

UNIVERZITET U BEOGRADU
FARMACEUTSKI FAKULTET

Mr sc. Stana D. Bekčić, dipl.ing.

**Istraživanje modela integrisanog sistema
u lancu snabdevanja vakcinama i
razvoj alata za procenu njihove efektivne
primene u kliničkoj praksi**

doktorska disertacija

Beograd, 2016.

UNIVERSITY OF BELGRADE
FACULTY OF PHARMACY

Mr sc. Stana D. Bekčić

**Model research of integrated system in
vaccines supply chain and
development of tools for the assessment
of their effective implementation in
clinical practice**

Doctorial Dissertation

Belgrade, 2016.

Komisija za ocenu i odbranu doktorske disertacije:

Dr sc. Valentina Marinković, vanredni profesor, mentor

Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet

Dr sc. Ljiljana Tasić, redovni profesor, mentor

Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet

Dr sc. Dušanka Krajnović, vanredni profesor

Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet

Dr sc. Gordana Pejović, docent

Univerzitet u Beogradu - Fakultet organizacionih nauka

Datum odbrane doktorske disertacije:

Zahvalnica

Veliku zahvalnost želim da izrazim mentorima ove doktorske disertacije prof. dr Valentini Marinković i prof. dr Ljiljani Tasić koje su mi otvorile vrata kvaliteta sa naučnog aspekta u farmaceutskoj praksi, na predloženoj temi, na velikoj i dragocenoj pomoći tokom sprovođenja celokupnog naučno - istraživačkog rada i pisanja doktorske disertacije.

Zahvaljujem se članovima komisije prof. dr Dušanki Krajnović i doc. dr Gordani Pejović na dragocenim sugestijama kojima je kvalitet doktorske disertacije dodatno unapređen.

Zahvaljujem se kolegama koje su učestvovale u izradi upitnika za proveru farmaceutskog ugovornog distributera vakcina i validaciji sadržaja upitnika Delfi metodom.

Zahvaljujem se kolegini Jeleni Đorđević dipl. farm., Regulatory Manager West Balkan, Alvogen, na pomoći u vezi sprovođenja istraživanja i dostavljanja upitnika za procenu usaglašenosti sa GDP zahtevima distributerima vakcina u zemljama Zapadnog Balkana. Takođe, se zahvaljujem i distributerima vakcina u Republici Srbiji koji su učestvovali u istraživanju, na razumevanju i odvojenom vremenu.

Zahvaljujem urolozima koji su učestvovali u istraživanju, na razumevanju, otvorenosti, dostavljenim stručnim podacima i odvojenom vremenu pri popunjavanju upitnika o prihvatljivosti nove indikacije primene BCG vakcine u terapiji superficijalnih karcinoma mokraćne bešike.

Zahvaljujem se kolegama Nenadu Kelečević dipl. ing. i Ivani Mitrović dipl. farm. spec. za izuzetnu saradnju i pomoć u naučnom istraživanju.

Posebnu zahvalnost izražavam prof. dr Vidosavu Majstoroviću, na podršci i pomoći u vezi sa naučnim angažovanjem u domenu kvaliteta.

Zahvaljujem se mami i bratu koji su uvek bili tu za mene, kao najveća podrška i oslonac na mom životnom i profesionalnom putu.

Sa svom svojom ljubavlju zahvaljujem se kćerki Mini koja je moj smisao života, i jedino sa njom sve ovo ima značaj.

Istraživanje modela integrisanog sistema u lancu snabdevanja vakcinama i razvoj alata za procenu njihove efektivne primene u kliničkoj praksi

Rezime

Vakcinacija se smatra jednom od najkorisnijih preventivnih intervencija, zbog sposobnosti da kroz ciljane aktivacije ljudskog imunog sistema indukuje zaštitu protiv infektivnih bolesti. Svake godine imunizacijom se spasavaju životi oko tri miliona dece. Ipak i dalje 2,5 miliona ljudi širom sveta svake godine umire od bolesti koje mogu biti sprečene upotrebom vakcina. Razlozi za ovakav mortalitet su najčešće: finansijski aspekt, nedostatak neophodne zdravstvene infrastrukture i / ili nedostatak objekata upravljanja u hladnom lancu snabdevanja.

Farmaceutska / biotehnoška industrija ima jedinstveno važnu ulogu u razvoju novih prijemčivih vakcina za sprečavanje i lečenje bolesti, i poboljšavanja života pacijenata. Rukovođeni ovim principom osnovno usmeravanje proizvođača vakcina odnosi se na unapređenje proizvodnje, distribucije i troškovno efektivne primene. Proizvodnja treba da odgovori zahtevima legislative i standardima menadžmenta kvalitetom koji su zahtevi savremenog tržišta.

U istraživanju su analizirani zahtevi legislative – Dobre proizvođačke prakse (eng. *Good manufacture practice, GMP*) i Dobre distributivne prakse (eng. *Good distribution practice, GDP*) i tržišta koje nameće sisteme upravljanja prema standardima- ISO 9001, ISO 14001, OHSAS 18001, ISO 27001 i ISO 17025, a koji se odnose na farmaceutsku kompaniju. Korišćenjem sistemskog pristupa, razvijen je model integrisanog menadžment sistema (IMS) koji odgovara potrebama i tendencijama savremenog farmaceutskog poslovanja na svim tržištima i koji je prilagodljiv budućim zahtevima, i stoga omogućava šire korišćenje od strane proizvođača i distributera vakcina različitog nivoa sistema kvaliteta. Model je baziran na Deming-ovom ciklusu povratne veze, tzv. PDCA ciklusu. Razvijeni model „Sunce“ je prvi model koji integriše pet standarda sistema menadžmenta kvalitetom i zahteve dobrih praksi u proizvodnji i distribuciji vakcina. Takođe, ovo je jedini IMS model namenjen za korišćenje u farmaceutskoj kompaniji.

Poverenje u bezbednost vakcina je od kritične važnosti za nacionalne strategije imunizacije i za globalno javno zdravlje. Za očuvanje kvaliteta vakcina jedan od najvećih rizika nosi distribucija vakcina. U cilju obezbeđivanja efikasnog i pouzdanog

lanca snabdevanja vakcinama u režimu hladnog lanca, razvijen je upitnik (alat) za proveru ugovornog distributera vakcina. Upitnik je kreiran Delfi metodologom, a pet stručnjaka, uključujući glavnog istraživača (SB), je imalo kompetencije za proces skladištenja i distribucije vakcina. Kreiran upitnik je zatim distribuiran na 14 adresa eksperata koji imaju veliko iskustvo u oblasti proizvodnje i distribucije lekova. Upitnik je u postavci odgovora sledio petostepenu Likertovu skalu. Samo odgovori koji su imali više od 75% konsenzusa su bili uključeni u konačni upitnik. U cilju validacije upitnika isti je distribuiran distributerima vakcina u regionu Zapadnog Balkana. Rezultati pokazuju da je upitnik distributerima pomogao da jasnije uoče slabosti i da postoji značajni prostor za unapređenje. Korišćenje, razvijenog ovim istraživanjem, sveobuhvatnog i jednostavnog za primenu upitnika za proveru sposobnosti ugovornog distributera vakcina će značajno uticati na kvalitet i bezbednost svih aktera u lancu snabdevanja vakcinama i pomoći će sprovođenju bezbedne imunizacije kroz zadovoljenje najvažnijih zahteva u okviru lanca snabdevanja vakcinama.

Svaka nova zdravstvena tehnologija, što podrazumeva i novu indikaciju poznatog leka - vakcine, implicira procenu u smislu kliničkih, ekonomskih i socijalnih ishoda. Istraživačko područje novih primena vakcina je u usponu poslednjih dekada, posebno u oblastima karcinoma.

Karcinom mokraćne bešike je sedmi najčešći karcinom kod muškaraca širom sveta. Učestalost je četiri puta manja kod žena. Bolest se dijagnostifikuje u ranoj fazi kod 75% pacijenata mikroskopskom potvrdom krvi u urinu. Jedna od najuspešnijih terapija u lečenju superficijalnih karcinoma mokraćne bešike je intravezikalna primena *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG). Ipak, ova terapija je neuspešna kod 25-40% pacijenata koji nikada ne reaguju na BCG. BCG vakcina, liofilizovana domaćeg proizvođača je u upotrebi van odobrene indikacije („off-label”) u Republici Srbiji. Pored toga što se BCG imunoterapija koristi u prevenciji recidiva superficijalnih karcinoma mokraćne bešike, BCG utiče i na smanjenje progresije, kako u odnosu na stadijum, tako i u odnosu na gradus karcinoma, što indikuje intravezikalnu aplikaciju BCG naročito kod karcinoma visokog gradusa.

U cilju ispitivanja stavova i prakse urologa o prihvatljivosti nove indikacije primene BCG vakcine, liofilizovane u terapiji superficijalnih karcinoma mokraćne bešike, kreiran je namenski upitnik. Istraživanje je sprovedeno metodom „Snowball“

uzorkovanja i dostavljen kliničarima u oblasti urologije, koji su zatim istraživače usmeriti na druge kliničare. U istraživanju su učestvovali urolozi iz deset klinika iz Severne, Centralne - Beograd i Južne Srbije i svi su stava da treba podržati domaćeg proizvođača BCG vakcine, liofilizovane i na taj način obezbediti kontinuitet u snabdevanju lekom za terapiju superficijalnih karcinoma mokraćne bešike. Izvršena je farmakoekonomska analiza metodom minimizacije troškova kojom su procenjeni ekonomski ishodi BCG vakcine, liofilizovane domaćeg proizvođača u odnosu na registrovani lek za terapiju superficijalnih karcinoma mokraćne bešike ino proizvođača. Ovim su razvijeni alati za efektivnu procenu „off-label“ primene BCG vakcine u terapija superficijalnih karcinoma mokraćne bešike u Republici Srbiji, kao potpora u daljim i širim kliničkim studijama za regulatorno uvođenje nove indikacije i terapijskih protokola. Time bi se omogućila dostupna i troškovno efektivna imunoterapiju u okviru sredstava obaveznog zdravstvenog osiguranja R. Srbije, svim pacijentima koji boluju od superficijalnih karcinoma mokraćne bešike.

Ključne reči: Integrisani menadžment sistem, GDP, hladni lanac, vakcine, BCG, imunoterapija, superficijalni karcinom mokraćne bešike, „Off-label“

Naučna oblast: Farmacija

Uža naučna oblast: Socijalna farmacija i istraživanje farmaceutske prakse

UDK broj: 615.371:[65.012.32:616.092.11 (043.3)]

Model research of integrated system in vaccines supply chain and development of tools for the assessment of their effective implementation in clinical practice

Abstract

Vaccination is considered the one of the most useful prevention interventions due to its ability that through targeted activation of the human immune , induce protection against infectious diseases. Every year the immunization saves lives of about three million children. Nevertheless, 2,5 million people worldwide die each year from diseases that can be prevented by the use of vaccines. The most common reasons for this mortality are: the financial aspect, the lack of the necessary health infrastructure and / or lack of facilities management in the supply cold chain.

Pharmaceutical / biotechnology industry has a unique role in the development of new receptive vaccines for the prevention and treatment of diseases, and improvement of the lives of patients. Guided by this principle, basic guidelines for vaccine manufacturers relate to the improvement of production, distribution and cost - effective implementation. Production should meet the requirements of legislation and standards of quality management which are the demands of the modern market.

The study analyzed legislation requirements - Good Manufacturing Practice (GMP) and Good Distribution Practices (GDP) and market imposed management systems standards: ISO 9001, ISO 14001, OHSAS 18001 ISO 27001 and ISO 17025, which relate to the pharmaceutical company. By using a systematic approach a model of integrated management system (IMS) is developed that meets the needs and tendencies of the modern pharmaceutical business in all markets and that is adaptable to future requirements, and thus allows wider use by producers and distributors of vaccines with different levels of quality systems. The model is based on Deming feedback loop, the so called PDCA cycle. The „Sun” model, is the first model that integrates five quality management system and the requirements of good practices in the production and distribution of vaccines. Also, this is the only IMS model intended for use in the pharmaceutical company.

Confidence in the safety of vaccines is critical for both national immunization strategy and for global public health. To preserve the quality of vaccines is one of the biggest

risks for distribution of vaccines. In order to ensure efficient and reliable supply chain of vaccines in the cold chain, a questionnaire is developed (tool) to check the contracted distributor of vaccines. The questionnaire was created by Delphi methodology, and five experts, including the researcher (SB), had competence in the process of storage and distribution of vaccines. Created questionnaire is then sent to addresses of 14 experts who have extensive experience in the production and distribution of drugs. The questionnaire responses were created based on the five-degree Likert scale. Just answers that had more than 75 % of consensus were included in the final questionnaire. In order to validate, questionnaire was distributed to the vaccine distributors in the Western Balkans. The results show that the questionnaire could help them discover weaknesses and what they can improve. Questionnaire which was developed by this research is comprehensive and easy for use to verify the ability of contracted vaccine distributors. This will significantly affect the quality and safety of all the participants in the supply chain of vaccines and will help to secure the implementation of immunization through the satisfaction of the most important requirements in the supply chain of vaccines.

Each new health technologies, including the new indication of a known drug - vaccine, implies an assessment in terms of clinical, economic and social outcomes. Research area of new vaccine applications is on the rise in recent decades, especially in the areas of cancer.

Bladder cancer (BC) is the seventh most common cancer among men worldwide. The frequency is four times lower for women. The early superficial disease stage in 75% of patients is diagnosed due to gross or microscopic blood in the urine. One of the most successful therapies in the treatment of superficial bladder cancer is intravesical administration of *Bacillus Calmette - Guérin* (BCG). However, this therapy is unsuccessful in 25-40 % of patients who never respond to BCG. BCG vaccine, freeze dried of the domestic manufacturer is not being used according to approval indications („off-label” use) in the Republic of Serbia. Besides being used to prevent recurrence of superficial bladder tumors, the BCG affects the reduction of progression to tumor, both the stages and grade of the cancer, which indicates the intravesical administration of BCG in particular in cancers of higher grade.

In order to examine the attitudes and practice of urologists to the acceptability of new

indications of BCG vaccine, freeze dried in the treatment of superficial bladder cancer, a questionnaire was created. A great deal of research was conducted using the *Snowball* method and delivered to clinicians in the field of urology who then sent to other clinicians. Urologists from ten clinics in northern, central - Belgrade and southern Serbia, participated in the research and all of them share opinion that domestic producer of BCG vaccine, freeze dried should be supported, which would ensure the continuity of supply of a drug for the treatment of superficial bladder cancer. Pharmacoeconomic analysis was performed using the method of costs minimization, which estimated economic outcomes of BCG vaccine, freeze dried of domestic producer in relation to the authorized drug of foreign manufacturers used for the treatment of superficial bladder carcinoma. It is with this that the tools have been developed for effective evaluation of „off-label“ use of the BCG vaccine, freeze dried in therapy for the superficial bladder cancer in the Republic of Serbia. This serves as a support in wider and further clinical studies for regulatory introduction of the new indication and therapy protocol. That would enable a cost efficient and available immunotherapy within the scope of health insurance fund of Serbia, to all the patients suffering from superficial bladder cancer.

Keywords: Integrated management system, GDP, cold chain, vaccines, BCG immunotherapy, superficial bladder cancer, „Off-label“

Academic Expertise: Pharmacy

Major in: Social pharmacy and pharmacy practice research

UDK number: 615.371:[65.012.32:616.092.11 (043.3)

Sadržaj

1	Uvodna razmatranja	1
1.1	Upravljanje kvalitetom	1
1.1.1	Integrirano upravljanje kvalitetom	1
1.1.1.1	Pristupi projektovanju i implementaciji IMS-a	3
1.1.1.1.1	Model Karapetrovic & Willborn, 1998	7
1.1.1.1.2	Model Karapetrovića	8
1.1.1.1.3	Model Brewer & Nash	9
1.1.1.1.4	Model Wilkinson & Dale	10
1.1.1.1.5	„QuEnHeSa“ model	11
1.1.1.1.6	Model zasnovan na procesima	13
1.1.1.1.7	Model sistemskog pristupa	15
1.1.2	Menadžment totalnim kvalitetom (TQM)	16
1.1.2.1	TQM u farmaciji	18
1.2	Integrirani sistem u lancu snabdevanja vakcinama	20
1.2.1	Vakcine	20
1.2.1.1	Vakcine prve generacije	21
1.2.1.2	Vakcine druge generacije	22
1.2.1.3	Vakcine treće generacije	22
1.2.2	Biološki slični lekovi	23
1.2.3	Snabdevnje tržišta vakcinama	25
1.2.3.1	Planiranje nabavke vakcina	26
1.2.3.2	Distribucija vakcina i režim hladnog lanca	27
1.2.3.3	Model plana kvaliteta u upravljanju skladištem vakcina	29
1.2.3.4	„Shake test“	30
1.2.3.5	Proizvodnja vakcina danas	32
1.2.3.6	Vakcinovigilanca	33
1.3	„Off-label“ upotreba lekova	34
1.3.1	„Off-label“ upotreba vakcina u terapiji karcinoma	36
1.3.1.1	Primeri uspešnog „off -label“ korišćenja vakcina	36
1.3.2	Bacille Calmete- Guérine (BCG) i karcinom bešike	38
1.3.2.1	Definicija mišićno-neinvazivnog karcinoma bešike (NMIBC) i CIS	38
1.3.2.2	Dijagnostika i strategija lečenja karcinoma bešike	39
1.3.2.3	Intravezikalna imunoterapija bacilima Calmette-Guérin (BCG)	40
1.3.2.4	Ishodi intravezikalne BCG terapije i praćenje pacijenata	42
2	Ciljevi doktorske disertacije	45
3	Metodologija naučnog istraživanja	46
4	Rezultati	53

4.1 Rezultati istraživanja razvoja modela integrisanog menadžment sistema (IMS) proizvođača i / ili distributera vakcina za humanu primenu	53
4.2 Rezultati istraživanja zasnovanog na izradi i validaciji upitnika za proveru farmaceutskog ugovornog distributera vakcina	55
4.3 Rezultati istraživanja stavova i prakse urologa o prihvatljivosti nove indikacije primene BCG vakcine u terapiji superficijalnih karcinoma mokraćne bešike.....	66
4.4 Rezultati istraživanja alata za efektivnu primenu BCG vakcine u terapiji superficijalnih karcinoma mokraćne bešike u kliničkoj praksi Republike Srbije	75
5 Diskusija	77
6 Zaključci.....	100
7 Literatura	102
8 Prilozi	122
Biografija kandidata	142

Skraćenice i strane reči korišćene u tekstu

AEFI - prijava neželjenih reakcija nakon imunizacije (eng. *Adverse Event Following Immunisation*)

ALIMS - Agencija za lekove i medicinska sredstva

Autsours – Povereni poslovi (eng. *outsource*)

BE - Poslovna izvrsnost (eng. *Bussiness Excellence*)

BC - kancer bešike (eng. *Bladder cancer*)

BCG - *Bacillus Calmette-Guérin* vakcina

Biosimilar – Biološki sličan lek

Booster dose (eng.) – udarna doza

BSS – Britansko udruženje za standarde (eng. *British Standard Society*)

CFU – broj kolonija koje formira jedna bakterija (eng. *Colony Forming Unit*)

CIS - *carcinoma in situ* (lat.)

CQI - kontinuirano poboljšanje kvaliteta (eng. *Continus Quality Improvment*)

CUETO – Udruženje urologa Španije za onkološko lečenje, (eng. *The Spanish Urological Club for Oncological Treatment*)

„Četvrta prepreka“ - *The four hurdle* (eng.)

DNK – dezoksiribonukleinska kiselina

DDP – Dobra distributivna praksa

DPP - Dobra proizvođačka praksa

DT - vakcina protiv difterije i tetanusa

DTP - vakcina protiv difterije, tetanusa i pertusisa

EA - Evropska akreditacija (eng. *European accreditation*)

EAU Guidelines - Vodič Evropskog udruženja urologa (eng. *Guidelines from the European Association of Urology*)

EPI – Proširen program imunizacije (eng. *Expanded Programme on Immunization*)

EMA - Evropska agencija za lekove (eng. *European Medicines Agency*)

EORTC - Evropska organizacija za istraživanje i lečenje kancera (eng. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*)

EVSM - Efikasno upravljanje skladištem vakcina (eng. *Effective Vaccine Store Management*)

EU – Evropska unija (eng. *European Union*)

FEFO – prvi istek, prvi izlaz (eng. *first -expire, first -out*)

FIFO – prvi ulaz, prvi izlaz (eng. *first -in, first -out*)

GDP – Dobra distributivna praksa (eng. *Good Distribution Practice*)

GMP - Dobra proizvođačka praksa (eng. *Good Manufacture Practice*)

GVP – Dobre prakse farmakovigilance (eng. *Good pharmacovigilance practices*)

Hib – vakcina protiv *Haemophilus influenzae* tip b

HIV – virus humane imunodeficijencije (eng. *Human immunodeficiency virus*)

HPV – humani papilloma virus (eng. *Human papillomavirus*)

HTA - Procena zdravstvenih tehnologija (eng. *Health Technology Assessment*)

ICH - Internacionalna konferencija za harmonizaciju (eng. *International Conference on Harmonization*)

IZJZS - Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“

IMS - Integrisani menadžment sistem (eng. *Integrated Manadement System*)

IMSIG – Specijalno interesno udruženje za integrisani menadžment (eng. *Integrated Management Special Interest Group*)

IPV – inaktivisana vakcina protiv dečje paralize

ISO –International Standard Organization (eng.), Međunarodna organizacija za standarde

JCVI – Komitet za vakcinaciju i imunizaciju (eng. *The Joint Committee on Vaccination and Immunisation*)

KAP – Znanje, stavovi, praksa (eng. *knowledge, attitudes, practices*)

MS - Menadžment sistem (eng. *Management System*)

MSS - Menadžment sistem standardi (eng. *Managament Systems Standards*)

MZ - Ministarstvo zdravlja

NICE - Nacionalni Institut za kliničku izvrsnost (eng. *National Institute of Clinical Excellence*)

NMIBC – mišićno-neinvazivni karcinom bešike (eng. *Non-muscle invasive blader cancer*)

„Naked DNA vaccine“ (eng.) – „gola“ DNK vakcina

„Off-label“ - upotreba leka drugačija od navedenog u odobrenom Sažetku karakteristika leka (SmPC)

OPV – živa, atenuisana vakcina protiv dečje paralize

PASS – Postmarketinška studija bezbednosti (eng. *Post - authorisation safety study*)

PCV – vakcina protiv pneumokoka (lat. *Pneumococcal Vaccine*)

PDCA - Planiraj, Uradi, Proveri, Deluj (eng. *Plan, Do, Check, Act*)

EDIMS – proces ugrađenog dizajna IMS-a (eng. *Process Embedded Design of an IMS*)

PIL - Uputstvo za lek

PQS - Farmaceutski sistem kvaliteta (eng. *Pharmaceutical Quality System*)

QMS - Sistem menadžmenta kvalitetom (eng. *Quality Management System*)

QS – Sistem kvaliteta (eng. *Quality System*)

RFZO -Republički fond za zdravstveno osiguranje

SAD – Sjedinjene Američke Države

Shelf life (eng.) - rok upotrebe

SmPC - Sažetak karakteristika leka

Stejkholder – zainteresovana strana (eng. *stakeholder*)

Supply chain management (eng.) - Menadžment lancem snabdevanja

TCC- tumor prelaznog epitela (eng. *transitional cell carcinoma*)

Td - vakcina protiv difterije i tetanusa, za odrasle

TQM - Menadžment totalnim kvalitetom (eng. *Total Quality Management*)

TT - vakcina protiv tetanusa

TURB - transuretralna resekcija bešike (eng. *transurethral resection of bladder*)

UNICEF – Fond ujedinjenih naroda za decu (eng. *United Nations International
Children's Emergency Fund*)

Proficiency testing (eng.) - Ispitivanje osposobljenosti

Vacca (lat.) – krava

WHO – Svetska zdravstvena organizacija, SZO (eng. *World Health Organization*)

1. Uvodna razmatranja

1.1 Upravljanje kvalitetom

1.1.1 Integrisano upravljanje kvalitetom

Integrisano upravljanje kvalitetom predstavlja zbir aktivnosti i akcija koje se odvijaju od ideje do momenta kada proizvod izlazi iz procesa upotrebe, uključujući i period postupotrebe (proizvodi koji se upotrebljavaju) ili do momenta potrošnje (proizvodi koji se troše) sa namenom da se realizuje kvalitet usluge, radi zadovoljenja potrebe čoveka [1].

Mogućnost povezivanja standarda u standard koji bi obuhvatio sve zainteresovane strane, tzv. *stakeholders* (eng. *stakeholders*) organizacionog sistema i bio univerzalan za potrebe provera organizacionih sistema, javila se kroz ideju o integrisanim menadžment sistemima [2].

Integrisani menadžment sistem (IMS) je menadžment sistem koji integriše sve komponente poslovanja u koherentni sistem da bi se omogućilo ostvarivanje njegove svrhe i misije [3].

Mnoge organizacije primenjuju ovaj pristup u radu, a kombinacije su brojne, zavisno od same organizacije, njenog opredeljenja, delatnosti, potreba i okruženja. Integracija je moguća na način da se sa osnovnim sistemom menadžmenta kvalitetom integrišu još i sistemi menadžmenta životnom sredinom, sistemi upravljanja zaštite zdravlja i bezbednošću na radu, sistemi bezbednosti hrane, društvenom odgovornošću, sistemi menadžmenta sigurnošću informacija, dobrih praksi u farmaciji, itd [4].

Postoji veliki broj definicija integrisanog menadžment sistema, a najznačajniji autori u ovoj oblasti ga definišu kao:

- IMS je „sistem nad sistemima” (Karapetrović, 1998) [5];
- Integrisani menadžment sistem (IMS) predstavlja organizacionu strukturu, resurse i procedure namenjene planiranju, praćenju i upravljanju kvalitetom, bezbednosti i životnom sredinom (Griffith, 1999) [6];
- Integrisani sistem upravljanja koncepcijski je postavljen kao skup međusobno povezanih procesa koji dele jedinstvene resurse (ljudstvo, informacije, materijale,

infrastrukturu i finansije), radi postizanja kompozita ciljeva koji se odnose na zadovoljavanje brojnih zainteresovanih strana (Karapetrovic, Jonker 2003) [7];

- Bernardo i dr. (2009) definiše integraciju sistema upravljanja kao proces povezivanja različitih standardizovanih sistema upravljanja u jedan sistem sa zajedničkim resursima u cilju poboljšanja zadovoljstva stejkholdera [8];

- Integracija zahteva, tehnika i alata u standardima sistema upravljanja vodi ka posebnom konceptu upravljanja – IMS (Karapetrovic, 2003) [7];

- Integrisano upravljanje predstavlja razumljiv i efikasan pravac svakog aspekta organizacije, tako da potrebe i očekivanja svih zainteresovanih strana budu jednako zadovoljene uz najbolju upotrebu svih resursa (Integrated Management Special Interest Group (IMSIG)) [9].

Prema IMSIG-u, integracija predstavlja kombinaciju koja spaja sve interne menadžment aktivnosti u jedan sistem, na takav način da komponente sistema nisu razdvojene već povezane tako da formiraju integralni deo menadžmenta organizacije [9].

Iako je više autora definisalo IMS, najviše citirana definicija je [10]: IMS je menadžment sistem koji je zasnovan na skupu integrisanih procesa, podržanih menadžment alatima, koji organizaciji omogućuju prevođenje strategije u operativnu akciju, koja se prati i unapređuje.

Evropska akreditacija (EA) IMS definiše na sledeći način [11]: IMS je jedan menadžment sistem koji se koristi za upravljanje različitim performansama organizacije, ispunjavajući na taj način zahteve najmanje dva standardizovana menadžment sistema.

IMS koncept predstavlja integraciju različitih menadžment sistema, posebno standardizovanih, koji su primenjeni u organizaciji. Poslovna standardizacija doživljava intenzivan razvoj, tako da se stalno povećava broj standardizovanih menadžment sistema, koje je moguće primeniti u konceptu IMS-a.

Povećanje broja standardnih menadžment sistema predstavlja poseban podsticaj razvoju i primeni IMS-a, koji po pravilu integrišu najmanje dva standardna modela. Velike organizacije, koje imaju razvučen proizvodni program (različiti proizvodi i usluge), mogu integrisati sedam standardnih menadžment modela: ISO 9001 (menadžment kvalitetom), ISO 14001 (menadžment zaštitom životne sredine), OHSAS

18001 (bezbednost na radu i zaštita zdravlja zaposlenih), ISO 22001 (menadžment bezbednom proizvodnjom hrane), ISO 27001 (menadžment bezbednošću informacionih sistema), ISO 31000 (menadžment rizikom), ISO 17025 (menadžment kvalitetom laboratorije). Dakle, organizacija može integrisano upravljati svojim aktivnostima sa aspekata zahteva koje definišu ovi modeli.

Koncept IMS-a koji obuhvata kvalitet, životnu sredinu i bezbednost, danas postaje izuzetno važan element menadžment portfolia mnogih organizacija. Poslovni sistemi danas se suočavaju sa nedostatkom resursa (finansije, znanje, vreme i dr.), kao i birokratskim menadžment modelima, što predstavlja izazov za primenu IMS-a. Mnoge organizacije nisu spremne za IMS projekte, ali pozitivni efekti ovih sistema kod organizacija koje ih poseduju, predstavljaju primere dobre prakse u ovoj oblasti, kojima se ostvaruju: bolja tržišna pozicija organizacije, bolji odnosi sa interesnim grupama, bolje performanse organizacije u odnosu na kvalitet, zaštitu životne sredine i bezbednost [12].

Menadžment sistemi imaju veliki broj različitosti i specifičnosti, međutim i mnogo sličnosti, koje su dovoljne da se upravlja različitim oblastima na isti način.

Postoji potreba za razrešavanjem dilema oko implementacije zahteva različitih standarda u organizacionim sistemima, mogućnosti i načina njihove integracije [2].

1.1.1.1 Pristupi projektovanju i implementaciji IMS-a

Najveći problem u izučavanju integrisanih menadžment sistema je iznalaženje univerzalnog pristupa koji je primenjiv nezavisno od vrste ili redosleda primene standarda sistema upravljanja.

Time se otvara pitanje praktičnog pristupa implementaciji integrisanog menadžment sistema, racionalizaciji ovim pristupima, koristima od njihovog naknadnog korišćenja i njegove fleksibilnosti ka budućim zahtevima iz okruženja.

Stoga je značajno utvrditi zajedničke elemente funkcionalno specifičnih standarda sistema menadžmenta i harmonizovati ih unutar opšteg IMS okvira što su mnogi istraživači pokušali, te je to danas veliki izazov i predmet proučavanja [2].

„Ono što korisnici žele nisu integrisani standardi sistema upravljanja, nego model koji je sposoban da se prilagođava uvođenju postojećih ili budućih standarda sistema

upravljanja i istovremeno da se usklađuje sa različitim zahtevima ovih standarda.“ (Jonker & Karapetrovic, 2003) [7]

Da bi jedan sistem upravljanja efektivno i efikasno funkcionisao, potrebno je ispoštovati osnovne principe u procesu projektovanja i primene, a to su:

- Menadžment može ostvariti integraciju zahteva standarda sistema upravljanja isključivo unutar postojećeg sistema upravljanja.
- Menadžment mora biti uključen u proces projektovanja.
- Menadžment je odgovoran za uspešnost integracije i njihovu efektivnu i efikasnu primenu.
- Postavlja se pitanje, koliko je ova integracija uspešno ostvarena kroz postojeće procese menadžmenta [2]?

Ključni element integracije su sličnosti između menadžment sistema, a to su:

- Posvećenost menadžmenta;
- Upravljanje dokumentima i zapisima;
- Planiranje ciljeva i ključni indikatori performanse;
- Korektivne i preventivne mere;
- Obuka zaposlenih;
- Provere;
- Preispitivanje od strane menadžmenta [3].

Integracija sistema upravljanja je postala neophodna za mnoge vidove poslovanja, nezavisno od njihove veličine, tržišne pozicije, lokacije ili industrijskog sektora kome pripadaju. Svaka integracija sistema menadžmenta zahteva:

- Model i
- Metodologiju.

Metodologija treba da sadrži metode i tehnike koje treba primeniti u cilju dostizanja IMS-a, a zatim se određuje šta treba uraditi za svaki od slučajeva dostizanja IMS-a [13]. Nije moguće kreirati najbolji, jedinstven IMS model, niti je moguće razviti metodologiju koja bi mogla funkcionisati u svim slučajevima.

IMS modeli se uglavnom fokusiraju na identifikovanje i izgradanju zajedničkih elemenata sistema upravljanja za sve organizacije. Elementi variraju u zavisnosti od modela. Na primer, Karapetrovic i Willborn (1998) model je fokusiran na sistemskom pristupu i zasnovan je na tri ključna elementa: ciljevi, procesi i resursi [5].

Wilkinson i Dale (2001) predlažu model kroz pristup menadžment totalnim kvalitetom, TQM strukturiranom od sedam ključnih elemenata: politika kvaliteta, rukovodstvo, resursi, procesi, kultura, ciljevi i zainteresovane strane [14]. Takođe predviđanja Wilkinson i Dale (2002) idu u pravcu pretpostavke da novi modeli integracije treba da su zasnovani na pristupu i definicijama koje mogu biti korišćene u bilo kojem sistemu upravljanja u cilju njihove integracije [15]. S druge strane, Rocha i saradnici (2007) predlažu model organizovan oko sledećih elemenata: zainteresovane strane, resursi, liderstvo, procesi, vrednosti, ciljevi i rezultati [16].

Zbog razlika i specifičnosti i kompetencija organizacija, pristup integraciji koji sasvim dobro funkcioniše u jednoj organizaciji, ne mora dobro funkcionisati u drugoj. Stoga se nameće stanovište da je IMS neophodno projektovati uzimajući u obzir specifičnosti jedne organizacije [17].

Pristup u modelovanju Asif i saradnika (2009) se odlikuje procesom ugrađenog dizajna IMS-a, tzv. PEDIMS (eng. *Process Embedded Design of an IMS*) pristup. Ovaj pristup implementaciji IMS zahteva kompletnu integraciju (vertikalnu i horizontalnu) kroz sve nivoe u organizaciji. Vertikalnom integracijom povezuju se strateški planovi, procesi menadžmenta i operacione aktivnosti. Horizontalna integracija treba da obezbedi integraciju kroz operacione procese tako što će ih projektovati tako da oni ispune zahteve za kvalitet, zahteve za očuvanje životne sredine, bezbednost na radu i društvene zahteve. Ovi ključni procesi su onda integrisani u jedinstveni sistem IMS-a [18].

Široko primenjivan pristup i veoma popularan u praksi je:

- Objedinjavanje dokumentacije kroz usklađujući pristup, koristeći sličnosti u standardima, i
- Implementacija integrisanog sistema kroz TQM pristup [15].

Pristup integraciji sistema menadžmenta moguće je izvršiti i preko drugih zajedničkih aspekata, npr. provere, merenja performansi, preispitivanja, sertifikacija i sl.

Svi autori u osnovi svojih pristupa navode standarde i njihovu implementaciju unutar organizacionih sistema tj. njegovih podsistema kao nezaobilazan deo. U današnjim uslovima poslovanja ovo je i razumljivo iz razloga opšteg značaja ovih standarda za funkcionisanje organizacionih sistema [2]. Postoje dileme u vezi mogućnosti izbora jedinstvenog i potpunog pristupa (modela) koji će biti primenjiv u svim slučajevima i

varijantama primena zahteva standarda, a od kojeg će imati korist svi stakeholderi koji će se naći pod uticajem rezultata ovog pristupa (modela) u organizacionom sistemu. IMS modeli su obično dizajnirani sa posebnim područjem primene. Najčešća polazna tačka za IMS je da koristi ISO 9001 i usklađuje sistem menadžmenta kvalitetom (QMS, eng. *Quality Management System*) koji je već postavljen. Ovo je i očekivano, jer je više od 1 200 000 organizacija širom sveta implementiralo QMS na osnovu ovog standarda [19]. Model treba da je nastao procesima projektovanja i razvoja samog organizacionog sistema i njegovih delova, kao i da se prilagođava novonastalim zahtevima standarda sistema upravljanja u novim uslovima na globalnom tržištu.

Međunarodne organizacije za standardizaciju razmišljaju o uspostavljanju međunarodnog „integrisanog standarda“, koji bi mogao da pokriva nekoliko aspekata u organizaciji, na primer kvalitet i životnu sredinu, ali je u skorije vreme nerealno očekivati jedan potpuno integrisani standard. Svaki novi pojedinačni model sistema upravljanja koji je izrađen za konkretnu funkciju / aspekt bi posledično zahtevao reviziju i proširenje. Stoga, ono što je organizacijama zaista potrebno nije integrisani standard sam po sebi, već jedan konceptualni model koji je sposoban da uključi sve trenutno postojeće i potencijalno nove standarde sistema upravljanja. Istovremeno, taj model bi trebalo da bude sposoban da uskladi različite zahteve modela sistema upravljanja izrađenih za konkretne funkcije [20].

IMS pristup se može ugraditi u održiv razvoj organizacije čiji stub su istovremeno ostvarivanje privrednih, ekoloških i socijalnih ciljeva [19] što je razmatrano u istraživanju. U tabeli 1. dat je sumarni pregled ključnih koristi od IMS pristupa. Glavni faktori u promociji IMS su efikasnost i efektivnosti [19].

