ilaç harcamalarının azaltılmasında önemli bir konumda bulunan jenerik ilaçlar, bu yönüyle akılcı ilaç kullanımı göstergelerinden biri olan maliyet-etkin tedavinin uygulanmasında da kritik rol oynar.²⁵

Referans fiyatlandırma, ilaç harcamalarında maliyet sınırlaması için en yaygın kullanılan yöntemlerden biridir. Avrupa Birliği ülkeleri hariç Brezilya, Ürdün, Güney Afrika, Japonya, Kanada ve Avustralya gibi birçok ülkede bu sistem uygulanmaktadır.²⁶ Türkiye’de de 2004 yılından itibaren ilaç fiyatları, 5 Avrupa Birliği ülkesindeki (Fransa, İtalya, Yunanistan, İspanya ve Portekiz) en düşük üretici fiyatının referans fiyat olarak seçilmesiyle belirlenmektedir.²⁷ 2017 yılında yayımlanan “Beşeri Tıbbi Ürünlerin Fiyat-

landırılması Hakkında Tebliğ” göre jenerik rakibi olmayan referans bir ürün kaynak fiyatın %100’ünü alma hakkına sahipken, jenerik rekabetine açılan bir referans ürün ile bunun jenerikleri kaynak fiyatın %60’ı oranında fiyat alabilmektedirler.²⁸ Bu durumda, patent hakkı biten bir orijinal müstahzarın jeneriğinin ilaç pazarına girmesi ile birlikte ilaç fiyatlarında %40 azalma olduğu görülmektedir.²⁹ Jenerik ilaçların geri ödemesi kapsamında, “jenerik grup bazında ödeme” sistemi uygulanmaktadır.²⁷ Bu uygulamaya göre terapötik jenerik olarak gruplandırılan ilaçların geri ödemesi için tek bir fiyat belirlenir.³⁰ En yüksek geri ödeme fiyatı, ilgili gruptaki en ucuz birim fiyatına %10 eklenerek hesaplanır. Hastaların ilgili grupta daha yüksek bir ilacı tercih etmeleri durumunda, ödenebilen en yüksek geri ödeme fiyatı ile tercih edilen ilacın fiyatı arasındaki farkı karşılaması gerekmektedir.²⁷

Özellikle gelişmiş ülkelerde, jenerik ilaçların kullanımının yaygınlaştırılması ile ilaçların sağlık bütçesinde meydana getirdiği baskının azaltılması amaçlanmış ve bu doğrultuda özel politikalar uygulanmaya başlanmıştır.²⁴ ABD’de kaydedilen verilere göre düşük fiyatlı jenerik ilaç kullanımı ile son on yılda toplam 1,67 trilyon dolar tasarruf sağlandığı saptanmıştır. On yılda sağlanan bu tasarrufun yaklaşık yarısını psikiyatrik hastalıklar, hipertansiyon, kolesterol ve ülser tedavisinde kullanılan jenerik ilaçların sağladığı bildirilmiştir.¹⁰ Avrupa’da büyük ekonomiye sahip 5 ülkenin (Almanya, Fransa, İtalya, Hollanda ve İspanya) 1990-2002 dönemi ilaç harcamaları artış hızı, toplam sağlık harcamalarındaki artış hızından daha fazla olmuş, ancak 1990’ların sonuna doğru yürürlüğe giren, jenerik ilaç piyasasının geliştirilmesini destekleyen mevzuatların etkisi ile 2002 yılından sonra bu artış tersine dönmüştür. IMS raporuna göre 2014 yılında, jenerik ilaçlar ile bu ülkelerde toplam 100 milyar Euro tasarruf sağlanmıştır.²⁵

Jenerik ilaçlar, Avustralya’da 2019’da ilaç hacminin %86’sını, maliyetin ise %28,7’sini; Kanada’da ise ilaç hacminin %72,8, maliyetin %19,5’ini oluşturmaktadır. 2018 yılı istatistiklerine göre Avrupa’da ilaçların %67’sini oluşturan jenerik müstahzarların, ilaç harcamalarının %29’unu oluşturduğu bildirilmiştir.³¹

JENERİK İLAÇ KULLANIMINI ETKİLEYEN BAŞLICA FAKTÖRLER

Jenerik ilaçların kullanımında, ürünü reçeteleyen hekimlerin yanı sıra çok sayıda faktör etkilidir. Bu faktörlerin ayrıntılarına yönelik yapılan ve 67 çalışmanın incelendiği bir sistematik derlemede, başta hastalar, hekimler, eczacılar ve uygulanan politikalar olmak üzere tanıtım faaliyetleri, eğitim seviyesi, elektronik reçeteleme sisteminin kullanılması gibi birçok faktörün jenerik ilaç kullanımında etkili olduğu bildirilmiştir.³² Jenerik ilaç kullanımını etkileyen faktörlerin tespiti, jenerik ilaç kullanımının yaygınlaştırılmasına ve bu doğrultuda yapılacak düzenlemelerin belirlenmesine katkı sağlayabilmektedir.

