

**НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ ФАРМАЦЕУТСКОГ ФАКУЛТЕТА
УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ**

КОМИСИЈИ ЗА ПОСЛЕДИПЛОМСКЕ СТУДИЈЕ

На седници Наставно-научног Већа Фармацеутског факултета, одржаној 28.04.2016. године, именована је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата Мр сц. Стане Бекчић дипл.инг. спец.биотехологије под називом „**Истраживање модела интегрисаног система у ланцу снабдевања вакцинама и развој алата за процену њихове ефективне примене у клиничкој пракси**“ у саставу:

1. Др сц. Валентина Маринковић (ментор), ванредни професор, Универзитет у Београду - Фармацеутски факултет,
2. Др сц. Љиљана Тасић (ментор), редовни професор, Универзитет у Београду - Фармацеутски факултет,
3. Др сц. Душанка Крајновић, ванредни професор, Универзитет у Београду - Фармацеутски факултет,
4. Др сц. Гордана Пејовић, доцент, Универзитет у Београду - Факултет организационих наука.

На основу анализе приложене докторске дисертације Комисија подноси Наставно-научном Већу Фармацеутског факултета следећи

ИЗВЕШТАЈ

А. САДРЖАЈ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Докторска дисертација Мр сц. Стане Бекчић дипл.инг. спец.биотехнологије под називом **„Истраживање модела интегрисаног система у ланцу снабдевања вакцинама и развој алата за процену њихове ефективне примене у клиничкој пракси“** написана је на 142 стране куцаног текста формата А4, фонтом Cambria, величине 12 и проредом 1,5. Дисертација се састоји из следећих целина: 1. Уводна разматрања (44 стране), 2. Циљеви докторске дисертације (1 страна), 3. Методологија научног истраживања (7 страна), 4. Резултати (24 страна), 5. Дискусија (23 стране), 6. Закључци (2 стране), 7. Литература (20 страна), 8. Прилози (20 страна). На почетку докторске дисертације дат је сажетак на српском и енглеском језику. Дисертација садржи 10 слика, 12 табела, 6 графика и 169 литературних навода.

У поглављу **Уводна разматрања** дат је приказ досадашњих сазнања у вези модела интегрисаних система квалитета у целом животном циклусу вакцина: од производње, дистрибуције, па до њихове ефективне примене. Поглавље Уводна разматрања је подељено у три одељка. У првом одељку су дате најзначајније информације о управљању квалитетом. Дат је преглед најзначајнијих модела интегрисаног управљања квалитетом (IMS), и представљен је менаџмент управљања квалитетом са освртом на фармацеутску индустрију. У другом одељку Уводна разматрања дат је преглед вакцина прве, друге и треће генерације и представљено је снабдевање тржишта вакцинама укључујући и дистрибуцију. Трећи одељак се бави „off-label“ употребом лекова, укључујући и вакцине и указано је на комплексност и ризик у проценама ефективности лекова у реалној клиничкој пракси који носи постојећи концепт рефундирања. Предочен је значај „off-label“ употребе лекова, са нагласком на употребу у терапији канцера. Изнета је дефиниција, процедура и стратегија лечења мишићно-неинвазивног канцера мокраћне бешике и представљен је значај интравезикалне терапије са *Bacille Calmette-Guérine* (BCG).

Циљеви докторске дисертације били су следећи: 1) Истражити и развити модел Интегрисаног менаџмент система произвођача и / или дистрибутера вакцина за хуману примену, 2) Развити и валидирати упитник за проверу способности уговорног

дистрибутера вакцина, 3) Истражити ставове и праксе уролога о прихватљивости нове индикације примене BCG вакцине у терапији суперфицијалних карцинома мокраћне бешике, 4) Развити алат за ефективну примену BCG вакцине у терапији суперфицијалних карцинома мокраћне бешике у клиничкој пракси Републике Србије.