Tabela 1. Ključne koristi od IMS. Preuzeto od [21], [22] i [23]

Ekonomске koristi	Socijalni aspekt	Životna sredina	Operativnost
<ul style="list-style-type: none"> • Smanjenje dupliranja politika, procedura i uputstava za rad • Ušteda vremena • Smanjenje operativnih troškova 	<ul style="list-style-type: none"> • Povećana transparentnost • Poboljšana interna komunikacija • Olakšane kulturološke promene u organizaciji • Stvaranje boljeg imidža 	<ul style="list-style-type: none"> • Naglasak na pitanja o upravljanju životnom sredinom • Naglasak na usaglašenost sa regulatornim zahtevima 	<ul style="list-style-type: none"> • Povećana sinergija između MSS • Usaglašenost sa zahtevima okruženja • Jasan odnos MSS i ostatka poslovanja • Pojašnjenje odgovornosti • Poboljšan protok informacija

Važno je istaći, da IMS pristup nije lek za sve probleme sa kojima se suočava organizacija. Nakon integracije menadžment sistema, organizacije mogu da se suoče sa novim preprekama koje prevazilaze njihova prethodna iskustva sa pojedinačnim menadžment sistemima (MS). Na primer, zaposleni mogu videti povećanje obima posla i odgovornosti, otpor zaposlenih, nedostatak resursa, teškoće nakon implementacije i u vezi sa kulturološkim aspektom [18, 21, 23].

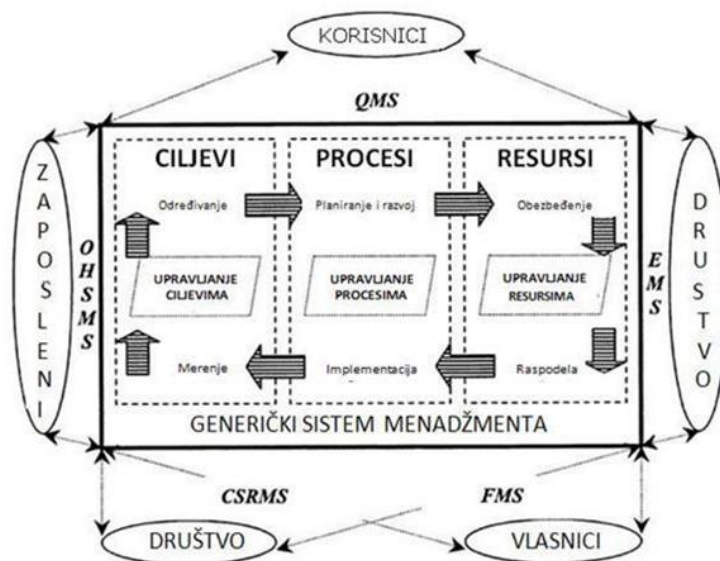
U nastavku je dat pregled relevantnih literaturnih podataka o modelima IMS i izvršena je analiza njihovih struktura.

1.1.1.1.1 Model Karapetrovic & Willborn, 1998

U svom sistemskom pristupu Karapetrovic & Willborn, 1998 [5] definišu IMS (kao i svaki sistem) kao skup međuzavisnih procesa koji deluju usklađeno, deleći ljudske, materijalne, informacione, infrastrukturne i finansijske resurse u pravcu ostvarenja postavljenih ciljeva. Kod ovog pristupa organizacija se posmatra kao jedan sistem, pre nego set nezavisnih funkcionalno specifičnih menadžment i operacionih sistema. Jednom, kad su svi funkcionalni zahtevi postojećeg menadžment sistema integrisani u IMS, moguće je uključivati odnosne standarde sistema menadžmenta u okvire IMS-a. Koristeći sistemski pristup moguće je formulisati zajedničke elemente funkcionalno specifičnih standarda sistema menadžmenta koji su harmonizovani unutar opšteg IMS okvira, kao što to prikazuje slika 1.

Sistemski model za IMS sadrži 5 elemenata i to:

- Definisavanje ciljeva,
- Planiranje i projektovanje sistema,
- Pribavljanje i raspodela resursa,
- Implementacija sistema,
- Vrednovanje sistema i unapređenje [2].



Slika 1. Sistemski model za IMS (Karapetrovic & Willborn, 1998) [5]

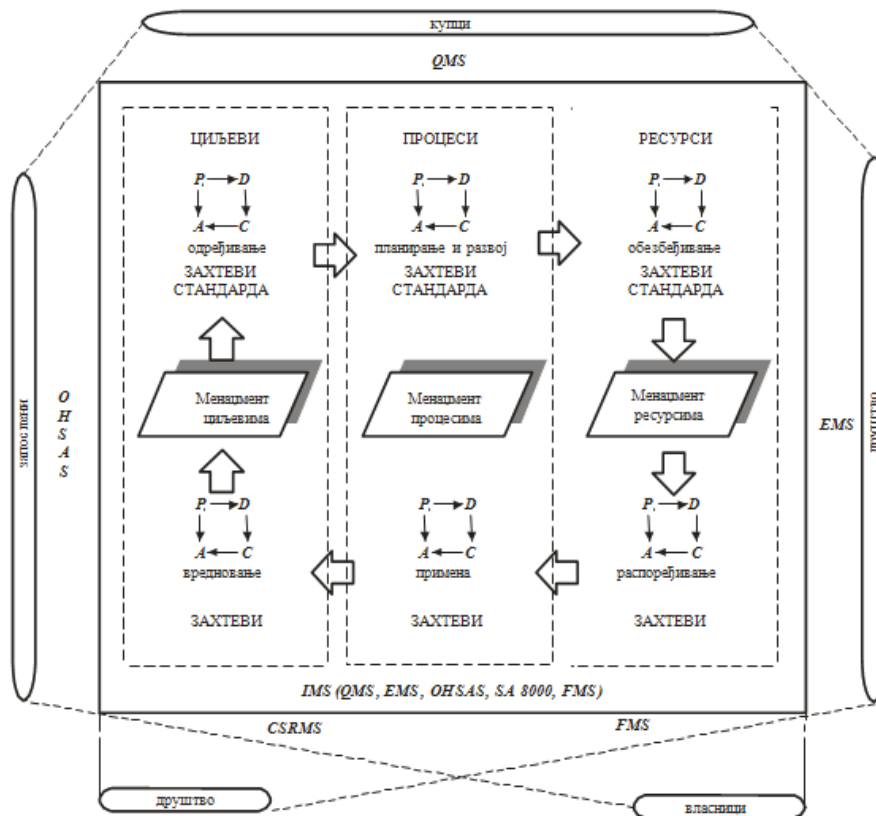
1.1.1.1.2 Model Karapetrovića

Model se zasniva na sistemskom pristupu menadžmentu i PDCA ciklusu. Uključuje zahteve standarda i zahteve zainteresovanih strana. Menadžment se realizuje kroz menadžment ciljevima, menadžment procesima i menadžment resursima (stubovi modeli). Model Karapetrovića (slika 2.) je kompatibilan sa Deming-ovim ciklusom povratne veze, tzv. PDCA ciklusu (Planiraj, Uradi, Proveri, Deluj (eng. *Plan, Do, Check, Act*)), [24] s obzirom da sadrži procese, kao jedan od tri glavna stuba modela, i kontinualno unapređenje kao primarni cilj organizacije.

IMS se razvija i implementira integracijom dokumentacije, prateći redosled ciljeva, procesa i resursa. Razmatranje potreba zainteresovanih strana rezultira u širenju specifičnih sistema menadžementa (MS) koji uključuju njihove različite potrebe, što dovodi do razvoja novih standardizovanih menadžment sistema (MSS).

Put ka IMS-u nije identičan za sve organizacije, imajući u vidu delatnost, veličinu, zahteve stejkholdera, tj. specifičnost MSS.

Postoje razni procesi, a ono što PDCA ili sistemski pristup mogu da omoguće, je da se obezbedi osnova za izradu integrisanih standarda ili, možda, dokumentovanje jednog priručnika. Međunarodni standardi koji se odnose na upravljanje kvalitetom prate tzv. procesni pristup [7].



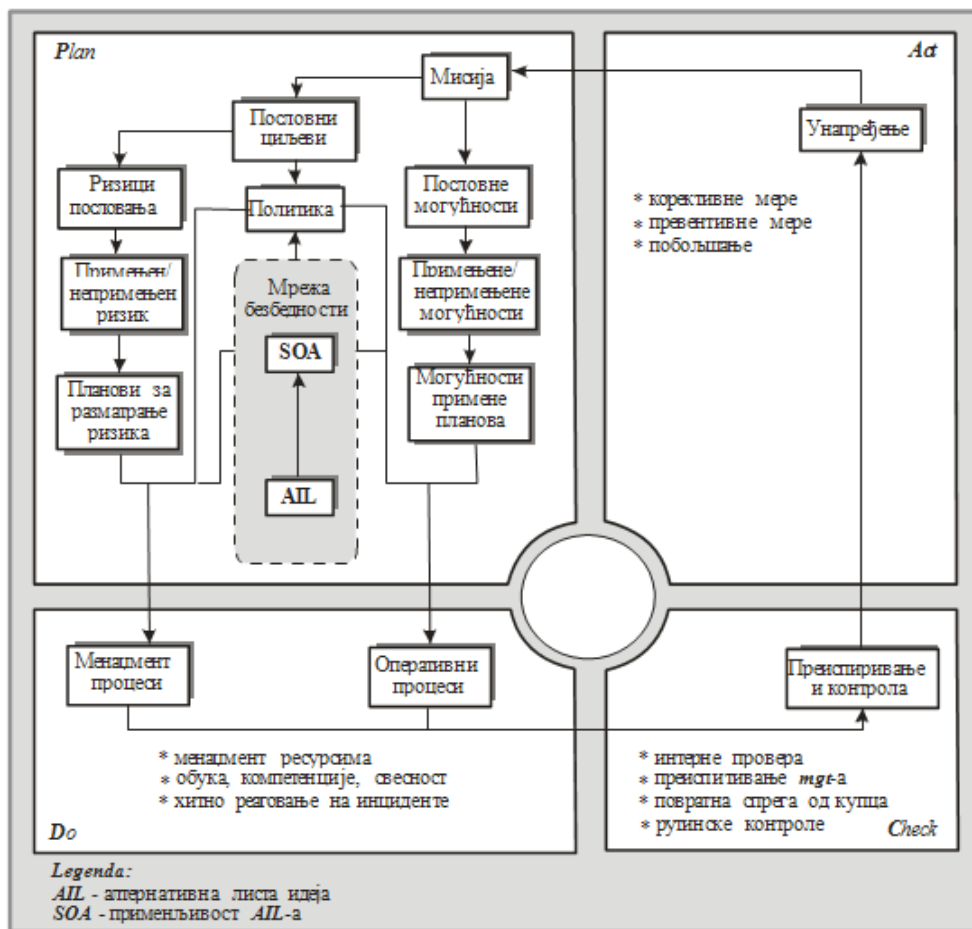
Slika 2. Model IMS Karapetrovića [7]

1.1.1.1.3 Model Brewer & Nash

U modelu Brewer-a i Nash-a razmatrana je integracija sistema menadžmenta prema ISO 9001, ISO 14001 i ISO / IEC 27001 sa poznatim Deming-ovim PDCA ciklusom. Model je prikazan na slici 3. i prikazuje predloženu strukturu integrisanja MS koristeći zajednički PDCA okvir. Počevši sa vrha, faza **Plan (Planiraj)** je prvi modul i definiše misiju organizacije. Ova aktivnost služi stvaranju baze IMS-a. Zatim proizilaze poslovni ciljevi, politika i rizici poslovanja. Faza **Do (Uradi)** naglašava primenu operativnih procedura i kontrole. U skladu sa zajedničkim PDCA okvirima, postoji niz drugih aktivnosti, uključujući:

- Menadžment resursima;
- Osiguravanje da su svi zaposleni na odgovarajući način upoznati, dovoljno obučeni i kompetentni da obavljaju svoje zadatke;
- Obezbeđivanje postupka i reakcija na incidente.

Check (Proveri) faza obuhvata aktivnosti koje zahteva zajednički PDCA okvir, kroz preispitivanje i kontrolu, dok faza **Act (Deluj)** obuhvata izvršenje, kroz korektivne i preventivne mere i unapređenja [25].



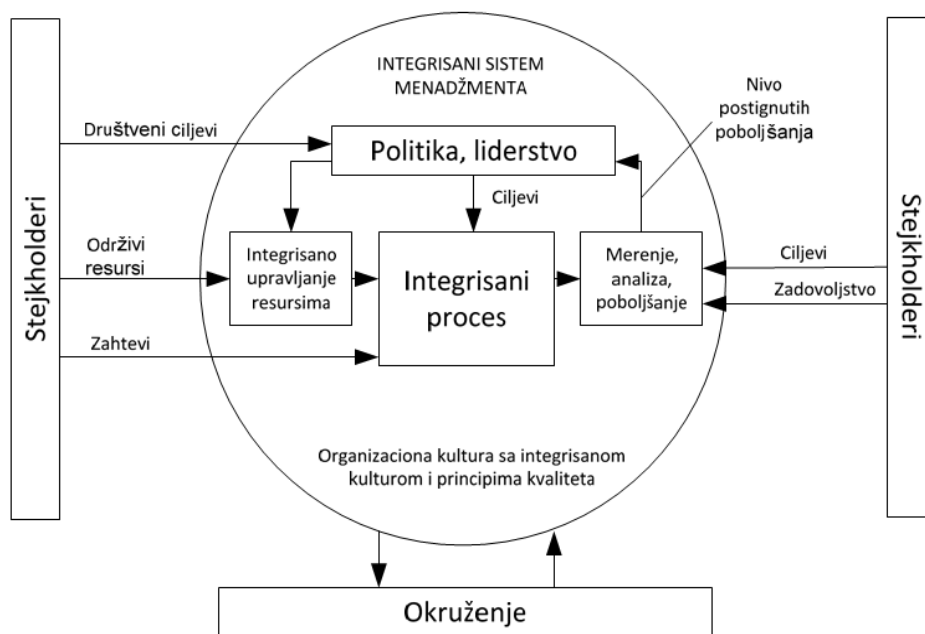
Slika 3. Model Brewer-a i Nash-a [25]

1.1.1.1.4 Model Wilkinson & Dale

Modeli koji se baziraju na kros - funkcionalnim procesima, a koji uključuju elemente menadžmenta totalnim kvalitetom (TQM) (eng. *Total Quality Management*) modela i odrednice modela procesa (iz ISO 9000) formiraju dobru bazu integracije sistema menadžmenta. Sledeći ovaj koncept Wilkinson i Dale su 2001 godine [14], razvili integrisani organizacioni model sistema menadžmenta za kvalitet, životnu sredinu, i zdravlje i bezbednost, koji uključuje područja ciljeva i kulture. Model je ilustrovan na slici 4.

Model je zasnovan na empirijskim istraživanjima, koja pružaju detalje o integraciji sistema menadžmenta, i uzimaju u obzir postojeće i prihvaćene definicije menadžmenta kvalitetom, menadžmenta životnom sredinom i sistema menadžmenta zdravljem i bezbednosti. Autori naglašavaju da se model bavi pitanjima ciljeva i

kulture, koje postojeći modeli integrisanog sistema menadžmenta nedovoljno obrađuju. Model je testiran na uzorku od 49 organizacija - članica Asocijacije britanskih standarda (BSS, eng. *BritishStandard Society*) [14].



Slika 4. Prošireni Wilkinson & Dale model [14]

Prethodno navedni modeli su usmereni u pravcu da organizacioni sistemi moraju da svoj budući ili postojeći podsistem menadžmenta razvijaju u pravcu ostvarenja njihove osnovne misije, uvažavajući sve potrebe stejkholdera organizacionog sistema.

1.1.1.1.5 „QuEnHeSa“ model

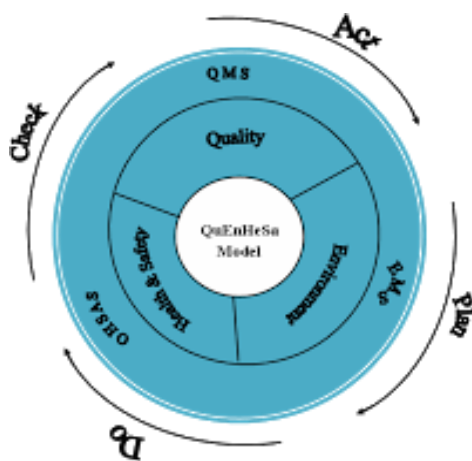
„QuEnHeSa“ model je model (slika 5.) integracije menadžment sistema kvaliteta (Qu), životne sredine (En) i zdravlje i bezbednosti na radu (HeSa). Model su razvili dr Divia Singhal i Keshav Ram Singhal.

Prvi nacrt ovog modela objavljen je u septembru 2010. godine, drugi nacrt u novembru 2010. godine i konačni nacrt u januaru 2011. godine. Kopije prvog nacrta ovog modela su poslate stotinama stručnjaka i organizacija širom sveta. Dobijeni su mnogi korisni komentari i sugestije.

„QuEnHeSa“ model uključuje dvanaest principa: orijentisanost na korisnika, liderstvo, uključivanje ljudi, procesni pristup, sistemski pristup menadžmentu, stalno poboljšavanje, odlučivanje na osnovu činjenica, dobre odnose sa dobavljačem,

performanse životne sredine, prevenciju zagađenja, principe zdravlja i bezbednosti na radu i prevenciju nesreća.

„QuEnHeSa“ model je organizovan u osam elemenata: integrisani sistem menadžmenta; odgovornost rukovodstva; upravljanje resursima; projektovanje i razvoj; nabavka; implementacija i realizacija proizvoda; pripremljenost na vanredne situacije; praćenje, merenje, analiza i poboljšavanje. Implementacija modela ne sme da zanemari važne okolnosti svake organizacije, kao što su: konkretno okruženje, konkretni ciljevi organizacije, legislativa, veličina, vrsta i struktura organizacije.



Slika 5. „QuEnHeSa“ model [26]

Očekuje se da će benefit imati hiljade organizacija koje implementiraju integrisane menadžment sisteme, jer mogu koristiti ovaj model kao vodič za implementaciju ISO 9001, ISO 14001 i OHSAS 18001. Organizacije koje implementiraju „QuEnHeSa“ model moraju da pokažu svoju opredeljenost za kontinualno poboljšanje performansi i efektivnosti integrisanih menadžment sistema. Stoga, organizacije koje žele da implementiraju integrisani menadžment sistem će naći „QuEnHeSa“ model kao koristan sistem upravljanja kako za procenu sposobnosti organizacije da zadovolji zahteve potrošača, tako i za usaglašavanje sa zakonskim i regulatornim zahtevima koji važe za proizvod [26].

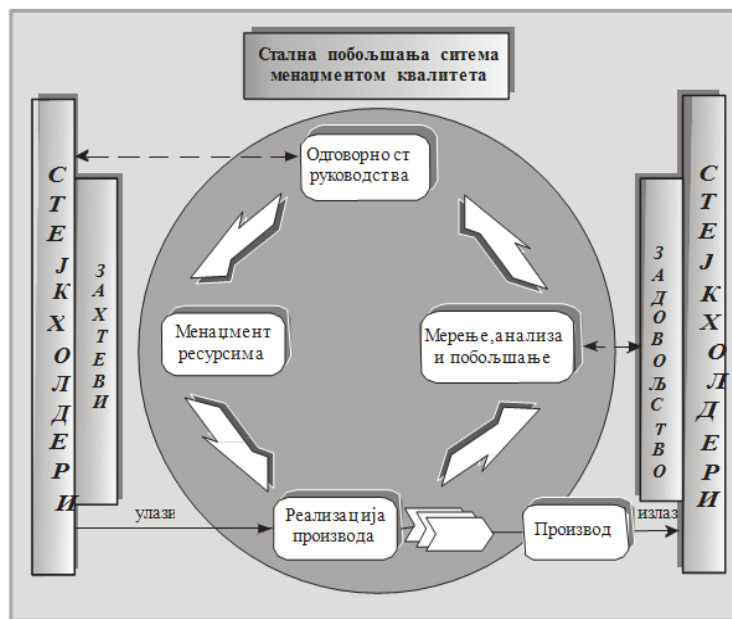
1.1.1.1.6 Model zasnovan na procesima

Model zasnovan na procesima predstavlja osnov za integraciju sistema menadžmenta. Tradicionalni način posmatranja organizacija je podrazumevao samo vertikalnu dimenziju organizacije preko uvida u njenu organizacionu shemu, kojom se prikazuju odnosi subordinacije u hijerarhijskoj strukturi, tj. lanac komandovanja i izveštavanja. Međutim, organizacije su sistemi koji se sastoje od procesa, kojima se ulazi pretvaraju u izlaze, pa kod proučavanja poslovnih sistema pored vertikalne, mora se proučiti i horizontalna dimenzija. Stoga, sagledavanjem organizacione strukture kroz njenu vertikalnu dimenziju ili funkcije, stiže se uvid u efektivnost organizacije, tj. dobijaju se informacije o tome da li organizacija radi prave stvari, a pre svega da li rukovodstvo donosi pravilne odluke o budućim aktivnostima. Osim efektivnosti, neophodno je obratiti pažnju i na efikasnost, odnosno, da li se stvari rade na pravi način što stavlja akcenat na procese.

Procesni pristup odnosno procesna orijentacija omogućuje bolje fokusiranje na zahteve korisnika. Procesni pristup preko kojeg se najbolje mogu sagledati struktura poslovnog sistema, definisati nadležnosti i odgovornosti, odrediti podela rada, urediti poslovni sistem, upravljati poslovnim sistemom, definisati modele poslovnog sistema i njegovih podsistema, otkriti mesta i uzroke lošeg rada, niske produktivnosti, sporog rada i prekoračenja rokova, uvećanih troškova, lošeg kvaliteta, primenjivati zahteve svetskih standarda [27].

Osnov i veliki značaj modela procesnog pristupa je sagledavanje procesa kroz prizmu dobavljača.

Stav Fresner i Engelhardt, (2004) je da polaznu tačku za integraciju sistema predstavlja analiza osnovnih procesa kompanije [28]. Sisteme menadžmenta moguće je identifikovati kroz strategiju integracije koja se bazira na suštini procesnog pristupa iz ISO 9000. Svaki od procesa, podprocesa i aktivnosti, imaju ulaze i izlaze, kao što je to prikazano na slici 6.



Slika 6. Model sistema menadžmenta kvalitetom zasnovan na procesima [29]

Sličnost u okviru i u strukturi standarda ISO 9001, ISO 14001, OHSAS 18001 i ISO 22000, ukazuje da je integraciju standarda moguće izvesti na osnovu identičnih i specifičnih zahteva na koje se mora odgovoriti pri upravljanju procesima. To je razlog što procesni pristup predstavlja bitan princip novog pristupa menadžmenta.

Međunarodni standard ISO 9001:2015 (QMS), kao generički standard, predstavlja „jezgro integracije”, i ne obuhvata zahteve koji su specifični za ostale sisteme menadžmenta, kao što su zahtevi striktno vezani za menadžment životnom sredinom, menadžment zaštitom na radu i bezbednošću, menadžment finansijama ili menadžment rizicima. Međutim, dokumentacija QMS omogućava organizaciji da poveže ili integriše svoj sistem menadžmenta kvalitetom sa zahtevima drugih sistema menadžmenta, koji su sa njim povezani. Sistem menadžmenta kvalitetom je onaj deo sistema menadžmenta organizacije koji se usredsređuje na ostvarenje rezultata u vezi sa ciljevima kvaliteta, da se na odgovarajući način zadovolje potrebe, očekivanja i zahtevi zainteresovanih strana (stejkholdera).

Efektivno i efikasno funkcionisanje organizacije zavisi od identifikacije i vladanja nizom povezanih i interaktivnih procesa. Često je izlaz iz jednog procesa direktan ulaz u sledeći proces. Radi praćenja zadovoljenja zahteva kupaca / korisnika i stejkholdera neophodno je uspostaviti razvoj i definisti informacije koje se odnose na potrebe korisnika i stejkholdera, kao i način utvrđivanja stepena zadovoljenja njihovih potreba

i očekivanja. Procesni princip u sebi objedinjuje ostale principe QMS-a, i na dobar način može biti jezgro i integraciona osa za ostale sisteme menadžmenta. Ono što se dešava u procesu, to se dešava u mreži procesa, a to se dešava i u organizaciji.

U procesu se identifikuju:

- Razumevanje i ispunjavanje zahteva;
- Potrebe razmatranja procesa kroz dodatnu vrednost;
- Merenja performansi i efektivnosti procesa i
- Stalno poboljšavanje procesa zasnovano na objektivnim merenjima.

Praćenje zadovoljenja zahteva korisnika iziskuje vrednovanje (ocenu) informacija u vezi njihovih zapažanja, koja se odnose na to da li organizacija ispunjava zahteve, a često i očekivanja korisnika. Suština standarda za sisteme menadžmenta (ISO 9001, ISO 14001, OHSAS 18001 i ISO 22000) je upravljanje procesima.

Korišćenje procesnog modela za razvoj i realizaciju IMS-a, radi praćenja i upravljanja svim bitnim poslovnim aktivnostima u organizaciji je prikazano na slici 6. Poslovni proces je osnovni element integracije zahteva svih standarda IMS i svih zainteresovanih strana, na koje se odgovara u svakom delu podprocesa ili aktivnosti, u skladu sa procedurom ili uputstvima. Za dokumentovanje, realizaciju i merenje performansi procesa odgovoran je „vlasnik procesa“, ali i svi učesnici u njegovoj realizaciji - koja se izvodi na propisani način [29].

1.1.1.1.7 Model sistemskog pristupa

U vezi sa integracijom sistema upravljanja primenjuje se i sistemski pristup u izučavanju organizacionih sistema.

Teorija sistema posmatra određeni entitet kao skup entiteta koji su u interakciji jedan sa drugim i koji svojim zajedničkim delovanjem daju određene izlaze ili rezultate [30]. Promena jednog elementa inicira promenu svih onih koji su u vezi sa njim. Direktno povezani elementi sistema mogu se posmatrati kao podsistemi datog sistema. I sam sistem, s obzirom da je u interakciji sa okruženjem, može se posmatrati kao podsistem celokupnog sistema okruženja. Sistemski pristup u menadžmentu podrazumeva da identifikovanje i razumevanje nekog sistema međusobno povezanih procesa i menadžment tim sistemom doprinose efektivnosti i efikasnosti organizacije u ostvarivanju njenih ciljeva [31].

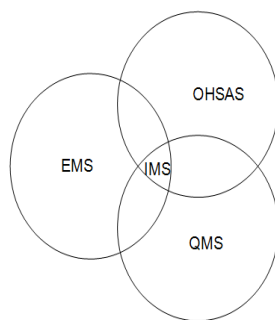
Uzimajući u obzir različite kriterijume, sistemi se mogu deliti u više različitih kategorija.

U okruženju sistema promene su konstantne. Sistemi koji utiču na promene u okruženju u smislu prilagođavanja okruženja sebi su proaktivni sistemi, a oni koji se prilagođavaju već nastalim promenama u okruženju su reaktivni sistemi.

Poslovni sistem se, polazeći od principa sistemskog pristupa, posmatra kao sistem i to veštački, otvoren, složen sistem, sačinjen od realnih i apstraktnih elemenata. Poslovne sisteme je stvorio čovek. Oni komuniciraju sa okruženjem razmenjujući ulazne i izlazne veličine. Sačinjeni su od materijalnih, tj. opipljivih elemenata i apstraktnih elemenata, koje čine ideje, projekti, procesi [32]. Sistemski pristup insistira na činjenici da identifikovanje, razumevanje i upravljanje sistemom međusobno povezanih procesa radi ispunjenja datih ciljeva, doprinosi efektivnosti i efikasnosti organizacija.

Integrirani menadžment sistem kao presek odnosnih sistema dat je na slici 7.

S obzirom na to da su određeni zahtevi različitih standarda slični oni se mogu istovremeno implementirati u sistem. Međutim, ovakvo posmatranje je posledično i ograničeno, jer iako su zahtevi standarda slični, osnovno je da su procesi sistema upravljanja na koje se oni odnose isti [2].



Slika 7. Integrirani menadžment sistem kao presek odnosnih sistema [2]

1.1.2 Menadžment totalnim kvalitetom (TQM)

Menadžment totalnim kvalitetom (TQM, eng. *Total Quality Management*) je pristup upravljanju kvalitetom koji se fokusira na kontinualno poboljšanje i održavanje kvaliteta proizvoda i usluga i uključuje upravljanje, radnu snagu, dobavljače i kupce, a u cilju da se ispune očekivanja kupaca [33].

Ne postoji univerzalno prihvaćena definicija TQM. [34] TQM se može posmatrati kao holistički način upravljanja kompanijom, koji pokriva sve poslovne operacije i nastoji da ih stalno unapređuje [35, 36]. TQM je univerzalno prihvaćen kao jedan od najbolje shvaćenih programa upravljanja promenama [37] i smatra se veoma važnim konceptom za dugoročni uspeh organizacije. Mnoge organizacije nisu u stanju da jasno razumeju TQM koncept, u smislu šta mora da se implementira i na koje područje da se fokusira. Većina uspešnih proizvodnih kompanija su prihvatile TQM i shvatili da značajno doprinosi ostvarivanje statusa proizvodne izvrsnosti [34]. Organizacije teže da primene TQM u različitim pristupima i usvajaju različite komponente TQM. Primena TQM u realnim organizacijama obično zavisi od toga šta se podrazumeva pod kvalitetom [38].

Filozofija kvaliteta je široko priznata kao jedna od najznačajnijih disciplina / strategije ili konkurentna prednost za razvoj organizacije [34]. TQM mora biti usredsređen na kvalitet, utemeljen na učestvovanju svih članova organizacije i usmeren na postizanje dugoročne uspešnosti putem zadovoljenja svih članova organizacije i društva u celini [39]. Za uspeh TQM je potrebno da rukovodstvo definiše i sprovodi filozofiju kvaliteta, da učestvuje u projektima za poboljšanje kvaliteta i da obučava zaposlene. Menadžment totalnim kvalitetom mora početi postavljanjem odgovarajućeg cilja. Osnovni cilj TQM je ugrađivanje i razvoj svesti o kvalitetu u svim organizacionim procesima na svim nivoima. Zadovoljstvo kupca je jedna od najvažnijih mera TQM kojom se procenjuje i optimizuje rad.

Menadžment totalnim kvalitetom je sposobnost za kvalitet u svim delovima procesa od početka do kraja, uz istovremenu integraciju međusobno povezanih funkcija na svim nivoima. To je sistemski pristup koji ostvaruje veze između različitih elemenata organizacije, tako da je ukupna vrednost efikasnosti sistema veća od zbira delova. TQM nije neka izdvojena aktivnost, kao ni određeno stanje, ni stabilna situacija, već je to dinamičan i višedimenzionalan koncept koji obuhvata veliki broj elemenata.

TQM stavlja akcenat na organizacioni kvalitet, stalno unapređenje i orijentaciju kompanije na kulturu kvaliteta koju stalno nadgleda menadžment i statističke alate koji se koriste za dizajn i proizvodnju kvalitetnih proizvoda i usluga za potrošače [40]. Koncept kvaliteta koji se ostvarivao kroz sistem menadžmenta kvalitetom se unapređivao i razvijao u menadžment totalnim kvalitetom (TQM), integrisane

menadžment sisteme (IMS), a pojavili su se i novi koncepti (npr. „šest sigma“, poslovna izvrsnost itd.).

Stoga bi hronološki razvoj filozofije kvaliteta bio sledeći:

- Kontrola kvaliteta;
- Obezbeđenje kvaliteta;
- Sistem menadžmenta kvalitetom (ISO 9000);
- Menadžment totalnim kvalitetom (TQM);
- Integrisani menadžment sistem (IMS);
- Poslovna izvrsnost (BE, eng. Bussiness Excellence) [4].

Uspešna primena TQM u organizaciji zavisi od tri ključna principa: kontinualno unapređenje, timski rad i fokus na kupca u vidu ispunjenja njegovih zahteva, želja i očekivanja [12].

Menadžment totalnim kvalitetom podrazumeva da se u okviru poslovnog sistema i u okviru njegovih podsistema upravlja svim direktnim i indirektnim činiocima koji deluju na izlazne elemente poslovnog sistema: proizvode i usluge. Koncept menadžment totalnim kvalitetom podrazumeva da se stvori sistem kvaliteta kao podsistem poslovnog podsistema u okviru koga će se upravljati kvalitetom proizvoda i usluga. Za svaki poslovni sistem na sistemski i sistematski način definiše se koncept obezbeđenja kvalitetom, a zatim i menadžment totalnim kvalitetom [1, 41].

1.1.2.1 TQM u farmaciji

Farmaceutska industrija pripada zakonski najregulisanoj industrijskoj grani, gde se direktno traži i primena modela upravljanja kvalitetom za ovu oblast – Dobra proizvođačka praksa, DPP (eng. *Good manufacturing practice, GMP*) [42], Dobra distributivna praksa (eng. *Good distribution practice, GDP*) [43], kao i smernica Internacionalne konferencije o harmonizaciji (ICH) Q10, koja govori o Farmaceutskom sistemu kvaliteta (PQS) [44]. Smernica ICH Q10 daje opšte postulate o integraciji Dobre proizvođačke prakse sa standardizovanim sistemom upravljanja kvalitetom ISO 9001, što treba da dovede do efikasnije i efektivnije realizacije proizvoda [45].

Kontinuirano unapređenje kvaliteta je veoma važno za farmaceutsku industriju, jer obezbeđuju visok kvalitet lekova. Lekovi neadekvatnog kvaliteta nisu samo opasnost po zdravlje, već predstavljaju bacanje novca i za vladu i za individualne potrošače.

Usmerenje ka kvalitetu u farmaciji je naročito izraženo kroz koncept menadžmenta totalnim kvalitetom (TQM) sistema. Cilj je sprečavanje oštećenja lekova, a ne samo otkrivanje nedostataka [46, 47].

U eri globalne konkurencije farmaceutska organizacija treba da primeni kvalitetne metodologije u vidu strateškog upravljanja kvalitetom, sistema kvaliteta, obezbeđenja kvaliteta, kontrole kvaliteta i dr. Drugim rečima, farmaceutska organizacija mora da implementira koncept menadžmenta totalnim kvalitetom [34, 47]. Implementacija Farmaceutskog sistema kvaliteta (eng. *Pharmaceutical Quality System, PQS*) nije samo regulatorni zahtev ili marketinški potez, već je važan parametar za razvoj i unapređenje poslovanja [45].

Društveno odgovorne organizacije koje se bave proizvodnjom lekova pred sobom imaju izazov da uspostavljaju sve veći broj standarda. Svi proizvođači lekova imaju obavezu da poseduju GMP sertifikat, a za distribuciju GDP sertifikat. Istovremeno, tu su i sistemi upravljanja, kao što je ISO 9001 za kvalitet [48], ISO 14001 za životnu sredinu [49], standardi vezani za bezbednost i zdravlje na radu, OHSAS 18001 [50] i bezbednost informacija, ISO 27001 [51], a za testove koje koriste u kontroli kvaliteta ISO 17025 [52]. Ovi standardi brzo bivaju međunarodno prihvaćeni i postaju neophodan uslov za poslovanje. Danas su najaktuelniji za primenu standardi serije ISO 9000, 14000, 17000, 18000, 20000, 22000, 27000, 31000, 50001 i drugi. Globalizacija i velika konkurencija na farmaceutskom tržištu idu u prilog onim organizacijama koje će optimizovati svoje resurse, smanjiti troškove i implementirati nove, fleksibilne modele menadžmenta [53].

Danas, dobre prakse (GMP, GDP i dr.), kao i uvođenje različitih standarda sistema upravljanja su obavezne za sve kompanije u farmaceutskom lancu snabdevanja, a ne samo u organizacijama koje se bave proizvodnjom. Zato je važno spomenuti ulogu regulatornih organa u svakoj zemlji, jer je upravo glavni cilj regulative za lekove da obezbedi sigurno, efikasno, kvalitetno i racionalno korišćenje lekova koji su na raspolaganju stanovništvu. Efikasnost regulative lekova treba procenjivati prema tome u kojoj meri regulatorni organ za lekove ostvaruje ovaj cilj. Da bi se ostvarili svi ciljevi regulatornog organa, jedan od mogućih pristupa je da se implementira kontinuirano poboljšanje kvaliteta, CQI (eng. *Continus Quality Improvement*) ili TQM [54, 55].

Farmaceutске kompanije s jedne strane treba da odgovore na zahteve tržišta koje nameće ISO standarde, dok sa druge strane treba da odgovore na legislativu koja obavezuje na primenu GMP i GDP. Dok ISO standardi dozvoljavaju određenu slobodu u ispunjavanju zahteva, ostavljajući organizacijama da same pronađu odgovor na zahteve, Dobre prakse konkretizuju odgovore na postavljene zahteve i nameću ih kao jedine prihvatljive što predstavlja veliki izazov za rukovodstvo i inženjere IMS i oblast je u kojoj se tek očekuju dalja istraživanja [12, 53].

Ovi sistemi moraju biti dobro osmišljeni, sprovedeni i kontrolisani, i potrebni su adekvatno osoblje i oprema kako bi se ispunili ciljevi kvaliteta.

1.2 Integrisani sistem u lancu snabdevanja vakcinama

1.2.1 Vakcine

Vakcinacija se smatra jednom od najkorisnijih preventivnih mera, zbog sposobnosti da primenom vakcina kroz ciljane aktivacije ljudskog imunog sistema indukuje zaštitu protiv određenih infektivnih bolesti [56]. Zbog toga se imunizacija smatra jednom od najuspešnijih i najisplativijih mera za poboljšanje i unapređenje javnog zdravlja i jednim od najvećih dostignuća dvadesetog veka. Sa izuzetkom pijaće vode, ni jedno drugo dostignuće uključujući i razvoj antibiotika, nije toliko uticalo na smanjenje mortaliteta kao vakcinacija. Svake godine imunizacijom se spasavaju životi oko tri miliona dece [57]. Ipak i dalje 2,5 miliona ljudi širom sveta svake godine umire od bolesti koje mogu biti sprečene upotrebom vakcina. Razlozi za ovakav mortalitet su najčešće: finansijski aspekt kao ograničavajući faktor za dostupnost vakcina, nedostatak neophodne zdravstvene infrastrukture i / ili nedostatak objekata upravljanja u hladnom lancu snabdevanja [58].

