Р Е Ц Е Н З И Ј А
НА ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА СО НАСЛОВ „ИСТРАЖУВАЊЕ НА ПРАКТИКИ, ПОЗНАВАЊА И СТАВОВИ ВО ВРСКА СО ПРОПИШУВАЊЕ НА БИОЛОШКИ ОРИГИНАТОРНИ И БИОЛОШКИ СЛИЧНИ ЛЕКОВИ (БИОСИМИЛАРИ)“, ПРИЈАВЕНА НА ФАКУЛТЕТ ЗА МЕДИЦИНСКИ НАУКИ, УНИВЕРЗИТЕТ „ГОЦЕ ДЕЛЧЕВ“ – ШТИП

Со Одлука број 0206-525/5 од 19.8.2026 година, донесена на 117. седница на Наставно-научниот совет на докторски студии на Кампус 3, Факултет за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев“ во Штип, формирана е Комисија за оценка и одбрана на докторската дисертација со наслов ***„Истражување на практики, познавања и ставови во врска со пропишување на биолошки оригинаторни и биолошки слични лекови (биосимилари)“***, односно на англиски јазик ***„Assessment of practices, knowledge, and attitudes in prescribing originator biologic and biosimilar drugs”***, пријавена и изработена од дипл. фарм. спец. Марија Трајчулески, студентка на трет циклус студии на студиската програма Фармацевтски науки, со број на индекс 311118, во следниов состав:

- проф. д-р Даринка Ѓоргиева Ацкова, претседател;
- проф. д-р Катарина Смилков, член (ментор);
- проф. д-р Зорица Наумовска, член (екстерен ментор);
- проф. д-р Марија Дарковска Серафимовска, член;
- проф. д-р Биљана Лазарова, член.

Комисијата го разгледа доставениот материјал и го поднесува следниов

ИЗВЕШТАЈ

Докторската дисертација изработена од кандидатката дипл. фарм. спец. Марија Трајчулески претставува оригинално научно дело, кое е систематски структурирано и насочено кон добивање на увид во знаењата, ставовите и практиките поврзани со примената на биолошки оригинаторни и биосимиларни лекови кај здравствените работници, лекари - специјалисти и фармацевти, кои се директно вклучени во различни аспекти на примената на овие лекови во Р. Северна Македонија. Целта е да се добијат резултати кои ќе можат да се искористат во насока на креирањето на стратегии, препораки и протоколи за употребата на оваа специфична група лекови, нивната заменливост и други прашања кои се поврзани со овие лекови, вклучително и активности од едукативен карактер.

Поднесената докторската дисертација од кандидатката Марија Трајчулески е изработена согласно со Работното упатство на Универзитет „Гоце Делчев“ за изработка на докторски трудови. Презентирана е на 137 страници, систематизирана во 9 поглавја, односно: Вовед, Преглед на литература, Цели на истражувањето, Методи на истражувачка работа со поставени хипотези, Резултати, Дискусија, Заклучок, Прилози и Користена литература. Резултатите од истражувањето се претставени со 34 слики и 28 табели, а цитирани се 57 библиографски референци од најнов датум. Содржината на докторската дисертација е сублимирана во апстракт на македонски и на англиски јазик, проследен со соодветни клучни зборови, со што приложената докторска дисертација во целост ги исполнува барањата за ваков тип на трудови.

Истражувањето презентирано во докторската дисертација е во согласност со поставените цели на истражувањето и формираните хипотези, се потпира на етичките начела за научноистражувачка работа и користи соодветни статистички методи за интерпретација на резултатите. Резултатите од истражувањето се презентирани во дескриптивна, табеларна и/или графичка форма, соодветно на обработените аспекти, додека дискусијата по однос на истите е поткрепена со научни тврдења и компарации со претходно објавени истражувања.