У поглављу **Методологија научног истраживања** детаљно су наведени подаци о спроведеним истраживањима. Сваки од четири циљева праћен је одговарајућом методологијом. Методологија првог истраживања обухватала је документациону анализу актуелних литературних података о моделима IMS, као и захтеве Добре произвођачке праксе (eng. *Good manufacture practice*, GMP) и Добре дистрибутивне праксе (eng. *Good distribution practice*, GDP), ISO 9001, ISO 14001, OHSAS 18001, ISO 27001 i ISO 17025, а који се односе на фармацеутску организацију. Коришћен је системски приступ квалитативног истраживања, анализа концептуалног оквира (eng. *conceptual framework*). За потребе другог дела истраживања креиран је упитник за проверу уговорног дистрибутера вакцина коришћењем Делфи методологије. Креиран упитник је упућен на 14 адреса експерата који имају велико искуство у области дистрибуције и производње вакцина. Учесници су радили по методи бура идеја или мождана олуја тзв. браинсторминг методи (eng. *brainstorming*) која је најчешће примењивана метода креативног промишљања. Упитник је у поставци одговора следио петостепену Ликертову скалу. Други степен валидације креираног упитника за проверу уговорног дистрибутера вакцина извршен је тако што је исти дистрибуиран 6 кључним дистрибутерима вакцина у региону Западног Балкана. Резултати су обрађени у програму SPSS верзија 18. Методологија трећег дела садржана је у две фазе. У првој фази је извршена документациона анализа током које је обављено претраживање публикација у целости, као и абстракта доступних на истраживачким базама података (Kobson, Science Direct, PubMed и др.) као и „gray“ литературе, регулаторних оквира, смерница, закона и правилника објављених на значајним веб сајтовима. У другој фази је креиран наменски упитник за испитивање ставова и праксе уролога о прихватљивости нове индикације примене BCG вакцине у терапији суперфицијалних карцинома мокраћне бешике методом грудва узорковање (Snowball узорковање). У креирању упитника за евалуацију ставова и праксе клиничара примењена је модификована методологија KAP студије (eng. *knowledge, attitudes, practices*). У четвртог истраживању је извршена фармакоекономска анализа методом минимизације трошкова

(eng. *cost minimization*) у вези процене економских исхода BCG вакцине домаћег произвођача у односу на регистровани лек за терапију суперфицијалних карцинома мокраћне бешике ино произвођача.

Оригинални резултати који су добијени у оквиру ове докторске дисертације приказани су у поглављима **Резултати** и **Дискусија**. Поглавље **Резултати** садржи 8 табела, 6 графика и 3 слике. Резултати су прегледно и систематично представљени у складу са постављеним циљевима. Поглавље **Дискусија** анализира интегрисани систем квалитета вакцина у целом животном циклусу истих и подељено је на три дела: Квалитет у производњи вакцина, Квалитет у дистрибуцији вакцина и Квалитет у примени вакцина. Добијени резултати детаљно су анализирани и упоређени са одговарајућим резултатима других аутора и изнета су потребна објашњења.

На крају дисертације, дати су **Закључци** који произилазе из резултата истраживања и њихове анализе.

У поглављу **Литература** дат је списак литературних навода (169) цитираних ванкуверским стилем.

Б. ОПИС ПОСТИГНУТИХ РЕЗУЛТАТА

У овој докторској дисертацији, коришћењем системског приступа, развијен је модел интегрисаног менаџмент система (IMS) називан модел „Сунце“ који одговара потребама и тенденцијама савременог фармацеутског пословања на свим тржиштима и који је прилагодљив будућим захтевима, те стога омогућава шире коришћење од стране произвођача и дистрибутера вакцина различитог нивоа система квалитета. Модел је базиран на Деминг - овом циклусу повратне везе, тзв. PDCA циклусу. Модел „Сунце“ је први модел који интегрише захтеве добрих пракси у производњи и дистрибуцији вакцина – GMP и GDP, и захтеве пет стандарда система менаџмента квалитетом - ISO 9001, ISO 14001, OHSAS ISO 18001, ISO 27001 и ISO 17025.

У овом раду коришћењем Делфи методологије је развијен упитник (алат) за проверу уговорног дистрибутера вакцина, а у циљу обезбеђивања ефикасног и поузданог ланца снабдевања вакцинама у режиму хладног ланца. Други степен валидације упитника извршена је тако што је исти дистрибуиран дистрибутерима вакцина у региону Западног

Балкана. Резултати показују да је упитник дистрибутерима помогао да јасније уоче слабости и да постоји значајни простор за унапређење.

Коришћење развијеног овим истраживањем, свеобухватног и једноставног за примену упитника за проверу способности уговорног дистрибутера вакцина ће значајно утицати на квалитет и безбедност свих актера у ланцу снабдевања вакцинама и помоћи ће спровођењу безбедне имунизације кроз задовољење најважнијих захтева у оквиру ланца снабдевања вакцинама.