Vakcine pripadaju grupi imunoloških lekova [59]. Poreklo reči vakcina se vezuje za škotskog lekara Edwarda Jennera koji je 1796. godine dobio prvo zaštitno sredstvo od krave (lat. vacca), tj. izvršio imunizaciju uzročnikom kravljih boginja u cilju zaštite od velikih boginja [60]. Vakcinoprofilaksa zauzima važno mesto u imunoprofilaksi.

Vakcine se dele na:

1. Vakcine prve generacije,
2. Vakcine druge generacije,
3. Vakcine treće generacije.

1.2.1.1 Vakcine prve generacije

Vakcine prve generacije predstavljaju tzv. konvencionalne, tradicionalne vakcine i obuhvataju:

- Žive, atenuisane vakcine

Ove vakcine sadrže živ mikroorganizam koji je specifičnim procesima kultivacije izgubio virulentnost tj. sposobnost izazivanja bolesti. Deluju na način identičan prirodnoj infekciji: uzročnik se razmnožava u organizmu imunizovane osobe i izaziva specifičnu otpornost / imunitet. Primena ove vrste vakcina nosi rizik od moguće mutacije živog mikroorganizma u virulentan oblik i izazivanje bolesti. Iz ovog razloga njihova primena je kontraindikovana kod imunodeficientnih stanja. Generalno, zahtevaju samo jedan podsticaj i veoma su osetljive na uslove skladištenja i čuvanja. Primer bakterijskih vakcina je BCG, dok su primeri virusnih vakcina: Sabinova vakcina protiv dečje paralize - OPV, vakcine protiv malih boginja, varirole, žute groznice, rubeole, parotitisa, gripa.

- Inaktivisane (mrtve) vakcine

Sadrže hemikalijama ili toplotom inaktivisane izazivače bolesti. Inaktivisane vakcine nemaju mogućnost reprodukcije u organizmu imunizovane osobe i imaju manju zaštitnu vrednost od živih vakcina, jer aktiviraju manji broj imunskih mehanizama. Inaktivisane vakcine se moraju davati u višestrukim dozama. Vakcina koja zahteva nekoliko udarnih (eng. *booster*) doza ima ograničenu korisnost, posebno u oblastima gde ljudi imaju manji pristup zdravstvenoj zaštiti. Ove vakcine su bezbednije u odnosu na žive vakcine zbog nemogućnosti mikroorganizma da mutira u virulentni oblik. Manje su osetljive na uslove skladištenja i čuvanja od živih vakcina [61]. Primeri bakterijskih vakcina su: vakcine protiv trbušnog tifusa, kolere, velikog kašlja, a primeri virusnih vakcina su: vakcine protiv besnila, gripa, hepatitisa A, Salkova vakcina protiv dečje paralize – IPV.

- Vakcine na bazi anatoksina

Ove vakcine sadrže toksoide (anatoksine). Bakterijski toksoid nastao je od toksina koji je dejstvom formaldehida izgubio toksičnost, ali je zadržao antigenske sposobnosti i to su tzv. detoksifikovani bakterijski toksini. Primeri su vakcine protiv difterije i / ili tetanusa.

Da bi imunski odgovor bio jači i bolje kontrolisan, vakcinama se dodaju supstance koje se nazivaju adjuvansi.

1.2.1.2 Vakcine druge generacije

To su savremene vakcine i obuhvataju „Subunit“ (subjedinične, acelularne) vakcine. Sadrže samo antigensku komponentu, a ne ceo mikroorganizam, a mogu da sadrže i više antigena. Subjedinične vakcine ne mogu da prouzrokuju bolest čak ni kod pacijenata kod kojih je imuni sistem oslabljen. Ove vakcine često izazivaju manje neželjenih efekata u odnosu na celoćelijske vakcine, i mogu se dobiti:

- frakcionisanjem mikroorganizma i u zavisnosti od tipa antigena koji sadrže mogu biti: polisaharidna, konjugovana vakcina (npr: vakcina protiv *Haemophilus influenzae* tip b (Hib)), ili proteinska vakcina (npr: vakcina protiv velikog kašlja, acelularna).

- genetskim inženjeringom, tj. rekombinantnom DNK tehnologijom (pravakcina protiv hepatitisa). Kada se koristi rekombinantna DNK tehnologija polazna tačka u proizvodnji više nije mikroorganizam već njegova genomska sekvenca koja ubacivanjem u rekombinantni organizam (*E. coli*, ćelije kvasca...) stimuliše proizvodnju antigena koji se zatim izoluje, prečišćava, kombinuje sa adjuvansom i drugim ekcipientima i dobija vakcina.

Subjedinične vakcine su veoma efikasne, ali su i skuplje, pogotovo ako je vakcina dobijena rekombinantnom tehnologijom.

1.2.1.3 Vakcine treće generacije

To su savremene vakcine, DNK vakcine. One su dizajnirane tako da zaštitni imuni odgovor izazivaju unosom gena koji kodira sintezu antigena značajnih za stimulaciju imunskog odgovora, a ne unosom mikroorganizma ili antigena mikroorganizma. Vakcinalna DNK se injektira u ćelije domaćina (pacijenta) u kojima se sintetišu patogeni proteini, koje organizam domaćina prepoznaje kao strane i pokreće imuni odgovor. Najčešći načini aplikacije su: inokulacijom u mišić (intramuskularno) ili „bombardovanjem“ ćelija domaćina česticama zlata obloženim sa DNK. O DNK vakcinama se govori kao o:

- „golim“ DNK vakcinama (eng. „*naked DNA vaccines*“) kada vakcinalna DNK predstavlja goli genski materijal izazivača bolesti,

- rekombinantnim vektorskim DNK vakcinama kada je vakcinalna DNK smeštena u vektore. Vektori su nosači, prevoznici genskog materijala izazivača koji može biti bezopasni, oslabljeni virus ili bakterija.

Na ovaj način se pokušalo dobijanje vakcine protiv HIV virusa. Nedostaci su: ograničene su na proteinske imunogene, nose rizik od uticaja na gene koji kontrolišu ćelijski rast i postoji mogućnost indukcije sinteze antitela protiv DNK [62].

1.2.2 Biološki slični lekovi

Biotehnologija podrazumeva tehnologiju zasnovanu na biologiji i definiše se kao bilo koji tehnološki postupak koji koristi biološke sisteme, žive organizme ili njihove derivate, da proizvede, izmeni proizvod ili procese za specifičnu upotrebu [63]. Najveću primenu ima u poljoprivredi, prehrambenoj industriji i medicini, tj. proizvodnji terapijskih i dijagnostičkih sredstava.

Biofarmaceutici (biotehnološki lekovi) su prisutni na tržištu preko 20 godina i obuhvataju različite vrste lekova: hormone (hormon rasta, eritropoetin, insulin), imunomodulatore (β -interferoni, terapija multiple skleroze), monoklonska antitela (trastazumab - terapija raka dojke), modulatore koagulacije krvi (faktori VIII i IX, terapija hemofilije), enzime (za terapiju metaboličkih poremećaja, npr: Gaucher-ova bolest), vakcine (protiv hepatitisa B, HPV vakcina). Napredak nauke u razvoju novih metoda proizvodnje, razvoj biofarmaceutika, ali i približavanje isteka patentne zaštite nekih originalnih biotehnoloških lekova, kao i niže cene „generika“ od cena originalnih lekova uslovio je i promene u zakonskoj regulativi koja se odnosi na biološke lekove. Biološki sličan lek (eng. *biosimilar*) je lek biološkog porekla sličan referentnom leku biološkog porekla koji ne ispunjava uslove za generički lek u odnosu na razlike u sirovinama i razlike u procesima izrade tog biološki sličnog leka i referentnog leka biološkog porekla [59]. Prema definiciji, biološki slični lekovi nisu generički lekovi, s obzirom na očekivane, suptilne razlike između sličnih bioloških lekova proizvedenih od strane različitih proizvođača ili razlike u odnosu na referentni proizvod, koje će biti jasno uočljive tek nakon duže primene leka.

Dobijanje dozvole za stavljanje u promet generičkih, generički hibridnih i biološki sličnih lekova (eng. *biosimilar*) prema zakonskim odredbama u R. Srbiji i EU naziva se Postupak dobijanja dozvole sa skraćenom dokumentacijom. Specifičnost biološki sličnih

lekova ogleda se u kompleksnosti molekulske strukture, složenog procesa proizvodnje, stabilnosti, imunogenosti, nemogućnosti potpune karakterizacije (struktura, fizikohemijske osobine, čistoća, biološka aktivnost). Zbog toga nije moguć „opšti” pristup prilikom postupka dobijanja dozvole za stavljanje u promet, već pristup koji se zasniva na pokazanoj komparabilnosti, tj. uporedivosti sa referentnim lekom. Osnovni regulatorni pristup u dobijanju dozvole za stavljanje u promet biološki sličnih lekova se zasniva na dokazu biološke sličnosti i kliničke komparabilnosti sa referentnim biološkim lekom [64].

Kod biološki sličnog leka aktivna supstanca mora biti slična, u molekularnom i biološkom smislu, sa aktivnom supstancom referentnog leka. Farmaceutski oblik, jačina i način primene biološki sličnog leka treba da budu isti kao kod referentnog leka. Kada farmaceutski oblik, jačina ili način administracije nisu isti, potrebno je obezbediti dodatne podatke u studiji uporedivosti. Sve razlike između biološki sličnog leka i referentnog leka moraju biti opravdane odgovarajućim studijama.

Opšti principi procene komparabilnosti se nalaze u smernicama, ali se dokazivanje biološke sličnosti sprovodi „od slučaja do slučaja” (eng. *“case by case”*) u zavisnosti od naučnih saznanja i iskustva. Evropska agencija za lekove (EMA) je pored opštih smernica značajnih za oblast biološki sličnih lekova, razvila i čitav niz smernica u oblasti procene bezbednosti i efikasnosti koje se odnose na specifične vrste rekombinantnih bioloških lekova, kao što su: interferoni, insulin, monoklonska antitela, heparini male molekulske mase, eritropoetini, somatotropin, granulocitni faktor rasta.

Zbog složene biološke prirode vakcina malo je verovatno da ovi proizvodi mogu biti detaljno okarakterizovani / definisani na molekularnom nivou, te se prema odredbama smernice o biološki sličnim medicinskim proizvodima vakcine moraju razmatrati od strane regulatornih autoriteta po principu: „od slučaja do slučaja”, a podnosiocima zahteva za registraciju se preporučuje konsultacija sa regulatornim organima EU.

S obzirom na to da se dozvola za stavljanje u promet biološki sličnih lekova dobija na osnovu limitiranih podataka koji pokazuju sličan, ne isti profil bezbednosti i efikasnosti kao i referentni proizvod, pored podataka dobijenih pretkliničkim i kliničkim studijama, neophodno je pratiti bezbednost i nakon stavljanja u promet kroz

aktivnosti farmakovigilance i ukoliko je potrebno sprovoditi i postmarketinške studije bezbednosti leka (PASS). U cilju postmarketinškog praćenja neophodno je jasno identifikovati lek dat pacijentu [65].

1.2.3 Snabdevanje tržišta vakcinama

Menadžment farmaceutskim lancem snabdevanja (eng. *Supply chain management*) predstavlja proces planiranja, organizovanja i kontrolisanja protoka lekova i usluga od dobavljača do pacijenta, tj. korisnika usluga. Takođe predstavlja, set usklađenih pristupa integraciji dobavljača, proizvođača, skladišta i apoteka na taj način što se poručuje i doprema prava količina lekova i medicinskih sredstava, na prave lokacije, u pravo vreme, uz minimalne troškove u sistemu snabdevanja i uz određeni nivo pružanja usluga, odnosno satisfakciju potrošačkih zahteva [12].

Upravljanje sistemom snabdevanja lekovima može biti centralizovano, decentralizovano i mešovito. Zbog javnog značaja imunizacije, kako nacionalnog, tako i globalnog, snabdevanje vakcinama je primer gde decentralizacija sistema snabdevanja može imati negativan efekat. Decentralizovano upravljanje sistemom snabdevanja je korisno u slučaju hitnih nabavki.

Nacionalna imunizaciona politika, kao i ukupan nadzor sistema snabdevanja mora ostati u nadležnosti centralnih javnih zdravstvenih vlasti. Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“ (IZJZS) priprema plan nabavke vakcina, a sa Republičkim fondom za zdravstveno osiguranje (RFZO) zaključuje ugovor o snabdevanju vakcinama. U cilju realizacije objedinjenog plana imunizacije, RFZO obezbeđuje sredstva za finansiranje i sprovođenje centralizovanog snabdevanja zdravstvenih ustanova u R. Srbiji vakcinama i imunobiološkim preparatima (osim za antirabičnu zaštitu).

Vakcinoprofilaksa predstavlja najbržu, najefikasniju i najjeftiniju meru za sprečavanje, suzbijanje i / ili iskorenjavanje zaraznih bolesti i zaštite stanovništva. Vakcine obavezne programom imunizacije R. Srbije nalaze se na pozitivnoj listi lekova.

Najvažniji elementi procesa snabdevanja vakcinama obuhvataju:

1. Selekciju u skladu sa utvrđenim nacionalnim programom imunizacije,
2. Nabavku kojom se određuju metode nabavke, planira nabavka (koji proizvod, u kojoj količini, kada),

3. Distribuciju u okviru režima hladnog lanca.

Neophodno je pažljivo proceniti troškove i korist od dodavanja novih vakcina u obavezni program imunizacije, kao i izmeriti njihov potencijalni uticaj na ograničene nacionalne zdravstvene budžete (na primer: uvođenje Hib vakcine u nacionalni kalendar imunizacije je čak udvostručilo troškove vakcinacije).

Vakcine preporučene (ili obavezne) programima imunizacije različitih država razlikuju se (prema broju i vrsti vakcina koje se koriste, broju doza i uzrastu u kom se aplikuju pojedine vakcine) u zavisnosti od epidemioške rasprostranjenosti ciljnih bolesti u datoj zemlji (i materijalnih mogućnosti).

Mere za zaštitu stanovništva od zaraznih bolest obuhvataju: opšte, posebne, vanredne i dr. Imunizacija spada u posebne mere zaštite stanovništva od zaraznih bolesti. Obavezna vakcinacija naređuje se aktom ministra zdravlja, na predlog Instituta za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“ (IZJZS). Ministar zdravlja propisuje uslove, način i indikacije za sprovođenje imunizacije, način vođenja evidencija o izvršenoj imunizaciji, kao i način zaštite lekovima [66].

Epidemiološki nadzor u skladu sa zakonom organizuju i sprovode instituti, odnosno zavodi za javno zdravlje u saradnji sa domovima zdravlja. Podatke o epidemiološkom nadzoru nad zaraznim bolestima, njihovoj pojavi i kretanju na teritoriji R. Srbije, sistematski objedinjuje, analizira i tumači IZJZS.

1.2.3.1 Planiranje nabavke vakcina

Preciznim planiranjem se osigurava blagovremena raspoloživost vakcinama i minimalizuje količina otpada, tj. vakcina namenjenih uništavanju usled prevelikog gomilanja zaliha ili isteka roka upotrebe. Loša procena može dovesti do privremenih zastoja u procesu imunizacije i pojave epidemija bolesti koje se mogu sprečiti vakcinacijom.

Tokom planiranja nabavke veoma je važno da pri izboru vakcina za nabavku specifikacija vakcina zadovoljava specifičnosti potreba nacionalnog imunizacionog programa. Kontrola i ispunjenost specifikacionih zahteva vakcine je u nadležnosti regulatornog organa, ali prilikom nabavke najvažnije su karakteristike poput: veličina bočice (tj. broj doza po bočici – mora biti najpogodnija za propisanu imunizacionu

strategiju), veličina pakovanja, informacija sadržanih u uputstvu za lek i na spoljnjem i unutrašnjem pakovanju.

Prilikom nabavke vakcina važno je da plan potrebnih količina za određeni vremenski period obuhvati i potrebne količine za vremenski period stizanja sledeće isporuke, kao i vremenski faktor bezbednosti (neočekivane promene u potražnji ili kašnjenje isporuke). Procenjene potrebe treba uvećati, ali vodeći računa da se zalihe vakcina ne nagomilaju. S obzirom na to da pojedine vakcine imaju veoma kratak rok upotrebe (ponekad samo dvanaest meseci ili manje), u cilju obezbeđenja maksimalnog roka za stavljanje na raspolaganje pacijentima, često postavljani uslov u tenderskoj dokumentaciji su da vakcine po prijemu isporuke, treba da imaju minimum tri četvrtine do isteka preostalog roka upotrebe [67].

U cilju održavanja kvaliteta vakcina bitno je voditi potpune i tačne zapise o zalihama. Odgovorno osoblje treba da zna koja količina je na raspolaganju, potrošnju i gubitak. Svaka isporuka vakcine, treba da se detaljno proveri i da se sve zabeleži pre skladištenja. Pri isporuci liofilizirane vakcine treba da je isporučena i tačna količina rastvarača za rekonstituisanje vakcine od strane korisnika.

FEFO (eng. *first -expire, first -out*) princip je sigurniji nego FIFO (eng. *first -in, first -out*). Treba predvideti sve aktivnosti u distributivnom lancu, tako da se ne probije rok upotrebe vakcina. Sve vakcine i rastvarači moraju biti skladišteni tako da se olakšava postupanje po FEFO principu. Vakcine treba da su u skladištu i na stanju tokom roka upotrebe. Potrebno je redovno proveravati rok upotrebe tokom perioda skladištenja vakcina [68].

1.2.3.2 Distribucija vakcina i režim hladnog lanca

Delikatnost vakcina kao specifične vrste lekova ogleda se u njihovoj temperaturnoj osetljivosti, osetljivosti na svetlost, kao i relativno kratkom roku upotrebe. Vakcine su, zbog svoje proteinske prirode, veoma osetljive na temperaturni režim tokom transporta i čuvanja, te iziskuju strogo kontrolisane uslove koji se obezbeđuju sistemom hladnog lanca (transport i skladištenje vakcina u temperaturnom opsegu od +2 do +8°C). Vakcine koje ulaze u programe rutinske imunizacije pokazuju različitu osetljivost na zamrzavanje i na povišenu temperaturu. Svako izlaganje neadekvatnoj temperaturi ima kumulativan i ireverzibilan efekat opadanja efikasnosti vakcine.

Neophodna podrška sprovođenju programa imunizacije je održavanje „hladnog lanca”. [69]

Hladni lanac (eng. *cold chain*) je sistem zaštite vakcina i drugih imunobioloških preparata od izlaganja temperaturama spoljne sredine (visokim ili temperaturama zamrzavanja) tokom transporta i skladištenja, i to, od momenta proizvodnje, preko lanca distribucije, do krajnjeg korisnika. Ukoliko se sa imunobiološkim preparatima ne postupa u skladu sa principima hladnog lanca, ti preparati bivaju delimično ili potpuno inaktivisani, zbog čega izostaju njihovi imunogeni efekti. Održavanje hladnog lanca vakcina obezbeđeno je samo ako oni koji rukuju vakcinama imaju potrebno znanje i veštine koje permanentno i primenjuju, jer hladni lanac čine ljudi i oprema [70].

Svaki prekid u funkcionisanju hladnog lanca mora se smatrati hitnom, vanrednom situacijom, jer je vakcina u opasnosti, i ako se ne preduzmu hitne mere postoji rizik od gubitka ili smanjenja zaliha vakcine. Hitne, vanredne situacije u hladnom lancu dešavaju se uglavnom kao posledica tehničkih problema rashladne opreme ili nestanka struje, ali bez obzira na uzrok, mogu značajno da poremete planiranu imunizaciju. Rizici se mogu svesti na minimum, ukoliko su unapred pripremljene procedure koje predviđaju sistem aktivnosti u hitnim slučajevima. Plan za hitne, vanredne situacije treba da obuhvati sve mere i aktivnosti održanja hladnog lanca za svaku tačku skladištenja i transporta vakcine [69]. Planom aktivnosti u vanrednim situacijama se obezbeđuje: kvalitet vakcina i održavanje (bez odlaganja) planiranih imunizacija. Najčešći prijavljeni nedostaci u sprovođenju hladnog lanca u zemljama u razvoju su: visoke temperature tokom skladištenja i transporta, izlaganje adsorbovanih vakcina temperaturama mržnjenja, frižideri bez termometra, nedostatak redovnog očitavanja i beleženja temperature rashladnih uređaja, skladištenje lekova, pića, hrane i patoloških uzoraka sa vakcinama i nedostatak uklanjanja vakcina posle njihovog izlaganja temperaturi spoljašnje sredine. Dobro održavan sistem hladnog lanca pomaže u: smanjenju troškova distribucije, poboljšanju integriteta proizvoda i sprečavanju smanjenja ili gubitka zaliha.

Obezbeđivanje kvaliteta proizvoda je neophodna komponenta procesa snabdevanja i ostvaruje se kupovinom vakcina od kvalifikovanih proizvođača, kontrolom kvaliteta i nadzorom tokom isporuke, carinjenja, skladištenja, distribucije.

1.2.3.3 Model plana kvaliteta u upravljanju skladištem vakcina

WHO i UNICEF inicijativa za Efikasno upravljanje skladištem vakcina (EVSM, eng. *Effective Vaccine Store Management*), ima za cilj da ohrabri zemlje da nabave i održavanju opremu i obuču zaposlene kako bi se u potpunosti obezbedile vakcine u osnovnim i srednjim skladištima i tako osigurala imunizacija u zemlji.

Vakcine su delikatni proizvodi koji se lako mogu uništiti ako se ne postupa ispravno. Vakcine nove generacije su veoma skupe. Iskustvo pokazuje da su nacionalne hladnjače najkritičniji elementi imunizacionog sistema, jer je to mesto gde se primaju, čuvaju i odakle se distribuiraju vakcine. Kada postoji slabost u opremi ili upravljanju na primarnom nivou, velike količine vakcine mogu biti uništene u roku od nekoliko sati. Zbog toga imunizacija u cijeloj zemlji može biti u riziku i moguć je veliki finansijski gubitak. Rizik od tako velikog i neprihvatljivog neuspeha se mora eliminisati tako što nabavka, instaliranje, rukovanje i održavanje opreme mora biti po najvišim svetskim standardima, a vakcinama se mora rukovati sa najvećom pažnjom [71]. Kvalitet vakcina se može obezbediti samo ako se proizvod ispravno skladišti i rukuje istim od proizvodnje do upotrebe [68]. Stoga je inicijativa posebno fokusirana na skladištenje i distribuciju vakcina.

U cilju efikasnog upravljanja skladištem vakcina eksperati su na sastanku održanom u Svetskoj Zdravstvenoj Organizaciji (SZO) Ženevi u decembru 2001. godine usvojili Model plana kvaliteta. Model plana kvaliteta je referentni dokument koji sadrži deset globalnih kriterijuma koji su dodatno razvijeni i praćeni dodatnim materijalom [71]. EVSM se zasniva na principima obezbeđenja kvaliteta. Kvalitet se održava kada se vode detaljni i pouzdani zapisi [68] u vezi opreme, obuke, operativne procedure i finansiranje. Sve ovo utiče na poboljšanja neophodna da se ispuni deset globalnih kriterijuma za efektivno upravljanje skladištem vakcina [71]. Sistem upravljanja zalihama mora da bude jednostavan. Njegova svrha je da ne stvara papirologiju [68]. Zemlja može zatražiti i nezavisnu procenu svog primarnog skladišta koju sprovodi zvanična inspekcija od strane međunarodnog tima.

Da bi se zadovoljili kriterijumi inspekcije, mora da postoji evidencija da je dobra praksa osnovana i da se održava kontinuirano dvanaest meseci [71]. Ako su podaci nepotpuni ili netačni, sistem ne može biti pravilno ocenjen. Sistem koji se ne može proceniti nema „obezbeđen kvalitet“ i ne može biti prihvaćen kao zadovoljavajući po

zahtevima EVSM [68]. Zadovoljavajuće performanse su ostvarene ukoliko je primarno skladište vakcina ostavilo najmanje 80% svakog kriterijuma.

Deset globalnih kriterijuma koji čine temelj politike kvaliteta Modela plana kvaliteta su:

1. Procedure pri prispeću i pre isporuke;
2. Održavanje odgovarajuće temperature čuvanja;
3. Održavanje dovoljnog kapaciteta za čuvanje;
4. Zgrade, oprema i transport;
5. Efikasno održavanje;
6. Efikasno upravljanje zalihama;
7. Pouzdana dostava do veleprodaje i maloprodaje;
8. Smanjenje mogućih oštećenja prilikom distribucije;
9. Standardne operativne procedure;
10. Finansijski i kadrovski resursi.

Vodič za postupanje u režimu hladnog lanca – *Effective Vaccine Store Management* (EVSM) sadrži upitnik sa 292 pitanja u vezi hladnog lanca. Na osnovu odgovora iz upitnika, generiše se dijagram koji prikazuje ispunjenost zahteva SZO [71].

1.2.3.4 „Shake test”

Svaka izloženost vakcine temperaturi ispod +2 °C može narušiti potentnost vakcine. Ukoliko postoji sumnja da je došlo do zamrzavanja vakcine izvodi se „*Shake test*“. Ovaj test je osmišljen da bi se utvrdilo da li su DPT, DT, Td, TT ili hepatitisa B vakcine bile zamrznute. Nakon zamrzavanja, vakcina [72] menja izgled, gubi zamućenost [70] i teži da formira pahuljice, [72] dok vakcine koje nisu bile izložene temperaturama zamrzavanja – ne menjaju izgled, očuvana im je zamućenost i nema jasno uočljivog taloženja čestica [70].

Sedimentacija je brža u bočici vakcine koja je bila zamrznuta, nego u bočici vakcine iste serije i istog proizvođača koja nikada nije bila zamrznuta [72].

„*Shake test*” se izvodi prilikom svake sumnje da je došlo do izlaganja vakcina temperaturama mržnjenja poštujući pri tome sledeću procedure:

1. Pripremiti zamrznute bočice koja će služiti kao standard ili kontrolna bočica.

a) Uzeti bočicu istog tipa i serijskog broja, odnosno proizvođača kao i sumnjive vakcine koja se želi testirati - proveriti.

b) Staviti bočicu vakcine u zamrzivač dok se njen sadržaj u potpunosti ne zamrzne (držati najmanje 10 sati na temperaturi od najmanje -10°C , obično tokom noći).

c) Izvaditi bočicu vakcine iz zamrzivača i ostavite je da se sama otopi (ne sme se zagrevati u cilju bržeg otapanja).

d) Jasno obeležiti na bočici da se radi o kontroli (standard) te da je vakcina bila zamrznuta: „Kontrola - zamrzavana vakcina“.

2. Odabrati jednu od bočica sa vakcinom za koju se sumnja da je bila zamrznuta.

a) Uzeti jednu od bočica sa vakcinom za koju se sumnja da je bila zamrznuta i označiti je kao „Sumnjiva vakcina“.

3. Odabrati jednu od bočica sa vakcinom za koju se zna da sigurno nije bila zamrznuta.

a) Ako postoji bočica iste vakcine, istog serijskog broja i proizvođača za koju smo sigurni da nije bila izložena zamrzavanju, neophodno je istu uzeti, i obeležiti kao „Ispravna“. Upotreba ove treće bočice je opcionalna i nije neophodna za izvođenje testa.

4. Protresanje sve tri bočice zajedno (ili dve ako nemate sigurno ispravnu).

Protresanje bočice traje 30 sekundi, a nakon toga se bočice postavljaju jedna pored druge naspram svetla, te se prati i poredi taloženje i njihov sadržaj.

Ako se sadržaj bočice za koju se sumnja da je bila zamrznuta ne bistri brzo kao standard - kontrola i ostaje zamućen i nakon izvesnog vremena, odnosno izgledom ne podseća ili je u potpunosti različit od sadržaja u bočici za koju znamo da je bila zamrznuta, testirana vakcina je ispravna i može se koristiti.

Ako se sadržaj bočice za koju se sumnja da je bila zamrznuta brzo razbistri, a zamućeni materijal istaloži na način i brzinom koja je slična ili identična brzini taloženja sadržaja u bočici za koju znamo da je zamrzavana (kontrolna bočica), ta bočica vakcine je bila zamrznuta i ne sme se koristiti. Kada pored „Sumnjiva“ i sigurno zamrznute bočice („Zamrzavana“ – kontrola tj. standard) postoji i bočica za koju sigurno znamo da nije bila izlagana temperaturi zamrzavanja („Ispravna“), ista se naziva „dvostruko“ poređenje što dodatno olakšava donošenje zaključka [70].

1.2.3.5 Proizvodnja vakcina danas

Tokom poslednjih 40 godina, tržište vakcina se dramatično promenilo, uz značajno smanjenje globalnih proizvođača vakcina (prema podacima SZO [73]: manje od 40, sa preko 90% vakcina proizvedenih od strane svega 15 kompanija), što je dovelo do smanjenja proizvodnih kapaciteta i krize snabdevanja vakcinama. Na smanjenje broja proizvođača vakcina značajno utiču: globalizacija, talas udruživanja farmaceutskih kompanija, činjenica da se vakcine, kao najznačajniji lekovi po javno zdravlje najčešće obezbeđuju korisnicima od strane nacionalnih vlada, niske marže, niske cene u odnosu na troškove proizvodnje, kao i brže povećavanje troškova proizvodnje od cene vakcina. Najvažniji razlozi drastičnog pada broja snabdevača vakcina su povećanje regulatornih zahteva standarda kvaliteta vakcina kao na primer: preporuka smanjenja ili potpunog uklanjanja konzervansa tiomersala je usloвила smanjenje kapaciteta punjenja od strane proizvođača što je dovelo, usled promene pakovanja, do potrebe za nabavkom nove opreme i posledično prelaska sa višedoznih na jednodozna pakovanja. Ovo je dodatno povećalo troškove i produžilo vreme potrebno za stavljanje vakcine u promet zbog prijave varijacija, tj. izmene dozvola za stavljanje u promet i usaglašavanja proizvodnje tj. dobijanje GMP sertifikata.

Ograničen broj proizvođača vakcina ima za posledicu:

- Mogućnost stvaranja monopola,
- Smanjenje konkurencije,
- Povećanje osetljivosti tržišta na nestašice,
- Povećanje cena,
- Veći naglasak na dobiti / profitu.

Proizvođači vakcina koje su predviđene programom imunizacije uglavnom su u vlasništvu vlada i kao državne institucije su niskoprofitne kompanije, tj. ostvaruju nizak profit nedovoljan za dalja ulaganja u nauku, razvoj, objekte i proces proizvodnje koja su neophodna za praćenje razvoja tržišta i novih sve viših standarda kvaliteta vakcina. Proizvođači vakcina koji su u privatnom vlasništvu okreću se profitu, tj. proizvodnji profitabilnih vakcina (nove generacije vakcina, savremene rekombinantne vakcine koje su pod patentnom zaštitom).

Većina lokalnih proizvođača u slabo razvijenim ili srednje razvijenim zemljama su u državnom vlasništvu i proizvode vakcine namenjene lokalnom tržištu, tj. nacionalnim programima imunizacije od strane javnog sektora. Često imaju posebne ugovore / aranžmane o snabdevanju lokalnog tržišta vakcinama iz programa imunizacije – EPI vakcinama (eng. *Expanded Programme on Immunization*), te ne moraju da se takmiče sa stranim proizvođačima. Većina lokalnih proizvođača ima ograničen proizvodni program i često ne ispunjavaju međunarodne standarde kvaliteta (GMP).

Pored krize u snabdevanju vakcinama, nije zanemarljiva ni nejednakost između razvijenih i slabo razvijenih zemalja u dostupnosti (pogotovo novijih, savremenijih) vakcina. U cilju povećanja dostupnosti vakcina SZO je promovisala aktivnosti povećanja proizvodnje putem transfera tehnologije [74].

Potreba za domaćom, lokalnom proizvodnjom vakcina, njeno uspostavljanje i / ili očuvanje ne mora se bazirati na isplativosti (eng. *cost effective*), već vakcine treba posmatrati i kao faktore bezbednosti nacionalnog zdravlja. Prilikom donošenja odluke o ulaganju u proizvodnju, uspostavljanje i definisanje imunizacione politike (nacionalni kalendar imunizacije) može biti od pomoći u razmatranju.

1.2.3.6 Vakcinovigilanca

Snažan uticaj na javno zdravlje, kao i profilaktička uloga vakcina objašnjavaju visoka očekivanja u pogledu bezbednosti (od strane pojedinaca i javnosti), što zahteva dobro razvijen regulatorni okvir i funkcionalan i efikasan sistem farmakovigilance vakcina, tzv. vakcinovigilance. Prilikom sagledavanja vakcinovigilance treba uzeti u obzir specifičnosti proizvodnje, distribucije i isporuke vakcina zdravstvenim sistemima. Prekid hladnog lanca može dovesti do značajne promene kvaliteta (smanjenja ili gubitka potence), a samim tim i efikasnosti i potencijalno bezbednosti vakcine. Svako odstupanje od standarda kvaliteta vakcine, kao i greške u imunizaciji mogu ugroziti pacijenta, kako u smislu neželjenih reakcija, tako i zbog neuspeha vakcinacije.

Usled visokih standarda bezbednosti, ozbiljne neželjene reakcije na vakcine se obično retko javljaju. Procena prijave neželjenih reakcija nakon imunizacije (AEFI) i njihove moguće uzročne povezanosti sa vakcinom, kao i proces detekcije signala zahtevaju posebna znanja. Detaljnost, tačnost i potpunost podataka u prijavi AEFI je vitalni faktor u nadzoru bezbednosti vakcina. Spontano prijavljivanje i pasivni nadzor imaju

ograničenja, uključujući i često nepotpune inicijalne prijave AEFI, nemogućnost upotpunjavanja naknadnih prijava usled ograničenog pristupa bolničkim ili laboratorijskim podacima, nekorišćenje uniformne medicinske terminologije u prijavama i dr. Nadzor nad neželjenim reakcijama posle imunizacije je uspešno sredstvo monitoringa bezbedne imunizacije i doprinosi kredibilitetu imunizacionih programa.

Veoma važno mesto u sistemu vakcinovigilance zauzima i uspostavljanje i sprovođenje sistema upravljanja rizikom, kao i praćenje aktivnosti minimizacije rizika upotrebe vakcina [75].

Sistem vakcinovigilance koji je suštinska komponenta bezbednosti vakcine treba da obezbedi da se urgentni bezbednosni problemi blagovremeno uoče, efikasno regulišu i javnost sa time upozna na prikladan način. Ovim je predstavljena odgovornost svih aktera uključenih u pružanje informacija o vakcinama javnosti.

U R. Srbiji sistem vakcinovigilance se trenutno odvija dvojno i to na načine definisane: Pravilnikom o načinu prijavljivanja, prikupljanja i praćenja neželjenih reakcija na lekove ("Sl. glasnik RS br. 64/2011), [76] kao i Pravilnikom o imunizaciji i načinu zaštite lekovima ("Sl. glasnik RS", br. 11/06) [77]. Ključni problemi vakcinovigilance u R. Srbiji su: nedovoljno prijavljivanje, nepotpunost informacija u prijavama, nemogućnost sakupljanja dovoljno potrebnih informacija za „*follow up*“ prijavu, prosleđivanje prijava AEFI Institutu za javno zdravlje R. Srbije sa ogromnim zakašnjenjem (i po nekoliko godina!!!), ne sprovođenje vakcinovigilance u skladu sa zakonskim propisima, nedovoljna razvijenost sistema propisanog zakonom (regionalni centri nisu uspostavljeni), zanemarljiva primena proaktivne vakcinovigilance (sprovođenje farmakoepidemioloških metoda).

1.3 „Off-label“ upotreba lekova

„Off-label“ upotreba leka označava upotrebu leka za drugu indikaciju, drugu grupu pacijenata, drugačije doziranje ili drugi način administracije od navedenog u odobrenom Sažetku karakteristika leka (SmPC) [78]. Drugim rečima, lek se koristi na način koji nije naveden u odobrenom SmPC koji je zasnovan na rezultatima tekućih tzv. *ongoing* kliničkih studija koje je sproveo proizvođač leka i koje je dostavio Agenciji za

lekove i medicinska sredstva (ALIMS), koja je nadležna za sprovođenje kliničkih studija u R. Srbiji.

Praksa, pod nazivom „off-label” propisivanja se često koristi. Samo u SAD, više od 20% propisivanja u ambulantama je u „off-label” upotrebi [79]. U kliničkoj praksi dešava se da lekar propiše lek za upotrebu na drugačiji način od navedenog u Dozvoli za stavljanje leka u promet. To je zato što lekar ima znanja iz medicine i dodatno empirijska iskustva, pa je na osnovu svoje profesionalne ocene odlučio da će lek i dalje biti odgovarajući za pojedinačnog pacijenta što se naziva „off-label” upotreba [80]. Dr G. Caleb Alexander, pobornik medicinske etike i asistent profesora medicine Medicinskog centra na Univerzitetu u Čikagu, navodi da je „off-label” upotreba lekova veoma česta i da se skoro svaki lek u nekim okolnostima „off-label” koristi. Lekari nisu u obavezi da kažu pacijentu da koriste „off-label” lek [79].

Najčešće su stariji, generički lekovi u „off-label” upotrebi. Nove indikacije generičkih lekova se često dobijaju na osnovu dokaza medicinskih istraživanja koji podržavaju novu upotrebu. Na ovaj način proizvođači lekova ne prolaze kroz formalne, duge i često skupe procese koji se zahtevaju pri odobrenju nove indikacije za lek [81].