Во воведниот дел на докторската дисертација кандидатката дава опис на оваа класа на лекови, заедно со основните дефиниции на истите, предложени од релевантни инстанции, наведувајќи ги особеностите со кои се карактеризираат биолошките лекови, односно оригинаторните и биосимиларните лекови. Направен е преглед на придобивките од воведувањето на биолошките лекови во тераписките режими, особено на економските придобивки од употребата на биосимиларните лекови, како и предизвиците кои се поврзани со истите, посебно во делот на прифаќањето на овие лекови од страна на пациентите, здравствените работници и здравствените системи, како и аспектите поврзани со нивна заменливост.

Во делот Преглед на литература е даден сеопфатен преглед на научната и стручната литература која е поврзана со темата на истражувањето, односно систематизирано и хронолошки се обработени објавени истражувања кои се однесуваат на ставовите на лекарите и фармацевтите во врска со пропишувањето и заменливоста на биолошките оригинаторни и биолошки сличните лекови, вклучувајќи истражувања кои го оценуваат знаењето и потребата од дополнителна едукација. Кандидатката наведува дека постојат различни регулаторни аспекти во различни географски региони, кои дополнително може да влијаат врз прифаќањето и примената на биолошките лекови воопшто. Во продолжение, го разгледува аспектот на информираност и знаење на лекарите - специјалисти и фармацевтите во однос на примената на биолошките лекови и направените истражувања со донесените заклучоци. Сеопфатната анализа на објавената литература во врска со примената на биолошките оригинаторни и биосимиларни лекови која е презентирана во докторската дисертација е исклучително важна, поради тоа што обезбедува подетален увид во знаењето, практиките и ставовите, заедно со регулаторните разлики и формира солидна основа на која се засноваат понатаму формираните научноистражувачки прашања и целите на оваа докторска дисертација.

Целите на истражувањето се структурирани и опфаќаат една основна цел која предвидува сеопфатна анализа на знаењето, вклучително самоевалуираното знаење, ставовите и практиките на лекарите-специјалисти и фармацевтите во врска со употребата на биолошки оригинаторни лекови и биолошки слични лекови (биосимилари), заедно со нивното пропишување, издавање и следење. Главната цел е разработена преку дефинирање на неколку специфични цели, наменети подетално да се истражат различните аспекти поврзани со главната цел: евалуација на знаењата за биолошките лекови кај лекарите - специјалисти и фармацевтите, да се идентификуваат изворите на информации кои истите ги користат и да се оцени потребата од дополнителна едукација, да се дефинира улогата на фармацевтот во однос на повеќе активности поврзани со овие лекови, како издавање, советување и следење

на терапија, и да се споредат добиените резултати од истражувањето, со резултатите објавени во меѓународни рамки.

Во делот *Методи на истражувачка работа* најнапред се дефинирани три хипотези поврзани со дизајнот на истражувањето и наведени се материјалите кои се користени при истражувањето. Имено, ова истражување е реализирано како студија на пресек, со користење на метод на анкетирање преку дистрибуција на прашалници до целната група испитаници - лекари-специјалисти и фармацевти. Даден е опис на структурата на користениот прашалник за студијата, со дефинирани три целини, кои се однесуваат на: основните социодемографски податоци за испитаникот, прашања кои целат да ја анализираат информираноста на испитаникот во врска со биолошки оригинаторните и биосимиларните лекови и прашања кои целат да ги испитаат ставовите во врска со пропишувањето на биолошки оригинаторни и/или биолошки слични лекови, заедно со образложени критериуми за вклучување и исклучување на испитаниците во истражувањето. Во овој дел се образложени и статистичките тестови кои се користени за анализа на добиените одговори од испитаниците. Имено, за обработка, користен е SPSS софтверски пакет (в. 26 за Windows) за статистичка анализа, а користени се Pearson Chi square test, Fisher exact test и Fisher Freeman Halton exact test, кои се избрани согласно претходно направените анализи. Внатрешната конзистентност на селектирани групи прашања е утврдена со Reliability analysis и коефициентот Cronbach's alpha. За статистичка значајност на добиените резултати користена е двострана анализа со ниво на сигнификантност од $p<0,05$.