У циљу испитивања ставова и праксе уролога о прихватљивости „off-label“ употребе BCG вакцине у терапији суперфицијалних карцинома мокраћне бешике, креиран је наменски упитник. Истраживње је спроведено методом *Snowball* узорковање, а упитник је достављен клиничарима у области урологије, који су затим истраживаче усмерити на друге клиничаре. У истраживању су учествовали уролози из десет здравствених установа терцијарног нивоа здравствене заштите у Северном, Централном (Београд) и Јужном региону у Републици Србији и резултати су показали да су сви става да треба обезбедити континуитет у снабдевању леком за терапију суперфицијалних карцинома мокраћне бешике што иниректно указује на подршку домаћем произвођачу BCG вакцине, лиофилизоване. Током истраживања уочено је да у коришћењу тзв. EAU протокола постоје варијације већ након првог циклуса, а које су различите у здравственим установама. Извршена је фармакоекономска анализа методом минимизације трошкова (eng. *cost minimization*) којом су процењени економски исходи BCG вакцине домаћег произвођача у односу на регистровани лек за терапију суперфицијалних карцинома мокраћне бешике ино произвођача а према два сценарија. У сценарију А да би се постигла једна инстилацијска доза, по пацијенту се годишње троши 18 бочица BCG вакцине, лиофилизоване, што је укупни годишњи трошак за 1095 пацијената 186 456,60€, те би у овом случају пројектована уштеда била 593 861, 14€. У сценарију Б да би се постигла једна инстилацијска доза, по пацијенту се годишње троши 81 бочица BCG вакцине, лиофилизоване, што је укупни годишњи трошак за 1095 пацијената 839054,70€, те би у овом случају буџет додатно био оптерећен за 58736,70€. Резултати истраживања указују да су очекиване нежељене реакције у сценарију А 30%, а у сценарију Б 40%. Приликом сваке нежељене реакције долази до прекидања терапије BCG, и углавном се укључује антибиотска терапија, након које обавља цитоскопија. Стога је ове трошкове потребно додати на цену лека, и укључити и цену

додатног болничког дана, што није био случај у нашој *cost minimization* анализи због чега су потребне шире фармакоекономске анализе. У реалном здравственом систему Р. Србије, снабдевеност овом вакцином / леком је примерена основној индикацији (имунопрофилакса), те „off-label“ употреба у имунотерапији суперфицијалног карциномом мокраћне бешике није препозната од стране платиоца Републичког фонда за здравствено одигурање (РФЗО). Резултати су показали да је за процену ефективности примене у реалној клиничкој пракси Р. Србије потребан сет алата и избор фармакоепидемиолошке и фармакоекономске студије за доношење одлуке о рефундацији.

Резултати овог истраживања указују на потенцијал да се свим пацијентима у Р. Србији који болују од суперфицијалних карцинома мокраћне бешике, може обезбедити правовремена, ефикасна и безбедна имунотерапија, и стога је потребно спровести ширу клиничку студију.

В. УПОРЕДНА АНАЛИЗА РЕЗУЛТАТА ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ СА ПОДАЦИМА ИЗ ЛИТЕРАТУРЕ

Због пораста броја модела система управљања израђених за конкретне функције и припадајућих трошкова јавила се потреба да се интегришу стандарди и интерни системи управљања које они описују како би се смањила штетна понављања, олакшало спровођење и потенцијално створили синергетични ефекти [1]. Искуство из праксе и истраживање (нпр. Karapetrovic, 2002 [2]) показује да су интеграција стандарда, са једне стране, и системи управљања, са друге, два јасно одвојена питања. У литератури се може наћи системски модел за IMS којег су предложили Karapetrovic - Willborn (1998) [3], који одговара наведеним захтевима и који је компатибилан са процесима и PDCA [4]. Системски приступ даје основу за груписање различитих елемената у један заједнички оквир. На тај начин се могу комбиновати захтеви, на пример, стандарда „квалитета производа“ и „одрживости“. Karapetrovic - Willborn илуструју како је ово могуће за ISO 9001 (ISO, 2000) и ISO 14001 (ISO, 1996) стандарде [3]. Jonker и Klaver [5] наводе да интеграцији стандарда недостаје методологија, самим тим и модел, па предлажу интеграцију на различитим нивоима: на нивоу политике, концептуалном, системском, нормативном и прагматичном нивоу. Анализа концептуалног оквира служи као основа истраживачког процеса обезбеђујући извор информација током читаве студије, посебно у процесу анализе прикупљених података [6] што је коришћено као методологија ове докторске дисертације. Међутим,

QuEnHeSa модел је организован у осам елемената: интегрисани менаџмент систем, одговорност руководства, управљање ресурсима, пројектовање и развој, набавка, имплементација и реализација производа, припремљеност на ванредне ситуације, праћење, мерење, анализа и побољшавање [7].