„Off-label” propisivanje nije nužno loše. To može biti korisno, posebno kada su pacijenti iscrpeli sve druge odobrene opcije, što može biti slučaj sa retkim bolestima ili sa karcinomom (tumorom) [79]. „Off-label” upotreba lekova je uobičajena u lečenju tumora, jer se neki lekovi za tumor mogu koristiti u tretmanu mnogih različitih vrsta. Takođe, hemioterapijski tretmani često kombinuju lekove. Ove kombinacije mogu uključivati jedan ili više lekova koji nisu odobreni za te bolesti. Lečenje tumora se vremenom menja i usavršava, a lekari proučavaju različite kombinacije lekova u cilju da utvrde koji daju najbolje rezultate. Onkolozi i njihovi pacijenti često se suočavaju sa problemima, jer imaju samo nekoliko odobrenih opcija za lečenje. Stoga onkolozi više od lekara drugih specijalnosti moraju biti spremni da pokušavaju sa „off-label” upotrebom lekova [81].

„Off-label” upotreba lekova se često javlja i u dijagnostici i prevenciji [78].

Refundiranje pri „off-label” upotrebi lekova

Najveći problem je naplatiti osiguranje i refundirati finansijska sredstva utrošena za lekove koji su u „off-label” upotrebi. Fondovi za zdravstveno osiguranje ne vrše

refundiranje za lekove koji se koriste na način koji nije naveden u odobrenom SmPC i koji nisu na listi. Refundiranje se vrši i na osnovu toga da je upotreba leka u „eksperimentalne“ ili „istraživačke“ svrhe. Stoga, ako izabrani lekar razmišlja o „off-label“ upotrebi leka, pacijent i lekar treba pažljivo da provere mogućnost refundiranja. Dodatni problem je što „off-label“ upotreba leka često nije u skladu sa standardizovanim procedurama zdravstvene zaštite. To predstavlja pravni rizik, ukoliko pacijent ima neželjen ili loš ishod od terapije.

Zato se u nekim zemljama od pacijenta traži informativni pristanak za „off-label“ upotrebu leka [81].

1.3.1 „Off-label“ upotreba vakcina u terapiji karcinoma

U skladu sa Zakonom o lekovima i medicinskim sredstvima vakcine su lekovi, i kao i za ostale lekove i za vakcine je potrebno da proizvođač dobije Dozvolu za stavljanje leka u promet, koju izdaje ALIMS tj. potrebno je registrovati lek. Upotreba vakcina se vrši na osnovu odobrenog SmPC i Uputstva za lek (PIL) kojima je navedeno od kojih bolesti štiti, ko može da primi vakcinu, broj doza, očekivani neželjeni efekti, način rukovanja, uslovi čuvanja vakcine i dr.

Međutim, ponekad je neophodno upotrebiti vakcine van odobrene indikacije, što znači da se vakcina ne koristi u skladu odobrenim SmPC i PIL. Sve vakcine koje su u rutinskoj upotrebi u R. Srbiji imaju Dozvolu za stavljanje u promet, u skladu sa kojom se plasiraju na tržište. Najčešća „off-label“ upotreba vakcina je primena na različitim populacijama.

Na primer, Dozvolom za stavljanje u promet se može definisati upotreba kod beba, ali ne i kod starije dece, ili može biti određena upotreba kod odraslih, ali ne i kod dece, ili drugačiji raspored doziranja.

Ponekad, ukoliko „off-label“ upotreba bude podržana neophodnim kliničkim studijama, može doći do izmene registracione dokumentacije (varijacije) i odbravanja novog načina upotrebe. Česta, „off-label“ upotreba vakcina je signal da Nosilac dozvole za stavljanje u promet prijavi varijaciju i unese ove različite upotrebe u SmPC i PIL.

1.3.1.1 Primeri uspešnog „off-label“ korišćenja vakcina

Odluke u vezi nacionalnog programa vakcinacije u Velikoj Britaniji obično donosi Komitet za vakcinaciju i imunizaciju (JCVI, eng. *The Joint Committee on Vaccination and*

Immunisation). Najčešće preporuke su da vakcina koja je registrovana za jednu grupu pacijenata može da se „off-label” koristi u drugoj starosnoj grupi, ili da vakcina može da se koristi u drugačijem rasporedu od onog u Dozvoli za stavljanje u promet.

Pre nekoliko godina, vakcina protiv bolesti koja izaziva pneumococcal (PCV) je uvedena u rutinski dečji kalendar imunizacije u Velikoj Britaniji kako bi bebe bile zaštićene od ozbiljnih bolesti, kao što su meningitis i sepsa. Vakcina je registrovana i preporučuje se davanje tri doze kod beba, a nakon toga udarna (eng. *booster*) doza za oko godinu dana starosti. Međutim, nezavisne studije u Velikoj Britaniji su pokazale da se dobija podjednako dobra zaštita i prilikom davanja tri doze na dva, četiri i dvanaest meseci ciljnoj populaciji. Tako je planirano doziranje u tromesečnim intervalima dokazano kao neadekvatno, iako je u Dozvoli za stavljanje u promet navedno da treba davati četiri doze. Dozvola je sada izmenjena i uključuje opciju sa tri doze.

Još jedan skoriji primer je upotreba vakcine protiv velikog kašlja kod trudnica. Tokom proteklih nekoliko godina, u Velikoj Britaniji je povećan broj slučajeva velikog kašlja, a primena ove vakcine na bebama nije bila odobrena. Bilo je potrebno hitno doneti odluku o tome kako sprečiti smrtni ishod i teške bolesti kod beba. U 2012. godini, JCVI se složio da je najbolji način da se zaštite veoma male bebe da se vakcinacinišu žene vakcinom protiv velikog kašlja u periodu između 28. i 32. nedelje trudnoće. To bi dovelo do rađanja beba sa visokim nivoom antitela svojih majki. Postojale su dve vakcine pogodne za davanje udarne (eng. *booster*) doze velikog kašlja kod odraslih, ali one nisu bile testirane na trudnicama, jer su trudnice isključene iz većine kliničkih ispitivanja. Međutim, podaci o širokoj upotrebi vakcina sa sličnim komponentama bili su dostupni i bilo je očekivano da će vakcina biti bezbedna i efikasna. Stoga je jedna od vakcina ponuđena za „off-label” upotrebu trudnicama. Od tada je oko 60% majki primilo vakcinu. Vakcina je brzo dovela do značajnog smanjenja broja slučajeva velikog kašlja i smrti kod beba, a detaljna analiza je pokazala da je vakcina bezbedna za majku i trudnoću. Na osnovu uspeha ove kampanje vakcinacije, a naročito važnih podataka o bezbednosti i efikasnosti kod trudnica u Velikoj Britaniji, regulatorna tela bi sada trebalo da su u mogućnosti da utvrde da li će upotreba u trudnoći biti u Uputstvu za lek u budućnosti.

Treći primer je HPV vakcina koja se daje devojčicama školskog uzrasta (iznad 12 godina), kako bi ih zaštitila od karcinoma grlića materice. Na osnovu studija kod

mladih devojaka pre prvog seksualnog odnosa, vakcina se prvobitno davala u tri doze u periodu od šest meseci. Nove studije, međutim, pokazuju da ukoliko su mlade devojake vakcinisane sa dve doze tokom šest meseci, je podjednako efikasno kao kad se koriste tri doze kod mladih odraslih osoba. Na osnovu saznanja da mlade devojke veoma dobro reaguju na vakcine JCVI preporučuje da se druga doza HPV vakcine može dati između šest i 24 meseci posle prve, iako se davanje druge doze šest meseci nakon prve doze smatra „off-label“ korišćenjem.

Zaključuje se, dakle, da „off-label“ upotreba može imati više značenja. U ovim primerima, i u svim drugim slučajevima, odluka da se koriste „off-label“ vakcine bila je u najboljem interesu pacijenta i šire javnosti [80].

1.3.2 Bacille Calmette-Guérine (BCG) i karcinom bešike

Karcinom bešike (BC) je 11. najčešće dijagnostikovani karcinom u svetu. Incidencija na 100 000 ispitanika 2008. godine u svetu je 8,9 za muškarce i 2,2 za žene. U Evropskoj uniji stopa incidencije je 27 za muškarce i 6 za žene. BC je 14. po redu uzrok smrti od karcinoma širom sveta, a standardizovana stopa smrtnosti (na 100 000 stanovnika po godini) u 2008. godini je bila 3,3 za muškarce u odnosu na 0,9 za žene. U EU, standardizovana stopa smrtnosti je bila 8,0 za muškarce, odnosno 3 za žene [82].

Faktori koji mogu da potpomognu nastanak karcinoma bešike su pušenje, što je najčešći faktor rizika za BC i to u čak oko 50% slučajeva, zatim toksične hemikalije na radnom mestu u oko 10% svih slučajeva i postojanje srodnika u porodici koji su bolovali od karcinoma mokraćne bešike [83]. Potvrđeno je da pušenje povećava i rizik od pojave recidiva tumora kao i njegovu progresiju [84, 85]. Iako je još uvek kontroverza da li će prestanak pušenja kod karcinoma mokraćne bešike povoljno uticati na ishod lečenja BC, pacijenta treba savetovati da prestane da puši zbog opštih rizika povezanih sa pušenjem [86].

1.3.2.1 Definicija mišićno-neinvazivnog karcinoma bešike (NMIBC) i CIS

Karcinom mokraćne bešike koji nastaje malignom alteracijom epitela – urotela se naziva urotelni karcinom (*transitional cell carcinoma*). Narasta kao izraštaj unutar bešike. Tumor mokraćne bešike može biti površni, kad zahvata površni sloj zida bešike, ali i infiltrativni, kad zalazi u dublje slojeve zida, pa isti i probije. Vrlo značajna

vrsta tumora mokraćne bešike je *carcinoma in situ* (CIS). CIS je neinvazivni, agresivni tip raka bešike, visokog stadijuma, vrlo podmukao, jer ne raste kao izraštaj, već ima ravnu površinu (*flat* oblik), pa može proći dugo neopažen. Može promaći pri cistoskopiji i smatrati se zapaljenskom lezijom ako se ne izvrši biopsija. Ovi tumori se mogu lečiti transuretralnom resekcijom bešike (TURB) i / ili intravezikalnom instilacijom, pa se nazivaju NMIBC (mišićno-neinvazivni kancer bešike) [87].

Posebnu grupu čine metastatski tumori.

1.3.2.2 Dijagnostika i strategija lečenja karcinoma bešike

Najčešće, pojava krvi u mokraći dovodi pacijenta kod urologa. Preko 90% tumora mokraćne bešike se dijagnostifikuje ultrazvučnim pregledom. Konačna dijagnoza se potvrđuje cistoskopijom (videoendoskopski pregled bešike), koja se izvodi uz anesteziju i omogućava da se odmah uradi transuretralna resekcija (TUR) tj. biopsija sumnjive promene [87].

I upravo ključni postupak u dijagnostici i lečenju BC je hirurška intervencija koja se zove transuretralna resekcija bešike (TURB) i zavisi od veličine lezije [88]. Potpun i precizan TURB je od suštinskog značaja za postizanje dobre prognoze [89]. Materijal koji se dobije nakon izvedenog TUR-a je neophodno poslati na patohistološki pregled. Često se uzima ispirak iz mokraćne bešike ili uzorak urina za specijalno citološko ispitivanje kojim se može otkriti maligna priroda tih ćelija. Nekad se nakon TURB periodično aplikuju određeni lekovi u bešiku. Kod agresivnih tumora koji zahvataju čitav zid potrebno je sprovesti radikalnu cistektomiju. Otklanja se mokraćna bešika sa okolnim organima (kod muškaraca i prostata sa semenim kesicama, a kod žena materica i deo vagine) i kreira se novi rezervoar mokraće, kako bi bubrezi nesmetano funkcionisali. Najkomfortniji vid lečenja mišićno invazivnog karcinoma mokraćne bešike je kreiranje nove bešike od dela tankog creva u dužini od 40 cm [90, 91, 92]. Novije studije naših autora u brojnim publikacijama opisuju kreiranje nove bešike od još kraćeg segmenta tankog creva u proseku oko 30 cm nazvane „*belgrade pouch*“ čime se može postići kapacitet neobešike sličniji nativnoj bešici uz visok stepen kontinencije i smanjen broj metaboličkih komplikacija [92]. Hirurška intervencija je zahtevna, ali pruža odličan kvalitet života uz mokrenje prirodnim putem kroz uretru [87].

Bez ikakvog tretmana, tumor kod oko 54% pacijenata sa CIS će napredovati do mišićno invazivne bolesti. Nažalost, ne postoje pouzdani prognostički faktori kojima bi se predvideo tok bolesti. Kod oko 10-20% pacijenata koji u potpunosti reaguju, na kraju će napredovati do mišićno invazivne bolesti, u poređenju sa 66% koji ne reaguju [93].

Visoka varijabilnost nastanka recidiva u naredna 3 meseca ukazuje da je TURB bio nepotpun [89]. Stoga je neophodno razmotriti adjuvantnu terapiju kod svih pacijenata.

1.3.2.3 Intravezikalna imunoterapija bacilima Calmette-Guérin (BCG)

U određenim stadijumima karcinoma bešike, potrebno je da pacijent primi i intravensku hemioterapiju, koja se daje u slučajevima metastatske bolesti, ponekad pre cistektomije, a najčešće nakon nje i po dobijanju konačnog pH nalaza. U površnim tumorima bešike, odnosno NMIBC se ne daje hemioterapija [87]. Često se koristi BCG terapija održavanja, koja pokazuje bolje ishode u prevenciji recidiva od hemioterapije [94], jer smanjuje rizik od progresije tumora [95].

Pet meta analiza su potvrdile da je BCG terapija posle TURB superiorna u odnosu na sam TURB ili TURB + hemioterapija u sprečavanju recidiva NMIBC [96]. Dve meta analize su pokazale da BCG terapija sprečava, ili bar odlaže rizik od progresije tumora [95]. Nedavno objavljene manje studije bez održavanja su pokazale neke razlike između sojeva bacila, što zahteva dodatnu evaluaciju u narednim studijama [97, 98].

Intravezikalna BCG terapija je povezana sa više neželjenih reakcija u odnosu na intravezikalnu hemioterapiju [95]. Međutim, ozbiljne neželjene reakcije se javljaju kod manje od 5% pacijenata i uspešno se saniraju u skoro svim slučajevima [99]. Ako su neželjene reakcije česte u prvoj godini, zahteva se prekid terapije [100].

Glavne komplikacije se mogu pojaviti posle sistemske apsorpcije leka [101, 102].

Optimalni BCG protokol

Uvođenje BCG instilacije je dato prema empirijskom 6 - nedeljnom protokolu koji je uveo Morales 1976. godine. Standardni protokol podrazumeva davanje BCG jednom nedeljno tokom šest nedelja [103]. Za optimalnu efikasnost je preporučena doza održavanja. Tačne preporuke za dozu održavanja još nisu konsenzusom dogovorene i postoje različiti protokoli. Broj pacijenata koji imaju recidiv je za oko 35% manji uz doze održavanja [91, 104]. Protokolom se moraju opisati svi koraci procedure.

Optimalan broj indukcijskih instilacija, optimalna učestalost i trajanje instilacija održavanja i dalje su nepoznati [105].

Optimalna BCG doza

Da bi se smanjila BCG toksičnost, predloženo je da se smanji doza. Međutim, puna doza BCG je efikasnija kod multifokalnih tumora [106, 107]. U studiji Udruženja urologa Španije za onkološko lečenje, CUETO (eng. *The Spanish Urological Club for Oncological Treatment*) poređena je trećina doze i puna doza BCG i nije uočena razlika u efikasnosti. Trećina standardne doze BCG može biti minimalno efikasna za tumore srednjeg rizika. Dalje smanjenje prema šestini doze rezultiralo je smanjenjem delotvornosti, a ne i smanjenjem toksičnosti [108].

Evropska organizacija za istraživanje i lečenje kancera, EORTC (eng. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) nije našla nikakve razlike u toksičnosti između jedne trećine i pune doze BCG, ali jedna trećina doze BCG je povezana sa više recidiva, posebno kada je data u periodu od samo godinu dana [109]. Osim toga, rutinska aplikacija se komplikuje, zbog potencijalnih tehničkih poteškoća u pouzdanoj pripremi smanjene doze.

Indikacija za BCG terapiju

Površni tumori mokraćne bešike se leče transuretralnom resekcijom, ponovljenom transuretralnom resekcijom u roku od 6 nedelja, instilacijom BCG ili hemioterapeutika u mokraćnu bešiku. U slučaju BCG rezistentnih formi, a ponekad i u slučajevima postojanja površnog tumora prelaznog epitela (TCC) visokog stepena maligniteta indikovana je RC.

U grupi površnih tumora pTa indikovano je praćenje ili davanje mitomycin-a ili doxorubicin-a, kao i za G1 pT1 stadijum. U stadijum G2 pT1, kao i kod većine pacijenata u stadijumu G3 pT1, indikovana je intravezikalna BCG terapija [87].

Studije o intravezikalnoj terapiji BCG-om

U kohortnoj studiji o intravezikalnoj BCG terapiji je izvršena retrospektivna evaluacija pacijenata sa CIS. Potpun odgovor ostvaren je kod 48% pacijenata sa intravezikalnom hemioterapijom i 72 - 93% pacijenata sa BCG. Do 50% pacijenata sa kompletnim odgovorom je imalo recidiv sa rizikom od invazivnog i / ili ekstravezikalnog recidiva

[96]. Izvršeno je nekoliko randomiziranih studija kod pacijenata koji imaju samo CIS. Meta-analiza kliničkog ispitivanja u koju su uključeni pacijenti sa CIS ukazuje na znatno povećanu stopu odgovora posle terapije BCG-om u odnosu na intravezikalnu hemioterapiju [110]. BCG smanjuje rizik od progresije do 35% u odnosu na intravezikalnu hemioterapiju ili neku od različitih imunoterapija [95]. U odnosu na hemioterapiju, BCG terapija CIS povećava stopu ukupnog odgovora, ukupan procenat izlečenih pacijenata i smanjuje rizik od progresije tumora.

Kod pacijenata sa zahvaćenim kanalima prostate tj. u slučaju ekstravezikalne CIS, ne postoji dovoljno podataka potrebnih za jasne preporuke lečenja [111].

1.3.2.4 Ishodi intravezikalne BCG terapije i praćenje pacijenata

Pacijenti sa mišićno-neinvazivnim recidivom BC, posle hemioterapije mogu imati korist od BCG instilacije. Prethodna intravezikalna hemioterapija nema uticaj na efekte BCG instilacije [94]. Pacijenti kod kojih nema imunskog odgovora na BCG, malo je verovatno da će odgovoriti na dalju BCG terapiju, pa je stoga RC metoda izbora u lečenju mišićno invazivnih formi tumora (pT2 - pT4a) ako nema kontraindikacije i značajnog komorbiditeta. Tumor specifična stopa preživljavanja nakon neposredne RC za CIS je odlična [112].

Različite studije ukazuju na to da je ponavljanje BCG terapije odgovarajuće kod stadijuma koji nisu visoki i čak i za neke recidive tumora visokog stadijuma [113]. Nije u potpunosti utvrđen optimalni tretman kod pacijenata sa tumorima visokog rizika kod kojih nije mogla da se primeni BCG instilacija usled netolerancije. Odluka o terapiji treba da je individualna, uzimajući u razmatranje i karakteristike tumora. Shodno tome može se uključiti hemioterapija ili ponovna BCG instilacija, o čemu ne postoji dovoljno publikacija.

Ako je RC indikovana pre progresije u mišićnoinvazivni tumor ona se može primeniti kao neposredna procedura (neposredno posle NMIBC dijagnoze) ili rana (posle BCG neuspeha). Potencijalna korist od RC mora se meriti prema riziku, smrtnosti i uticaju na kvalitet života. RC se predlaže odmah kod pacijenata sa NMIBC, jer su u najvećem riziku od napredovanja bolesti. Rana RC se preporučuje kod pacijenata sa tumorima otpornim na BCG. Kod pacijenata kod kojih se vrši RC a imaju patološki NMIBC, petogodišnja stopa preživljavanja prelazi 80% [87].

Praćenje pacijenata sa NMIBC

Zbog rizika od recidiva i progresije bolesti, pacijenti sa NMIBC se moraju pratiti. Međutim, učestalost i trajanje cistoskopija i drugih analiza, zavisi od individualnih rizika. Treba uzeti u obzir sledeće:

- Veoma je važna prva cistoskopija 3 meseca nakon TURB kao prognostički indikator za recidiv i progresiju CIS tumora.
- Za tumore niskog rizika, nizak je rizik od recidiva nakon 5 godina.
- Pozitivni rezultati testova urina imaju pozitivan uticaj na kvalitet obavljene cistoskopije.

Ni jedna neinvazivna metoda ne može zameniti endoskopiju i stoga se praćenje zasniva na redovnoj cistoskopiji. Malo je randomizovanih studija kojima je ispitivana mogućnost bezbednog smanjenja učestalosti praćenja cistoskopijom. Obzirom da CIS često nije vidljiv, u pojedinim slučajevima je potrebno više biopsija kako bi se potvrdila efikasnost intravezikalne terapije kod pacijenata sa CIS [87].

Savremeni pristup u uvođenju novih indikacija terapijskih i kliničkih protokola u realnom zdravstvenom sistemu

Farmaceutska / biotehnoška industrija ima jedinstveno važnu ulogu u razvoju novih prijemčivih vakcina za sprečavanje i lečenje bolesti, i poboljšavanja života pacijenata [114]. Istraživačko područje novih primena vakcina je u usponu poslednjih dekada, posebno u oblastima karcinoma [115]. Procene i jasni dokazi kliničara za nove terapije (ili indikacije) su od posebnog značaja i mogu se obavljati u okviru kliničkih i akademskih studija i uključuju veliki spektar metoda kojima sve više dominiraju kvalitativne studije [116]. Takođe su značajne farmakoekonomske studije koje obavljaju proizvođači i zdravstveni fondovi da bi mogli realno da procene koristi upotrebe novih terapija, što je posebno izraženo u oblasti karcinoma [117].

Nove zdravstvene tehnologije, starenje stanovništva su izazovi održivosti i upravljanja svakog zdravstvenog sistema i danas predstavljaju predmet brojnih naučnih istraživanja i publikacija. Pred proizvođačima lekova su stalno rastući troškovi (porast zahteva regulative za kvalitet, efikasnost i bezbednost) s jedne strane i ograničeni kapaciteti zdravstvenih fondova s druge strane [118]. Proizvođači moraju izneti jake naučne dokaze pred donosiocima odluka o uključivanju proizvoda na bolničku listu i / ili

listu za refundaciju. Dokazi obuhvataju ne samo kliničke, već i ekonomske ishode proizvoda koji su deo „novih“ naučno-tehnoloških dostignuća u sferi zdravstvenih tehnologija [119].

Svaki lek za koji je izdata Dozvola za stavljanje u promet mora da je kvalitetan, bezbeden i efikasan. Ali postmarketiškim praćenjem obezbeđuje se praćenje njegove efektivne primene u realnom zdravstvenom sistemu gde se često koristi izraz „četvrta prepreka“ (eng. *The four hurdle*). Stoga se moraju koristiti brojni alati i metode u postupnom procenivanju najpre epidemioloških podataka, potom razmatranje terapijskih strategija i protokola sa lekovima dostupnim u odnosnoj zemlji, a u cilju prikupljanja realnih podataka o bezbednosti (farmakoepidemiološke studije). Potom se razmatraju ekonomski ishodi, veoma često kroz poređenje scenarija ili modelovanje, što sveukupno treba da pomogne u donošenju odluke o primeni nove / unapređene zdravstvene tehnologije (npr. novi lek, nova indikacija, nova procedura i sl.) u konkretnoj zemlji [118, 119, 120].

Stoga su ova naučna razmatranja i publikacije bila izazovi za postavljanje ciljeva i kreiranje ove teze.

2 Ciljevi doktorske disertacije

- 1.** Istražiti i razviti model Integrisanog menadžment sistema proizvođača i / ili distributera vakcina za humanu primenu.
- 2.** Razviti i validirati upitnik za proveru sposobnosti ugovornog distributera vakcina.
- 3.** Istražiti stavove i praksu urologa o prihvatljivosti nove indikacije primene BCG vakcine u terapiji superficijalnih karcinoma mokraćne bešike.
- 4.** Razviti alat za procenu efektivne primene BCG vakcine u terapiji superficijalnih karcinoma mokraćne bešike u kliničkoj praksi Republike Srbije.

3 Metodologija naučnog istraživanja

Shodno ciljevima, istraživanje u okviru doktorske disertacije obuhvatalo je četiri studije:

1. Istraživanje i razvoj modela integrisanog menadžment sistema (IMS) proizvođača i / ili distributera vakcina za humanu primenu.
2. Istraživanje zasnovano na izradi upitnika za proveru farmaceutskog ugovornog distributera vakcina i validaciji sadržaja upitnika Delfi metodom i procenu nivoa usklađenosti distributera vakcina u regionu Zapadnog Balkana sa istim.
3. Istraživanje stavova i prakse urologa o prihvatljivosti nove indikacije primene BCG vakcine u terapiji superficijalnih karcinoma mokraćne bešike metodom Grudva uzorkovanja (eng. *snowballing*).
4. Istraživanje efektivnosti „off-label“ upotrebe BCG vakcine domaćeg proizvođača u odnosu na registrovani lek za terapiju superficijalnih karcinoma mokraćne bešike ino proizvođača korišćenjem farmakoepidemioloških pristupa i farmakoekonomske analize metodom minimizacije troškova (eng. *cost minimization*).

I deo istraživanja

Izvršena je dokumentaciona analiza aktuelnih literaturnih podataka o modelima IMS. Nakon toga je analizirana struktura pojedinačnih razvijenih modela IMS. Prikupljeni su zahtevi okruženja legislative – Dobre proizvođačke prakse (eng. *Good manufacture practice, GMP*) i Dobre distributivne prakse (eng. *Good distribution practice, GDP*) i tržišta koje nameće sisteme upravljanja prema standardima- ISO 9001, ISO 14001, OHSAS 18001, ISO 27001 i ISO 17025, a koji se odnose na farmaceutsku organizaciju. Definisani su zajednički i specifični elementi modela. Sistem upravljanja se bazira na Deming - ovom ciklusu povratne veze, tzv. PDCA ciklusu, čemu treba da teži razvijen model. Izvršena je identifikacija i analiza zakonskih i podzakonskih akata koji se odnose na proizvođače i distributere vakcina, međunarodnih standarda i smernica dobrih praksi. Razvijen je model integrisanog menadžment sistema proizvođača i / ili distributera vakcina za humanu primenu. Korišćen je sistemski pristup kvalitativnog istraživanja, analiza konceptualnog okvira. Konceptualni okvir istraživanja (eng. *conceptual framework*) služi da identifikuje šta (ili ko) će biti ili neće biti deo analize /

istraživačke studije, opisuje pristup i logiku istraživačkog procesa, teorijski pristup (metode i aparate) kao i praktične aspekte istraživanja. Osim toga, konceptualni okvir istraživanja daje priliku istraživaču da prikupi i organizuje svoje misaone postavke u odgovarajuće celine i grupiše ih. Takođe, služi kao osnova istraživačkog procesa obezbeđujući izvor informacija tokom čitave studije, posebno u procesu analize prikupljenih podataka [121].

Sistemski pristup u menadžmentu podrazumeva da identifikovanje i razumevanje nekog sistema međusobno povezanih procesa i menadžment tim sistemom doprinose efektivnosti i efikasnosti organizacije u ostvarivanju njenih ciljeva [31].

II deo istraživanja

Za potrebe drugog dela istraživanja kreiran je upitnik za proveru ugovornog distributera vakcina korišćenjem Delfi metodologije koja je jedna od najraprostranjenijih metoda intuitivnog predviđanja [122]. Upitnik je dizajniran u dve faze - inicijalna i glavna - brainstorming. Odabir stručnjaka koji su učestvovali u kvalitativnom istraživanju izvršen je prema kriterijumima kompetentnosti, profesionalnog znanja, iskustva i intuicije za proces skladištenja i distribucije vakcina. U kreiranju inicijalnog upitnika, koji je prosleđen ekspertima na procenu, bilo je uključeno pet kompetentnih stručnjaka, uključujući glavnog istraživača (SB). Nastojalo se da se grupno, zajedničko mišljenje eksperata u najvećoj mogućoj meri što objektivnije sagleda, da se prevaziđu svi nedostaci prisutni kod generisanja mišljenja i uspostavljanja zajedničkog stava i mišljenja grupe po pojedinim pitanjima. Uticaji psiholoških faktora na otvorenom sastanku tima stručnjaka bili su: moć ubeđivanja, nespremnost da se napusti javno izrečeno mišljenje i stavovi pojedinaca, uticaj mišljenja sredine na pojedinačni stav i uticaj pojedinih autoriteta na mišljenje. Učesnici su radili po metodi bura ideja ili moždana oluja tzv. brainstorming metodi (eng. *brainstorming*) koja je najčešće primenjivana metoda kreativnog promišljanja koja spada u grupu intuitivnih metoda. Brainstorming metoda je oslobodila učesnike i pažljivo je razmotrena svaka njihova ideja [122, 123].

Na ovaj način kreiran upitnik je upućen na 14 adresa eksperata koji imaju veliko iskustvo u oblasti proizvodnje i distribucije vakcina. Upitnik je u postavci odgovora sledio petostepenu Likertovu skalu i to: 1 (uopšte nije tačno), 2 (delimično tačno), 3 (tačno), 4 (više od tačnog) i 5 (apsolutno tačno). Samo odgovori koji su imali više od

75% konsenzusa su uključeni u konačni upitnik. Ispitanicima je dat statistički prikaz dobijenih rezultata, u cilju preispitivanja datih odgovora koji nemaju zadovoljavajući stepen slaganja. Istraživanje se odvijalo u dva kruga usaglašavanja do potpunog slaganja odgovora učesnika – eksperata (konsenzusa). Pored toga, uzeti su u obzir komentari i sugestije učesnika - eksperata. Istraživanje je sledilo princip anonimnosti, tako da odgovori drugih eksperata nisu uticali na preispitivanje odgovora svakog pojedinog eksperta [123].

Drugi stepen validacije kreiranog upitnika za proveru ugovornog distributera vakcina izvršen je tako što je isti distribuiran 6 najznačajnijih distributera vakcina u regionu Zapadnog Balkana. Upitnik je, pre distribucije odobren za istraživanje i sakupljanje podataka od strane Etičkog odbora Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Svaki ispitanik je lično kontaktiran pre slanja upitnika, i svrha istraživanja im je bila objašnjena. Upitnik je imao jasna uputstva vezana za popunjavanje. Anonimnost učesnika se podrazumevala, upitnici su dostavljani pojedinačno svakom ispitaniku, a odgovori su obrađivani uz poštovanje principa anonimnosti.

Upitnik je sadržao 33 pitanja koja se odnose na kritične tačke procesa skladištenja i distribucije vakcina i mogu imati ključnu ulogu u sakupljanju informacija o mogućnosti potencijalnog partnera - farmaceutskog distributera.

Pitanja su grupisana u osam tematskih celina i to su:

- I Prijem;
- II Skladištenje vakcina;
- III Kapacitet hladnjača;
- IV Zgrade, oprema i vozila;
- V Održavanje zgrada, opreme i vozila;
- VI Evidencija stanja vakcina na zalihama;
- VII Efikasnost isporuka vakcina ka sledećim nivoima distribucije;
- VIII Procedure.

Prva grupa pitanja u vezi su planiranja i pripreme prijema, načina isporuke, adekvatnosti hladnih soba za smeštaj vakcina i obučenosti osoblja.

Druga grupa pitanja se odnosi na specifične obuke odgovornih osoba i upravljanje havarijama.

Treća grupa pitanja iz upitnika su u vezi kapaciteta hladnjača i zapremina koje zauzimaju pojedine vakcine.

Četvrta i peta grupa pitanja upitnika su detaljna pitanja koja se odnose na zgrade, opremu i vozila i njihovo održavanje i u vezi su preventivnog održavanja, prostora za pakovanje, adekvatnosti vozila i servisiranja i dr.

Šesta grupa pitanja se odnosi na upravljanje stanjem vakcina u vezi rezerva i stanja vakcina, dok je sedma grupa pitanja u vezi isporuke vakcina.

Osma grupa pitanja odnosi se na dokumentovanost procedura, internih provera i neusaglašenosti.

Rezultati su obrađeni deskriptivnom statistikom, pomoću programa SPSS verzija 18.

III deo istraživanja

Treći deo istraživanja obavljen je u dve faze. U prvoj fazi je izvršena dokumentaciona analiza, dok je u drugoj fazi kreiran namenski upitnik.

U okviru dokumentacione analize, u prvoj fazi, je obavljeno pretraživanje publikacija u celosti, kao i abstrakta i naučnih publikacija dostupnih u celini na istraživačkim bazama: Kobson, Science Direct, PubMed.

Izvršen je i pregled „gray“ (sive) literature što obuhvata: zakone, pravilnike, smernice, preporuke i ostala relevantna dokumenata objavljena na web sajtovima regulatornih tela i strukovnih asocijacija. Pretraživanje je obavljeno u periodu od 01.01. do 31.12.2015. godine, a ključne reči bile su: BCG vakcina, off-label, karcinom mokraćne bešike.

U drugoj fazi je kreiran namenski upitnik za ispitivanje stavova i prakse urologa o prihvatljivosti nove indikacije primene BCG vakcine, liofilizivane („off-label“ upotreba) u terapiji superficijalnih karcinoma mokraćne bešike. Upitnik je distribuiran kliničarima u oblasti urologije primenom relativno nove i pogodne za ovu vrstu istraživanja kvalitativne metode grudva uzorkovanja (*Snowball* uzorkovanje ili Grudva snega uzorkovanje ili lanac uzorkovanja) [124, 125]. Odabrani učesnici su regrutovali naredne stručnjake - urologe za koje su znali da mogu da ponude više informacija. Odabrani učesnici su buduće učesnike regrutovali kroz svoje socijalne mreže, među svojim poznanicima, kolegama i na taj način usmerili dalje istraživanje. Stiče se utisak da metodom „grudva snega“ uzorkovanja, uzorak raste, metaforički kao grudva snega

koja postaje sve veća prikupljajući sve više snega kada se kotrlja niz brdo. Kako se uzorak gradio, prikupljeno je dovoljno korisnih podataka za istraživanje [126].

Primenjena je modifikovana metodologija KAP studije (eng. *knowledge, attitudes, practices*) [127] u kreiranju upitnika za evaluaciju stavova i prakse kliničara.

Upitnik je, pre distribucije odobren za istraživanje i sakupljanje podataka od strane Etičkog odbora Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Popunjavanje upitnika bilo je dobrovoljno i odgovori su obrađivani uz poštovanje principa anonimnosti.

Odabran je jedan urolog koji je usmerio istraživanje na 7 urologa, dok su 2 urologa usmerila istraživanje na po 2 urologa, što je ukupno 12 urologa. Pre intervjua 10 upitnika uz informisani pristanak su distribuirani elektronskom poštom urolozima (10), dok 2 urologa koja su prihvatili učešće u istraživanju nisu tražili distribuiranje upitnika pre intervjua. 2 od 10 urologa kojima je distribuiran upitnik su odustala od učešća u istraživanju. Što znači, da je od 12 kontaktiranih urologa, 10 prihvatilo učešće u istraživanju. Upitnik je sadržao deset pitanja u vezi iskustva u korišćenju BCG za instilaciju samo za indikaciju superficijalnih karcinoma mokraćne bešike. (Prilog 4)

Upitnik sprovedene ankete ispitivanja stavova i iskustva iz prakse urologa o prihvatljivosti nove indikacije primene BCG vakcine u terapiji superficijalnih karcinoma mokraćne bešike obuhvatao je 10 pitanja.

Prva tematska celina (pitanja 1, 2 i 7) bila je usmerena na utvrđivanje upotrebe adjuvantne BCG terapije u kliničkoj praksi, kao i učestalosti „off-label“ upotrebe BCG vakcine, liofilizovane u terapijske svrhe superficijalnih karcinoma mokraćne bešike.

Druga tematska celina (pitanja 3 i 10) bila je usmerena na proveru potreba i dostupnosti lekova sa listi B i D Republičkog fonda za zdravstveno osiguranje (RFZO) indikovanih za intravezikalnu BCG terapiju superficijalnih karcinoma mokraćne bešike.

Treća tematska celina (pitanja 8 i 7) imala je za cilj prikupljanje komparativnih podataka o bezbednosnom profilu BCG vakcine, liofilizovane pri „off-label“ upotrebi u odnosu na lekove čija je upotreba u terapiji superficijalnih karcinoma mokraćne bešike odobrena rešenjem o registraciji od strane Agencije za lekove i medicinska sredstva (ALIMS).

Četvrta tematska celina (pitanja 4 i 6) bila je usmerena na dobijanje odgovora o kliničkoj praksi, tj. vodičima koji se odnose na tretiranje pacijenata sa karcinomom mokraćne bešike, a u cilju dobijanja podataka o ujednačenosti kvaliteta terapije i nege obolelih pacijenata u R. Srbiji.

Pitanje broj 5 je postavljano u cilju procene / provere ukupnog broja obolelih od karcinoma mokraćne bešike, a u odnosu na zvanične podatke Instituta za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut” (IZJZS).

Pitanjem broj 9 pokušano je dobiti odgovor o najpodesnijem i klinički najprihvatljivijem pakovanju, jačini i obliku leka.

IV deo istraživanja

U četvrtom delu istraživanja je izvršena farmakoe ekonomska analiza metodom minimizacije troškova (eng. *cost minimization*) [128] u vezi procene ekonomskih ishoda kod „off-lable“ primene BCG vakcine domaćeg proizvođača u odnosu na registrovani lek za terapiju superficijalnih karcinoma mokraćne bešike ino proizvođača. U razmatranje su uzeta dva moguća scenarija terapijskog protokola, koje su iskazli kliničari u prethodnoj KAP studiji.