Резултатите од истражувањето се јасно презентирани и ја следат поставената структура на прашањата, односно истите се поделени во три целини: анализирани се основните информации за испитаниците, информираноста во врска со биолошките/биосимиларните лекови, како и ставовите во врска со пропишување на лекови. Истражувањето вклучува 78 испитаници во двете групи од двата пола, и тоа 37 фармацевти и 41 лекари-специјалисти кои се поврзани со определени аспекти на примената на биолошки/биосимиларни лекови. Најголем дел од испитаниците имаат искуство во работата над 20 години, и кај двете групи испитаници. Најголем дел од испитаниците-фармацевти работат во доменот на болничка фармација, а помал во клиничка фармација, додека од лекарите, најголем дел работат во специјалноста хематологија, потоа ревматологија, онкологија, ендокринологија и педијатрија, последователно. Во делот на практиките, најголем дел од испитаниците - лекари (92,68%) учествувале во пропишување на лекови, додека 75,68% од фармацевтите учествувале во издавање на овие лекови. При евиденција на лековите во досието на пациентот, најголем дел од лекарите (36,58%) изјавиле дека во моментот на евиденција одлучуваат дали лекот ќе го заведат со заштитено или со генеричко име. Во вториот дел од резултатите се анализира информираноста на учесниците во студијата во врска со биолошките оригинаторни и биосимиларните лекови. Анализата покажала висока конзистентност и веродостојност на одговорите на прашањата, и кај лекарите, и кај фармацевтите, оценета со внатрешна конзистентност (проценета со *Cronbach's alpha coefficient*) од 0,91 и 0,93, соодветно за секоја од групите. Субјективната проценка на знаењето во врска со биолошките лекови покажала дека 70,73% од лекарите сметаат за себе дека имаат целосно

познавање за овие лекови, а 81,08% од фармацевтите дека имаат основно познавање, со статистички значајна разлика во одговорите кај двете групи, по однос на ова прашање. Истовремено, субјективната оценка на познавањето на биосимиларните лекови кај 78,38% од фармацевтите била оценета како основна, додека 51,22% од лекарите сметале дека имаат целосно познавање за биосимиларите, а 46,34% основно познавање за истите. Во делот кој се однесува на проценката на користените извори на информации за биолошките лекови, најголем дел од испитаниците изјавиле дека користат научна литература и збирен извештај за особините на лекот за да се информираат во врска со биолошки оригинаторни и биосимиларни лекови. Анализата на објективното знаење, проценета преку давање на одговори точно/неточно на 7 изјави, покажала дека лекарите имаат поголемо објективно знаење во врска со биолошки оригинаторни и биосимиларни лекови. Значајна пропорција испитаници (94,59% фармацевти и 92,68% лекари) изјавиле дека сметаат дека имаат потреба од дополнителна едукација во врска со биолошките оригинаторни и биосимиларни лекови. Анализата на ставовите во врска со пропишувањето на биолошките лекови се проценети преку изјаснување во однос на поставени изјави, и е презентирана како трет дел од поглавјето Резултати. Истата покажува дека 89,19% од фармацевтите сметаат дека треба да бидат вклучени во процесот на одлучување за терапијата со овие лекови, и дека сметаат дека е поедноставно да се прими биосимиларен лек кај новодијагностициран пациент, отколку да се направи замена на референтен со биосимиларен лек. Голем дел од лекарите (73,17%) изјавиле дека овие лекови ги пропишуваат базирано на информации од литература и од клиничко искуство. Слично како и кај фармацевтите, 51,22% од лекарите сметаат дека е полесно да се пропише биосимиларен лек кај новодијагностициран пациент. Истовремено, 56,10% од лекарите сметаат дека одлуката за терапија треба да биде исклучително право на лекарот кој го води пациентот.