За потребе истраживања ове докторске дисертације извршено је упоређивање развијеног модела „Сунца“ са моделом који су предложили Karapetrovic - Willborn, 1998 [3]. Уочавају се сличности, али свакако и разлике.

Сличности се могу уочити посматрајући улазе и излазе из приказаних система. И један и други модел су изложени захтевима и потребама, које организација као улазне информације имплементира у своје циљеве и процесе. Улазне информације зависе од конкретних система управљања који чине IMS. Оба модела идентификују исте екстерне факторе који генеришу улазне информације, с разликом да модел „Сунце“ има и специфичне захтеве који се односе на област рада, тј. на лекове. С обзиром да модел треба да представља систем са повратном везом, екстерни фактори који генеришу улазне информације представљају мету излазних информација. Оба модела препознају PDCA циклус као инфраструктуру за остваривање повратне везе унутар модела.

Разлике између модела који се упоређују су видљиве на први поглед. Karapetrovic - Willborn модел издваја три основна елемента: циљеве, процесе и ресурсе, и даје пример конкретне примене модела на интегрисање ISO 9001 (ISO, 2000) и ISO 14001 (ISO, 1996). Модел „Сунце“ је иницијално окренут ка примени и одмах полази од заједничких и специфичних захтева. Овај модел се односи на већи број система управљања који треба да чине IMS и даје јасно полазиште за инжењере система управљања. Модел „Сунце“ интегрише захтеве добрих пракси - GMP и GDP, као и системе који су конципирани као ISO стандарди - ISO 9001, ISO 14001, OHSAS 18001, ISO 17 025 и ISO 27000. Широка и робустна интеграција омогућује да модел „Сунце“ користе и произвођачи вакцина као најделикатнији део фармацеутске индустрије.

Три елемента Karapetrovic - Willbourn модела су: циљеви, процеси и ресурси, док их модел „Сунца“ има имплементирание кроз подцеле IMS, које чине појединачни менаџмент системи, а у исто време су груписане у оквиру заједничких захтева.

Упоредени модели не искључују један другог и не представљају екстреме у погледу одговора на постављен захтев интеграције система управљања, већ представљају смернице према којима се могу испланирати интегрисани менаџмент систем за конкретне околности. За очување квалитета вакцина један од највећих ризика носи дистрибуција вакцина [8]. Велики број леталних случајева се може спречити, а и болести избећи, уколико се вакцине, које су осетљиве на температурне промене, транспортују и складиште правилно [9]. Ефикасно управљање складиштем вакцина (eng. *Effective vaccine store management*, EVSM) се заснива на принципим обезбеђења квалитета. Да би се систем правилно проценио потребно је да су сви подаци потпуни и тачни. Од суштинског је значаја одржати квалитет вакцина у свим тачкама хладног ланца како безбедност пацијената не би била угрожена [10]. Због тога је овим истраживањем као алат је развијен упитник за припрему провере фармацеутског дистрибутера вакцина, као и добијању прелиминарних информација о уговорном (или потенцијалном) дистрибутеру вакцина. Учесници су радили по методи бура идеја или мождана олуја тзв. браинсторминг методи (енг. *brainstorming*) [11]. Упитник је садржао претежно питања која се односе на GDP, и развијен је на основу упитника који Светска здравствена организација (СЗО, енг. *World health organization*, WHO) користи при сертификацији компанија за Национално складиште вакцина [12]. Валидност садржаја припремног алата обезбеђена је помоћу Делфи методе, док је други степен валидације упитника за проверу уговорног дистрибутера вакцина извршен тако што је упитник дистрибуиран 6 најзначајнијим дистрибутерима вакцина у региону Западног Балкана (*Cronbach's Alpha* је 0,983, а корелацијација између одговора дистрибутера је 0,484). Да би се одржао захтевани квалитет вакцина и процеса дистрибуције, уговорни дистрибутер мора бити перманентно контролисан и анализиран [13].

Anni Linna и сарадници, 2008. су развили упитник за GMP проверу уговорног фармацеутског произвођача [14].