Pregled broja lekova za imunoterapiju karcinoma bešike koji su registrovani u R. Srbiji u periodu od marta 2011. do marta 2015. godine i registracioni status / pozitivna lista lekova za adjuvantnu intravezikalnu BCG imunoterapiju u R. Srbiji dat je u tabeli 2.

Tabela 2. Lista lekova za adjuvantnu intravezikalnu BCG imunoterapiju

Lista B	ImmuCyst® (Sanofi Pasteur Limited; Sanofi-Aventis ZRT., Kanada; Mađarska)
	živi atenuirani bacili <i>Mycobacterium bovis</i> , soj BCG
	oblik: prašak za intravezikalnu suspenziju
	pakovanje / jačina: bočica, 1 po 81 mg (1,8 - 15,9 x 10 ⁸ CFU)
	ATC: L03AX Ostali citokini i imunomodulatori L03A Citokini i imunomodulatori L03 Imunostimulansi
Lista D	N003608
	atenuirani bacili <i>Mycobacterium bovis</i> , soj BCG ⁰
	oblik: prašak za intravezikalni rastvor
	pakovanje / jačina: 1x12,5 mg/2 -8x10 ⁸ CFU
	ATC: L04AX Ostali imunosupresivi L04A Imunosupresivi L04 Imunosupresivna sredstva

Lista lekova u R. Srbiji za adjuvantnu intravezikalnu BCG imunoterapiju sa podacima o odobrenoj velikoprodajnoj ceni data je u tabeli 3.

Tabela 3. Veleprodajna cena lekova za adjuvantnu intravezikalnu BCG imunoterapiju

Lista lekova	ATC	INN	Farm. oblik	Jačina	Odobrena velikoprodajna cena
B	L03AX03	živi atenuirani bacili <i>Mycobacterium bovis</i> , soj BCG	prašak za intravezikalnu suspenziju	1 x 81 mg	79,18 €
D	L03AX03	atenuirani bacili <i>Mycobacterium bovis</i> , soj BCG ⁰	prašak za intravezikalni rastvor	1x12,5mg/ 2-8x10 ⁸ CFU	nije definisana

Napomena: Cena izražena u eurima računata je po srednjem kursu NBS na dan 03.02.2016. godine

Evidencija upotrebe BCG imunoterapije u R. Srbiji u periodu od 2011. do 2015. godine data je u tabeli 4.

Tabela 4. Potrošnja adjuvantne BCG imunoterapije

Godina	2011	2012	2013	2014	2015
Potrošnja (količine / br. doza)	4315	146	-	-	-
(troškovi / €)	350597	106317	-	-	-
Veleprodajna cena	81,25	72,82	-	-	-

U istraživanjima je izvršena kvalitativna analiza po zadatim temama. Tematskom analizom su obuhvaćeni ključni subjekti u lancu snabdevanja vakcinama u R. Srbiji i regionu Zapadnog Balkana i kao i kliničari zdravstveni profesionalci.

Deskriptivna analiza podataka obuhvatala je osnovnu statistiku i narativnu analizu podataka ispitivanog uzorka proizvođača i / ili distributera vakcina; kao i kvalitativnu analizu stavova i prakse kliničara, te kvantitativnu analizu minimizacije troškova (eng. *cost minimization*).

4 Rezultati

4.1 Rezultati istraživanja razvoja modela integrisanog menadžment sistema (IMS) proizvođača i / ili distributera vakcina za humanu primenu

Zbog porasta broja modela sistema upravljanja izrađenih za konkretne funkcije i pripadajućih troškova, mnoge farmaceutske kompanije koje već imaju ili tek treba da uvedu menadžment sisteme, počele su da dovode u pitanje uvođenje modela sistema upravljanja kao potpuno zasebnih entiteta (Slika8).



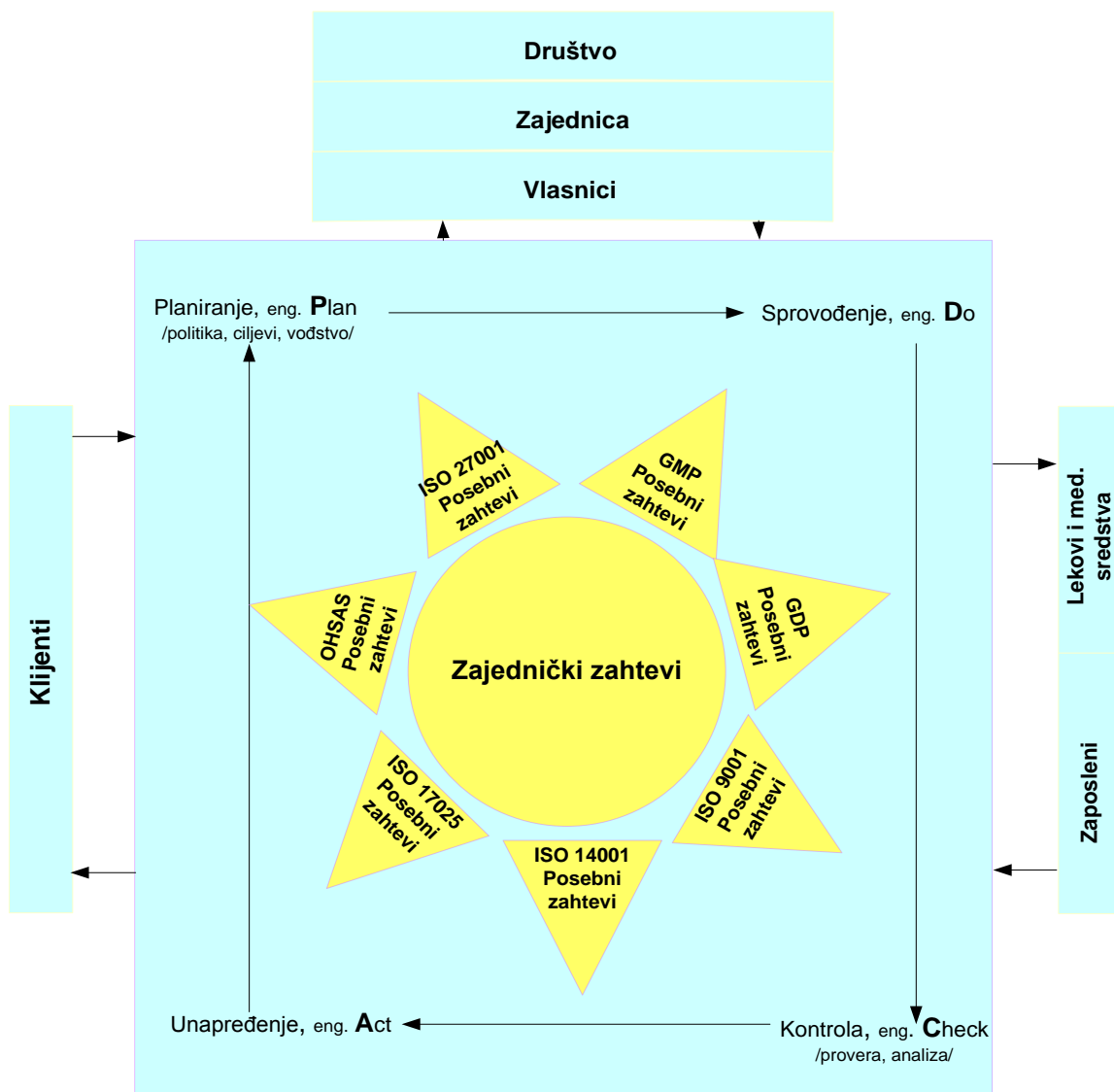
Slika 8. Specifičnosti farmaceutske organizacije u pogledu pristupa IMS

Kao posledica toga, javila se rastuća potreba da se integrišu standardi i interni sistemi upravljanja koje oni opisuju kako bi se smanjila štetna ponavljanja, olakšalo sprovođenje i potencijalno stvorili sinergetični efekti [12, 129].

U cilju uspostavljanja modela, urađena je analiza zahteva dobrih praksi - GMP i GDP, kao i sistema koncipiranih kao ISO standardi - ISO 9001, ISO 14001, OHSAS 18001, ISO 17 025 i ISO 27000. Kako bi se identifikovali zajednički zahtevi, napravljen je uporedni pregled svih zahteva menadžment sistema koji treba da budu primenjeni u konkretnoj farmaceutske organizaciji (Pilogu 1). Analizom se izdvajaju dva skupa zahteva -

identični, tj. veoma slični i oni koji su specifični za svaki konkretni menadžment sistem.

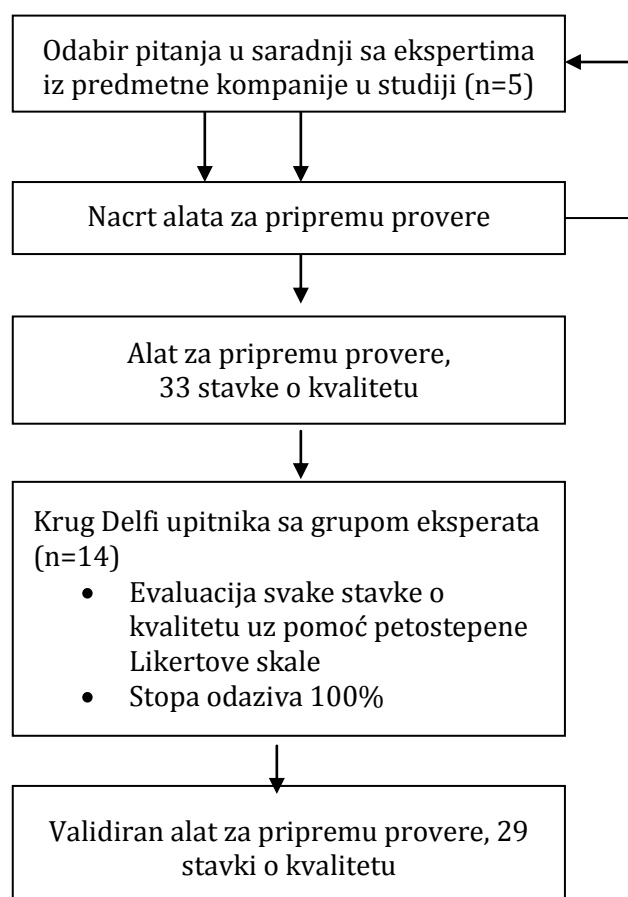
Iz ovog istraživanja je nastao model „Sunce“ koji je prikazan na slici 9.



Slika 9. Model „Sunce“

4.2 Rezultati istraživanja zasnovanog na izradi i validaciji upitnika za proveru farmaceutskog ugovornog distributera vakcina

Da bi siguran i bezbedan lek stigao do krajnjeg korisnika, u lancu očuvanja kvaliteta važnu ulogu ima proces distribucije, poštujući smernice Dobre distributivne prakse (GDP). Cilj ove studije bio je da se izradi alat za pripremu provere farmaceutskog distributera vakcina. Izrada alata - upitnika za pripremu provere predstavljena je na slici 10 ([130]).

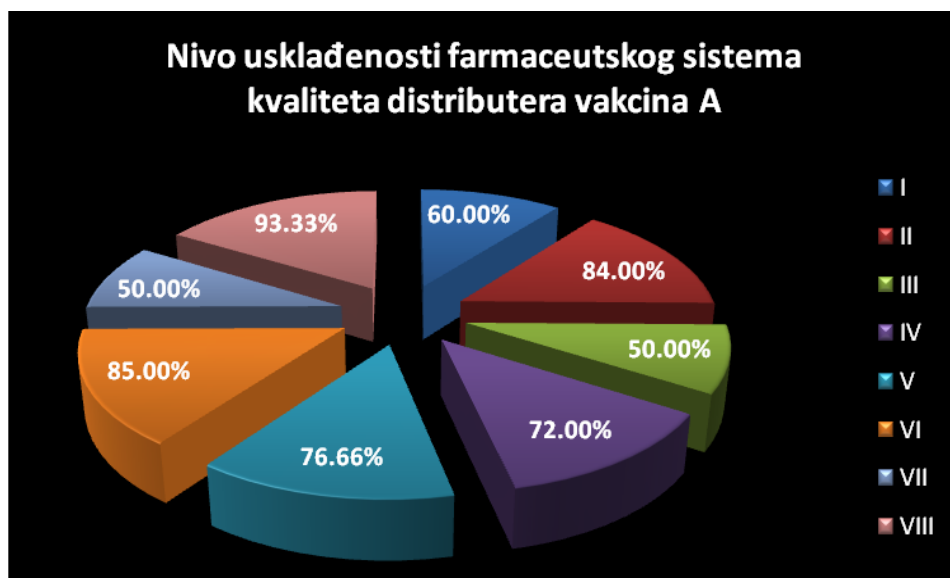


Slika 10. Izrada alata za pripremu provere [130]

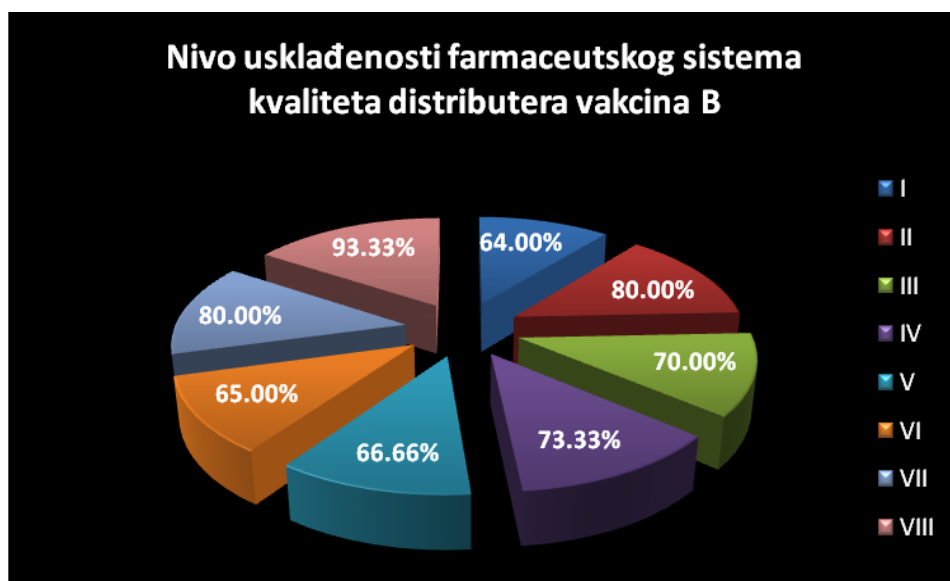
Poštujući anonimnost ispitanika, distributeri vakcina su označeni sa A, B, C, D, E i F. Upitnik je sadržao 33 pitanja koja se odnose na kritične tačke procesa skladištenja i distribucije i mogu imati ključnu ulogu u sakupljanju informacija o mogućnosti potencijalnog partnera - farmaceutskog distributera vakcina.

Ispunjenost svake od osam tematskih celina je prikazana na grafiku 1 za distributera vakcina A, na grafiku 2 za distributera vakcina B, na grafiku 3 za distributera vakcina C, na grafiku 4 za distributera vakcina D, na grafiku 5 za distributera vakcina E i na grafiku 6 za distributera vakcina F.

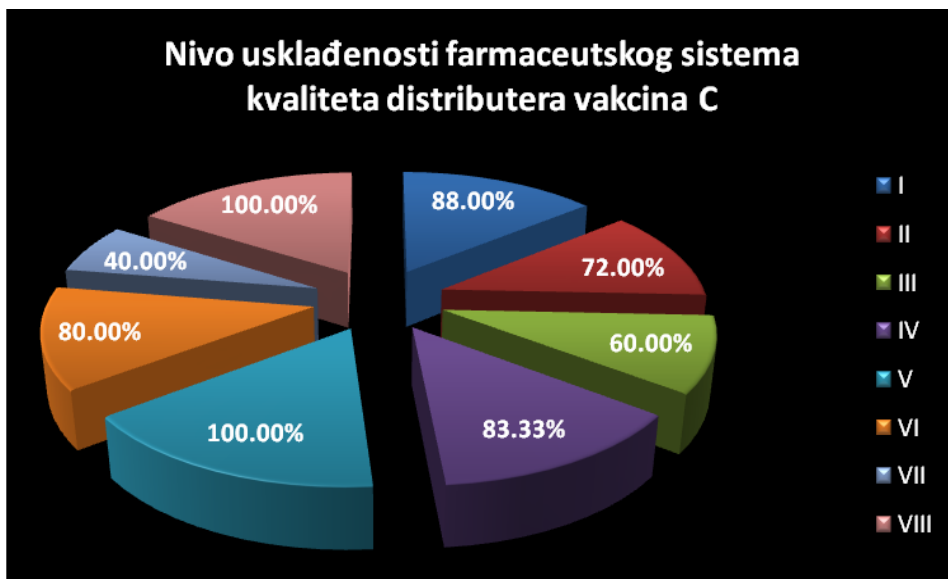
Kriterijum za stopu slaganja odgovora iz upitnika ugovornih distributera vakcina bio je ($\geq 70\%$). Ovaj kriterijum je niži od kriterijuma koji se koristio prilikom razvijanja upitnika Delfi metodom ($> 75\%$) uzimajući u obzir da ni jedan distributer u trenutku sprovođenja istraživanja nije aplicirao za sertifikaciju koju sprovodi WHO i UNICEF. Uporedni pregled nivoa usklađenosti sistema kvaliteta distributera vakcina sa EVSM zahtevima i struktura individualnih odgovora distributera vakcina dat je u tabeli 5, a nivo međusobne korelacije odgovora distributera vakcina je prikazan u tabeli 6. Deskriptivnom statistikom je procenjena pouzdanost upitnika i *Cronbach's Alpha* je 0,983 što dokazuje da je upitnik izuzetno pouzdan. Korelacija između odgovora distributera je 0,484, a pozitivna vrednost označava pojačan *Cronbach's Alpha* te je i na ovaj način potvrđena odlična pouzdanost upitnika. U tabeli 6 data je i standardna devijacija po svakom pitanju i učestalost, tj. frekvencija odgovora na osnovu koje se direktno uočava nivo usklađenosti odgovora među distributerima.



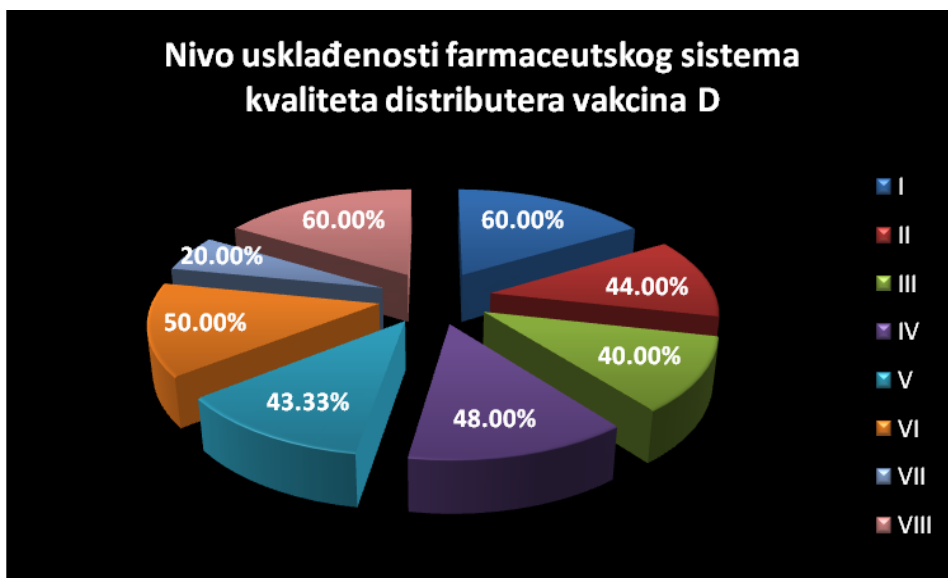
Grafik 1. Nivo usklađenosti farmaceutskog sistema kvaliteta distributera vakcina A



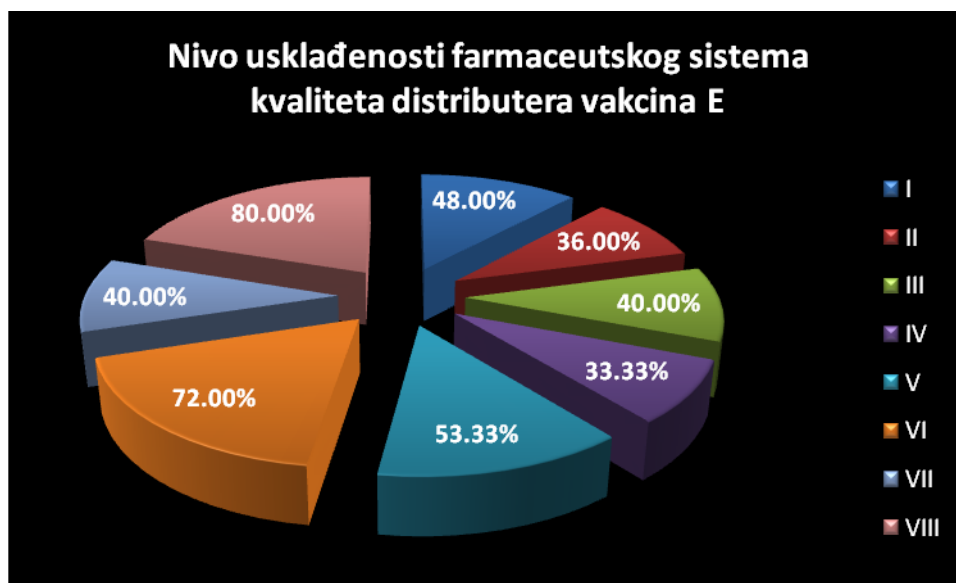
Grafik 2 . Nivo usklađenosti farmaceutskog sistema kvaliteta distributera vakcina B



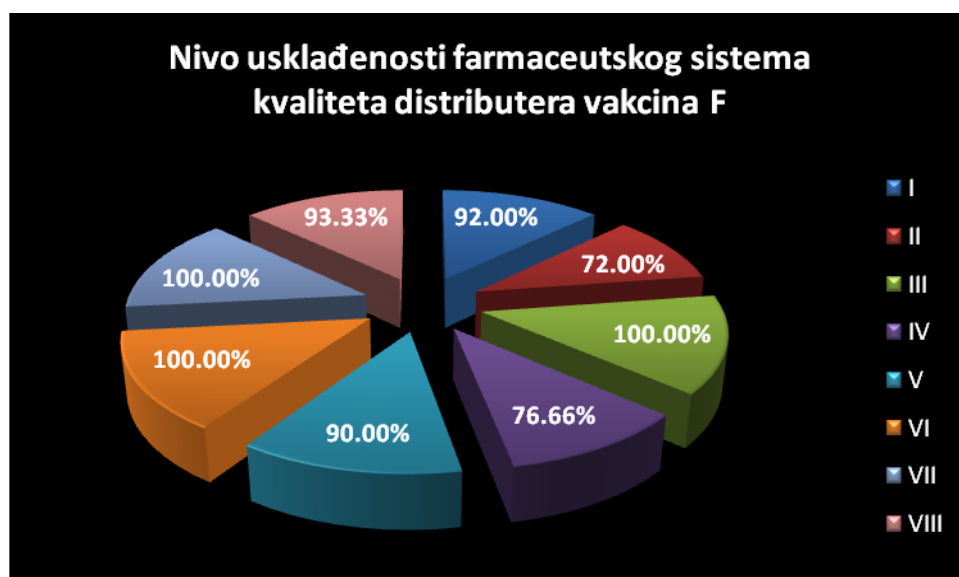
Grafik 3. Nivo usklađenosti farmaceutskog sistema kvaliteta distributera vakcina C



Grafik 4. Nivo usklađenosti farmaceutskog sistema kvaliteta distributera vakcina D



Grafik 5. Nivo usklađenosti farmaceutskog sistema kvaliteta distributera vakcina E



Grafik 6. Nivo usklađenosti farmaceutskog sistema kvaliteta distributera vakcina F

Tabela 5. Struktura individualnih odgovora distributera vakcina i nivo usklađenosti sa EVSM zahtevima

Pitanje↓/Odgovor→ Distributer	Uopšte nije tačno (1)						Delimično tačno (2)						Tačno (3)						Više od tačno(4)						Apsolutno tačno (5)																															
	A	B	C	D	E	F	A	B	C	D	E	F	A	B	C	D	E	F	A	B	C	D	E	F	A	B	C	D	E	F																										
I Prijem																															60	60	48	64	88	92																				
1. Postoje li planirane pripreme procedure koje prethode isporuci?																															60	60	60	60	60																					100
2. Da li postoji zadovoljavajući plan za nepredviđene situacije u slučaju: 1) da letovi kasne; 2) da je hladna soba na aerodromu neispravna ili 3) da transport do skladišta kasni?																															40	40	60	60	80																					100
3. Da li su hladne sobe prilagođene za čuvanje vakcina (dovoljno velike da se u njih smesti najveća predviđena isporuka vakcine, imaju sigurnosne brave, imaju uređaje za kontinuirano beleženje temperature)?																															40	60	60	100	100																					100
4. Da li je osoblje obučeno o skladištenju i transportu vakcina?																															60	60	60	60	60																					100
5. Da li postoji zapis o svakoj isporuci vakcina?																															40	60	80	100	100																					100
II Skladištenje vakcina																															44	36	72	72	80	84																				
6. Da li magacioner zna tačan temperaturni opseg skladištenja za svaku od vakcina?																															20	60	60	80	100																					100
7. Da li magacioner zna koje će se vakcine zamrznuti na temperaturama ispod 0°C?	20																														20	40	40	60																					100	
8. Da li postoji kompletan set ispisa temperature termopisača za svaku hladnu sobu?																															60	60	100	100	100																					100
9. Da li postoji testiran plan za nepredviđene situacije u slučaju kvara opreme?																															40	40	60	60	100	100																				
10. Da li se vrši proba tog plana bar jednom godišnje?																															20	20	20	40	60																					100
III Kapacitet hladnjača																															40	40	50	70	60																					100
11. Da li je izvršen proračun zapremine svih vakcina koje se skladište?																															20	40	40	60	60																					100
12. Da li su izračunati kapaciteti svih hladnih soba?																															40	60	60	60	80																					100
IV Zgrade, oprema i vozila																															33.33	72	72.33	48	76.66	83.33																				
13. Da li postoji poseban prostor za pakovanje, koji je blizu hladnih soba i potrebnog materijala za pakovanje?																															20	20	60	60	80																					100
14. Ima li dovoljno prostora za skladištenje upakovanih rashlađenih kutija u ili blizu prostora za pakovanje i može li temperatura prostora za pakovanje da se održava između 15°C i 25°C tokom cele godine?																															60	60	80	100	100																					100

Pitanje ↓ /Odgovor →	Uopšte nije tačno (1)						Delimično tačno (2)						Tačno (3)						Više od tačnog(4)						Apsolutno tačno (5)																	
	A	B	C	D	E	F	A	B	C	D	E	F	A	B	C	D	E	F	A	B	C	D	E	F	A	B	C	D	E	F												
15. Da li vozila sa rashladnom komorom imaju ažuriranu evidenciju o servisu i da li su opremljena pisačima za kontinuirano beleženje temperature?						20							60				60							80						80						100						
16. Da li su sve hladne sobe opremljene adekvatnim policama i alarmnim sistemima?												40					60	60													100	100	100									
17. Da li su radnici imali obuku o bezbednom radu u hladnim sobama?								40		40				60		60		60	60																							
18. Da li postoji usvojen plan zamene rashladne opreme?						20				40														60				18			80	100										
V Održavanje zgrada, opreme i vozila											43.33	53.33		76.66	66.66																					100	90					
19. Da li postoje planovi održavanja zgrada, opreme i vozila?																	60	60						80						100			100			100						
20. Da li postoje evidencije održavanja zgrada, opreme i vozila?																	60							80									100			100						
21. Da li postoji usvojeni preventivni plan održavanja?						20							40		60	60													80						100							
22. Da li postoje zapisi o realizaciji preventivnog plana održavanja?						20				40				40		60													80						100							
23. Da li postoje procedure za postupanje u slučaju otkaza opreme?																	60	60						80	80				80						100							
24. Da li se sprovode interne provere performansi hladnih soba dva puta godišnje u ekstremnim temperaturnim uslovima?										40																			100						100			100				
VI Evidencija stanja vakcina na zaliham																								50	72				65	80			85			100						
25. Da li se vodi evidencija o vrsti, broju (u dozama), proizvođaču, broj serije/lota, roku upotrebe liofilizovane vakcine i rastvaračar, pojedinačno?																							60				80			100			100			100	100					
26. Da li evidencija stanja zaliha ukazuje na poštovanje EEFO (najkraći rok, prvi izlaz)?																							60				80			100			100			100	100					
27. Da li su oštećene vakcine/vakcine sa isteklim rokom jasno identifikovane u sistemu za evidenciju stanja?																								60		60				100			100			100			100			
28. Da li se prema utvrđenoj periodici prave rezervne kopije o stanju na zaliham?						20				40	40	40																														100

Pitanje/Odgovor→	Uopšte nije tačno (1)						Delimično tačno (2)						Tačno (3)						Više od tačnog(4)						Apsolutno tačno (5)											
	A	B	C	D	E	F	A	B	C	D	E	F	A	B	C	D	E	F	A	B	C	D	E	F	A	B	C	D	E	F						
VII Efikasnost isporuka vakcine ka sledećim nivoima distribucije				20					40		40		50								80										100					
29. Da li je primarno skladište poslalo program intermedijarnom skladištu sa definisanim datumima za isporuku i/ili preuzimanje vakcina?	20			20	20				40																						100					
30. Da li je pouzdanost stvarnih datuma isporuke/preuzimanja u odnosu na program između 90% i 100%?				20					40				60				60		80																	100
VIII Procedure																	60														80					93.33
31. Da li su svi procesi opisani Standardnim Operativnim Procedurama (SOP) i da li se poštuju?													60						80	80											80					100
32. Da li se sprovode redovne interne provere?													60																		80					100
33. Da li se za uočene neusaglašenosti sprovodi sistem korektivnih i preventivnih mera?													60																		80	80				100

Napomena:

1. Podaci u tabeli su izraženi u procentima (%).

2. Gradacija odgovora: 1 – uopšte nije tačno (0-20%) / 2 – delimično tačno (21-40%) / 3 – tačno (41-60%) / 4 – više od tačnog (61-80%) / 5 – apsolutno tačno (81-100%)

Tabela 6. Nivo međusobne korelacije odgovora distributera vakcina

Pitanje	Odgovor	Frekvencija (%)	Srednja vrednost	Standardna devijacija
1. Postoje li planirane pripreme procedure koje prethode isporuci?	3	5 (83,3)	3,33 (3-5)	0,816
	5	1 (16,7)		
2. Da li postoji zadovoljavajući plan za nepredviđene situacije u slučaju: 1) da letovi kasne; 2) da je hladna soba na aerodromu neispravna ili 3) da transport do skladišta kasni?	2	2 (33,3)	3,17 (2-5)	1,169
	3	2 (33,3)		
	4	1 (16,7)		
	5	1 (16,7)		
3. Da li su hladne sobe prilagođene za čuvanje vakcina (dovoljno velike da se u njih smesti najveća predviđena isporuka vakcine, imaju sigurnosne brave, imaju uređaje za kontinuirano beleženje temperature)?	2	1 (16,7)	3,83 (2-5)	1,329
	3	2 (33,3)		
	5	3 (50,0)		
4. Da li je osoblje obučeno o skladištenju i transportu vakcina?	3	5 (83,3)	3,33 (3-5)	0,816
	5	1 (16,7)		
5. Da li postoji zapis o svakoj isporuci vakcina?	2	1 (16,7)	4,00 (2-5)	1,265
	3	1 (16,7)		
	4	1 (16,7)		
	5	3 (50,0)		
6. Da li magacioner zna tačan temperaturni opseg skladištenja za svaku od vakcina?	1	1 (16,7)	3,50 (1-5)	1,517
	3	2 (33,3)		
	4	1 (16,7)		
	5	2 (33,3)		
7. Da li magacioner zna koje će se vakcine zamrznuti na temperaturama ispod 0°C?	1	2 (33,3)	2,33 (1-5)	1,506
	2	2 (33,3)		
	3	1 (16,7)		
	5	1 (16,7)		
8. Da li postoji kompletan set ispisa temperature termopisača za svaku hladnu sobu?	3	2 (33,3)	4,33 (3-5)	1,033
	5	4 (66,7)		
9. Da li postoji testiran plan za nepredviđene situacije u slučaju kvara opreme?	2	2 (33,3)	3,33 (2-5)	1,366
	2	2 (33,3)		
	2	2 (33,3)		
10. Da li se vrši proba tog plana bar jednom godišnje?	1	3 (50,0)	2,17 (1-5)	1,602
	2	1 (16,7)		
	3	1 (16,7)		
	5	1 (16,7)		
11. Da li je izvršen proračun zapremine svih vakcina koje se skladište?	1	1 (16,7)	2,67 (1-5)	1,366
	2	2 (33,3)		
	3	2 (33,3)		
	5	1 (16,7)		
12. Da li su izračunati kapaciteti svih hladnih soba?	2	1 (16,7)	3,33 (2-5)	1,033
	3	3 (50,0)		
	4	1 (16,7)		
	5	1 (16,7)		
13. Da li postoji poseban prostor za pakovanje, koji je blizu hladnih soba i potrebnog materijala za pakovanje?	1	2 (33,3)	2,83 (1-5)	1,602
	3	2 (33,3)		
	4	1 (16,7)		
	5	1 (16,7)		

Pitanje	Odgovor	Frekvencija (%)	Srednja vrednost	Standardna devijacija
14. Ima li dovoljno prostora za skladištenje upakovanih rashlađenih kutija u ili blizu prostora za pakovanje i može li temperatura prostora za pakovanje da se održava između 15°C i 25°C tokom cele godine?	3	2 (33,3)	4,17 (3-5)	0,983
	4	1 (16,7)		
	5	3 (50,0)		
15. Da li vozila sa rashladnom komorom imaju ažuriranu evidenciju o servisu i da li su opremljena pisačima za kontinuirano beleženje temperature?	1	1 (16,7)	3,33 (1-5)	1,366
	3	2 (33,3)		
	4	2 (33,3)		
	5	1 (16,7)		
16. Da li su sve hladne sobe opremljene adekvatnim policama i alarmnim sistemima?	2	1 (16,7)	3,83 (2-5)	1,329
	3	2 (33,3)		
	5	3 (50,0)		
17. Da li su radnici imali obuku o bezbednom radu u hladnim sobama?	2	2 (33,3)	2,67 (2-3)	0,516
	3	4 (66,7)		
18. Da li postoji usvojen plan zamene rashladne opreme?	1	1 (16,7)	3,17 (1-5)	1,472
	2	1 (16,7)		
	3	1 (16,7)		
	4	2 (33,3)		
	5	1 (16,7)		
19. Da li postoje planovi održavanja zgrada, opreme i vozila?	3	2 (33,3)	4,17 (3-5)	0,983
	4	1 (16,7)		
	5	3 (50,0)		
20. Da li postoje evidencije održavanja zgrada, opreme i vozila?	3	3 (50,0)	3,83 (3-5)	0,983
	4	1 (16,7)		
	5	2 (33,3)		
21. Da li postoji usvojeni preventivni plan održavanja?	1	1 (16,7)	3,00 (1-5)	1,414
	2	1 (16,7)		
	3	2 (33,3)		
	4	1 (16,7)		
	5	1 (16,7)		
22. Da li postoje zapisi o realizaciji preventivnog plana održavanja?	1	1 (16,7)	2,83 (1-5)	1,472
	2	2 (33,3)		
	3	1 (16,7)		
	4	1 (16,7)		
	5	1 (16,7)		
23. Da li postoje procedure za postupanje u slučaju otkaza opreme?	3	2 (33,3)	3,83 (3-5)	0,753
	4	3 (50,0)		
	5	1 (16,7)		
24. Da li se sprovode interne provere performansi hladnih soba dva puta godišnje u ekstremnim temperaturnim uslovima?	2	1 (16,7)	3,83 (2-5)	1,329
	3	2 (33,3)		
	5	3 (50,0)		
25. Da li se vodi evidencija o vrsti, broju (u dozama), proizvođaču, broj serije/lota, roku upotrebe liofilizovane vakcine i rastvaračar, pojedinačno?	3	1 (16,7)	4,50 (3-5)	0,837
	4	1 (16,7)		
	5	4 (66,7)		

Pitanje	Odgovor	Frekvencija (%)	Srednja vrednost	Standardna devijacija
26. Da li evidencija stanja zaliha ukazuje na poštovanje EEFO (najkraći rok, prvi izlaz)?	3	1 (16,7)	4,50 (3-5)	0,837
	4	1 (16,7)		
	5	4 (66,7)		
27. Da li su oštećene vakcine/vakcine sa isteklim rokom jasno identifikovane u sistemu za evidenciju stanja?	3	2 (33,3)	4,33 (3-5)	1,033
	5	4 (66,7)		
28. Da li se prema utvrđenoj periodici prave rezervne kopije o stanju na zalihama?	1	1 (16,7)	2,50 (1-5)	1,378
	2	3 (50,0)		
	3	1 (16,7)		
	5	1 (16,7)		
29. Da li je primarno skladište poslalo program intermedijarnom skladištu sa definisanim datumima za isporuku i/ili preuzimanje vakcina?	1	3 (50,0)	2,50 (1-5)	1,975
	2	1 (16,7)		
	5	2 (33,3)		
30. Da li je pouzdanost stvarnih datuma isporuke/preuzimanja u odnosu na program između 90% i 100%?	1	1 (16,7)	3,00 (1-5)	1,414
	2	1 (16,7)		
	3	2 (33,3)		
	4	1 (16,7)		
	5	1 (16,7)		
31. Da li su svi procesi opisani Standardnim Operativnim Procedurama (SOP) i da li se poštuju?	3	1 (16,7)	4,17 (3-5)	0,753
	4	3 (50,0)		
	5	2 (33,3)		
32. Da li se sprovode redovne interne provjere?	3	1 (16,7)	4,50 (3-5)	0,837
	4	1 (16,7)		
	5	4 (66,7)		
33. Da li se za uočene neusaglašenosti sprovodi sistem korektivnih i preventivnih mera?	3	1 (16,7)	4,33 (3-5)	0,816
	4	3 (50,0)		
	5	3 (50,0)		

Napomena: Ukupna međusobna korelacija odgovora je 0,484.