YEREL SAĞLIK POLİTİKALARI

Jenerik ilaç kullanımı, uygulanan farklı devlet politikalarının etkisi ile ülkeler arasında farklılık göstermektedir. 2008-2015 yılları arasında bazı Avrupa ülkelerinde, maliyeti kontrol etmeye yardımcı olmak amacıyla jenerik ilaç politikaları uygulanmıştır. Bu dönemde, Slovakya’da yasak olan ilaçların jenerik isimleri ile reçetelenmesi gönüllü hâle getirilmiş, Belçika, Estonya, Yunanistan, Portekiz ve İspanya’da ise zorunlu kılınmıştır.²⁴ Belçika ve Fransa’da hastaların orijinal yerine jenerik ürünü seçmesi için mali teşvikler getirilmiştir. Belçika’da ayrıca doktorlar için reçete kotaları, bazı ilaç kategorileri için zorunlu jenerik ikamesi gibi uygulamaların etkisi ile 2005 yılında %17 olan jenerik ilaç kullanımı, 2015 yılında %35’e yükselmiştir.³³ Fransa ve Macaristan’da pratisyen hekimlere jenerik ilaç reçetelemeleri için mali teşvik uygulaması getirilmiştir. 2015 yılında Fransa’da ilaçların etkin maddeleri ile reçetelenmeleri zorunlu hâle getirilmiştir. 2011 ve 2016 arasında, Fransa’daki jenerik pazar payının %18’den %28’e yükseldiği bildirilmiştir.³³ İtalya’da ise hasta veya hekim özellikle aksini belirtmediği sürece, eczacının ilgili etkin maddenin en ucuz müstahzarını vermesi sağlanmıştır.³³ Hollanda’da yalnızca en ucuz ürünün geri ödemesinin yapılması ile jenerik kullanımı teşvik edilmiştir.³⁴ Danimarka, İsveç ve Finlandiya gibi birçok Avrupa ülkesinde uygulanmakta olan teşvik ile hastanın daha pahalı olan referans ilacı almak istemesi durumunda aradaki fiyat farkını karşılaması beklenmektedir.³⁵

HEKİMLER

Hekimler, sağlık sistemindeki karar verici konumlarıyla, referans ilaçların yerine jeneriklerin kullanılmasında ve jenerik ilaç kullanımının yaygınlaştırılmasında önemli rol oynarlar. Üstelik çalışmalar, jenerik ilaçlara karşı olumsuz tutum içerisinde olan hastaların, hekimleri tarafından bilgilendirildikten sonra kararlarının değiştiğini göstermektedir. Bu durum, jenerik ilaç kullanımını artırmada hekimlerin dolaylı etkilerine de işaret etmektedir.³⁶ Bununla birlikte, çeşitli ülkelerde yapılan çalışmalar hekimlerin jenerik ilaçların etkililiğine, güvenliliğine ve kalitesine dair şüphe duyabildiklerini ve bu nedenle jenerik ilaç reçetelemekten kaçınabildiklerini ortaya koymuştur.^{37,38} Hekimlerin; yaşı, cinsiyeti, mesleki deneyimleri gibi hekime ait faktörlerin yanı sıra, hastalarında daha önce jenerik ilaç kullanımına bağlı olumsuz deneyimleri, reçete yazdıkları hastalarının tanısı, hastaların sosyoekonomik durumu gibi hastaya ait faktörler de hekimlerin jenerik ilaca karşı tutumlarında kritik rol oynamaktadır.³² Jeneriklerin daha yüksek oranda reçetelendiği gelişmiş ülkelerde, hekimlerin jenerik ilaçlara yönelik pozitif algısı, bu ilaçların kontrol süreçleri ve biyoyararlanım çalışmalarına duydukları güven ile ilişkilendirilmiştir.³⁹ Jeneriklerin etkililik ve güvenliliğine dair duyulan şüphe ile ilişkili faktörler arasında, hekimlerin jenerik ilaca dair yeterli bilgiye sahip olmamaları ve bu ilaçların üretim sürecinde geçerli yasal düzenlemeleri bilmemeleri yer almaktadır.⁴⁰ Türkiye’de 2012 yılında yapılan bir çalışmada, hekimlerin %82’sinin jenerik ilaçların referans ilaç ile bioeşdeğer olduğundan emin olmadığı ve %9’unun hiç jenerik ilaç reçetelemediği raporlanmıştır.⁴¹ 2004 yılında yapılan bir anket çalışmasında ise hekimlerin %75’inin Türkiye’de yapılan bioeşdeğerlik çalışmalarına güvenmedikleri bildirilmiştir.⁴² Sağlık Bakanlığı tarafından 18 Haziran 2009 tarihinde yayımlanan 43.081 sayılı Genelge’de “Hekimlerin reçetelerine jenerik ilaç verilmemesi yönünde işaretler koyduğu ancak bunun bilimsel ve hukuksal açıdan geçerli olmadığı” ifade edilmiştir.⁴³ Bu durum, bazı hekimlerin ilaçların jenerikleri ile ikame edilmesine karşı negatif tavır sergileyebildiklerine işaret etmektedir.