Во делот *Дискусија* се презентирани и критички интерпретирани добиените резултати, при што наодите се разгледуваат во контекст на основните карактеристики и информациите поврзани со биолошките оригинаторни и биосимиларните лекови, искуството во врска со нивното издавање и пропишување, постојните практики на евиденција и обезбедување на следливост на ординираната терапија. Добиените резултати се компарирани со наодите од релевантни меѓународни истражувања, со цел да се согледаат сличностите и разликите во практиките и имплементацијата во различни здравствени системи. Посебно внимание е посветено на дискусијата во врска субјективната и објективната проценка на знаењето на лекарите-специјалисти и фармацевтите. Резултатите од двете проценки исто така се ставени во контекст на резултатите од слични меѓународни истражувања, што обезбедува посеопфатна проценка на нивото на информираност и практичното познавање на карактеристиките и примената на биолошките оригинаторни лекови и биосимиларите. Дополнително, дискусијата содржи анализа на добиените наоди во врска со ставовите на лекарите и фармацевтите во однос на пропишувањето, издавањето, практиките и следењето на овие лекови. При тоа, утврдена е значајна варијабилност во ставовите на двете групи испитаници во однос на биолошките оригинаторни лекови и биосимиларите, што укажува на различно ниво на прифаќање, информираност и практично искуство, но и на

можни разлики во улогите и одговорностите на овие здравствени работници во врска со примената на овие лекови. Понатаму, дискутирана е евидентната потреба од дополнителна едукацијата на лекарите и фармацевтите во однос на биолошките оригинаторни лекови и биосимиларите. Оваа потреба е разгледана како значаен предуслов за унапредување на знаењето и за поголема вклученост на овие здравствени работници во клиничка пракса.

Во делот *Заклучок* се сумирани клучните сознанија кои произлегуваат од реализацијата на поставените цели на истражувањето. Врз основа на добиените наоди, констатирана е недоволна конзистентност во нивото на знаење, а со тоа и во степенот на прифаќање на овие лекови, што ја нагласува потребата од систематски организирана и континуирана едукација на лекарите и фармацевтите во оваа област. Ова особено доаѓа до израз имајќи ја предвид ограничената вклученост на фармацевтите во процесите на одлучување во однос на терапијата, како и нивното пониско самооценето и/или проценето ниво на знаење за овие лекови. Заклучокот во докторската дисертација ја истакнува потребата од воспоставување на национални препораки и стандардизирани протоколи кои се однесуваат на примената на биолошките оригинаторни и биосимиларни лекови, заедно со насоки во однос на нивната заменливост, со цел да се обезбеди стручна и практична поддршка на секојдневната практика и унапредување на квалитетот и безбедноста на грижата за пациентите.

Научен и апликативен придонес

Истражувањето спроведено во рамки на оваа докторска дисертација покажа дека знаењето, довербата и прифаќањето на биолошки сличните лекови кај здравствените работници во Р. Северна Македонија, и покрај континуираниот пораст на употребата како на оригинаторните, така и на биолошки сличните лекови, се недоволни. Овој резултат е во согласност со објавените резултати од слични истражувања спроведени во меѓународни рамки. Согласно добиените резултати, постои неопходност од систематски организирано и континуирано едуцирање на сите здравствени работници кои се вклучени во примената на биолошката терапија, со цел унапредување на нивните знаења и дисеминација на новодобиени информации во врска со истата. Притоа, особено важен е наодот дека едукацијата е особено потребна кај групата на фармацевти, како и наодот дека испитаниците ги препознаваат придобивките од воведување на биолошки сличните лекови поради поголемата исплатливост, а со тоа и достапност на оваа терапија, иако резултатите од истражувањето покажуваат определена резервираност во однос на нивната клиничка примена. Понатаму, истражувањето укажува на потребата од поактивно вклучување на фармацевтите во повеќе активности поврзани со примената на биолошката терапија, а особено во делот на клиничко-фармацевтските активности, изборот на терапија, следењето на пациентите и фармаковигеланцата.

Истражувањето презентирано во овој докторски труд е оригинално научно дело, кое третира тема која досега не е истражувана на територијата на РС Македонија, а според направениот преглед на литература, и на Балканот. Резултатите од овој труд обезбедуваат сознанија за постоечките практики, ставови и знаења на релевантен број на здравствени работници поврзани

со пропишување/издавање на биолошки оригинаторни, односно биолошки слични лекови. Ова обезбедува релевантна основа за подлабоко истражување на оваа тема и на нејзините јавно-здравствени, финансиски, како и едукативни импликации, особено во доменот на планирање на понатамошни интервенции во овие области, со цел подобрување на здравствената заштита во државата, истовремено придонесувајќи во меѓународната литература од оваа област.