4.3 Rezultati istraživanja stavova i prakse urologa o prihvatljivosti nove indikacije primene BCG vakcine u terapiji superficijalnih karcinoma mokraćne bešike

U prvoj fazi je izvršena dokumentaciona analiza za literaturu dostupnu na istraživačkim bazama (Kobson, Science Direct, PubMed) i uzeti su u razmatranje podaci o: superficijelnim karcinomima mokraćne bešike; terapijskim protokolima; efektivnosti lečenja, efikasnosti različitih terapijskih pristupa u lečenju; primeni adjuvantne imunoterapije; „off-label“ upotrebi BCG vakcine u imunoterapiji površinskih karcinoma mokraćne bešike; neželjenim reakcijama ispoljenim tokom imunoterapije i dr.

Na istraživačkoj bazi PubMed ukrštanjem ključnih reči *BCG* i *off-label* pronađeno je 5 radova. Od selektovanih radova ni jedan nije sadržao podatke o korišćenju BCG vakcine, te su stoga ukrštene reči *BCG vaccine* i *off-label use* i pronađena su 2 rada. Prikaz radova selektovanih dokumentacionom analizom na PubMed istraživačkoj bazi koji izvršen na dan 06.05.2016. godine dat je u tabeli 7.

Kod „gray“ dokumentacione analize uvaženi su dokumenti objavljeni na sajtu Agencije za lekove i medicinska sredstva (ALIMS) [131], Ministarstva zdravlja (MZ) [132], Republičkog fonda za zdravstveno osiguranje (RFZO) [133], Evropske agencije za lekove (EMA) i Internacionalne konferencije za harmonizaciju (ICH) [134], Svetske zdravstvene organizacije (SZO eng. WHO) [135], Međunarodnog udruženja za procenu zdravstvenih tehnologija (HTA) [136], Nacionalnog Instituta za kliničku izvrsnost (NICE) [137]. Prikaz i klasifikacija dokumenata korišćenih za manuelnu analizu podataka je dat u tabeli 8.

Tabela 7. Manuelna analiza dokumenta objavljenih na PubMed

No	Publikacija	Ključne reči	Razmatranja
1	Mycobacterium phlei cell wall-nucleic acid complex in the treatment of nonmuscle invasive bladder cancer unresponsive to bacillus Calmette-Guerin. Morales A, Cohen Z, Expert Opinion on Biological Therapy. 2016;16(2):273-283[138]	BCG Off label	Predstavljene su rezultati istraživanja koje korišćenja ćelijskog kompleksa nukleinske kiseline <i>Mycobacterium phlei</i> u terapiji mišićno-neinvazivnog kancera bešike (NMIBC) kod pacijenata koji ne reaguju na BCG, a za koju nije ustanovljena ni doza ni učestalost aplikovanja.
2	Development of Systemic and Topical Drugs to Treat Non-muscle Invasive Bladder Cancer. Jarow J, Maher VE, Tang S, Ibrahim A, Kim G, Sridhara R, Pazdur R, Bladder Cancer. 2015;1(2):133-136. [139]	BCG Off label	Predstavljen je dizajn kliničke studije za lek koji se koristi u terapiji neinvazivnog kancera bešike (NMIBC), sa osvrtom na pacijente koji ne reaguju na BCG.
3	Intravesical treatments of bladder pain syndrome/interstitial cystitis. Neuhaus J, Schwalenberg T, Nature Reviews Urology. 2012;9(12):707-720. [140]	BCG Off label	Instilacija mokraćne bešike „off-label“ upotrebom tretmana od dimetil sulfoksida (DMSO) i BCG u terapiji sindroma bolne bešike / intersticijalnog cistitisa (<i>interstitial cystitis</i>), BPS/IC.
4	DNA ploidy determination with flow cytometry, Ki-67 index and overexpression of p53 protein in 121 T1 superficial bladder carcinomas. Retrospective studies. Part II: Prognostic value and usefulness in the indication for prophylactic treatment with BCG. Moyano Calvo JL, De Miguel Rodríguez M, Poyato Galán JM, Ortíz Gamiz A, Molina Carranza A, Zerpa Railey JJ, Toro Cepeda H, Sánchez-Barriga Peña D, Galera Davidson H, Castiñeiras Fernández J, Actas Urologicas Espanolas. 2001;25(1):32-45. [141]	BCG vaccine Off label use	Jedino je Ki-67 u korelaciji sa recidivom tumora dok su P 53 i zapremina tumora u korelaciji sa stadijumom progresije. Potvrđeni Ki-67 pozitivni i / ili aneuploidni tumori imaju korist od profilaktičkog tretmana BCG.
5	Trial watch: FDA-approved Toll-like receptor agonists for cancer therapy. Vacchelli E, Galluzzi L, Eggermont A, Fridman WH, Galon J, Sautès-Fridman C, Tartour E, Zitvogel L, Kroemer G, Oncoimmunology. 2012;1(6):894-907. [142]	BCG vaccine Off label use	Razmatranja završenih i <i>ongoing</i> studija u vezi „off label“ upotrebe lekova u terapiji kancera sa osvrtom na BCG imunoterapiju.

Napomena: Poslednji pristup istraživačkoj bazi izvršen 08.05.2016. godine.

Tabela 8. „Gray“ dokumentaciona analiza

Sajt	Vrsta dokumenta	Zakon	Pravilnik	Smernica/vodič	Izveštaj
http://www.alims.gov.rs/ciril/regulativa/		1. Zakon o lekovima i medicinskim sredstvima ("Sl. glasnik RS" br. 30/2010 i 107/2012)	<p>1. Pravilnik o sadržaju i načinu obeležavanja spoljnog i unutrašnjeg pakovanja leka, dodatnom obeležavanju, kao i sadržaju uputstva za lek ("Sl. glasnik RS", br. 41/2011 od 10.6.2011.)</p> <p>2. Pravilnik o načinu prijavljivanja, prikupljanja i praćenja neželjenih reakcija na lekove ("Sl. glasnik RS", br. 64/2011 od 31.8.2011.)</p> <p>3. Pravilnik o načinu kontrole kvaliteta lekova i medicinskih sredstava ("Sl. glasnik RS", br. 64/2011 od 31.8.2011.)</p> <p>4. Pravilnik o izmenama i dopunama Pravilnika o načinu kontrole kvaliteta lekova i medicinskih sredstava ("Sl. glasnik RS", br. 63/2013 od 19.07.2013.)</p> <p>5. Pravilnik o sadržaju zahteva, odnosno dokumentacije za odobrenje kliničkog ispitivanja leka i medicinskog sredstva, kao i način sprovođenja kliničkog ispitivanja leka i medicinskog sredstva ("Sl. glasnik RS", br. 91/2013)</p> <p>6. Pravilnik o uslovima za promet na veliko lekova i medicinskih sredstava, podacima koji se upisuju u Registar izdatih dozvola za promet na veliko lekova i medicinskih sredstava, kao i načinu upisa ("Sl. glasnik RS", br. 10/2012 od 10.2.2012.)</p> <p>7. Pravilnik o uslovima za proizvodnju lekova, sadržaju obrasca dozvole za proizvodnju leka i Registru izdatih dozvola za proizvodnju lekova ("Sl. glasnik RS", br. 18/2012 od 9.3.2012.)</p> <p>8. Pravilnik o sadržaju zahteva i dokumentacije, kao i načinu dobijanja dozvole za stavljanje leka u promet ("Sl. glasnik RS", br. 30/2012 od 10.4.2012.)</p> <p>9. Pravilnik o sadržaju dozvole za stavljanje leka u promet ("Sl. glasnik RS", br. 30/2012 od 10.4.2012.)</p> <p>10. Pravilnik o uslovima, sadržaju dokumentacije i načinu odobrenja izmene ili dopune dozvole za</p>	<p>1. Uputstvo za popunjavanje obrasca za prijavu varijacija u skladu sa pravilnikom o uslovima, sadržaju dokumentacije i načinu odobrenja izmene ili dopune dozvole za stavljanje leka u promet ("Službeni glasnik RS", br. 30/2012 od 10.4.2012.)</p> <p>2. Uputstvo u vezi zahteva za pripremu dokumentacije za prijavu varijacija tipa Ia i Ib – po starom</p> <p>3. Vodič za izradu Sažetka karakteristika leka</p> <p>4. Uputstvo za pisanje Sažetka karakteristika leka</p> <p>5. Uputstvo za pisanje Uputstva za lek</p> <p>6. Konvencije kojih se treba pridržavati pri korišćenju modela SmPC-a i PIL-a</p> <p>7. Obaveštenje i uputstvo vezano za uvoz lekova i medicinskih sredstava za potrebe kliničkog ispitivanja</p>	/

		<p>stavljanje leka u promet ("Sl. glasnik RS", br. 30/2012 od 10.4.2012.)</p> <p>11. Pravilnik odokumentaciji i načinu uvoza lekova koji nemaju dozvolu za lek, odnosno medicinskih sredstava koja nisu upisana u Registar medicinskih sredstava ("Sl. glasnik RS", br. 2/2014 od 10.1.2014. i 14/2014 od 7.2.2014.)</p> <p>12. Dopuna pravilnika o dokumentaciji i načinu uvoza lekova koji nemaju dozvolu za lek, odnosno medicinskih sredstava koja nisu upisana u Registar medicinskih sredstava ("Sl. glasnik RS", br. 111/2014 od 15.10.2014.)</p> <p>13. Izmena pravilnika o dokumentaciji i načinu uvoza lekova koji nemaju dozvolu za lek, odnosno medicinskih sredstava koja nisu upisana u Registar medicinskih sredstava ("Sl. glasnik RS", br. 52/2015 od 17.06.2015.)</p>		
<p>http://www.zdravlje.gov.rs/</p>	<p>1. Zakon o zdravstvenoj zaštiti ("Sl. glasnik RS", br.106/15)</p> <p>2.Zakon o lekovima i medicinskim sredstvima ("Sl. glasnik RS", br. 30/10 i 107/12)</p>	<p>1. Pravilnik o izmeni i dopuni pravilnika o imunizaciji i načinu zaštite lekovima (Službeni glasnik RS, br. 118/13)</p> <p>2.Pravilnik o dopuni pravilnika o uslovima za proizvodnju lekova, sadržaju obrasca dozvole za proizvodnju leka i registru izdatih dozvola za proizvodnju lekova (Službeni glasnik RS, br. 91/13)</p> <p>3.Pravilnik o izmenama i dopunama pravilnika o načinu kontrole kvaliteta lekova i medicinskih sredstva (Službeni glasnik RS, br. 63/13)</p> <p>4Pravilnik o uslovima,sadržaju dokumentacije i načinu odobrenja izmene ili dopune dozvole za stavljanje leka u promet(Sl. glasnik RS br. 30/12)</p> <p>5.Pravilnik o sadržaju zahteva i dokumentacije, kao i načinu dobijanja dozvole za stavljanje leka u promet(Sl. glasnik RS br. 30/12)</p> <p>6.Pravilnik o sadržaju dozvole za stavljanje leka u promet(Sl. glasnik RS br. 30/12)</p> <p>7.Pravilnik o uslovima za proizvodnju lekova, sadržaju obrasca dozvole za proizvodnju leka i Registru izdatih dozvola za proizvodnju lekova(Sl. glasnik RS br. 18/12)</p> <p>8.Pravilnik o uslovima za promet na veliko lekova i medicinskih sredstava, podacima koji se upisuju u Registar izdatih dozvola za promet na veliko lekova i medicinskih sredstava, kao i načinu upisa(Sl. glasnik RS br. 10/12)</p> <p>9. Pravilnik o uslovima za promet na malo</p>	<p>1. Smernice dobre prakse u distribuciji humanih lekova ("Službeni glasnik RS" br. 13/16 od 19.02.2016)</p> <p>2. Smernice dobre kliničke prakse u kliničkom ispitivanju "Službeni glasnik RS", broj 28/08</p> <p>3. Smernice dobre proizvođačke prakse "Službeni glasnik RS", broj 28/08, "Službeni glasnik RS", broj 35/08</p> <p>4. Smernice dobre proizvođačke prakse - drugi deo "Službeni glasnik RS", broj 86/10</p> <p>5. Strategija javnog zdravlja R. Srbije;</p> <p>6. Strategija palijativnog zbrinjavanja;</p> <p>7. Strategija stalnog unapređenja kvaliteta zdravstvene zaštite i bezbednosti pacijenata.</p>	/

		medicinskih sredstava u specijalizovanim prodavnicama(Sl. glasnik RS br. 10/12)		
http://www.rfzo.rs/	1. Zakon o lekovima i medicinskim sredstvima ("Sl. glasnik RS" br. 30/2010 i 107/2012)	1. Pravilnik o Listi lekova koji se propisuju i izdaju na teret sredstava obaveznog zdravstvenog osiguranja ("Službeni glasnik RS", br. 65/15, 71/15-ispravka, 104/15 i 24/16) 2. Pravilnik o uslovima, kriterijumima, načinu i postupku za stavljanje leka na listu lekova, izmene i dopune liste lekova, odnosno za skidanje leka sa Liste lekova ("Službeni glasnik RS", br. 41/14, 125/14 i 48/15) 3. Pravilnik o načinu i postupku uključivanja u obavezno zdravstveno osiguranje lica koja nisu obavezno zdravstveno osigurana 4. Pravilnik o utvrđivanju osnovice na koju se obračunava i plaća doprinos za obavezno zdravstveno osiguranje lica uključenih u obavezno zdravstveno osiguranje	/	1. Izveštaji o potrošnji lekova
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/landing/human_medicines_regulatory.jsp&mid	1. Vol 1 – Legislativa humanih lekova (direktiva) 2. Vol 2 – Registracija Humanih lekova 3. Vol 3 - Naučne smernice o humanim lekovima 4. Vol 4 – GMP 5. Vol 9 – Farmakovigilanca humanih i veterinarskih lekova 6. Vol 10 –Klinička ispitivanja	/	1. Farmaceutski razvoj biotehnoških i bioloških proizvoda (CPMP/BWP/328/99) 2. Farmaceutske aspekti proizvoda Informacije za ljudska vakcine (CPMP/BWP/2758/02) 3.ICH - Smernice za kvalitet 4.ICH - Smernice za bezbednost 5.ICH - Smernice za efikasnost 6.ICH - Multidisciplinarne smernice	/
http://www.who.int/en/	/	/	1. Preporuke u cilju obezbeđivanja kvaliteta, bezbednosti EfikasnostiBCG vakcine 2. Vodič za menadžere programa imunizacije, SZO	1. Pitanja koja se odnose na upotrebu BCG-a u programima imunizacije (WHO/V&B/99.23) 2. Intravezikalna BCG - Pristup smanjenje toksičnosti BCG (DOI: 10.4103/0974-7796.110008) 3.Dodatne informacije o bezbednosti vakcina , Učestalost neželjenih događaja nakon imunizacije

				4. Nadzor nad neželjenim reakcijama nakon imunizacije
http://www.inahta.org/	/	1. NAHTA podzakonski akti, Članstvo i propisi upravljanja jun 2015	1. Procena zdravstvenih tehnologija (HTA) - definicije, alati; 2. Pregled uticaja korišćenja HTA (pri kreiranju zdravstvene politike i u procesu donošenja odluka); 3. Smernica o interakciji/odnosu agencija koje se bave procenom zdravstvenih tehnologija i donosiocia odluka; agencija koje se bave procenom zdravstvenih tehnologija i donosiocia odluka 4. Finalni izveštaj o proceni etičkih posledica razvoja i korišćenja procene zdravstvenih tehnologija; 5. Izveštaj o izvorima / informacija naučnih vrednosti korišćenih za HTA u razvijenim zemljama i u zemljama u razvoju; 6. Smernice za ekonomsku evaluaciju zdravstvenih tehnologija; 7. Izveštaj o upravljanju rizicima za programe zdravstvene tehnologije; 8. Elementi efektivnosti programa za ocenjivanje zdravstvene tehnologije	1. Baza podataka sa HTA izveštajima (bibliografski podaci o tekućim i objavljenim procenama);
https://www.nice.org.uk/	/	/	1. Smernica o raku beške (dijagnoza i terapija) 2. Smernica o načinima smanjivanja razlike u pružanju nege kod kancera mokraćne beške; 3. "Cost saving" smernica 4. Preporuke o načinu poboljšanja ishoda kod uroloških kancere	/

Napomena: Elektronski pristupi obavljani u periodu od 01.01.2015. do 31.12.2015 .godine.

U drugoj fazi je kreiran namenski upitnik za istraživanje stavova i prakse urologa o prihvatljivosti nove indikacije primene BCG vakcine u terapiji superficijalnih karcinoma mokraćne bešike (Prilog 4) koji je uz informisani pristanak distribuiran urolozima koji rade u 12 različitih zdravstvenih ustanova tercijarnog nivoa zdravstvene zaštite u Severnom, Centralnom - Beograd i Južnom regionu u R. Srbiji.

Odgovori urologa po pitanjima koji su učestvovali u istraživanju dati su u tabeli 9.

Prikaz dodatnih informacija dobijenih tokom intervjuja pri kome je korišćen specijalno dizajniran upitnik su analizirane i grupisane po tematskim celinama. Tematska analiza stavova i prakse urologa po tematskim celinama prikazana je u tabeli 10.

Pitanja 5 i 9 imaju jednoznačne odgovore koji i nisu prikazani u tabeli 10, već će biti razmatrani u poglavlju 5 Diskusija.

Tabela 9. Ispitivanje stavova i prakse urologa R. Srbije

Pitanje	Odgovori ispitanika									
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
1. Da li ste koristili BCG za instilaciju u svojoj kliničkoj praksi?	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da
2. Da li ste koristili/ koristite BCG za instilaciju samo za indikaciju superficijalnih tumora mokraćne bešike?	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da
3. Da li ste u svojoj praksi koristili u periodu od 01.01.2008. do 31.12.2014. godine u Vašoj ustanovi BCG za instilaciju inostranih proizvođača?	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da
4. Koji klinički protokol koristite u kliničkoj praksi?	EAU Guidelines	Interni	Morales ili Lamm	EAU Guidelines	Interni	EAU Guidelines	Ne zna	EAU Guidelines	EAU Guidelines	EAU Guidelines
5. Koliko pacijenata je godišnje na terapiji lekom BCG za instilaciju u vašoj ustanovi?	100-150	200-300	~ 100	~2	~10	180-200	~50	~50	~30	~50
6. Da li ste osim BCG za instilaciju koristili/ koristite i druge preparate (doksirubicin, mitomycin i dr.)?	Da	Da	Da	Da	Da	Ne	Ne	Da	Da	Da
7. Da li ste u periodu od 01.01.2008. do 31.12.2014. godine u Vašoj ustanovi zbog nedostatka BCG za instilaciju primenjivali BCG vakcinu, liofilizovanu, proizvođača Instituta Torlak?	Da	Ne	Da	Ne	Ne	Ne	Ne	Da	Da	Da
8. Da li ste uočili manje neželjenih reakcija primenom BCG vakcine, liofilizovane, proizvođača Instituta Torlak u svojoj kliničkoj praksi?	Ne	NP	Da	NP	NP	NP	NP	Da	Da	Da
9. Navesti najpodesnije pakovanje, jačinu i oblik leka BCG za instilaciju.	81 mg/doza	81 mg/doza	81 mg/doza	81 mg/doza	81 mg/doza	81 mg/doza	81 mg/doza	81 mg/doza	81 mg/doza	81 mg/doza
10. Da li mislite da bi se nacionalnom proizvodnjom BCG za instilaciju obezbedio kontinuitet u snabdevanju leka za terapiju superficijalnih tumora mokraćne bešike?	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da

Legenda: EAU protokol – Protokol Evropskog udruženja urologa (eng. *European Association of Urology, EAU*)

NP- nije primenljivo (nema validnih podataka)

Tabela 10. Tematska analiza stavova i prakse urologa R. Srbije

Broj	Tematska celina	Broj pitanja	Tema	Odgovor
I	Klinička praksa	1, 2, 7	- upotreba adjuvantne BCG terapije; - učestalosti „off-label“ upotrebe BCG vakcine, liofilizovane.	-100% urologa su upotrebljavali adjuvantnu BCG terapiju; - 50% urologa su „off-label“ primenjivali BCG vakcinu, liofilizovanu u imunoterapiju.
II	Dostupnosti lekova	3, 10	- dostupnosti lekova sa listi B i D RFZO; - snabdevanje tržišta.	- Intravezikalna BCG instilacija je relativno bezbedna i veoma efikasna u terapiji superficijelnih karcinoma mokraćne bešike; - domaćom proizvodnjom se može obezbediti pravovremena, efikasna i bezbedna BCG imunoterapija pacijentima koji boluju od superficijalnih karcinoma mokraćne bešike.
III	Bezbednosni profil	8, 7	- uočavanje neželjenih reakcija pri „off-label“ upotrebi BCG vakcine, iofilizovane.	- 4 od 5 urologa koji su u terapiji „off-label“ primenjivali BCG vakcinu, liofilizovanu je prijavilo neželjene reakcije; - neželjene reakcije se javljaju i pri korišćenju preparata sa B i D listi.
IV	Kvalitet terapije i nega obolelih	4, 6	- korišćenje protokola; - iskustvo pri korišćenju drugih preparata.	- 60% koristi EAU protokol; - 20% interni vodiči; -10 % Morales-ove ili Lamm-ove preporuke; 10% ne zna / nema zvanični stav klinike.

4.4 Rezultati istraživanja alata za procenu efektivne primene BCG vakcine u terapiji superficijalnih karcinoma mokraćne bešike u kliničkoj praksi Republike Srbije

Prosečan broj obolelih od karcinoma mokraćne bešike prema podacima Instituta za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut” dat je u tabeli 11.

Tabela 11. Prosečan broj obolelih od karcinoma mokraćne bešike po godini u R. Srbiji

Broj obolelih od karcinoma mokraćne bešike (MKB 10/ ICD 10: C67)				
Pol		♂	♀	Σ
Godina	2011	811	258	1069
	2012	775	262	1037
	2013	871	307	1178
				1095

U tabeli 11. je dat pregled ukupanog broja novoobolelih i broja novoobolelih od karcinoma sa procentom registrovanih samo na osnovu prijave smrti, prema primarnoj lokalizaciji i polu u centralnoj Srbiji koje vodi Institut za zaštitu zdravlja Srbije „Dr Milan Jovanović Batut”, Centar za prevenciju i kontrolu nezaraznih oboljenja, i koji su dati u Registru za karcinoma u centralnoj Srbiji.

Jedna bočica BCG vakcine, liofilizovane domaćeg proizvođača sadrži 1 mg/mL živih bakterija *Bacillus Calmette – Guérin (Mycobacterium bovis BCG)* u koncentraciji od $1,6-16,0 \times 10^6$ CFU.

Terapijska shema obuhvata prosečno 9 instilacija BCG za imunoterapiju po pacijentu godišnje. U cilju postizanja jedne instilacione doze od 81mg registrovanog BCG za imunoterapiju sa B liste - ImmuCyst® za 9 instilacija godišnje u kliničkoj praksi R. Srbije (Tabela 11.) prepoznata su dva scenarija upotrebe BCG vakcine, liofilizovane domaćeg proizvođača u imunoterapiji. Oba scenarija su korišćena za farmakoekonomsku analizu tipa minimizacija troškova.

Scenario A podrazumeva da se za 9 instilacija koristi 14,4 bočica BCG vakcine, liofilizovane domaćeg proizvođača po pacijentu godišnje. Ukoliko se uzme u obzir da može doći do rastura to bi značilo da se za jednu instilaciju po jednom pacijentu, uključujući rastur, koristi 2 bočice vakcine.

U scenariju B za 9 instilacija koristi se ukupno 81 bočica BCG vakcine, liofilizovane domaćeg proizvođača po pacijentu godišnje.

U tabeli 12. dat je pregled ukupnih troškovi za 1095 pacijenta godišnje u slučaju da se koristi BCG za imunoterapiju sa B liste - ImmuCyst® „off-label“ i u slučaju da se koriste BCG vakcine, liofilizovane domaćeg proizvođača prema dva scenarija.

Tabela 12. Troškovi korišćenja različitih proizvoda i protokola u terapiji NMIBC

Naziv	Lista lekova	ATC	INN	Farmaceutski oblik	Jačina	Velikoprodajna cene	Troškovi (godišnji) po pacijentu	Ukupni troškovi za 1095 pacijenta godišnje
ImmuCyst®	B	L03AX03	živi atenuirani bacili <i>M.bovis</i> , soj BCG	prašak za intravezikalnu suspenziju	1 x 81 mg	79,18 €	712,62€	780318,90€
Scenario A BCG vakcina, liofilizovana (off-label upotreba)	B/D	J07AN01	vakcina protiv tuberkuloze/"off-label" terapija NMIBC	prašak i rastvarač za suspenziju za injekciju	1 mg/mL	9,46€	170,28€	186456,60€
Scenario B BCG vakcina, liofilizovana (off-label upotreba)	B/D	J07AN01	vakcina protiv tuberkuloze/"off-label" terapija NMIBC	prašak i rastvarač za suspenziju za injekciju	1 mg/mL	9,46€	766,26€	839054,70€

Napomena: Cena izražena u eurima računata je po srednjem kursu NBS na dan 03.02.2016. godine

5 Diskusija

Razmatranja prikazana u ovoj doktorskoj disertaciji se odnose na integrisani sistem kvaliteta vakcina u celom životnom ciklusu: od proizvodnje, distribucije, pa do efektivne primene.

Kvalitet u proizvodnji vakcina

Farmaceutska industrija pripada zakonski najregulisanoj industrijskoj grani, gde se direktno traži i primena modela upravljanja kvalitetom za ovu oblast – Dobra proizvođačka praksa, GMP [42], Dobra distributivna praksa, GDP [43], kao i smernica Internacionalne konferencije o harmonizaciji (ICH) Q10, koja govori o Farmaceutskom sistemu kvaliteta. [44] Smernica ICH Q10 daje opšte postulate o integraciji Dobre proizvođačke prakse sa standardizovanim sistemom upravljanja kvalitetom ISO 9001, što treba da dovede do efikasnije i efektivnije realizacije proizvoda [45]. Društveno odgovorne kompanije u farmaceutskom lancu snabdevanja suočene su sa činjenicom da moraju da uspostavljaju sve veći broj standarda koji su neophodan uslov za poslovanje i opstanak na tržištu. Globalizacija i velika konkurencija na farmaceutskom tržištu idu u prilog onim organizacijama koje će optimizovati svoje resurse, smanjiti troškove i implementirati nove, fleksibilne modele menadžmenta.

Gledajući kroz prizmu zahteva koje je potrebno ispuniti, farmaceutske organizacije se nalaze u posebnoj zoni. One treba da s jedne strane odgovore na zahteve tržišta koje kao instrument kontrole nameće ISO standarde, dok sa druge strane treba da odgovore na legislativu koja obavezuje na primenu GMP i GDP. Dok ISO standardi dozvoljavaju određenu slobodu u ispunjavanju zahteva, ostavljajući organizacijama da same pronađu odgovor na zahteve, dobre prakse konkretizuju odgovore na postavljene zahteve i nameću ih kao jedino prihvatljive. Pomirenje ove dve struje koje utiču na arhitekturu Integrisanog menadžment sistema i, istovremeno, stalno smanjenje troškova, kako bi proizvodi bili dostupni, predstavlja veliki izazov za rukovodstvo i inženjere IMS i predstavlja oblast u kojoj se tek očekuju dalja istraživanja.

Zbog porasta broja modela sistema upravljanja kreiranih za konkretne funkcije i pripadajućih troškova mnoge organizacije koje već imaju ili tek treba da uvedu te sisteme, počele su da dovode u pitanje uvođenje modela sistema upravljanja kao

potpuno zasebnih entiteta. Kao posledica toga, javila se rastuća potreba da se integrišu standardi i interni sistemi upravljanja koje oni opisuju kako bi se smanjila štetna ponavljanja, olakšalo sprovođenje i potencijalno stvorili sinergetični efekti [12]. Međutim, iskustvo iz prakse i istraživanje (npr. Karapetrovic, 2002 [13]) pokazuje da su integracija standarda, sa jedne strane, i sistemi upravljanja, sa druge, dva jasno odvojena pitanja.

Različitost, a ne tako retko i suprotstavljenost ciljeva sistema, otežava samu realizaciju i, uopšte, volju ka integraciji. Upravljanje sistemom nema svrhu samo za sebe, već je orijentisan ka uspehu kompanije. Standardi zahtevaju od menadžmenta da jasno formuliše politiku kompanije i tako obezbedi precizan okvir za delovanje. Organizacija treba da bude uspostavljena kao integrisani menadžment sistem u kojem menadžeri upravljaju odnosima između elemenata, koji su integrisani iznad individualnih ciljeva [45]. Integrisani menadžment sistem omogućava da i rukovodstvo i zaposleni jasno razumeju različite zahteve upravljanja individualnim oblastima i da ih zadovolje u skladu sa vrednostima organizacije.

U literaturi se može naći sistemski model za IMS kojeg su predložili Karapetrovic i Willborn (1998) [5], koji odgovara navedenim zahtevima. Model prati jedan univerzalan ciklus zadovoljenja zainteresovanih strana, od određivanja zainteresovane strane i ciljeva kompanije, do osmišljavanja i sprovođenja procesa i uključivanje resursa za ostvarivanje tih ciljeva. Pošto sadrži procese kao jedan od njegova tri glavna elementa, stalno poboljšavanje kao jedan od njegovih primarnih ciljeva, sistemski model je kompatibilan sa procesnim i PDCA [24] pristupima postojećeg MMS. Za konkretnu primenu integrisanja zahteva menadžment sistema za konkretnu funkciju, sistemski pristup daje osnovu za grupisanje različitih elemenata u jedan zajednički okvir. Na taj način, možemo da kombinujemo zahteve, na primer, standarda „kvaliteta proizvoda“ i „održivosti“. Karapetrovic i Willborn ilustruju kako je ovo moguće za ISO 9001 (ISO, 2000) i ISO 14001 (ISO, 1996) standarde [5].

Jonker i Klaver [143] navode da integraciji standarda nedostaje metodologija, samim tim i model, pa predlažu integraciju na različitim nivoima: na nivou politike, kao i konceptualni, sistemski, normativni i pragmatični nivo. Zajednička politika koja se oslanja na stratešku odluku o integraciji je neophodna, jer se u protivnom, javlja mnogo istovremenih politika za svaki novi sistem. Postepen razvoj modela vodi ka

integraciji. Razvoj modela, metod i forma sistema čine cikličnu razvojnu formu. Normativni pristup uključuje glavne standarde i njihove zahteve i vrednosti i upravlja njihovim različitostima na jasan način, što olakšava integraciju. Na pragmatičnom nivou, integracija se posmatra iz ugla zaposlenih. Postoji potreba da se sačine zajednički upitnici, uputstva i instrukcije, jer bi posebni dokumenti za svaki sistem radnike samo zbunili, što bi kao posledicu imalo veći broj grešaka, konfuziju i gubitak motivacije. Obuka zaposlenih je stoga, ključna aktivnost integracije. Obuka o standardima i njihovom pristupu s jedne strane i o konkretnim aktivnostima s druge strane je ključna za uspeh integracije [143].

QuEnHeSa model je organizovan u osam elemenata: integrisani menadžment sistem; odgovornost rukovodstva; upravljanje resursima; projektovanje i razvoj; nabavka; implementacija i realizacija proizvoda; pripremljenost na vanredne situacije; praćenje, merenje, analiza i poboljšavanje. Implementacija modela ne sme da zanemari važne okolnosti svake organizacije, kao što su: konkretno okruženje, konkretni ciljevi organizacije, legislativa, veličina, vrsta i struktura organizacije.

Kao odgovor na zahteve navedene u Karapetrovic, 2002 iz ovog istraživanja je nastao model „Sunce“ prikazan na slici 9 [13]. Model sledi sistemski pristup i prikazan je u okviru svog užeg i šireg okruženja. Iniciran zadovoljenjem zainteresovanih strana, počevši od društva, preko zajednice i vlasnika sa jedne strane, klijenata s druge strane i, zaposlenih i zahteva koji se odnose na lekove i medicinska sredstva. Model je ugnežđen u Demingov ciklus povratne veze, tzv. PDCA ciklus (od eng. *Plan-planiraj, Do-uradi, Check-proveri, Act-deluj*), prema Deming D. Edwards (1986) [24].

Analizom svakog od sistema upravljanja i međusobnim poređenjem, dolazi se do zajedničkog imenioca zahteva, koje je moguće posmatrati kao jednu celinu i, samim tim, upravljati kao zasebnim entitetom. što je na slici 9. prikazano kao jezgro Sunca. Rezultat koji nastaje oduzimanjem ovog zajedničkog entiteta od zahteva pojedinačnog sistema upravljanja, predstavlja poseban krak, koji predstavlja novi entitet, kojem se pristupa kao posebnoj celini što je na slici 9. prikazano kao sunčev zrak. Centralni deo modela zauzimaju zajednički zahtevi svih sistema koje treba integrisati, dok se pojedinačni zahtevi nadovezuju na zajedničke zahteve i tako svaki formira podcelinu IMS.

Model „Sunce“ je dovoljno robustan da integriše i druge standarde koji su relevantni za farmaceutsko poslovanje. To znači da farmaceutski lanac snabdevanja možemo proširiti i na delove koji se odnose na projektovanje novih poslovnih sistema, bilo da su to nove fabrike, novi ugovarači, novi proizvodi ili novi informacijski sistemi [26].

Za potrebe ovog istraživanja izvršeno je upoređivanje modela „Sunca“ sa modelom koji su predložili Karapetrovic i Willborn, 1998 [5]. Uočavaju se sličnosti, ali svakako i razlike.

Sličnosti se mogu uočiti posmatrajući ulaze i izlaze iz prikazanih sistema. I jedan i drugi model su izloženi zahtevima i potrebama, koje organizacija kao ulazne informacije implementira u svoje ciljeve i procese. Ulazne informacije zavise od konkretnih sistema upravljanja koji čine IMS. Oba modela identifikuju iste eksterne faktore koji generišu ulazne informacije, s razlikom da model „Sunce“ ima i specifične zahteve koji se odnose na oblast rada, tj. na lekove. S obzirom da model treba da predstavlja sistem sa povratnom vezom, eksterni faktori koji generišu ulazne informacije predstavljaju metu izlaznih informacija. Oba modela prepoznaju PDCA ciklus kao infrastrukturu za ostvarivanje povratne veze unutar modela.

Razlike između modela koji se upoređuju su vidljive na prvi pogled. Karapetrovic i Willborn model izdvaja tri osnovna elementa: ciljeve, procese i resurse, i daje primer konkretne primene modela na integrisanje ISO 9001 (ISO, 2000) i ISO 14001 (ISO, 1996). Model „Sunce“ je inicijalno okrenut ka primeni i odmah polazi od zajedničkih i specifičnih zahteva. Ovaj model se odnosi na veći broj sistema upravljanja koji treba da čine IMS i daje jasno polazište za inženjere sistema upravljanja. Uključuje i sisteme koji nisu koncipirani kao ISO standardi, što će proces integracije usložniti: Dobru proizvođačku i Dobru distributivnu praksu. Tri elementa Karapetrovic i Willborn modela su: ciljevi, procesi i resursi, dok model „Sunce“ ima implementirane kroz podceline IMS koje čine pojedinačni menadžment sistemi, a u isto vreme su grupisane u okviru zajedničkih zahteva.

Upoređeni modeli ne isključuju jedan drugog i ne predstavljaju ekstreme u pogledu odgovora na postavljen zahtev integracije sistema upravljanja, već predstavljaju smernice prema kojima se mogu isplanirati integrisani menadžment sistem za konkretne okolnosti [5].

Model „Sunce“ integriše zahteve dobrih praksi - GMP i GDP, kao i sisteme koji su koncipirani kao ISO standardi - ISO 9001, ISO 14001, OHSAS 18001, ISO 17 025 i ISO 27000. Podceline IMS kod modela „Sunce“ čine: ISO 9001 za kvalitet, ISO 14001 za životnu sredinu, OHSAS 18001 standard za bezbednost i zdravlje na radu, ISO 17025 za laboratorije za ispitivanje, ISO 27001 bezbednost informacija, GMP za lekove i GDP za distribuciju lekova. Podceline odgovaraju eksternim zahtevima na koje treba da odgovori i internim potrebama koje treba da zadovolji farmaceutska organizacija.

Kako bi se identifikovali zajednički zahtevi, izvršen je uporedni pregled svih zahteva menadžment sistema koji treba da budu primenjeni u konkretnoj farmaceutskoj organizaciji. Pregled je izvršen u oktobru 2012. godine, a razmatrani su zahtevi: GMP, GDP, ISO 9001:2008, ISO 14001:2004, OHSAS 18001:2007, ISO/IEC 17025:2006 i ISO 27001:2005 kao tada važeći. Zahtevi GMP se redovno ažuriraju, GDP je važeći od 2013. godine, a dana 15.09.2015. godine objavljeni su ISO 9001:2015 i ISO 14001:2015 sa periodom tranzicije od tri godine.