„Off-label“ употреба лека предлаже сличан начин деловања или сличну патологију од наведене у одобреном Сажетку карактеристика лека (SmPC) и Упутству за лек (PIL) [15].

„Off-label ” употреба лекова је честа у лечењу канцера, јер се неки лекови за канцер могу користити у третману многих различитих врста тумора. Стога онколози више од лекара других специјалности морају бити спремни да покушавају са „off-label ” употребом лекова [16].

„Off-label " употреба вакцина не значи да вакцине немају дозволу за промет, него да се користи на другачији начин од декларисаног или имају дозволу за употребу код различитих популација пацијената.

Пре неколико година, вакцина против болести која изазива pneumococcal (PCV) је уведена у рутински дечји календар имунизације у Великој Британији како би бебе биле заштићене од озбиљних болести, као што су менингитис и сепса. Вакцина је регистрована и препоручује се давање три дозе код беба, а након тога ударна (енг. *booster*) доза за око годину дана старости. Међутим, независне студије у Великој Британији су показале да се добија подједнако добра заштита и приликом давања три дозе на два, четири и дванаест месеци циљној популацији, па је дозвола сада измењена и укључује опцију са три дозе.

Још један скорији пример је употреба вакцине против великог кашља код трудница. Током протеклих неколико година, у Великој Британији је повећан број случајева великог кашља, а бебе су исувише младе да би се вакцинисале. У 2012. години, Комитет за вакцинацију и имунизацију (eng. *The Joint Committee on Vaccination and Immunisation, JCVI*) се сложио да је најбољи начин да се заштите веома мале бебе да се вакцинацинишу жене вакцином против великог кашља у периоду између од 28. до 32. недеље трудноће. У ту сврху је једна од вакцина понуђена за „off-label“ употребу трудницама. Од тада је око 60% мајки примило вакцину. Вакцина је брзо довела до значајног смањења броја случајева великог кашља и смрти код беба, а детаљна анализа је показала да је вакцина безбедна за мајку и трудноћу. Одлука да се користе „off-label“ вакцине увек је била у најбољем интересу пацијента и шире јавности [17]. ЕМА користи *case by case* извештаје за одобравање нових терапија код специфичних болести (нпр. ретке болести и др.)

У одређеним стадијумима канцера бешике, потребно је да пацијент прими и интравенску хемиотерапију. Најчешће је прима пре операције, чиме се постижу оптимални услови за успех операције [18]. Често се користи BCG терапија одржавања, која је изгледа знатно боља у превенцији рецидива од хемоитерапије [19], јер може да смањи ризик од прогресије тумора [20]. Пет мета анализа су потврдиле да је BCG терапија после трансуретралне ресекције бешике (TURB) супериорна у односу на сам TURB или TURB + хемиотерапија у спречавању рецидива названим мишићно-неинвазивни канцер бешике (NMIBC) [21]. Мета анализе су показале већу стопу одговора при BCG терапији од интравезикалне хемиотерапије код *carcinoma in situ* (CIS) [22]. Такође, у односу на хемиотерапију, BCG

терапија смањује ризик од прогресије тумора код CIS [23]. Више од 20 година „off-label” употреба лекова је предмет етичких и регулаторних разматрања у фармацеутској пракси [24]. „Off-label” употреба лекова омогућава лекарима да на основу јасних научних доказа користе постојеће лекове на иновативан начин, али је и омогућено снабдевање овим лековима угрожених популација и појединих група пацијената [25].

ЛИТЕРАТУРА

[1] Marinković Valentina, Majstorović Vidosav. Integrisani menadžment sistemi za farmaceutski lanac snabdevanja. Jedinstveno udruženje Srbije za kvalitet – JUSK, Beograd, 2013.

[2] Karapetrovic S. Strategies for the integration of management systems and standards. TQM Magazine 2002;14(1):61–67.

[3] Karapetrovic S., Wilborn W. Integration of quality and environmental management systems. The TQM Magazine 1998;10(3):204-213.

[4] Deming D. Edwards. Out of the Crisis. MIT Center for Advanced Engineering Study 1986.
Доступно на:

https://www.google.rs/search?site=&source=hp&q=Deming+D.+Edwards+Out+of+the+Crisis%2C+MIT+Center+for+Advanced+Engineering+Study%2C+%281986%29+&oq=Deming+D.+Edwards+Out+of+the+Crisis%2C+MIT+Center+for+Advanced+Engineering+Study%2C+%281986%29+&gs_l=hp.3...41364.41364.1.42919.1.1.0.0.0.122.122.0j1.1.0...0...1c..64.hp..0.0.0.0.Gvlq7CGiXVw. Датум последњег приступа: 18.09.2015.