ECZACILAR

Eczacı, reçetelerin temini sırasında ilaçların jenerikleri ile değiştirilmesini sağlama konusunda önemli bir konumdadır. Eczacının, jenerik ilaçlara yönelik yeterli bilgi sahibi olması ve olumlu tutum sergilemesi hastanın ilaç seçimini etkileyebilir.⁴⁴ Nitekim birçok ülkede jenerik ilaçların yaygınlaştırılmasına yönelik politikalar, eczanelerde yapılan uygulamaları kapsamaktadır.⁴⁵ Örneğin jenerik ilaç ikamesi Belçika, Finlandiya, Yunanistan, Hollanda, Portekiz ve İsveç gibi ülkelerde zorunludur.⁴⁶ Hekiminin ardından eczacının da bilgilendirme yapması ile daha fazla hastanın, jenerik ilaç kullanmayı kabul ettiği bildirilmiştir.³⁶ Bununla birlikte, eczacıların arasında jenerik ilaçların ikame edilmesine karşı hem olumlu hem de olumsuz tutumlar bulunduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.^{47,48} Katar'da 2012-2013 yıllarında yapılan bir anket çalışmasına katılan eczacıların çoğunluğunun (%85) jenerik ilaçların tanımı, kriterleri ve yasal gerekliliklerine ilişkin doğru bilgi sahibi olduğu bildirilmiştir.⁴⁴ 2015 yılında yapılan ve 52 çalışmanın dâhil edildiği bir derlemede, jenerik ilaçların orijinallere göre daha düşük kalitede olduğunu düşünen eczacıların (%33,4), hekimlerden (%28,0) daha fazla olduğu bildirilmiştir.³⁷

HASTALAR

2005-2015 yılları arasında yapılan 67 makalenin dâhil edildiği bir sistematik derlemede, hastaların ırk, cinsiyet, yaş ve gelir gibi sosyodemografik özellikleri, sağlık durumu, sigorta türü, bilgi düzeyleri, jenerik ilaçlara ilişkin deneyimleri gibi özelliklerin jenerik ilaç kullanımında etkili olduğu bildirilmiştir.³² Sağlık sigortası olmayan hastaların, jenerik ilaçları kullanma olasılıklarının daha yüksek olduğu gösterilmiştir.⁴⁹ Toplam 52 çalışmanın dâhil edildiği bir derlemeye göre hastaların, %35,6'sının jenerik ilaçların orijinal ilaçlara göre daha az etkili olduğunu düşündüğü bildirilmiştir.³⁷ ABD'de yapılan ulusal bir anket çalışması, hastaların %40'ından azının jenerik ilaçları, orijinal ilaçlar yerine tercih ettiğini ortaya koymuştur.⁵⁰ 2014 yılında İtalya'da ayakta tedavi alan 2.000 hastaya uygulanan bir anket çalışmasında, hastaların %95'inin jenerik ilaçların farkında olduğu ancak yaklaşık %40'ının jenerik ilaçları kullanmadığı bildirilmiştir. Jenerik ilaçların etkililiğinden şüphe

duyulması ve daha ucuz ilaçların etkililik, güvenilirlik ve tolere edilebilirlik açısından daha düşük ürün kalitesine sahip olduğu düşünceleri hastaların jenerik ilaç kullanımından çekinmesine yol açmaktadır.⁵¹ 2015 yılında Yunanistan'da uygulanan bir anket çalışmasına göre hastaların yarısı ulusal ilaç onay otoritesine güvenmektedir.⁵²

TANIYA VE İLACA İLİŞKİN ÖZELLİKLER

Jenerik ilaç kullanımı etkileyen faktörler arasında, tanı ve ilaca ilişkin özellikler de bulunmaktadır.⁵³ Örneğin kronik hastalığı olanlarda, bu tip hastalıklara daha az sahip olanlara göre jenerik ilaç kullanımının daha düşük olduğu ve kronik hastalığı olanların, jenerik ilaçlara karşı daha negatif tutum sergilediği bildirilmiştir.⁵⁴ Bununla uyumlu olarak çeşitli anket çalışmalarında, kronik hastalığı olan bireylerin eczanelerden ilaç temini sırasında ilaçların jenerikleri ile değiştirilmesini akut hastalığı olanlara göre daha az oranda kabul ettikleri ve hekimlerin önemli bir kısmının da (%78,6) kardiyovasküler hastalıklar, diyabet gibi durumlarda referans ilaçları tercih ettiği bildirilmiştir.^{55,56} İtalya'da 2001-2015 yılları arasında yazılan 4,6 milyon reçetenin incelendiği bir çalışmada, jenerik ilaç reçetelenme durumunun farklı tanımlara göre değişiklik gösterdiği, enfeksiyon ve sindirim sistemi hastalıklarında bu oranın en yüksek (%25) olduğu, sinir sistemi hastalıklarında ise en düşük (yaklaşık %6) olduğu gösterilmiştir.⁵⁷

DİĞER OLASI FAKTÖRLER

Jenerik ilaçların sık kullanılmasına yönelik çalışmalar, pek çok ülkede farklı stratejiler ile uygulanmaktadır. Örneğin akılcı ilaç kullanımı göstergelerinden biri olan "etkin madde isimleri ile reçeteleme yüzdesi", jenerik ilaçların daha çok kullanımına olanak sunar.⁵⁸ Jenerik ilaç kullanımının en yüksek olduğu Avrupa ülkeleri arasında bulunan, Hollanda ve Birleşik Krallık'ta zorunlu bir uygulama olmamasına rağmen ilaçlar yaygın olarak etkin madde isimleri ile reçetelenmektedir.^{34,59} Birleşik Krallık'ta etkin madde ismi ile reçeteleme tüm ilaçlarda ortalama %82'nin üzerinde iken patent süresi dolan ilaçlarda %99,5'e kadar çıkabilmektedir.⁶⁰ Bunda etkili olan faktörler arasında etkin madde ismi ile reçetelemenin tıp öğrencilerine erken dönemde teşvik edilmesi, hekimlere mali/mali olmayan çeşitli teşvikler yapılması, jene-

rik reçetelemeye destek olan elektronik programlar yer almaktadır.⁶¹ ABD’de yapılan bir çalışmada elektronik reçeteleme sırasında, referans müstahzarın ticari adı ile arama yapıldığında, hekimlerin reçeteleme ekranında, jenerik müstahzarların ilk sırada görünmesini sağlayan ara yüz programlarının jenerik ilaç kullanımını artırdığı gösterilmiştir.⁶² Elektronik reçete yazma sistemi, otomatik olarak hekimleri jenerik ilaçları (mevcut ise) reçete etmeye yönlendirmektedir.²⁴ Hollanda’da ise reçetedeki marka adının, otomatik olarak jenerik isme değiştirildiği bir elektronik reçete sistemi bulunmaktadır.³⁴