Analizom su izdvojena dva skupa zahteva - oni koji su identični, tj. veoma slični i oni koji su specifični za svaki konkretni menadžment sistem. U zajedničke zahteve spadaju upravljanje dokumentacijom, upravljanje zapisima, politika organizacije, ciljevi, kompetentnost, svest i obuka, odgovornosti i ovlašćenja, obezbeđenje resursa, komuniciranje, planiranje, kontrola operacija, praćenje i merenje, provere, upravljanje neusaglašenostima, korektivne i preventivne mere, preispitivanje i dr. Primer specifičnih zahteva mogu biti tehnički zahtevi ISO 17025, navedeni u tački 5, ili ciljevi kontrole i kontrole, navedeni u Aneksu I ISO 27001.

Model „Sunce“ objedinjuje zahteve koji su aktuelni u okviru okruženja farmaceutske organizacije i inženjerima sistema menadžmenta pruža brz uvid u sisteme menadžmenta čija implementacija u farmaceutsku organizaciju se očekuje. Uzimajući u obzir da model obuhvata veći broj sistema menadžmenta nego što je u praksi i literaturi prisutno u farmaceutskim organizacijama, to se primena modela aktuelizuje i u budućnosti, jer odgovara kako potrebama, tako i tendencijama farmaceutskog okruženja. S druge strane, sama vizuelna interpretacija modela već sama po sebi daje nagoveštaj na koji način će se pristupiti integraciji, to jest u kom pravcu se pruža odvijanje aktivnosti na realizaciji uspostavljanja IMS.

Široka i robustna integracija omogućuje da model „Sunce“ koriste i distributeri i proizvođači vakcina kao najdelikatniji deo farmaceutske industrije. Model „Sunce“ je sveobuhvatan, a u isto vreme i adaptibilan i veoma savremen, jer uključuje širu društvenu zajednicu, što je danas od posebnog značaja u zdravstvenim i menadžment naukama. Model „Sunce“ odgovora zahtevima legislative i standardima menadžment kvaliteta koji su zahtevi tržišta EU i zemalja u procesu pristupanja EU. U nastavku diskusije biće iznet značaj svakog od navedenih sistema za proizvođača vakcina.

Vakcine zahtevaju visok kvalitet koji se može postići kroz pažljivo planiran, usaglašen i održavan farmaceutski sistem kvaliteta (PQS). U cilju usklađavanja sa zakonskom regulativom i postizanja visokog kvaliteta vakcina, sistem kvaliteta mora da ispuni zahteve date u dobrim praksama za farmaceutske proizvode, a pre svega, GMP i GDP. Veliki broj zahteva mora biti sistematizovan, a usaglašavanje mora biti planirano, organizovano, kontrolisano i blagovremeno.

Dobre prakse su važan alat za upravljanje kvalitetom u farmaceutskoj industriji. Implementacija PQS nije samo regulatorni zahtev već predstavlja i dobar marketinški potez [144]. Proizvođač vakcina mora da vodi računa da sistem kvaliteta ima sve potrebne elemente, kao i da svi elementi odgovaraju zahtevima [153].

GMP je set propisa, kodova i smernica za proizvodnju lekovitih supstanci, lekova, medicinskih sredstava i *in vivo* i *in vitro* dijagnostičkih sredstava [42]. GMP zahtevi koje treba ispuniti su: farmaceutski sistem kvaliteta, osoblje, prostorije i oprema, dokumentacija, proizvodnja, kontrola kvaliteta, povereni poslovi (eng. *outsource*), reklamacije i opoziv, interne provere [42, 53]. Poštovanjem GMP zahteva obezbeđuje se identitet, jačina, kvalitet i čistoća lekovitih supstanci i lekova (vakcina). Za ispunjenje svih zahteva kvaliteta odgovorno je rukovodstvo proizvođača, a u njihovoj realizaciji aktivno učestvuje osoblje iz različitih organizacionih delova i različitog nivoa odgovornosti, kao i svi dobavljači i distributeri koji saraduju sa proizvođačem [42]. Poštovanje zahteva GMP smernica obezbeđuje da se u distribuciju puste lekovi (vakcine) definisanog kvaliteta. Kvalitet proizvedenog leka treba da ostane isti i u distributivnom lancu, kako bi lek koji ima dozvolu za stavljanje u promet bio distribuiran do apoteka ili ostalih lica sa dozvolom za promet lekova na malo bez promene karakteristika [43].

Standard ISO 9001 precizira osnovne zahteve za sistem upravljanja kvalitetom koje organizacija, pa i proizvođač vakcina, mora da ispuni kako bi pokazala svoju sposobnost da svoje proizvode dosledno proizvodi, u ovom slučaju lek (vakcina). Ovaj međunarodni standard ne obuhvata zahteve koji su specifični za ostale sisteme upravljanja i kompatibilan je sa drugim standardima sistema menadžmenta. ISO 9001:2015 daje poseban značaj razmišljanju zasnovanom na riziku [48], što je prepoznato i od strane GMP kroz upravljanje rizikom, pa je stoga njihova međusobna veza danas još veća [42]. Razmišljanje o riziku je značajno pri izvršavanju preventivnih mera radi eliminisanja potencijalnih neusaglašenosti, kao i analiziranje svih neusaglašenosti koje nastaju kako bi se prečilo njihovo ponovno nastajanje [48]. Usaglašavanje zahteva GMP i ISO 9001:2015 je značajna prilika za unapređenje menadžmenta kvalitetom.

ISO 14001 organizacijama, i proizvođačima vakcina, daje okvir kako da ispune zakonske odredbe u vezi zaštite životne sredine i predstavlja jedan od glavnih faktora održivog razvoja [49]. ISO 14001 ne zamenjuje zakonske obaveze koje organizacioni sistem mora da ispuni, već standard treba primeniti sa ciljem da se olakša usaglašenost sa zahtevanim propisima [2]. Implementacijom ISO 14001 svaka organizacija, pa i proizvođač vakcina, ima benefite kao što su: promovisanje svesti o zaštiti životne sredine, unapređenje imidža organizacije i učešća na tržištu, pravovremeno i adekvatno uklanjanje otpada, lakše dobijanje dozvola, efikasnije i racionalnije korišćenje energije, smanjenje bruto rashoda u preduzeću, a samim tim i povećanja produktivnosti i zarade [4].

OHSAS 18001 treba da pomogne organizacijama da uspostave efektivan sistem upravljanja zaštitom zdravlja i bezbednosti zaposlenih i svih onih koji imaju pristupa procesima [50, 4], što je naročito važno za proizvođače vakcina. Pored toga što delovi sistema predstavljaju zakonsku obavezu, prednosti implementacije standarda OHSAS 18001 su da: pruža zaštitu zaposlenima i svim posetiocima od mogućih povreda, smanjuje broj povreda na radu, povećava spremnost organizacije da pravovremeno otkloni opasnost, olakšava usaglašenost sa zakonskim odredbama i poboljšava imidž kompanije [4].

Implementacija ISO 17025 kod proizvođača vakcina olakšava se saradnja između laboratorija i regulatornih tela, kao i drugih proizvođača vakcina [52]. Važan zahtev

standarda je ispitivanje osposobljenosti (eng. *proficiency testing*), tj. utvrđivanje sposobnosti laboratorija za ispitivanje / etaloniranje, za specifična ispitivanja ili merenja kroz učestvovanje u međulaboratorijskim uporednim ispitivanjima [4].

Implementiranje zahteva ISO 27001 predstavlja stratešku odluku organizacije, jer dostupnost poverljivih informacija neovlašćenim osobama dovodi u pitanje strateški potencijal svake organizacije [51], a posebno proizvođača vakcina.

Usaglašavanjem sa ISO standardima proizvođač vakcina demonstrira visok nivo svesti i društvene odgovornosti i tako stiče ozbiljnu komparativnu prednost u odnosu na konkurenciju.

Ovo istraživanje daje pregled principa za razvoj metodologije IMS široko primenljive u svim sferama, a naročito u sferi zdravstva što je veoma retko. Rezultati ukazuju na veliki potencijal za integrisano upravljenje uslugama, proizvodima i tehnologijama u zdravstvu. Rezultati ovog istraživanja i publikacije koje su proizašle daju potencijal za dalja istraživanja u farmaceutskoj / biotehnološkoj industriji, kao integrativnom delu zdravstvenog sistema.

Kvalitet u distribuciji vakcina

Poverenje u bezbednost vakcina je od kritične važnosti za nacionalne strategije imunizacije i za globalno javno zdravlje [145]. Kvalitet vakcina može biti obezbeđen jedino ukoliko je pravilno skladištenje i rukovanje proizvodom od proizvodnje do primene [68]. Za očuvanje kvaliteta vakcina jedan od najvećih rizika nosi distribucija vakcina [146]. Veliki broj letalnih slučajeva se može sprečiti, a i bolesti izbeći, ukoliko se vakcine, koje su osetljive na temperaturne promene, transportuju i skladište pravilno [147].

Vakcine su heterogena vrsta lekova čije rukovanje zahteva poštovanje režima hladnog lanca. Stoga je SZO izdala niz vodiča koji imaju za cilj da daju svim učesnicima uključenim u skladištenje i distribuciju vakcina jasne smernice i odgovore kojima se umanjuje rizik od narušavanja hladnog lanca. Održavanjem hladnog lanca u svim fazama rukovanja vakcinama obezbeđuje se očuvanje njihove stabilnosti tokom predviđenog roka upotrebe (eng. *shelf life*).

Efikasno upravljanje skladištem vakcina (eng. *Effective vaccine store management*), EVSM se zasniva na principima obezbeđenja kvaliteta. Da bi se sistem pravilno procenio potrebno je da su svi podaci potpuni i tačni. Sistem koji se ne može proceniti nema obezbeđen odgovarajući kvalitet i ne može se prihvatiti kao zadovoljavajući u okviru EVSM koncepta. Od suštinskog je značaja održati kvalitet vakcina u svim tačkama hladnog lanca kako bezbednost pacijenata ne bi bila ugrožena [68].

Kvalitet leka (vakcina) treba da ostane identičan do krajnjeg korisnika u skladu sa svojom dozvolom za lek. Koncept upravljanja kvalitetom i zahtevi za QMS, u distributivnom lancu treba da budu u skladu sa postavkama datim u smernicama GDP [4]. Sistem kvaliteta (QS) veleprodajna treba da osigura da se distribuiraju samo lekovi koji imaju dozvolu za lek, da su uslovi skladištenja lekova sve vreme pod nadzorom, i tokom transporta, da se minimizira mogućnost da se lekovi kontaminiraju ili da budu kontaminirani drugim proizvodima, da postoji odgovarajuće rukovanje lekovima u skladištu, kao i da se svi lekovi čuvaju na propisanom, bezbednom mestu.

Preuzimanje odgovornosti za očuvanje vrhunskog kvaliteta svakog leka, uključujući i vakcine, počev od proizvodnje, preko skladištenja, izdavanja ili prodaje, distribucije do krajnjeg korisnika, predstavlja profesionalnu obavezu i etičku odgovornost svih zdravstvenih radnika u lancu snabdevanja lekovima [4].

Proces odabira spoljnog izvođača, tzv. *outsourcing* (eng. *outsourcing*) zasnovan je na empirijskim i, koliko je to moguće, kompetentnim kriterijumima izbora poslovnih partnera. Odgovornost prema zdravlju pacijenata, koju sa sobom nosi Dozvola za stavljanje leka u promet, farmaceutske kompanije obavezuje da mora da uspostavi kvalitetan sistem za odabir i praćenje spoljnih izvođača [68]. Prepuštanje aktivnosti spoljnim izvođačima nosi i veći rizik u pogledu očuvanja kvaliteta i regulatorne usaglašenosti, na primer: spoljni izvođač mora da sledi kompanijske vrednosti i da ima jake i kratke komunikacione linije sa kompanijom. S obzirom da ovi zahtevi predstavljaju visok nivo povezanosti između partnera, kompanija treba da ima racionalno mali broj spoljnih izvođača sa kojima ima uspostavljeno strateško partnerstvo.

Zbog toga je ovim istraživanjem kao alat razvijen upitnik za pripremu provere farmaceutske distributera vakcina, kao i dobijanju preliminarnih informacija o ugovornom (ili potencijalnom) distributeru vakcina. Upitnik je sveobuhvatan i

jednostavan za primenu, a pomoću njega se može ostvariti podrška u sprovođenju bezbedne imunizacije. Upitnik je sadržao pretežno pitanja koja se odnose na GDP, i razvijen je na osnovu upitnika koji SZO koristi pri sertifikaciji kompanija za Nacionalno skladište vakcina [71]. Vodilja za inicijalni izbor samih pitanja je bio izbor pitanja koja dodiruju kritične granice pouzdanosti sistema funkcionisanja distributera. Odabir pitanja za prvi krug ispitivanja pokriva kritične tačke procesa i time sakupljaju informacije o mogućnostima farmaceutskog distributera.

Svrha upitnika bila je da se dobiju preliminarne informacije o ugovornom distributeru vakcina i da se pomogne u pripremi za proveru. Validnost sadržaja pripremnog alata obezbeđena je pomoću Delfi metode [122]. Delfi metoda u ovoj studiji korišćena je i u cilju postizanja grupne odluke o temi za koju ne postoje ili su neubedljive informacije. U koraku 1 alat - upitnik za pripremu provere, izrađen je zajedno sa ekspertima (n = 4 + istraživač) u kompaniji koja poseduje sertifikat za Nacionalno skladište vakcina koju izdaju WHO i UNICEF, a koji se izdaje za skladištenje i distribuciju vakcina predmetne kompanije u studiji (Prilog 2). Predmetna kompanija u studiji je biotehnoška kompanija srednje veličine koja se bavi proizvodnjom, skladištenjem i distribucijom vakcina, i koja ima ugovor sa drugim proizvođačima vakcina za skladištenje i distribuciju vakcina. Alat je izrađen za ugovorno skladištenje i distribuciju vakcina. Eksperti koji su uključeni su obučavani prilikom priprema za sertifikaciju, a zatim kontinuirano nakon sertifikacije. Eksperti imaju veliko iskustvo u proveru ispunjenosti uslova za skladištenje i distribuciju vakcina. To iskustvo je iskorišćeno u pogledu odabira pitanja koje mogu imati ključnu ulogu u skiciranju mogućnosti potencijalnog partnera.

U koraku 2 validnost sadržaja alata - upitnika, za pripremu provere procenjena je korišćenjem Delfi metode [122]. Grupa eksperata [71] je pozvana da proceni sadržaj alata. Ta grupa eksperata je brojala 14 ljudi koji imaju dugo iskustvo u farmaceutskoj industriji i u vezi GDP pitanja. Grupa je imala članove iz predmetne kompanije u studiji, iz drugih farmaceutskih kompanija, iz državnih organa i univerziteta. Inicijalna grupa eksperata (n=5) je bila uključena u ovaj krug Delfi upitnika.

Izrađeni alat za pripremu provere poslat je ispitanicima u julu 2013. Od grupe eksperata je traženo da procene značaj svake stavke koja se odnosi na kvalitet u alatu na petostepenoj Likertovoj skali počevši od 1 (uopšte nije tačno), 2 (delimično tačno), 3 (tačno), 4 (više od tačnog) i 5 (apsolutno tačno). Takođe, sugerisano im je da dopune

upitnik i da zabeleže ako imaju neke druge komentare ili ideje u vezi sadržaja alata. Kriterijum za postizanje konsenzusa je broj odgovora za jednu tematsku celinu > 75% od ukupnog broja odgovora za tu tematsku celinu. Stavka koja se odnosi na kvalitet je tumačena kao suštinski važna i zadržana je u alatu. U suprotnom, stavka koja se odnosi na kvalitet bi se mogla tumačiti da nije bitna i isključena je iz alata. Slične definicije konsenzusa date su u literaturi [148].

Inicijalni upitnik se sastojao od ukupno 33 pitanja koja se odnose na kvalitet iz 8 različitih tema. Prvi deo alata sadržao je opšte informacije, kao što su informacije o proizvodnoj lokaciji i kontakt osobi. 8 tematskih celina i njihovi sadržaji prikazani su u Prilogu 2 [68, 149, 150, 151, 71]. Sva pitanja u alatu bila su zatvorenog tipa na koje se odgovara označavanjem jednog od pet ponuđenih odgovora. U prvom krugu postignut je konsenzus za 8 pitanja.

Finalna verzija alata za pripremu provere postignuta je u decembru 2013. godine, iz dva kruga Delfi ispitivanja. 14 eksperata je dobilo upitnik na popunjavanje, od kojih su svi vratili popunjen upitnik (stopa odaziva 100%). U drugom krugu su predočeni rezultati postignuti u prvom krugu i to za pitanja za koja nije postignut konsenzus, dok su pitanja koja su postigla konsenzus u prvom krugu sklonjena iz upitnika za drugi krug. Na osnovu tako dobijenih informacija, grupa eksperata je pružila odgovore na pitanja iz upitnika za drugi krug. Nivo slaganja u vezi stavki o kvalitetu varirao je od 57% do 87% (Prilog 3). Nakon drugog kruga 4 od 33 stavke o kvalitetu (12%) nisu ispunile unapred definisane kriterijume za stopu slaganja (> 75%). (Prilog 3)

Grupa eksperata je veoma brzo postigla konsenzus u pogledu pitanja koja treba da budu upotrebljena. Naime, na 29 od 33 pitanja je već u drugom krugu postignuta zahtevana saglasnost veća od 75%. Grupa eksperata je postigla saglasnost oko svih pitanja iz oblasti: prijem, evidencija stanja na zalihama, dalje isporuke i pisanih procedure. Dok je u oblastima skladištenje vakcina, kapacitet hladnjača, infrastruktura i održavanje bilo pitanja na kojima nije postignut konsenzus. Ta pitanja su isključena iz konačnog alata, a eksperti nisu uspeli da se slože oko odgovora, zbog različitih mišljanja u vezi sa relevantnošću i svrsishodnošću pitanja. Na primer, različita su bila mišljenja o tome da li je potrebno numerički računati kapacitet hladnjača i da li je potrebno raditi kvalifikaciju performansi hladnjača dva puta godišnje. S obzirom na takve nedoumice, u ovoj fazi je dobro isključiti takva pitanja, kako bi se mogućnost

zabune smanjila, dok bi se u drugoj fazi - proverili na licu mesta, potražili odgovori i na pitanja koja nisu postigla konsenzus, kako bi se bolje procenio nivo poslovne operativnosti i stepen slaganja sa načelima prevencije i pouzdanosti.

S obzirom da je s jedne strane potrebno što opsežnije iskontrolisati ključne elemente, a sa druge strane su ograničeni resursi poput vremena i novca, u svom radu se grupa eksperata rukovodila tim smernicama.

Oblasti iz kojih su odabirana pitanja predstavljaju ključne aspekte koji nose visoke vrednosti procenjenog rizika po proces u slučaju njihovog neispunjavanja. Poentiranjem na ta pitanja, kumulativno se smanjuje rizik od neželjenih situacija, koje bi potencijalno mogle nastati. Bez obzira na kvalitet metoda za procenu, kontinualna i dobra partnerska komunikacija može da bude i važniji faktor za postizanje postavljenih ciljeva [148].

Očekivano je da na osnovu procene kritičnih faktora, koncipiran upitnik daje objektivnu sliku o tome kakve su mogućnosti potencijalnog saradnika, u oblastima koje su veoma važne za efektivno i efikasno funkcionisanje sistema, a koja zahtevaju duže pripreme radnje i veće angažovanje pripadajućih resursa. Ako je farmaceutski distributer sposoban da zadovolji kritični minimum u ispitivanom domenu, sa sigurnošću se može tvrditi da će zadovoljiti i druge potrebne domene. Ugovorni distributer mora biti permanentno kontrolisan i analiziran [152], kako bi se održao zahtevani kvalitet. Organizacije koje su prepustile aktivnosti distribucije su zadovoljne efektima [153].

Drugi stepen validacije upitnika za proveru ugovornog distributera vakcina (Prilog 2) izvršen je tako što je upitnik distribuiran 6 najznačajnijih distributera vakcina u regionu Zapadnog Balkana. Poštujući anonimnost ispitanika, distributeri vakcina su označeni sa A, B, C, D, E i F.

Upitnik je sadržao 33 pitanja koja se odnose na kritične tačke procesa skladištenja i distribucije i mogu imati ključnu ulogu u sakupljanju informacija o mogućnosti potencijalnog partnera - farmaceutskog distributera vakcina. Pitanja su grupisana u osam tematskih celina i to su: prijem; skladištenje vakcina; kapacitet hladnjača; zgrade, oprema i vozila; održavanje zgrada, opreme i vozila; evidencija stanja vakcina na zalihama; efikasnost isporuka vakcina ka sledećim nivoima distribucije i procedure. Upitnik je u postavci odgovora sledio petostepenu Likertovu skalu. Za dobijanje

sertifikata za Nacionalno skladište vakcina od WHO i UNICEF-a uslov je bio osvojiti najmanje 80% po svakoj grupi pitanja. Upitnik WHO i UNICEF-a je imao 292 pitanja, dok upitnik koji je razvijen ovim istraživanjem ima 33 pitanja. Pitanja su koncipirana tako da je moguće odgovor pozicionirati na Likertovoj skali, a za odgovarajući rezultat potrebno je osvojiti najmanje po 70% po svakoj tematskoj celini pitanja. Procenom odgovora potencijalnog ili aktuelnog distributera vakcina, proizvođač može da donese odluku o daljoj saradnji. Takođe, upitnik može da koristi i distributer vakcina za procenu svojih performansi, u skladu sa kojim može da napravi plan unapređenja.

Od 6 distributera 1 (16,67% anketiranih) je imao najmanje 70% po svakoj od osam tematskih celina i u skladu sa postavljenim kriterijumom za ovo istraživanje ispunjava uslove za distribuciju vakcina. Ostali distributeri koji su učestvovali u istraživanju (83,33%) ne ispunjavaju zahtevani kriterijum upitnika od najmanje 70% saglasnih odgovora po svakoj tematskoj celini, te ne ispunjavaju kriterijume da zadrže status ugovornog distributera. Od 6 distributera 1 (16,67%) nema zadovoljavajuće rezultate u dve tematske celine, dok 2 distributera (33,33%) nema zadovoljavajuće rezultate u tri tematske celine. Od 6 distributera 1 (16,67%) nije ispunio zahtev od najmanje 70% ni za jednu od osam tematskih celina, a 1 distributer (16,67%) je pokazao zadovoljavajuće rezultate u dve tematske celine.

Podaci ukazuju da 5 od 6 anketiranih distributera, tj. 83.33% distributera koji ne ispunjavaju zahtev da zadrže status ugovornog distributera vakcina, je imalo manje od 70% bar u jednoj od osam tematskih celina. Svaka tematska celina je predstavljala poteškoću u ispunjavanju zahtevanog kriterijuma za ovo istraživanje od najmanje 70%.

Odgovori 5 distributera koji ne ispunjavaju zahtev da zadrže status ugovornog distributera vakcina po tematskim celinama su za:

- I Prijem, 80% (4 od 5 distributera);
- II Skladištenje vakcina, 40% (2 od 5 distributera);
- III Kapacitet hladnjača, 80% (4 od 5 distributera);
- IV Zgrade, opreme i vozila, 40% (2 od 5 distributera);
- V Održavanja zgrada, opreme i vozila, 60% (3 od 5 distributera);
- VI Evidencija stanja vakcina na zalihama, 40% (2 od 5 distributera);

- VII Efikasnost isporuke vakcina ka sledećim nivoima distribucije, 80% (4 od 5 distributera);
- VIII Procedure, 20% (1 od 5 distributera).

Na pitanja I, III i VII tematskih celina u vezi Prijema, Kapaciteta hladnjača i Efikasnosti isporuke vakcina ka sledećim nivoima distribucije koja su od kritične važnosti za bezbednu imunizaciju, 4 od 5 anketiranih distributera, tj. 80% nije ispunili zahtevan kriterijum za ovo istraživanje od najmanje 70%.

Odgovori na pitanja upitnika ukazuju na slabosti sistema snabdevanja vakcinama u region, te je sistem kvaliteta ovih distributera vakcina potrebno značajno unaprediti kako bi se obezbedio zahtevani, visok nivo efikasnog skladišta i distribucije vakcina. Ni na jedno od 33 pitanja iz upitnika svih 6 anketiranih distributera vakcina nisu dali isti odgovor. Najviši nivo saglasnosti u odgovorima distributera je na pitanja br. 1, 4, 8 17 i 27 od kojih je najveća usklađenost odgovora na pitanje 17 kod koga je standardna devijacija 0,516.

Kreiran upitnik je koristan alat za pripremu provere ugovornog distributera vakcina, jer upućuje u kom pravcu i koliko detaljna i opsežna provera treba da bude.

Razvijen ovim istraživanjem upitnik za proveru spoljnog izvođača farmaceutskog [154, 155] distributera vakcina se bazira na principu formiranja preliminarne lične karte potencijalnog partnera i obuhvata tačke koje su po mišljenju grupe eksperata koja je učestvovala u razvoju alata, bitne za inicijalno procenjivanje sposobnosti organizacije da odgovori zahtevima koji se nameću u pogledu distribucije i skladištenja vakcina u farmaceutskoj industriji.

Kvalitet u primeni vakcina

Svaka nova zdravstvena tehnologija, što podrazumeva i novu indikaciju poznatog leka - vakcine, implicira procenu u smislu kliničkih, ekonomskih i socijalnih ishoda. U te svrhe se koriste epidemiološke, farmakoepidemiološke i farmakoekonomske studije koje upoređuju efikasnost, bezbednost, troškove i posledice - ishode upotrebe novih terapija [156,157,158]. Nove tehnologije se procenjuju u kontekstu zdravstvene tehnologije i farmakoekonomije [159]. Pažnja donosioca odluka u primeni zdravstvenih tehnologija, zdravstvenih radnika i javnosti treba da bude usmerena više na korist terapije nego na njene troškove [160].

Istraživačko područje novih primena vakcina je u usponu poslednjih dekada, posebno u oblastima karcinoma [115].

Da bi pacijent dobio kvalitetan, bezbedan i efikasan lek, u našem slučaju vakcinu, potrebno je i da primena bude u skladu sa odobrenim Sažetkom karakteristika leka (SmPC) i Uputsvom za lek (PIL). Međutim, u nekim slučajevima to nije uvek jednostavno, jer u cilju povećanja dostupnosti i davanja adekvatne terapije, potrebno je lek propisati, izdati i primeniti van registrovane indikacije, što predstavlja „off-label“ upotrebu leka.

Opravdanost „off-label“ primene vakcina je istraživana na primeru BCG vakcine, liofilizovane u terapiji karcinoma mokraćne bešike.

Bacillus Calmette-Guérin (BCG, atenuisan soj *Micobacterium bovis*) inicijalno je razvijen da se koristi kao vakcina protiv tuberkuloze, ali se koristi i za imunoterapiju kod *in situ* karcinoma bešike. Antikancerogeni potencijal BCG je naslućen još 1960. godine, a u potpunosti je prepoznat samo nekoliko godina kasnije, kada je nekoliko autora objavilo da inokulacija BCG u potvrđenim karcinomima dovodi do regresije karcinoma i sprečava razvoj metastaza. Upotreba BCG kao adjuvansa u terapiji kancera je kulminirala 1990. godine, kada je FDA odobrila upotrebu BCG u imunoterapiji kod superficijelnih karcinoma bešike [142].

Svi urolozi koji su učestvovali u istraživanju su pokazali izuzetnu zainteresovanost, otvorenost i dostavili su niz korisnih podataka kojima su podigli kvalitet istraživanja. Svi učesnici u istraživanju, 10 urologa, su koristili BCG za instilaciju u svojoj kliničkoj praksi, i to samo za indikaciju superficijelnih karcinoma mokraćne bešike. Intravezikalna BCG instilacija je predložena kao bezbedna i veoma efikasna u terapiji karcinoma mokraćne bešike još 1976. godine [161].

Rezultati prve tematske celine (pitanja 1, 2 i 7) ukazuju da su od 10 ukupno anketiranih urologa svi (100%) u svojoj kliničkoj praksi upotrebljavali adjuvantnu BCG terapiju. Rezultati ukazuju i na to da je od 10 ukupno anketiranih urologa polovina (50%), u terapiji superficijelnih karcinoma mokraćne bešike koristila „off-label“ BCG vakcinu, liofilizovanu.

Svih 10 anketiranih urologa (100%) ukazuju rezultatima druge tematske celine (pitanja 3 i 10) na neophodnost upotrebe adjuvantne BCG terapije. Takođe, ukazuju da je potrebno da budu dostupni lekovi sa listi B i D Republičkog fonda za zdravstveno

osiguranje (RFZO) indikovanih za intravezikalnu BCG terapiju superficijalnih karcinoma mokraćne bešike, čime bi se poboljšao kvalitet snabdevanja (kontinuitet u raspoloživosti leka) intravezikalnom BCG terapijom koja je imperativ u lečenju superficijalnih karcinoma mokraćne bešike.

Treća tematska celina (pitanja 8 i 7) imala je za cilj prikupljanje komparativnih podataka o bezbednosnom profilu BCG vakcine, liofilizovane pri „off-label“ upotrebi u odnosu na lekove čija je upotreba u terapiji superficijalnih karcinoma mokraćne bešike odobrena rešenjem o registracije od strane Agencije za lekove i medicinska sredstva (ALIMS).

Proverom bezbednosnog profila, tj. broja i učestalosti neželjenih reakcija nakon „off-label“ upotrebe BCG vakcine, liofilizovane u odnosu na lekove čija je intravezikalna upotreba u terapiji superficijalnih karcinoma mokraćne bešike odobrena indikacijska primena (treća tematska celina (pitanja 8 i 7)) utvrđeno je da od 50% (polovina) anketiranih koji su vršili „off-label“ primenu BCG vakcine, liofilizovane njih 80% (4 anketirana od 5 koji upotrebljavaju „off-label“ BCG vakcinu) uočilo manji broj neželjenih reakcija pri „off-label“ primeni BCG vakcine, liofilizovane.

Rezultatima četvrte tematske celine (pitanja 4 i 6) utvrđeno je da u kliničkoj praksi od ukupno 10 anketiranih:

- 60 % se rukovodi EAU smernicama (eng. Guidelines from the European Association of Urology, EAU Guidelines);
- 20 % se rukovodi internim vodičima zdravstvene ustanove;
- 10 % se rukovodi Morales-ovim ili Lamm-ovim preporukama;
- 10 % ne zna / nema zvanični stav klinike o terapijskom protokolu u slučaju karcinoma mokraćne bešike.

Dobijeni podaci potvrđuju nepostojanje apsolutne ujednačenosti terapijskog protokola i nege (klinički vodič) ove grupe obolelih pacijenata u R. Srbiji, što je posledica nepostojanja odobrenog nacionalnog vodiča za navedenu indikaciju od strane Ministarstva zdravlja. Takođe, tokom intervjua je zaključeno da tokom korišćenja EAU protokola ima varijacija, koje su različite u zdravstvenim ustanovama. Odsupanja od EAU protokola su uočena već nakon prvog ciklusa terapije, instilacije.

Podaci dobijeni na pitanje u vezi broja obolelih od karcinoma mokraćne bešike (pitanje br. 5) potvrđuju da se ukupan broj obolelih u R. Srbiji kreće u okviru zvanično objavljenih podataka Instituta za javno zdravlje Srbije "Dr Milan Jovanović Batut".

Od ukupno 10 anketiranih podaci o broju obolelih od karcinoma mokraćne bešike koji su na terapiji lekom BCG za instilaciju ukazuje da se u:

- 60 % (6 anketiranih) zdravstvenih ustanova leči manje od 100 pacijenata godišnje;
- 30 % (3 anketirana) zdravstvenih ustanova leči između 100 i 200 pacijenata godišnje;
- 10 % (1 anketirani) zdravstvenih ustanova leči više od 200 pacijenata godišnje.

Godišnji broj pacijenata po zdravstvenoj ustanovi varira od oko 10, načešće je oko 50, a u tri je oko 200. Na osnovu odgovora urologa 10 zdravstvenih ustanova tercijarnog nivoa zdravstvene zaštite koji su učestvovali u istraživanju, utvrđeno je da u lečenju godišnje učestvuje okvirno od oko 800 do 950 pacijenata. U 9 od 10 zdravstvenih ustanova se pored BCG za instilaciju, koristi i neki drugi lek i to neposredno posle TUR-a. Češće je korišćen mitomycin od doksorubicin-a.

U zdravstvenoj ustanovi tercijarnog nivoa zdravstvene zaštite u kojoj su zaposleni urolozi koji su učestvovali u istraživanju je korišćen BCG za instilaciju inostranih proizvođača i to u periodu od 01.01.2008. do 31.12.2014. godine.

Međutim 50% ispitivanih urologa, tj. u 5 zdravstvenih ustanova tercijarnog nivoa zdravstvene zaštite, je reklo da je u periodu od 01.01.2008. do 31.12.2014. godine zbog nedostatka BCG ino proizvođača za instilaciju korišćena BCG vakcina, liofilizovana, domaćeg proizvođača sa sledećim podacima: ATC: J07AN01; INN: vakcina protiv tuberkuloze; farmaceutski oblik: prašak i rastvarač za suspenziju za injekciju, jačina: 1 mg/mL.

Tokom terapije superficijalnih karcinoma mokraćne bešike BCG vakcinom, liofilizovanom svih 4 urologa su rekli da je dolazilo do neželjenih reakcija usled čega je prekidana dalja terapija. Pacijentu je uključivan lek čija je aktivna supstanca ciprofloksacin. Nakon oporavka ponovo je nastavljena terapija BCG vakcinom, liofilizovanom.

Svih 100% anketiranih urologa su dali potvrdni odgovor na pitanje broj 9 o tome da li misle da bi se domaćom proizvodnjom BCG za instilaciju obezbedio kontinuitet u snabdevanju leka za terapiju superficijalnih tumora mokraćne bešike i izneli stav da bi najpodesnije pakovanje za BCG za instilaciju bila jedna bočica, i koncentracija od 81 mg/dozi.

Bez obzira na varijacije u korišćenom protokolu u terapiji, BCG se mora dati u rasporedu održavanja [94, 104]. Terapijska shema obuhvata prosečno 9 instilacija BCG za imunoterapiju po pacijentu godišnje. Međutim, optimalan broj indukcijskih instilacija, optimalna učestalost i trajanje instilacija održavanja i dalje su nepoznati [105].

S obzirom da su 10 ispitivanih urologa prijavili da je na terapiji superficijalnih karcinoma mokraćne bešike BCG vakcinom, liofilizovanom ili BCG za imunoterapiju, ukupno godišnje ima od oko 800 do 950 pacijenata, a da prema zvaničnim podacima Instituta za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut”, prosečano je 1095 obolelih od karcinoma bešike, zaključuje se da je obuhvat ovim istraživanjem visok, i da se kreće od 73,06% do 86,76%.

Terapijski protokol u R. Srbiji u terapiji superficijalnih tumora mokraćne bešike obuhvata transuretralnu resekciju (TUR) sa hitnom (1h nakon TUR-a) postoperativnom instilacijom hemioterapije, nakon čega sledi adjuvantna intravezikalna BCG imunoterapija. Bez obzira na to što je 60% urologa koji su učestvovali u istraživanju reklo da koriste EAU protokol iz vodiča Evropskog udruženja urologa, tzv. EAU Guidelines (eng. *Guidelines from the European Association of Urology*), utvrđeno je da shema nije standardizovana u svim klinikama u R. Srbiji. U svim klinikama početak intravezikalne BCG imunoterapije je 15 dana nakon TUR-a, shema ima tri ciklusa, a od kojih je samo prvi ciklus isti u svim klinikama.

Prvi ciklus obuhvata 6 instilacija jednom nedeljno. Posle sledi pauza u trajanju od 3 meseca, a potom se radi cistoskopija kao kontrolni pregled. Zatim se broj ciklusa i dinamika intravezikalne terapije razlikuju od klinike do klinike. Terapijski vodiči su jedan od značajnih alata za sprovođenje i evaluaciju efektivne primene lekova (u našem slučaju BCG vaccine, liofilizovane) te naši rezultati imaju značaja za dalja istraživanja kliničke prakse, razvoj ovog alata i podrške u donošenju odluka zdravstvenih autoriteta.

BCG za imunoterapiju u R. Srbiji se nalazi na listi B lekova koji se propisuju i izdaju na teret obaveznog zdravstvenog osiguranja i velikoprodajna cena je 79,18€. Usled kontinuiranih nestašica / prekida u snabdevanju tržišta R. Srbije u maju 2012. godine se u svrhe adjuvantne terapije superficijelnih karcinoma mokraćne bešike uvodi proizvod za imunoterapiju sa atenuiranim bacilima *Mycobacterium bovis*, soj BCG na listu D. Lista D je lista neregistrovanih lekova, tj. lekova koji nemaju dozvolu za stavljanje u promet u R. Srbiji, a neophodni su u dijagnostici i terapiji, pa shodno tome zvanično njihova cena nije definisana. Na ovaj način se legalno može uvoziti i prometovati neregistrovani lek u R. Srbiji, kao i lečiti, na teret sredstava obaveznog zdravstvenog osiguranja.

Rezultati istraživanja su pokazali da je izostanak uvoza lekova za BCG imunoterapiju i sa liste B i sa liste D, a zbog globalne nestašice, urokovao korišćenje BCG vakcine, liofilizovane domaćeg proizvođača vakcina u intravezikalnoj terapiji superficijelnih karcinoma mokraćne bešike.

Urolozi koji imaju godišnje najveći broj pacijenata kod koji se koristi BCG vakcina, liofilizovana reklo je da u cilju postizanja jedne instilacione doze od 81mg registrovanog BCG za imunoterapiju sa B liste - ImmuCyst®, „off-label“ koriste 1,6 doza BCG vakcine, liofilizovane domaćeg proizvođača.

Takođe, 2 urologa od 5 koji koriste BCG vakcinu u imunoterapiji je reklo da u cilju postizanja jedne instilacione doze od 81mg registrovanog BCG za imunoterapiju sa B liste - ImmuCyst® „off-label“ koriste 9 doza BCG vakcine, liofilizovane domaćeg proizvođača. S obzirom da ne postoje pouzdani podaci zasnovani na činjenicama i dokazima u vezi sa doziranjem i učestalosti terapije BCG vakcine pri primeni u imunoterapiji [138] izvođenje farmakoekonomske analize je otežano i nespecifično.