[5] Jonker and Klaver. Management system integration. Gower Handbook of Quality Management 1998;490-491.

[6] Pope C, Z. S., Mays N. Qualitative research in health care, Blackwell Publishing Ltd. 3rd ed.;2006:63-81.

[7] Доступно на:

<http://quenhesa.blogspot.rs/>. Датум последњег приступа: 05.01.2016.

[8] Temperature sensitivity of vaccines, Quality, Safety and Standards team of the Department Immunization, Vaccines and Biologicals, World Health Organization, August 2006, WHO/IVB/06.10. Dostupno na:

http://www.path.org/vaccineresources/files/Temp_sensitivity_WHO.pdf

Datum poslednjeg pristupa: 01.02.2016.

[9] Dietz V, Galazka A, van Loon F, Cochi S. Factors affecting the immunogenicity and potency of tetanus toxoid: implications for the elimination of neonatal and non-neonatal tetanus as public health, Bulletin World Health Organization. 1997;75(1):81-93. Dostupno na:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2486988>.

Датум последњег приступа: 01.02.2016.

[10] Vaccine stock management: Guidelines on stock records for immunization programme and vaccines store managers, Quality, Safety and Standards team of the Department Immunization, Vaccines and Biologicals, World Health Organization, Spetember 2006, WHO/IVB/06.12.

Доступно на:

http://www.path.org/vaccineresources/files/Vaccine_stock_mgmt_guidelines_WHO.pdf. Датум

последњег приступа: 21.12.2015.

[11] Pope C, Z. S., Mays N. Qualitative research in health care, Blackwell Publishing Ltd. 3rd ed.;2006:132-141.

[12] WHO-UNICEF: Effective Vaccine Store Management Initiative: Modules 1-4, Vaccines and Biologicals, World Health Organization, Spetember 2005, WHO/IVB/06.12.WHO/IVB/04.16-20, UNICEF/Immunization.03 and 04.01-04. Доступно на:

<https://extranet.who.int/iris/restricted/handle/10665/68993>.

Датум последњег приступа: 21.12.2015.

[13] L. Michalski, Audits aren't enough to ensure quality, Pharm. Technol. 2001;25:74–76.

[14] Annu Linna, Mirka Korhonen, Jukka-Pekka Mannermaa, Marja Airaksinen, Anne Maria Juppo. Developing a tool for the preparation of GMP audit of pharmaceutical contract manufacturer. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 2008;69:786-792.

[15] Доступно на:

<http://www.ojrd.com/content/9/S1/O22/>. Датум последњег приступа: 31.10.2015.

[16] Доступно на:

<http://www.cancer.org/treatment/treatmentsandsideeffects/treatmenttypes/chemotherapy/off-label-drug-use/>. Датум последњег приступа: 31.10.2015.

[17] Dostupno na:

https://www.gov.uk/.../9037_OffLabel_Healthcare_workers_03_Web.pdf/. Датум последњег приступа: 31.10.2015.

- [18] M. Babjuk (Chair), A. Böhle, M. Burger, E. Compérat, E. Kaasinen, J. Palou, M. Rouprêt, B.W.G. van Rhijn, S. Shariat, R. Sylvester, R. Zigeuner. Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1 and CIS), European Association of Urology 2015. Доступно на: www.abnoba.de/.../Guideline_Non-muscle-Invasi... Датум последњег приступа: 05.12.2015.
- [19] Malmström P-U, Sylvester RJ, Crawford DE, et al. An individual patient data meta-analysis of the longterm outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guérin for non-muscle-invasive bladder cancer. Eur Urol Aug 2009;56(2):247-56. Доступно на: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19409692>. Датум последњег приступа: 12.12.2015.
- [20] Sylvester RJ, van der Meijden AP, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. J Urol Nov 2002;168(5):1964-70. Доступно на: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12394686>. Datum poslednjeg pristupa: 12.12.2015.
- [21] Jakse G, Hall R, Bono A, et al. Intravesical BCG in patients with carcinoma in situ of the urinary bladder: long-term results of EORTC GU Group phase II protocol 30861. Eur Urol Aug 2001;40(2):144-50. Доступно на: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11528191>. Датум последњег приступа: 12.12.2015.
- [22] Sylvester RJ, van der Meijden AP, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. J Urol Nov 2002;168(5):1964-70. Доступно на: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12394686>. Датум последњег приступа: 12.12.2015.
- [23] Palou Redorta J, Schatteman P, Huguet Pérez J, et al. Intravesical instillations with bacillus calmette guérin for the treatment of carcinoma in situ involving prostatic ducts. Eur Urol May 2006;49(5):834-8. Доступно на: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16426729>. Датум последњег приступа: 12.12.2015.
- [24] Lenk C., Duttge G., Ethical and legal framework and regulation for off-label use: European perspective, Ther Clin Risk Manag.2014;10:537–546. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4103928/> Datum poslednjeg pristupa: 26.11.2015.
- [25] Liang B.A., Mackey T., Health care policy. Reforming off-label promotion to enhance orphan disease treatment. Science.2010;327(5963):273–274.