JENERİK İLAÇ KULLANIMININ DÜNYADA VE TÜRKİYE’DEKİ DURUMU

2013 yılında 13 Avrupa ülkesinin jenerik ilaç kullanımının incelendiği bir çalışmada, jenerik ilaç yüzdesinin en düşük olduğu İsviçre ve İtalya’da jenerik ilaç kullanımı %20’den daha az iken en yüksek yüzdelere Hollanda (%70), Almanya (%80), Birleşik Krallık’ta (%83) olduğu bildirilmiştir.²⁴ Japonya ve Kanada’da ise 2015 yılında jenerik ilaçların satış hacminin sırasıyla %56,2 ve %68,6 olduğu bildirilmiştir.⁶³ Ekonomik Kalkınma ve İşbirliği Örgütü [Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD)] 2016 yılı verilerine göre jenerik ilaç kullanımının incelendiği tüm ülkelerde artış sergilediği, İtalya ve İsviçre’de %22’ye, Hollanda’da %74’e, Almanya’da %81’e ve Birleşik Krallık’ta %85’e yükseldiği görülmektedir.³³ Ülkemizde 2001-2007 arasında jenerik ilaç oranı %30 düzeyinde iken 2012 yılında bu oran %37,7’ye ulaşmıştır. Sağlık İstatistikleri Yıllığı’na göre Türkiye’de 2013-2016 yılları arasında jenerik ilaçların kutu bazında satış hacmi %53,6 ile %56,6 arasında olup her yıl artış trendi gösterse de OECD 2017 yılı verilerine göre hâlen birçok ülkenin gerisindedir.^{64,65} Bu durumun bir nedeni olarak Türkiye’deki fiyatlandırma politikası nedeniyle jenerik ilaç potansiyelinin tam olarak ortaya konmadığı öne sürülmektedir.⁶⁶ Türkiye’de ilaç fiyatlandırmasında orijinal ilaçların jenerik fiyatlarına yakın seviyeye getirilmesi gibi doğrudan fiyat kontrolü uygulamalarının ağırlıkta olduğu bildirilmiştir. Orijinal ve jenerik ilaçlar arasında, fiyat rekabetine doğrudan izin verilmemesi ve orijinal-jenerik arasındaki fiyat makasının açık olmaması nedeniyle orijinal ilaç yö-

nündeki hasta ve hekim alışkanlıklarının süregeldiği düşünülmektedir.⁶⁷

GELECEĞE YANSIMALAR/PERSPEKTİFLER

Jenerik ilaç kullanımının artırılması için yapılan müdahaleler, dünya genelinde ilaç harcamalarının oluşturduğu mali yükün azalmasının yanı sıra özellikle düşük geliri ülkelerde, ilaca ulaşımın mümkün kılınması veya kolaylaştırılması açısından önem arz etmektedir.⁶⁸ Bu ülkelerde, gelecek yıllarda gerekli teknolojik imkanların yaygınlaşmasıyla birlikte hekimlerin kullandığı otomasyon ve karar destek sistemleri üzerinden jenerik ilaç reçetelenmesi daha fazla teşvik edilebilir.⁶¹ Dolayısıyla jenerik ilaçların ilerleyen yıllarda da klinik pratikteki yerini korumaya devam edeceği söylenebilir. Nitekim ilaç pazarına dair bir projeksiyonda, 2021-2026 yılları arasında dünya genelinde satılan jenerik ilaçların toplam maliyetinin düzenli olarak artış göstereceği, satılan tüm reçeteli ilaçlar arasındaki payını ise yaklaşık olarak koruyacağı yönünde öngörüler mevcuttur.⁶⁹ Ancak piyasayı olumsuz etkileyebilecek tehlikeler de bulunmaktadır. Özellikle bazı etkin maddelerin çok sayıda jeneriğinin olması, merkezi fiyat kontrolü yapılmayan ülkelerde satış fiyatının ve dolayısıyla kâr marjının düşük olmasına yol açabilmektedir.⁷⁰ Şirketlerin bir kısmı, üretim operasyonlarını Hindistan gibi iş gücünün ucuz olduğu ülkelere kaydırsa da şirketlerin ilgili jeneriğin üretimini durdurması da söz konusu olabilmektedir. Bu durum, jenerik alternatiflerinin azalmasına ve sıkı fiyat politikası olmayan ülkelerde jenerik fiyatlarında artışa yol açabilir.⁷¹ Üretimi durdurulan preparat sayısının çokluğu hâlinde jenerik piyasası gelecek yıllarda olumsuz yönde etkilenebilir.