Исполнетост на законските услови за одбрана на докторската дисертација

Релевантноста на резултатите презентирани во докторската дисертација и нивната научна вредност е потврдена преку нивната презентација и објавување во меѓународни научни списанија, како и преку бројни презентации на научни собири во земјата и во странство. Наведените активности претставуваат потврда за актуелноста на истражуваната проблематика, како и за препознаеноста и прифатеноста на добиените научни сознанија од пошироката научна заедница.

Во однос на исполнувањето на законските и академските услови за пристапување кон јавна одбрана на докторската дисертација, кандидатката има објавено научни трудови кои по својата тематска определеност и применетата методолошка рамка се непосредно поврзани со предметот и целите на истражувањето реализирано во рамките на докторската дисертација, односно:

1. **Trajchuleski M**, Naumovska Z, Gjorgieva Ackova D, Darkovska Serafimovska M, Lazarova B, Smilkov K (2026) Pharmacists' Knowledge and Attitudes Regarding Biologics and Biosimilars: A Literature Review. *Arh farm* 2026; 76:81-101. https://doi.org/10.5937/arhfarm75-62932, https://eprints.ugd.edu.mk/id/eprint/38346
2. **Trajchuleski M**, Naumovska Z, Gjorgieva Ackova D, Darkovska Serafimovska M, Lazarova B, Smilkov K (2025) Medical specialists' knowledge and perceptions of biologics and biosimilars: A literature review. *Acad Med J* 2025;5(3):1-9. https://www.doi.org/10.53582/AMJ255301t, https://eprints.ugd.edu.mk/id/eprint/38090

ЗАКЛУЧОК И ПРЕДЛОГ

Комисијата за оценка и одбрана детално ја прегледа докторската дисертација со наслов ***„Истражување на практики, познавања и ставови во врска со пропишување на биолошки оригинаторни и биолошки слични лекови (биосимилари)“***, односно на англиски јазик „***Assessment of practices, knowledge, and attitudes in prescribing originator biologic and biosimilar drugs***“, пријавена и изработена од кандидатката дипл. фарм. спец. Марија Трајчулески. Врз основа на анализата на докторската дисертација може да се заклучи дека истата претставува оригинален, самостојно конципиран научноистражувачки труд, со јасно дефинирана проблематика и соодветно поставена методолошка рамка и систематски пристап во разработката на истражуваната тема. Резултатите од докторската дисертација се релевантни од научен аспект и придонесуваат за унапредување на сознанијата во истражуваната област.

Имајќи ги предвид научната оправданост на темата, како и нејзината актуелност, соодветноста и квалитетот на применетата методологија, релевантните и научно-вредните резултати, како и нивната потенцијална практична применливост, може да се заклучи дека докторската дисертација ги исполнува научните и академските критериуми за докторски труд и ги задоволува условите за јавна одбрана.

Според тоа, Комисијата има чест да му предложи на Наставно-научниот совет на докторски студии на Кампус 3 да ја прифати позитивната рецензија на докторската дисертација на кандидатката дипл. фарм. спец. Марија Трајчулески и да дозволи пристапување кон јавна одбрана на истата.

РЕЦЕНЗЕНТСКА КОМИСИЈА

Проф. д-р Даринка Ѓоргиева Ацкова, член и ментор, Факултет за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев“ – Штип, с.р.

Проф. д-р Катарина Смилков, претседател, Факултет за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев“ – Штип, с.р

Проф. д-р Зорица Наумовска, член и екстерен ментор, Фармацевтски факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ – Скопје, с.р.

Проф. д-р Марија Дарковска Серафимовска, член, Факултет за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев“ – Штип, с.р.

Проф. д-р Биљана Лазарова, член, Факултет за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев“ – Штип, с.р.