Г. ОБРАЗЛОЖЕЊЕ НАУЧНОГ ДОПРИНОСА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Разматрања приказана у овој докторској дисертацији се односе на интегрисани систем квалитета вакцина у целом животном циклусу: од производње, дистрибуције, па до ефективне примене.

Резултати ове дисертације дају значајан допринос истраживању модела интегрисаног менаџмент система. Модел „Сунце” је свеобухватан, а у исто време и адаптибилан и веома савремен, јер укључује ширу друштвену заједницу, што је данас од посебног значаја у здравственим и менаџмент наукама. Модел „Сунце” одговара захтевима легислативе - GMP и GDP и стандардима менаџмента квалитета - ISO 9001, ISO 14001, OHSAS 18001, ISO 27001 и ISO 17025 који су захтеви тржишта ЕУ и земаља у процесу приступања ЕУ.

Истраживање даје преглед принципа за методологију IMS широко применљиву у свим сферама, а нарочито у сфери здравства што је веома ретко. Резултати указују на велики потенцијал за интегрисано управљење услугама, производима и технологијама у здравству.

Ова докторска дисертација је дала посебан допринос у унапређењу спровођења безбедне имунизације кроз задовољење једног од најважнијих задатака у оквиру ланца снабдевања вакцинама. Развијен је и валидиран, свеобухватан и једноставан за примену упитник за проверу способности уговорног дистрибутера вакцина, помоћу кога се може остварити подршка у спровођењу безбедне имунизације. Посебно значајно је што упитник могу да користе и дистрибутери вакцина као алат приликом интерне провере и на тај начин уоче места за побољшање. Значајно је да резултати истраживања указују на слабости система снабдевања вакцинама у региону, због чега је потребно спровести додатну обуку у вези складиштења и дистрибуције вакцина код већине дистрибитера вакцина у региону Западног Балкана, и на тај начин обезбедити сигурно руковање вакцинама.

Значајан допринос докторске дисертације је и то што је развијен поступак за доношење одлуке за увођење нове индикације за терапију суперфицијалних карцинома мокраћне бешике за BCG вакцину, лиофилизовану домаћег произвођача. Императив у лечењу суперфицијелних карцинома мокраћне бешике је континуирано снабдевање тржишта и доступност адјувантне BCG терапије која се користи у терапији суперфицијелних карцинома мокраћне бешике. Резултати истраживања показују да 50% од испитиваних уролога здравствених установа терцијалног нивоа здравствене заштите, „off-label“ употребљавају BCG вакцину, лиофилизовану у терапији суперфицијалних карцинома

мокраћне бешике. Овај резултат дисертације иде у прилог будућим разматрањима у промени статуса „off-label” употребе у регулаторну, нову индикацију. Увођењем нове индикације BCG вакцине, лиофилизоване би била обезбеђена доступност, тј. квалитет и континуитета снабдевања интравезикалне BCG терапије што је императив у лечењу суперфицијелних карцинома мокраћне бешике. Ефективност „off-label“ примене BCG домаће вакцине у клиничкој пракси Републике Србије у терапији суперфицијалних карцинома мокраћне бешике је процењена као релативно успешна уз напомену да безбедносни профил није довољно разматран, те је потребно спровести шире клиничке студије. Са друге стране, овај терапијски приступ је доступан и трошковно исплатив у Р. Србији што је доказано анализом минимизације трошкова. Потенцијално, ово указује да се свим пацијентима у Р. Србији који болују од суперфицијалних карцинома мокраћне бешике, може обезбедити правовремена, ефикасна и безбедна имунотерапија.