Son yıllarda yeni ilaç geliştirmeye yönelik araştırmalar romatoid artrit, multipl skleroz, pulmoner hipertansiyon, hepatit C ve bazı kanser tipleri vb. etkin tedavisi bulunmayan ve morbidite ile mortalite yönünden etkisi hâlen azımsanmayacak düzeyde olan kronik hastalıkların tedavileri üzerinde yoğunlaşmaktadır. Spesifik alanlarda kullanılan bu ilaçların, 2010’ların ilk yarısında FDA tarafından onaylanan tüm ilaçların yarısından fazlasını oluşturduğu bildirilmiştir.⁷² Patent sürelerinin dolmasıyla birlikte bu ilaçların ilerleyen yıllarda jeneriklerinin piyasaya girmesi olası görünmektedir.

Konvansiyonel ilaçlara kıyasla farklılıklar içermekle beraber, jenerik ilaç kullanımının benzeri bir duruma biyoteknolojik ilaçlarda da rastlanmaktadır. Biyobenzer ilaçlar, “güvenlilik, saflık ve etki gücü bakımından referans ürün ile klinik açıdan anlamlı fark bulunmayan biyolojik ürün” olarak tanımlanmaktadır.⁷³ Biyobenzerler, üretim süreçlerindeki farklılıklardan dolayı referans molekül ile tam olarak eşdeğer değildir. Ayrıca biyolojik ürünlerin; üretim süreçlerinin yüksek maliyeti, saklama koşulları ve immünojenite vb. etmenler dolayısıyla biyobenzer bir molekülün piyasaya sunulmadan önce bir konvansiyonel jeneriğe kıyasla daha fazla aşamadan geçmesi gerekmektedir. Bu zorluklar maliyete de yansdığından, biyobenzerlerin referans ilaca kıyasla fiyat avantajı daha sınırlıdır.⁷⁴ 2010’lu yıllar boyunca biyobenzerler de dâhil olmak üzere biyoteknolojik ilaçların, pazar paylarının düzenli olarak arttığı bildirilmiştir.⁷⁵ İlerleyen yıllarda da biyobenzer pazarındaki genişlemenin süreceği yönünde tahminler bulunmaktadır. Gelecek yıllarda, patent süresi dolacak biyoteknolojik ilaçların çokluğunun da bu tahminleri desteklediği söylenebilir ancak bu ilaçların sözü edilen dezavantajları nedeniyle ilaca erişim ve maliyet düşüşü bakımından sağlık sistemine doğrudan faydaları konvansiyonel jeneriklere kıyasla daha sınırlı düzeyde kalabilir.

Teknoloji ve bilişim alanında yaşanan yeniliklerin, bilimsel gelişmelerle harmanlanıp paradigma değişimine yol açması çeşitli alanlarda baş döndürücü hızla sürmektedir. Şüphesiz bunların ilaçların keşfi, geliştirme ve onay süreçleri, patent, veri koruma ve ilişkili diğer haklar özelinde hızlı yansımaları olacaktır. Bu gelişmelerin, jenerik ilaçların mevcut pozisyonunda oldukça önemli değişimler ve ilerlemeler yaşanmasına da yol açması beklenmektedir.

SONUÇ

Jenerik ilaçların, dezavantajlı kesimlerin tedaviye erişimini kolaylaştırması ve sağlık sistemi üzerindeki maliyet yükünün azaltılması yönünden dikkate değer faydaları bulunmaktadır. Jenerik ilaç kullanımının

yaygınlaştırılmasında, ilaç kullanım paternlerinin sunulduğu ulusal ölçekli çalışmaların yapılması, jenerik ilaçların reçetelenmesine dair gereksinim duyulan tanımlayıcı bilgilerin elde edilmesi ve böylece ülke genelinde jenerik ilaç kullanım trendinin ortaya konması gerekmektedir. Ayrıntılı ekonomik analizler, fiyatlandırma ve geri ödeme ile ilgili strateji geliştirilmesi faaliyetlerinin yanı sıra, sürecin sağlıklı işletilmesinde jenerik ilaç kullanımında belirleyici rol oynayan muhatapların jenerik reçeteleme/jenerik ilaç ikamesi vb. davranışlarında etkili olabilecek hastaya, eczacıya, hekime, ilaca ve tanıya ait olası faktörlerin derinlemesine araştırılması önemli ipuçları sunar. Tüm bu paydaşların jenerik ilaç politikalarına daha etkin biçimde entegre edilmesinin jenerik ilaçlara genel bakışın olumlu yönde seyretmesine, pürüzlerin aşılmasına ve bu ilaçların kullanımında son yıllarda görülen artışın sürdürülebilir olmasına katkı sunacağı söylenebilir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Dilara Bayram, Volkan Aydın, Ahmet Akıcı; **Tasarım:** Dilara Bayram, Volkan Aydın, Ahmet Akıcı, Caner Vızdıklar; **Denetleme/Danışmanlık:** Dilara Bayram, Ahmet Akıcı; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Ahmet Akıcı, Caner Vızdıklar, Volkan Aydın, Dilara Bayram; **Analiz ve/veya Yorum:** Dilara Bayram, Volkan Aydın, Caner Vızdıklar, Ahmet Akıcı; **Kaynak Taraması:** Dilara Bayram, Caner Vızdıklar; **Makalenin Yazımı:** Dilara Bayram, Caner Vızdıklar, Volkan Aydın, Ahmet Akıcı; **Eleştirel İnceleme:** Caner Vızdıklar, Volkan Aydın; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Volkan Aydın, Ahmet Akıcı.