Стога резултати ове докторске дисертације свакако представљају оригинални научни допринос о „off-label“ употреби BCG вакцине, лиофилизоване и указују да је један од предуслова за унапређење здравствене заштите ове групе пацијената развијање националног регистра пацијената што је значајно за побољшање квалитета живота ове групе пацијената.

Резултати ове докторске дисертације дају још једну потврду да примена концепта квалитета у целом животном циклусу вакцина: од производње, дистрибуције, па до ефективне примене је од суштинског значаја и отвара ново поље даљих истраживања.

Д. ОБЈАВЉЕНИ И САОПШТЕНИ РЕЗУЛТАТИ КОЈИ ЧИНЕ САСТАВНИ ДЕО ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Радови објављени у међународним часописима

1. Stana Bekčić, Nenad Kelečević, Valentina Marinković, Ljiljana Tasić, Dušanka Krajnović, Developing a quality management tool for preparing Good Distribution Practice audit of pharmaceutical contract vaccine distributor, Indian Journal of Pharmaceutical Education and Reserach, 2015;49(3):268-276. (M23)
2. Stana Bekčić, Nenad Kelečević, Valentina Marinković, Ljiljana Tasić, Dušanka Krajnović, Approach to the Integration of Management Systems in a Pharmaceutical Organization, Indian Journal of Pharmaceutical Education and Reserach, 2013;47(3):1-7. (M23)

Радови објављени у часописима националног значаја (M53)

1. Valentina D. Marinković, Tatjana V. Šibaliја, Stana D. Bekčić, Gordana B. Pejović, Vidosav D. Majstorović, Ljiljana M. Tasić, TQM in pharmaceutical companies in Serbia, International Journal of Advanced Quality, 2015;1(43):45-50.
2. Bekčić S, Vidmanić A., Kelečević N., Marinković V., Quality pharmaceutical system: General concept for vaccines manufactures, International Journal of Advanced Quality, 2014;4(42):1-8.
3. Stana Bekčić, Nenad Kelečević, Good distribution practice: An overview of effective vaccine store management requirements, International Journal of Advanced Quality, 2014;3(42):19-23.

Саопштења са међународних скупова штампана у изводу (M34)

1. Bekcic S., Baltazarevic D., Mitrovic I., Radojevic V., Marinkovic V., Samardzic J., Pricing and reimbursement analysis of Bacillus Calmette-Guérine (BCG) immunotherapy for bladder cancer, ISPOR 17th, Amsterdam 8-12 November 2014, Value in Health - The Journal of The International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, 2014;17(7):A654.

Саопштења са скупа националног значаја штампана у изводу (M64)

1. Bekčić S, Kelečević N, Mitrović I, Marinković V, Tasić Lj, Krajnović D. Integrisani menadžment sistem u proizvodnji i distribuciji vakcina VI Kongres farmaceuta Srbije sa međunarodnim učešćem, Beograd 15- 19. Oktobar 2014, Zbornik sažetaka, 303.

Ђ. МИШЉЕЊЕ И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

Детаљном анализом приложене докторске дисертације Комисија је констатовала да је дисертација приказана на јасан и прегледан начин и да су сви постављени циљеви докторске дисертације у потпуности реализовани, што је поткрепљено објављивањем дела резултата дисертације у научним радовима штампним у часописима међународног значаја. На основу изложеног, може се закључити да резултати истраживања у оквиру ове докторске дисертације пружају оригиналан и значајан научни допринос у области равоја модела интегрисаних система квалитета вакцина у целом животном циклусу: од производње, дистрибуције, па до ефективне примене.

Узимајући у обзир све што је изложено, предлажемо Наставно-научном Већу Фармацеутског факултета да прихвати овај извештај и одобри кандидату Мр сц. Стани Бекчић дипл.инг. спец.биотехнологије, јавну одбрану докторске дисертације под називом: **„Истраживање модела интегрисаног система у ланцу снабдевања вакцинама и развој алата за процену њихове ефективне примене у клиничкој пракси“.**

У Београду, 12.05.2016. године

Др сц. Валентина Маринковић – ментор, ванредни професор
Универзитет у Београду - Фармацеутски факултет

Др сц. Љиљана Тасић - ментор, редовни професор
Универзитет у Београду - Фармацеутски факултет

Др сц. Душанка Крајновић - члан, ванредни професор
Универзитет у Београду - Фармацеутски факултет

Др сц. Гордана Пејовић - члан, доцент
Универзитет у Београду - Факултет организационих наука