KAYNAKLAR

- Davit BM, Nwakama PE, Buehler GJ, Conner DP, Haidar SH, Patel DT, et al. Comparing generic and innovator drugs: a review of 12 years of bioequivalence data from the United States Food and Drug Administration. *Ann Pharmacother.* 2009;43(10):1583-97. [Crossref] [PubMed]
- Chow SC. Bioavailability and Bioequivalence in Drug Development. *Wiley Interdiscip Rev Comput Stat.* 2014;6(4):304-312. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Resmî Gazete (19.01.2005, Sayı: 25705) Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği.
- Resmî Gazete (27.05.1994, Sayı: 21942) Farmasötik Müstehzamların Biyoyararlanım ve Biyoşdeğerliliğinin Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik.
- Food and Drug Administration (FDA) [İnternet]. [Erişim Tarihi: 23.12.2020]. Office of Generic Drugs 2019 Annual Report. Ensuring access to safe, affordable, and effective generic drugs. 2020. Erişim linki: [Link]
- Homecker JR. Generic drugs: history, approval process, and current challenges. *US Pharm.* 2009;34(6):26-30. [Link]
- Ascione FJ, Kirking DM, Gaiher CA, Welage LS. Historical overview of generic medication policy. *J Am Pharm Assoc (Wash).* 2001;41(4):567-77. [Crossref] [PubMed]
- Kesselheim AS, Misono AS, Lee JL, Stedman MR, Brookhart MA, Choudhry NK, et al. Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2008;300(21):2514-26. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Lofgren H. Generic drugs: international trends and policy developments in Australia. *Aust Health Rev.* 2004;27(1):39-48. [Crossref] [PubMed]
- Association for Accessible Medications [İnternet]. ©2020 Association for Accessible Medicines [Erişim tarihi: 23.12.2020]. Generic drug access & savings in the US. 2017. Erişim linki: [Link]
- Bak B. İlaçta zorunlu patent lisansı [Compulsory patent licensing for pharmaceuticals]. *Ankara Barosu Dergisi.* 2011;3:105-126.
- Arafat M, Ahmed Z, Arafat O. Comparison between generic drugs and brand name drugs from bioequivalence and thermoequivalence prospective. *Int. J. Pharm. Pharm.* 2017;9(6):1-4. [Crossref]
- Razmaria AA. Generic drugs. *JAMA.* 2016; 315(24):2746. [Crossref]
- Food and Drug Administration (FDA) [İnternet]. [Erişim tarihi: 23.12.2020]. Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Guidance for Industry. Submission of summary bioequivalence data for ANDAs. May 2011. Generics. Erişim linki: [Link]
- European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the investigation of bioequivalence. CPMP/EWP/QWP/1401/98, 2010. [Link]
- Davit B, Braddy AC, Conner DP, Yu LX. International guidelines for bioequivalence of systemically available orally administered generic drug products: a survey of similarities and differences. *AAPS J.* 2013;15(4):974-90. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Berg MJ, Gross RA, Tomaszewski KJ, Zingaro WM, Haskins LS. Generic substitution in the treatment of epilepsy: case evidence of breakthrough seizures. *Neurology.* 2008;71(7):525-30. [Crossref] [PubMed]
- Liow K, Barkley GL, Pollard JR, Harden CL, Bazil CW; American Academy of Neurology. Position statement on the coverage of anticonvulsant drugs for the treatment of epilepsy. *Neurology.* 2007;68(16):1249-50. [Crossref] [PubMed]
- Milligan PE, Banet GA, Waterman AD, Gatchel SK, Gage BF. Substitution of generic warfarin for Coumadin in an HMO setting. *Ann Pharmacother.* 2002;36(5):764-8. [Crossref] [PubMed]
- Lee HL, Kan CD, Yang YJ. Efficacy and tolerability of the switch from a branded to a generic warfarin sodium product: an observer-blinded, randomized, crossover study. *Clin Ther.* 2005;27(3):309-19. [Crossref] [PubMed]
- Jiang W, Makhlof F, Schuirmann DJ, Zhang X, Zheng N, Conner D, et al. A Bioequivalence Approach for Generic Narrow Therapeutic Index Drugs: Evaluation of the Reference-Scaled Approach and Variability Comparison Criterion. *AAPS J.* 2015;17(4):891-901. Erratum in: *AAPS J.* 2015;17(6):1519. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Dunne S, Shannon B, Dunne C, Cullen W. A review of the differences and similarities between generic drugs and their originator counterparts, including economic benefits associated with usage of generic medicines, using Ireland as a case study. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2013;14:1. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- T.C. Sağlık Bakanlığı. Beşeri Tıbbi Ürünlerin Biyoyararlanım ve Biyoşdeğerliliğinin İncelenmesi Hakkında Kılavuz Taslağı, 2019. [Link]
- Wouters OJ, Kanavos PG, McKEE M. Comparing Generic Drug Markets in Europe and the United States: Prices, Volumes, and Spending. *Milbank Q.* 2017;95(3):554-601. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- IMS Institute for Healthcare Informatics. The role of generic medicines in sustaining health-care systems: a European perspective, 2015. [Link]
- Rémuzat C, Urbinati D, Mzoughi O, El Hammi E, Belgaied W, Toumi M. Overview of external reference pricing systems in Europe. *J Mark Access Health Policy.* 2015;3. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Kumru S, Top M. İlaç fiyatlandırma ve geri ödeme politikalarının orijinal ilaç ve jenerik ilaç açısından değerlendirilmesi: Hipertansiyon ilaçları örneği [Evaluation of Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Policies with Regard To Original Drug and Generic Drug: A Case of Hypertension Drugs]. *Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi.* 2017;20(2):125-141. [Link]
- Resmî Gazete (29.09.2017, Sayı: 30195) Beşeri Tıbbi Ürünlerin Fiyatlandırılması Hakkında Tebliğ. [Link]
- İlaç Endüstrisi İşverenler [İnternet]. [Erişim tarihi: 23.12.2020]. Türkiye ilaç sektörü 2015. Erişim linki: [Link]
- Drummond M, Jönsson B, Rutten F. The role of economic evaluation in the pricing and reimbursement of medicines. *Health Policy.* 1997;40(3):199-215. [Crossref] [PubMed]
- Mylan [İnternet]. [Erişim tarihi: 23.12.2020]. A Legacy of Impact 2019 Global Social Responsibility Report. May 2020. Erişim linki: [Link]
- Howard JN, Harris I, Frank G, Kiptanui Z, Qian J, Hansen R. Influencers of generic drug utilization: A systematic review. *Res Social Adm Pharm.* 2018;14(7):619-627. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). Strategies to reduce wasteful spending: turning the lens to hospitals and pharmaceuticals, in Health at a Glance: Europe 2018: State of Health in the EU Cycle, OECD Publishing, Paris/European Union, Brussels. [Link]
- Zuidberg C, Vogler S, Mantel A. The pharmaceutical system of the Netherlands. A comparative analysis between the Dutch out-patient pharmaceutical system, in particular the pricing and reimbursement characteristics, and those of the other European Union Member States, with a special focus on tendering-like systems, 2010. [Link]
- Babar ZUD, Ramzan S, El-Dahiyat F, Tachmazidis I, Adebi A, Hasan SS. The availability, pricing and affordability of essential diabetes medicines in 17 low-, middle-and high-income countries. *Front Pharmacol.* 2019;10:1375. [Crossref]
- Kjoenniksen I, Lindbaek M, Granas AG. Patients' attitudes towards and experiences of generic drug substitution in Norway. *Pharm World Sci.* 2006;28(5):284-9. [Crossref] [PubMed]

37. Colgan S, Faasse K, Martin LR, Stephens MH, Grey A, Petrie KJ. Perceptions of generic medication in the general population, doctors and pharmacists: a systematic review. *BMJ Open*. 2015;5(12):e008915. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
38. Tahirlar P, Öncü Ş, Arıcı MA, Uçku R, Gelal A. Bir üniversite hastanesinde çalışan tıpta uzmanlık öğrencilerinin eşdeğer ilaçlar hakkında bilgi, düşünce ve tutumlarının değerlendirilmesi [Evaluation of the knowledge, perception and attitude of residents in medicine working in a university hospital about generic drugs]. *DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi*. 2019;33(2):109-119. [[Crossref](#)]
39. Mondelo-García C, Mendoza E, Movilla-Fernández MJ, Coronado C. Perceptions of pharmacists and physicians on generic substitution in a financial crisis context in Northwestern Spain: A qualitative study. *Health Policy*. 2018;122(12):1316-25. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
40. Toverud EL, Hartmann K, Håkonsen H. A Systematic Review of Physicians' and Pharmacists' Perspectives on Generic Drug Use: What are the Global Challenges? *Appl Health Econ Health Policy*. 2015;13 Suppl 1(Suppl 1):S35-45. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
41. Toklu HZ, Dülger GA, Hidiroğlu S, Akici A, Yetim A, Gannemoğlu HM, et al. Knowledge and attitudes of the pharmacists, prescribers and patients towards generic drug use in Istanbul - Turkey. *Pharm Pract (Granada)*. 2012;10(4):199-206. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
42. Bilgener E, Özçelikay G. A survey to evaluate the opinions of Turkish physicians' on bioequivalence. *Turk J Pharm Sci*. 2007;4(2):79-87. [[Link](#)]
43. Resmî Gazete (18.06.2009, Sayı: 43081) Sağlık Bakanlığı, İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü Eşdeğer ilaç kullanımı. [[Link](#)]
44. Awaisu A, Kheir N, Ibrahim MI, El-Hajj M, Hazi H, Khudair N, et al. Knowledge, attitudes, and practices of community pharmacists on generic medicines in Qatar. *Int J Clin Pharm*. 2014;36(2):394-404. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
45. Segal JB, Onasanya O, Daubresse M, Lee CY, Moechtar M, Pu X, et al. Determinants of Generic Drug Substitution in the United States. *Ther Innov Regul Sci*. 2020;54(1):151-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
46. Panteli D, Arickx F, Cleemput I, Dedet G, Eckhardt H, Fogarty E, et al. Pharmaceutical regulation in 15 European countries review. *Health Syst Transit*. 2016;18(5):1-122. [[PubMed](#)]
47. Allenet B, Barry H. Opinion and behaviour of pharmacists towards the substitution of branded drugs by generic drugs: survey of 1,000 French community pharmacists. *Pharm World Sci*. 2003;25(5):197-202. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
48. Babar ZU, Stewart J, Reddy S, Alzahr W, Vareed P, Yacoub N, et al. An evaluation of consumers' knowledge, perceptions and attitudes regarding generic medicines in Auckland. *Pharm World Sci*. 2010;32(4):440-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
49. Miller DP, Mansfield RJ, Woods JB, Wofford JL, Moran WP. The impact of drug samples on prescribing to the uninsured. *South Med J*. 2008;101(9):888-93. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
50. Shrank WH, Cox ER, Fischer MA, Mehta J, Choudhry NK. Patients' perceptions of generic medications. *Health Aff (Millwood)*. 2009;28(2):546-56. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
51. Mattioli F, Siri G, Castelli F, Puntoni M, Zucchi ML, Stimamiglio A, et al. Approval rating and opinion of outpatients and general practitioners toward generic drugs: a questionnaire-based real-world study. *Patient Prefer Adherence*. 2017;11:1423-33. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
52. Xanthopoulou SS, Katsaliaki K. Policies and perceptions on generic drugs: The case of Greece. *Health Serv Manage Res*. 2019;32(1):49-56. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
53. Briesacher BA, Andrade SE, Fouayzi H, Chan KA. Medication adherence and use of generic drug therapies. *Am J Manag Care*. 2009;15(7):450-6. [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
54. Hassali MA, Kong DCM, Stewart K. Generic medicines: perceptions of consumers in Melbourne, Australia. *Int J Pharm Pract*. 2005;13(4):257-264. [[Crossref](#)]
55. Chong CP, March G, Clark A, Gilbert A, Hassali MA, Bahari MB. A nationwide study on generic medicines substitution practices of Australian community pharmacists and patient acceptance. *Health Policy*. 2011;99(2):139-48. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
56. Villaruel-Stuart AR. Investigation of the national drug lists and the perception of pharmacists and physicians about generic drugs at health institutions in the north central region of Trinidad. 2018. [[Crossref](#)]
57. Tuncay B, Pagano S, De Santis M, Cavallo P. Prescribing Behavior of General Practitioners for Generic Drugs. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(16):5919. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
58. World Health Organization (WHO). How to investigate drug use in health facilities. Selected drug use indicators. Geneva: WHO; 1993. [[Link](#)]
59. Carone G, Schwierz C, Xavier A. Cost-containment policies in public pharmaceutical spending in the EU. 2012. SSRN 2161803. [[Crossref](#)]
60. Godman B, Bennie M, Baumgärtel C, Sović-Brkičić L, Burkhardt T, Fürst J et al. Essential to increase the use of generics in Europe to maintain comprehensive health care? *Farneconomia*. Health economics and therapeutic pathways 2012; 13(Suppl 3): 5-20. [[Crossref](#)]
61. Hassali MA, Alrasheedy AA, McLachlan A, Nguyen TA, Al-Tamimi SK, Ibrahim MI, et al. The experiences of implementing generic medicine policy in eight countries: A review and recommendations for a successful promotion of generic medicine use. *Saudi Pharm J*. 2014;22(6):491-503. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
62. Malhotra S, Cheriff AD, Gossey JT, Cole CL, Kaushal R, Ancker JS. Effects of an e-Prescribing interface redesign on rates of generic drug prescribing: exploiting default options. *J Am Med Inform Assoc*. 2016;23(5):891-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
63. Kuribayashi R, Appleton S. Comparison of Generic Drug Reviews for Marketing Authorization between Japan and Canada. *Drugs R D*. 2017;17(3):371-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
64. T.C. Sağlık Bakanlığı [İnternet]. Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2018. Ankara, 2019. [[Link](#)]
65. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) [İnternet]. Health at a Glance 2019: OECD Indicators, OECD Publishing, Paris. [Erişim Tarihi: 12 Ağustos 2021]. Erişim linki: [[Crossref](#)]
66. Gursoy K. Türkiye'de Kamu İlaç Politikaları, İlaç Fiyatlaması ve İlaç Harcamasının Analizi [An analysis of public pharmaceutical policy, pricing and spending in Turkey]. *J Soc Sec*. 2016;6(1):225-43. [[Link](#)]
67. Kumru S, Top M. Pricing and reimbursement of generic pharmaceuticals in Turkey: Evaluation of hypertension drugs from 2007 to 2013. *Health Policy and Technology*. 2018;7(2):182-193. [[Crossref](#)]
68. Mallam N, Byalakere Rudraiah CS, Rudraswamy S. Generic drugs: current status and future potential. *Journal of Generic Medicines*. 2017;13(2):54-59. [[Crossref](#)]
69. Evaluate Pharma World Preview 2020, Outlook to 2026. 13th Edition, July 2020. [[Link](#)]
70. Eilat E. The inevitable future of generic pharmaceuticals companies. *J Bioequiv Availab* 2018;10(3):48-9. [[Crossref](#)]
71. The Lancet Oncology. Generic drugs: are they the future for affordable medicine? *Lancet Oncol*. 2018;19(2):149. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
72. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) [İnternet]. Pharmaceutical spending trends and future challenges. In: Health at a Glance 2015. OECD, 2015. [[Link](#)]
73. Food and Drug Administration (FDA) [İnternet]. [Erişim tarihi: 22.12.2020]. Scientific considerations in demonstrating biosimilarity to a reference product. Guidance for industry. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Silver Spring, MD, 2015. Erişim linki: [[Link](#)]
74. Blackstone EA, Joseph PF. The economics of biosimilars. *Am Health Drug Benefits*. 2013;6(8):469-78. [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
75. Schneider PJ, Reilly MS. Policy recommendations for a sustainable biosimilars market: lessons from Europe. *GaBI J*. 2020;9(2):76-83. [[Crossref](#)]