Intravezikalna BCG terapija povezana sa više neželjenih reakcija u odnosu na intravezikalnu hemioterapiju [95]. Ozbiljne neželjene reakcije se javljaju kod manje od 5% pacijenata i uspešno se leče u skoro svim slučajevima [99]. Ako su neželjene reakcije česte u prvoj godini, zahteva se prekid terapije [100]. Neželjene reakcije za BCG su uglavnom groznica, hematurija, iritacija i infekcija mokraćne bešike. Retko se javljaju sistemske reakcije koje mogu biti potencijalno smrtonosne [162].

Podaci o neželjenim dejstvima dobijene iz kliničkih ispitivanja i postmarketinškog praćenja širom sveta pri korišćenju ImmuCyst®-a ukazuju da primena ImmuCyst®-a

izaziva inflamatornu reakciju u mokraćnoj bešici i može izazvati znake i simptome cistitisa. Takve reakcije do izvesne mere mogu biti uzete kao dokaz da BCG izaziva željeni odgovor, ali je potrebno pažljivo pratiti pacijenta. Simptomi iritacije mokraćne bešike su prijavljeni kod približno 50% pacijenata koji dobijaju ImmuCyst® i obično počinju nekoliko časova posle instilacije i traju 6 - 48 časova. Simptomi se obično javljaju posle treće instilacije i postoji tendencija povećanja njihove ozbiljnosti posle svake sledeće primene. Mehanizam dejstva iritativnih neželjenih dejstava nije ispitan, ali je najviše spojiv sa imunskim mehanizmom. Ne postoje podaci da redukcija doze ili terapija antituberkulotikom može sprečiti ili umanjiti iritativne simptome ImmuCyst®-a [163].

Da bi se smanjila BCG toksičnost, predloženo je da se smanji doza. Trećina standardne doze BCG može biti minimalno efikasna za tumore srednjeg rizika [108]. Međutim, jedna trećina doze BCG je povezana sa više recidiva, posebno kada je data u periodu od samo godinu dana [109]. Osim toga, rutinska aplikacija se komplikuje, zbog potencijalnih tehničkih poteškoća u pouzdanoj pripremi smanjene doze.

Prosečan broj obolelih od karcinoma mokraćne bešike prema podacima Instituta za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut” na godišnjem nivou je 1095.

Urolozi koji su učestvovali u istraživanju, a koji imaju godišnje najveći broj pacijenata kod koji se koristi BCG vakcina, liofilizovana u imunoterapiji u cilju postizanja jedne instilacione doze od 81mg registrovanog BCG za imunoterapiju sa B liste - ImmuCyst® „off-label“ koriste 1,6 doza BCG vakcine, liofilizovane domaćeg proizvođača. Ovo je označeno kao scenario A i znači da se za 9 instilacija koristi 14,4 bočica BCG vakcine, liofilizovane domaćeg proizvođača po pacijentu godišnje. Ukoliko se uzme u obzir da dolazi do rastura to bi značilo, da se za jednu instilaciju po jednom pacijentu uključujući rastur koristi 2 bočice vakcine. U scenariju A da bi se postigla jedna instilacijska doza, upotrebljava se 2 (1,6 uključujući i rastur) bočice BCG vakcine, liofilizovane, a sprovodi se 9 instilacija godišnje. Cena BCG vakcine, liofilizovane je 9,46€ po bočici. Stoga se po pacijentu godišnje troši 18 bočica BCG vakcine, liofilizovane, što je ukupni godišnji trošak po pacijentatu 170,28€, a za 1095 pacijenata 186 456,60€. To znači da bi u ovom slučaju projektovana ušteda bila 593 862,30€.

U scenariju B da bi se postigla jedna instilacijska doza, upotrebljava se 9 bočica BCG vakcine, liofilizovane, a sprovodi se 9 instilacija godišnje. Cena BCG vakcine,

liofilizovane je 9,46€ po bočici. Stoga se po pacijentu godišnje troši 81 bočica BCG vakcine, liofilizovane, što je ukupni godišnji trošak po pacijentu 766,26€, a za 1095 pacijenata 839054,70€. U ovom slučaju budžet bi dodatno bio opterećen za 58735,80€.

Očekivane neželjene reakcije u scenariju A su 30%, a u scenariju B su 40% (shodno rezultatima tabele 9, tabele 10 i internim podacima kliničara). Prilikom svake neželjene reakcije dolazi do prekidanja terapije BCG, i najčešće je potrebno uvesti antibiotsku terapiju. Nakon toga je potrebno uraditi cistoskopiju. Tako da je ove troškove potrebno dodati na cenu leka uključujući i cenu dodatnog bolničkog dana, što nije bio slučaj u našoj *cost minimization* analizi. Za donošenje odluka u realnom zdravstvenom sistemu je potrebno obaviti šire farmakoekonomske analize sa projektovanim modelima (scenarijima).

Dodatno stimulisanje domaćeg proizvođača, kao i kontinuirano snabdevanje tržišta, bi omogućilo svim pacijentima koji boluju od superficijalnih karcinoma mokraćne bešike, pravovremenu, efikasnu i bezbednu imunoterapiju, što bi bila značajna mera u kreiranju politike lekova i zdravstvene zaštite.

Svi urolozi koji su učestvovali u istraživanju su stava da bi se domaćom proizvodnjom BCG za instilaciju obezbedio kontinuitet u snabdevanju leka za terapiju superficijalnih tumora mokraćne bešike i izneli stav da bi najpodesnije pakovanje za BCG za instilaciju bila jedna bočica od 81 mg/dozi.

Više od 20 godina „off-label” upotreba lekova je predmet etičkih i regulatornih razmatranja u farmaceutskoj praksi [164]. U smernicama dobre prakse farmakovigilance (eng. *Good pharmacovigilance practices, GVP*) je definisana „off-label” upotreba lekova kao okolnosti u kojima se lek ne koristi u skladu sa odobrenim SmPC [165].

„Off-label” upotreba lekova s jedne strane, omogućava lekarima da na osnovu jasnih naučnih dokaza koriste postojeće lekove na inovativan način. Takođe, na ovaj način je omogućeno snabdevanje ovim lekovima ugroženih populacija i pojedinih grupa pacijenata [166]. Oblast onkologije se može posmatrati kao poseban slučaj u „off-label” upotrebi lekova, jer pojedini lek koji se koristi kao efikasan za jednu indikaciju u terapiji kancera, ponekad se može koristiti i u terapiji drugih oblika kancera. Lekar ima profesionalnu obavezu, da pacijenta ne ostavi bez terapije. Izbor terapije je

prvenstveno odgovornost lekara koji mora da izabere najsigurniju terapiju. Propisujući „off-label” upotrebu leka od lekara se traži da preuzme posebnu odgovornost. Formalno, on propisuje lek za koji regulatorno telo, a u R. Srbiji – ALIMS, nije izdalo rešenje da je bezbedno i efikasno. Stoga, lekar može biti pozvan na odgovornost. Pravna razmatranja u Evropi u vezi „off-label” upotrebe lekova uglavnom su usmerena na povećani rizik za bezbednost pacijenata pri korišćenju leka za neodobrenu indikaciju [164].

Rezultat ovog istraživanja ide u prilog budućim razmatranjima u promeni statusa BCG vakcine, liofilizovane koja je u „off-label” upotrebi pri intravezikalnoj primeni kod kancera mokraćne bešike u novu, regulatornu indikaciju. Naše istraživanje daje osnovu za širu kliničku studiju, a u pravcu uvođenja nove indikacije poznatog leka. Uvođenjem nove indikacije BCG vakcine, liofilizovane terapija superficijalnih karcinoma mokraćne bešike će biti dostupna i smanjiće se troškovi koji se izdvajaju iz sredstava obaveznog zdravstvenog osiguranja što je dokazno analizom minimizacije troškova.

U realnom sistemu R. Srbije, snabdevenost ovom vakcinom / lekom je primerena osnovnoj indikaciji (imunoprofilaksa), te „off-label” upotreba u imunoterapiji superficijalnih karcinomom mokraćne bešike nije prepoznata od strane platioca (RFZO). Svakako da je mesto izdavanja BCG vakcine, liofilizovane za „off-label” upotrebu stacionarna zdravstvena ustanova, za razliku od osnovne indikacije gde je to ambulanta (primarna zdravstvena zaštita).

Lekar ima obavezu da pacijenta obavesti u slučaju da RFZO može da odbije refundiranje troškova terapije zbog „off-label” upotrebe leka [167].

Nedavno objavljene manje studije bez održavanja su pokazale neke razlike između sojeva, što zahteva dodatnu evaluaciju efikasnosti BCG vakcinalnog soja zastupljenog u domaćoj BCG vakcini, liofilizovanoj u narednim kliničkim studijama [97, 98].

Shodno navedenom predmet daljih istraživanja treba usmeriti na procenu zavisnosti doze, kliničkog protokola primene u odnosu na učestalost ponovnog javljanja i prevenciju ili odlaganje progresije bolesti u mišićno invazivne karcinome mokraćne bešike, kao i na kliničko praćenje bezbednosnog profila navedenog leka usled dozno zavisne toksičnosti.

Sa skokom cena lekova i dolaskom skupih novih terapija, zdravstveni fondovi širom sveta pokušavaju da pronađu način da svojim korisnicima obezbede potrebne lekove.

U vezi sa tim je potrebno definisati i sistemsko rešenje koje će da pruži sveobuhvatni mehanizam za stavljanje „off-label“ lekova na pozitivnu listu lekova. Kriterijum treba da bude zasnovan na naučnim dokazima kojima bi se odredile potrebe i prioriteti za stavljanje leka na pozitivnu listu. Zato je potrebno uskladiti sva zakonska, podzakonska i druga akta. Opšti kriterijumi za stavljanje leka na pozitivnu Listu lekova su: farmakoterapijska opravdanost leka, farmakoekonomska opravdanost leka i finansijska sredstva koja su predviđena finansijskim planom RFZO [168]. Ove studije su zahtevne i skupe, te se kao pogodan alat u proceni efektivnosti danas sve više primenjuje modelovanje sa pogodnom probalistikom.

Sa problemom u vezi „off-label“ upotrebe lekova susreću se mnoge zemlje. Stoga je potrebno ponuditi rešenje kojim bi se poboljšao položaj lekara u vezi pitanja medicinske odgovornosti pri „off-label“ upotrebi leka. Neophodno je da države ustanove nacionalno rešenje u skladu sa zakonom o lekovima i zakonom o zdravstvenom osiguranju. Kao jedno od rešenja se može ponuditi konsenzusom usvojena lista lekova za „off-label“ upotrebu koja bi bila zasnovana na naučnim dokazima. Drugo rešenje, koje se koristi u Francuskoj, bilo bi „off-label“ upotreba lekova u okviru zvanične ekspertske grupe. Na ovaj način bi se postiglo bezbedno i homogeno snabdevanje lekovima zainteresovane grupe pacijenata [164].

U razmatranja u vezi „off-label“ upotrebe lekova uglavnom su uključeni farmaceuti i lekari, a ne i pacijenti i njihovi predstavnici, bez obzira što bi trebalo da imaju saznanja u vezi sa statusom leka za koji su zainteresovani [169].

Izazov za dalja istraživanja farmaceutske prakse je i to što vakcina protiv tuberkuloze ima ATC: J07AN01, dok preparat koji sadrži živi atenuirani bacili *M.bovis*, soj BCG koji se koristi u imunoterapiji ima ATC: L03AX03.

Izvođene su kohortna studija, nekoliko randomiziranih studija i meta-studija o intravezikalnoj BCG terapiji kod pacijenata sa CIS [96, 110], ali ne i u vezi „off-label“ upotrebe BCG u imunoterapiji. Stoga je neophodno sprovesti širu kliničku studiju.

Rezultati ovog istraživanja ukazuju na potencijal da se svim pacijentima u R. Srbiji koji boluju od superficijalnih karcinoma mokraćne bešike, može obezbediti pravovremena, efikasna i bezbedna imunoterapija. Jedan od preduslova za unapređenje zdravstvene zaštite ove grupe pacijenata je razvijanje nacionalnog registra pacijenata, što je značajno za poboljšanje kvaliteta života ove grupe pacijenata.

6 Zaključci

Na osnovu rezultata i diskusije proisteklih iz studija datih u ovoj doktorskoj disertaciji, izvedeni su sledeći zaključci:

Razvijen je model „Sunce” Integrisanog menadžment sistema koji mogu da koriste proizvođači i / ili distributeri vakcina. Model „Sunce” je sveobuhvatan, a u isto vreme i adaptibilan i veoma savremen, jer uključuje širu društvenu zajednicu, što je danas od posebnog značaja u zdravstvenim i menadžment naukama. Model „Sunce” odgovora zahtevima legislative i standardima menadžmenta kvaliteta koji su zahtevi tržišta EU i zemalja u procesu pristupanja EU.

Istraživanje daje pregled principa za metodologiju IMS široko primenljivu u svim sferama, a naročito u sferi zdravstva što je veoma retko. Rezultati ukazuju na veliki potencijal za integrisano upravljenje uslugama, proizvodima i tehnologijama u zdravstvu. Rezultati ovog istraživanja i publikacije koje su proizašle daju potencijal za dalja istraživanja u farmaceutskoj / biotehnoškoj industriji, kao integrativnom delu zdravstvenog sistema.

Jedan od najvažnijih zadataka u lancu snabdevanja vakcinama je obezbeđenje dobre distribucije i skladištenja vakcina što je primenom ovog alata / upitnika zadovoljeno. Upitnik je sveobuhvatan i jednostavan za primenu, a pomoću njega se može ostvariti podrška u sprovođenju bezbedne imunizacije.

Rezultati istraživanja su pokazali da 5 od 6 ključnih distributera vakcina u regionu Zapadnog Balkana nisu ispunili kriterijume da dobiju / zadrže status ugovornog distributera, te je potrebno sprovesti dodatnu obuku u vezi skladištenja i distribucije vakcina i na taj način obezbediti sigurno rukovanje vakcinama. Ovo ukazuje na slabosti sistema snabdevanja vakcinama u region.

Razvijen je postupak za procenu efektivne primene i donošenje odluke za uvođenje indikacije za terapiju superficijalnih karcinoma mokraćne bešike u primeni BCG vakcine domaćeg proizvođača. Postupak je baziran na *Snowball* alatu, relativno novoj metodi u kliničkoj nauci i praksi.

Svih 10 anketiranih urologa (100%) ukazuju na neophodnost upotrebe adjuvntne BCG terapije, kao i da je obezbeđivanje dostupnosti, tj. kvaliteta i kontinuiteta snabdevanja intravezikalne BCG terapije imperativ u lečenju superficijelnih karcinoma mokraćne bešike. Ovaj rezultat ide u prilog budućim razmatranjima u promeni statusa „off-label“ upotrebe u regulatornu, novu indikaciju.

Efektivnost „off-label“ primene domaće BCG vakcine liofilizovane u kliničkoj praksi R. Srbije u terapiji superficijalnih karcinoma mokraćne bešike je procenjena kao relativno uspešna uz napomenu da bezbednosni profil nije dovoljno razmatran, te je potrebno sprovesti šire kliničke studije. Takođe, doziranje u „off-label“ primeni domaće BCG vakcine, liofilizovane nije zasnovano na dokazima tako da su u farmakoekonomskoj analizi razmatrana dva granična scenarija. Sa druge strane, ovaj terapijski pristup je dostupan i troškovno isplativ u R. Srbiji što je dokazano analizom minimizacije troškova. Potencijalno, ovo ukazuje da se svim pacijentima u R. Srbiji koji boluju od superficijalnih karcinoma mokraćne bešike, može obezbediti pravovremena, efikasna i bezbedna imunoterapija. Ujedno je ovom grupom rezultata prikazana kompleksnost alata i metodike u razvoju i proceni efektivne primene novih zdravstvenih tehnologija u realnom zdravstvenom sistemu R. Srbije.

Jedan od preduslova za unapređenje zdravstvene zaštite ove grupe pacijenata je razvijanje nacionalnog registra pacijenata, što je značajno za poboljšanje kvaliteta života ove grupe pacijenata.

7 Literatura

- [1] Mitrović Ž. Osnove integralnog upravljanja kvalitetom proizvoda. Biro za prijetovanje integralnog kvaliteta: „Kultura“, Beograd, 1996.
- [2] Živković N. Integrisani sistemi menadžmenta - elektronsko izdanje za studente master studija generacije 2012/13. Univerzitet u Beogradu - Fakultet Organizacionih nauka. Beograd, 2012. Dostupno na:
<http://uk.fon.bg.ac.rs/wp-content/uploads/IMS-elektronsko-izdanje-dr-Nedeljko-Zivkovic.pdf>. Datum poslednjeg pristupa: 02.09.2015.
- [3] Majstorović V., Marinković V. The development of business standardization and integrated management systems. Journal of Medical Biochemistry 2011;30:334-345.
- [4] Tasić Lj, Marinković V. i saradnici. Kvalitet u farmaciji - od teorije do prakse. Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski Fakultet, Beograd, 2012.
- [5] Karapetrovic S, Wilborn W. Integration of quality and environmental management systems. The TQM Magazine 1998;10(3):204-213.
- [6] Griffith A. Developing an integrated quality, safety and environmental management system. Construction Paper 108 , Chartered Institute of Building (CIOB) 1999.
- [7] Karapetrovic S, Jonker J. Integration of standardized management systems: searching for a recipe and ingredients. Total Quality Management 2003;14(4):451-459.
- [8] Bernardo M, Casadesus M, Karapetrovic S, Heras I. How integrated are environmental, quality and other standardized management systems? An empirical study. Journal of Cleaner Production 2009;17(8):742-750.
- [9] Integrated Management Special Interest Group: Integrated Management System Definition and Structuring Guidance. Dostupno na:
https://www.google.rs/search?site=&source=hp&q=%28Integrated+Management+Special+Interest+Group+%28IMS+SIG%29%29+definition&oq=%28Integrated+Management+Special+Interest+Group+%28IMS+SIG%29%29+definition&gs_l=hp.3...75705.82887.1.83444.16.15.1.0.0.0.249.1928.0j12j2.14.0....0...1c.1.64.hp..1.2.269.0.0UbwQZC6cvs. Datum poslednjeg pristupa: 18.02.2016.
- [10] Kaplan R, Norton D. Mastering the Management System. Harvard Business Review January 2008;63. -77.

- [11] EA Guidance on the application of ISO/IEC 17021:2006 for combined audits, Brussels, October 2008;5.
- [12] Marinković V, Majstorović V. Integrirani menadžment sistemi za farmaceutski lanac snabdevanja. Jedinstveno udruženje Srbije za kvalitet – JUSK, Beograd, 2013.
- [13] Karapetrovic S. Strategies for the integration of management systems and standards. TQM Magazine 2002;14(1):61–67.
- [14] Wilkinson G, Dale BG. Integrated management systems: a model based on a total quality approach. Managing service quality 2001;11(5):318-330.
- [15] Wilkinson G, Dale BG. An examination of the ISO 9001:2000 standard and its influence on the integration of management systems. Production Planning & Control 2002;13(3):284-297.
- [16] Rocha M, Searcy C, Karapetrovic S. Integrating sustainable development into existing management systems. Total Quality Management and Business Excellence 2007;18(1/2):83-92.
- [17] Asif M, De Bruijn EJ, Fisscher O. Corporate Motivation for Integrated Management System Implementation. Why do Firms Engage in Integration of Management Systems: A Literature Review & Research Agenda. Dostupno na: <http://doc.utwente.nl/73735/1/Asif.pdf>. Datum poslednjeg pristupa: 07.09.2015.
- [18] Asif M, de Bruijn E, Fisscher O, Searcy C, Steenhuis, H. Process embedded design of integrated management systems", International Journal of Quality & Reliability Management 2009;26(3):261-282.
- [19] Dostupno na: www.intechopen.com/download/pdf/29234. Datum poslednjeg pristupa: 07.01.2016.
- [20] Jonker J, Karapetrovic S. Systems thinkings for integration of management systems. Business Process Management Journal 2004;10(6):608-615.
- [21] Zutshi A, Sohal A. Integrated management system: the experiences of three Australian organisations. Journal of Manufacturing Technology Management 2005;16(2):211-32.
- [22] Lopez-Fresno P. Implementation of an integrated management system in an airline: a case study. The TQM Journal 2010;22(6):629-647.

- [23] Griffith A, Bhutto K. Better environmental performance. A framework for integrated management systems (IMS). *Management of Environmental Quality* 2009;20(5):566-80.
- [24] Deming D. Edwards. *Out of the Crisis*. MIT Center for Advanced Engineering Study 1986. Dostupno na:
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...41364.41364.1.42919.1.1.0.0.0.122.12.2.0j1.1.0....0...1c..64.hp..0.0.0.0.Gvlq7CGiXVw.
- Datum poslednjeg pristupa: 18.09.2015.
- [25] Brewer D, Nash M. *Exploiting an Integrated Management System*. Gamma Secure Systems Limited, Wm. List & Co. 2005:1-6.
- [26] Dostupno na:
<http://quenhesa.blogspot.rs/>. Datum poslednjeg pristupa: 05.01.2016.
- [27] Radović M, Mitrović Ž, Karapandžić S, Živković N. *Inženjering procesa FON*. Beograd, 2004.
- [28] Fresner J, Engelhardt G. Experiences with integrated management systems for two small companies in Austria. *Journal of Cleaner Production* 2004;12(6):623–631.
- [29] Perović M. *Procesni pristup integrisanom menadžmentu*. 33. Nacionalna konferencija o kvalitetu: Festival kvaliteta 2008, AQS i Centar za kvalitet. Kragujevac, 2008.
- [30] Ackoff RL. *Towards a System of Systems Concepts*. *Management Science* 1971;17(11):661-671.
- [31] SRPS ISO 9000:2007, *Sistem menažmenta kvalitetom – Osnove i rečnik*, Institut za standardizaciju, 2007., str 6.
- [32] Черничек И. *Uvod u teoriju globalnog razmišljanja – opšta teorija sistema za menadžere i profesionalce koji se bave složenim pojavama*. Prometej, Novi Sad, 2000;43-86.
- [33] Cua KO, McKone KE, Schroeder RG. Relationships between implementation of TQM, JIT, and TPM and manufacturing performance. *Journal of Operations Management* 2001;19:675–694.

- [34] Khalid S, Irshad MZ, Mahmood, B. TQM implementation elements for manufacturing excellence. *The TQM Journal* 2008;20(6):599 – 621. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1108/17542730810909365>. Datum poslednjeg pristupa: 02.04.2015.
- [35] Kaynak H. The relationship between total quality management practices and their effects on firm performance. *Journal of Operations Management* 2003;21(4):405-435.
- [36] Yunis M, Jung J, Chen S. TQM, strategy, and performance: a firm-level analysis. *International Journal of Quality & Reliability Management* 2013;30(6):690 – 714. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1108/02656711311325638>. Datum poslednjeg pristupa: 02.04.2015.
- [37] Wali AA, Deshmukh SG, Gupta AD. Critical success factors of TQM: a select study of Indian organizations. *Production Planning & Control* 2003;14(1):3-14.
- [38] El Shenawy, E, Baker T, Lemak, DJ. A meta-analysis of the effect of TQM on competitive advantage. *International Journal of Quality & Reliability Management* 2007;24(5):442–471. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1108/02656710710748349>. Datum poslednjeg pristupa: 02.04.2015.
- [39] Harjeev K, Laroiya S, Sharma D. Integrated management systems in Indian manufacturing organizations, *The TQM Journal* 2010;22(6):670-686.
- [40] Heleta M. *Kvalitet u svetu*. Magnata, Beograd, 1995.
- [41] Prajogo DI, Sohal AS. The relationship between TQM practices, quality performance, and innovation performance. *International Journal of Quality & Reliability Management* 2003;20(8):901–918.
- [42] Dostupno na: http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm. Datum poslednjeg pristupa: 09.09.2015.
- [43] Dostupno na: <http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/gdpguidelines1.pdf>. Datum poslednjeg pristupa: 09.09.2015.
- [44] ICH Q10, Pharmaceutical Quality System, Dostupno na: www.fda.gov/downloads/.../ucm073517.pdf. Datum poslednjeg pristupa: 09.09.2015.

- [45] Marinkovic V, Sibalija T, Majstorovic V, Tasic Lj. Impact analysis of the implemented quality management system on business performances in pharmaceutical-chemical industry in Serbia. *Chemical Industry* 2013;67(3):535-546.
- [46] Mazumder B, Bhattacharya S, Yadav A. Total Quality Management in Pharmaceuticals. *International Journal of PharmTech Research* 2011;3(1):365-375.
- [47] The Sources of Quality in the Pharmaceutical Industry, Dostupno na: <http://www.ucema.edu.ar/publicaciones/documentos/284.pdf>. Datum poslednjeg pristupa: 04.02.2016.
- [48] ISO 9001:2015 Quality management systems - Requirements, Geneva, 2015.
- [49] ISO 14001: 2015, Environmental management system, Requirements with guidance for use, ISO, Geneva, 2015.
- [50] OHSAS 18001:2007, Occupational health and safety management systems-specification, BSI-British standard institution, London, 2007.
- [51] ISO/IEC 27001:2005 Information technology - Security techniques -- Information security management systems – Requirements, Geneva, 2005.
- [52] ISO/IEC 17025:2005 General requirements for the competence of testing and calibration laboratories, Geneva, 2005.
- [53] Bekčić S, Vidmanić A, Kelečević N, Marinković V. Quality pharmaceutical system: General concept for vaccines manufactures. *International Journal "Advanced Quality"* 2014;42(4):1-7.
- [54] Pejović G, Filipović J, Tasić Lj, Marinković V. Towards medicines regulatory authorities' quality performance improvement: value for public health. *The International Journal of Health Planning and Management*. Rad objavljen online: 02.07.2014, DOI: 10.1002/hpm.2265.
- [55] Marinković V, Šibalija T, Bekčić S, Pejović G, Majstorović V, Tasić Lj. TQM in pharmaceutical companies in Serbia. *International Journal of Advanced Quality* 2015;1(43):45-50.
- [56] Brusic V, August JT, Petrovsky N. *Expert. Rev. Vaccines* 2005;4:407-417.
- [57] Implementation of the EU Paediatric Regulation and its Impact on Vaccine Development. A White Paper from the European Vaccine Manufacturers (EVM), January 2011. Dostupno na:

http://www.vaccineseuropa.eu/wp-content/uploads/2012/12/EVM-White-Paper-on-implementation-of-Paed-Reg_FINAL_20-01-2011.pdf. Datum poslednjeg pristupa: 09.09.2014.

[58] Josefsberg JO, Buckland B. Vaccine process technology. *Biotechnol. Bioengin.* 2012;109(6):1443–1460.

[59] Zakon o lekovima i medicinskim sredstvima, „Sl. Glasnik RS”, br. 30/2010 od 07.05.2010. godine.

[60] Jovanović T, Marković Lj. i saradnici. VIRUSOLOGIJA: Udžbenik za studente medicine. Univerzitet u Beogradu - Medicinski fakultet: Institut za mikrobiologiju i imunologiju. Beograd, 2008.

[61] U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health. Understanding vaccines; what they are; how they work. Dostupno na: <http://www.niaid.nih.gov/topics/vaccines/documents/undvacc.pdf/>.

Datum poslednjeg pristupa: 31.10.2015.

[62] Di Pasquale A, Preiss S, Da Silva FT, Garçon N. Vaccine Adjuvants: from 1920 to 2015 and Beyond. *Vaccines* 2015;3:320-343. Dostupno na: <http://www.mdpi.com/2076-393X/3/2/320> Datum poslednjeg pristupa: 31.10.2015.

[63] Demystifying Biosimilars. Dostupno na: www.biotech.ca/.../biosimilars%20guide%20engli. Datum poslednjeg pristupa: 31.10.2015.

[64] Biološki slični lekovi, Alims. Dostupno na: supa.pharmacy.bg.ac.rs/assets/9690 Datum poslednjeg pristupa: 31.10.2015.

[65] European Medicines Agency (EMA), Committee for medicinal products for human use (CHMP). Guideline on similar biological medicinal products, CHMP/437/04, 30 October 2005. Dostupno na: http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003517.pdf/. Datum poslednjeg pristupa: 21.02.2015.

[66] World Health Organization. EPI planning guide. Dostupno na: http://www.google.rs/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=3&ved=0ahUKewj0nJWt2djKAhXcKSwKHcQEAEwQFggxMAI&url=http%3A%2F%2Fwww.afro.who.int%2Findex.php%3Foption%3Dcom_docman%26task%3Ddoc_download%26gid%3D6540&usq=AFQjCNFp0JuMkhli3v1vNj1gv7uzMiXFg&sig2=AXpJRGSW7T86lI2i5CKiZg.

Datum poslednjeg pristupa: 02.02.2016.

[67] World Health Organization, Department of Immunization, Vaccines and Biologicals. Procurement of vaccine for public sector programmes. Dostupno na:

http://whqlibdoc.who.int/hq/1999/WHO_V&B_99.12_%28p1.p272%29.pdf.

Datum poslednjeg pristupa: 21.12.2015.

[68] 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. Dostupno na:

http://www.path.org/vaccineresources/files/Vaccine_stock_mgmt_guidelines_WHO.pdf. Datum poslednjeg pristupa: 21.12.2015.

[69] Safe vaccine handling, cold chain and immunizations, WHO/EPI/LHIS/98.02, A manual for the Newly Independent States. Dostupno na:

www.old.health.gov.il/download/.../a3039_gdpy. Datum poslednjeg pristupa: 21.12.2015.

[70] Laušević D, Begić S, Vušović Lj. Vodič za planiranje nabavki, skladištenje i transportovanje vakcina uz održavanje režima hladnog lanca. Institut za javno zdravlje, Centar za kontrolu i prevenciju bolesti, Crna Gora, 2011.

[71] 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. Dostupno na: <https://extranet.who.int/iris/restricted/handle/10665/68993>.

Datum poslednjeg pristupa: 21.12.2015.

[72] Vaccine Market – World Health Organization. Dostupno na: www.who.int/immunization/.../market/world_vac... Datum poslednjeg pristupa: 21.12.2015.

[73] Global Programme for Vaccines and Immunization Expanded Programme on Immunization. World Health Organization, Geneva, 1998. Produced in collaboration with Basics, USAID and UNICEF. Dostupno na:

https://www.google.rs/?gws_rd=cr&ei=CVF5VtynFYX7swGA44q4Cw#q=Safe+vaccine+handling%2C+cold+chain+and+immunizations+A+manual+for+the+Newly+Independent+States. Datum poslednjeg pristupa: 22.12.2015.

[74] World Health Organization. Increasing Access to Vaccines Through Technology transfer and Local Production Dostupno na: www.who.int/.../Increasing Access to Vaccines. Datum poslednjeg pristupa: 22.12.2015.

[75] World Health Organization, Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). Defiinition and Application of Terms for Vaccine harmacovigilance Report of CIOMS/WHO Working Group on Vaccine Pharmacovigilance. Dostupno na: www.who.int/.../Increasing Access to Vaccines. Datum poslednjeg pristupa: 22.12.2015.

[76] Pravilnik o načinu prijavljivanja, prikupljanja i praćenja neželjenih reakcija na lekove, „Sl. glasnik RS br. 64/2011 od 31.08.2011. godine.

[77] Pravilnik o imunizaciji i načinu zaštite lekovima, „Sl. Glasnik RS", br. 11/06, 11/2006, 25/2013, 63/2013, 99/2013, 118/2013, 65/2014 i 32/2015.

[78] Dostupno na: <http://www.ojrd.com/content/9/S1/O22/>. Datum poslednjeg pristupa: 31.10.2015.

[79] Dostupno na: <http://www.webmd.com/a-to-z-guides/features/off-label-drug-use-what-you-need-to-know/> Datum poslednjeg pristupa: 31.10.2015.

[80] Dostupno na: https://www.gov.uk/.../9037_OffLabel_Healthcare_workers_03_Web.pdf/ Datum poslednjeg pristupa: 31.10.2015.

[81] Dostupno na: <http://www.cancer.org/treatment/treatmentsandsideeffects/treatmenttypes/chemotherapy/off-label-drug-use/> Datum poslednjeg pristupa: 31.10.2015.

[82] Ferlay J, Bray F, Forman D, et al. GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 10 2010, International Agency for Research on Cancer: Lyon, France. Dostupno na: <http://www.iarc.fr/en/publications/eresources/cancerbases/index.php> Datum poslednjeg pristupa: 12.12.2015.

[83] Burger M, Catto JW, Dalbagni G, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol* Feb 2013;63(2):234-41. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22877502>.

Datum poslednjeg pristupa: 12.12.2015.

[84] Lammers RJ, Witjes WP, Hendricksen K. et al. Smoking status is a risk factor for recurrence after transurethral resection of non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* Oct 2011;60(4):713-20. Dostupno na:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21794974>. Datum poslednjeg pristupa: 12.12.2015.

[85] Rink M, Xylinas E, Babjuk M, et al. Smoking reduces the efficacy of intravesical bacillus Calmette- Guérin immunotherapy in non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2012 Dec;62(6):1204-6. Dostupno na:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22980442>. Datum poslednjeg pristupa: 12.12.2015.

[86] Rink M, Xylinas E, Babjuk M, et al. Impact of smoking on outcomes of patients with a history of recurrent non-muscle invasive bladder cancer. *J Urol* Dec 2012;188(6):2120-7. Dostupno na:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23083868>. Datum poslednjeg pristupa: 12.12.2015.

[87] Babjuk M, Böhle A, Burger M, Compérat E, Kaasinen E, Palou J, Rouprêt, B.W.G. van Rhijn M, Shariat S, Sylvester R, Zigeuner R. Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1 and CIS), European Association of Urology 2015. Dostupno na:

www.abnoba.de/.../Guideline Non-muscle-Invasi... Datum poslednjeg pristupa: 05.12.2015.

[88] Richterstetter M, Wullich B, Amann K, et al. The value of extended transurethral resection of bladder tumour (TURBT) in the treatment of bladder cancer. *BJU Int* Jul 2012;110(2 Pt 2):E76-9. Dostupno na:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22313727>. Datum poslednjeg pristupa: 12.12.2015.

[89] Brausi M, Collette L, Kurth K, et al; EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Collaborative Group. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy

after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies.

Eur Urol May 2002;41(5):523-31. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12074794>. Datum poslednjeg pristupa: 12.12.2015.

[90] Aleksic P, Bancevic V, et al. Short Ileal segment for orthotopic neobladder: A feasibility study. International Journal of Urology 2010;17(9):768-773.

[91] Bancevic V, i saradnici, Radikalna cistektomija kod pacijenata u odmaklom životnom dobu, Vojnosanitetski pregled 2015;72(2):136-139.

[92] Aleksic P, Bancevic V, Kreiranje nove bešike od tankog creva. Draslar, Beograd, 2015.

[93] Solsona E, Iborra I, Dumont R, et al. The 3-month clinical response to intravesical therapy as a predictive factor for progression in patients with high risk superficial bladder cancer. J Urol Sep 2000;164(3 Pt 1):685-9. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10953125>. Datum poslednjeg pristupa: 12.12.2015.

[94] 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. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19409692> Datum poslednjeg pristupa: 12.12.2015.

[95] 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. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12394686>. Datum poslednjeg pristupa: 12.12.2015.

[96] 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. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11528191>. Datum poslednjeg pristupa: 12.12.2015.

[97] Rentsch CA, Birkhäuser FD, Biot C, et al. bacillus Calmette-Guérin strain differences have an impact on clinical outcome in bladder cancer immunotherapy. *Eur Urol* Oct 2014;66(4):677-88. Dostupno na:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24674149>. Datum poslednjeg pristupa: 12.12.2015.

[98] Sengiku A, Ito M, Miyazaki Y, et al. A prospective comparative study of intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy with the Tokyo or Connaught Strain for nonmuscle invasive bladder cancer. *J Urol* Jul 2013;190(1):50-4. Dostupno na:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23376145>. Datum poslednjeg pristupa: 12.12.2015.

[99] Van der Meijden AP, Sylvester RJ, Oosterlinck W, et al. EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Group. Maintenance bacillus Calmette-Guerin for Ta, T1 bladder tumours is not associated with increased toxicity: results from a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Group Phase III Trial. *Eur Urol* Oct 2003;44(4):429-34. Dostupno na:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14499676>. Datum poslednjeg pristupa: 12.12.2015.

[100] Brausi M, Oddens J, Sylvester R, et al. Side effects of bacillus Calmette-Guérin (BCG) in the treatment of intermediate- and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder: results of the EORTC Genito-Urinary Cancers Group randomised phase 3 study comparing one-third dose with full dose and 1 year with 3 years of maintenance BCG. *Eur Urol* Jan 2014;65(1):69-76. Dostupno na:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23910233> Datum poslednjeg pristupa: 12.12.2015.

[101] Herr HW. Intravesical bacillus Calmette-Guérin outcomes in patients with bladder cancer and asymptomatic bacteriuria. *J Urol* Feb 2012;187(2):435-7. Dostupno na:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22177154> Datum poslednjeg pristupa: 12.12.2015.

[102] Herr HW. Outpatient urological procedures in antibiotic-naive patients with bladder cancer with asymptomatic bacteriuria. *BJU Int* Dec 2012;110(11 Pt B):E658-60. Dostupno na:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22883017>. Datum poslednjeg pristupa: 12.12.2015.

[103] Morales, A, Eidinger D, Bruce AW. Intracavitary bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. J Urol Aug 1976;116(2):180-3. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/820877>. Datum poslednjeg pristupa: 12.12.2015.

[104] Böhle A, Jocham D, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. J Urol Jan 2003;169(1):90-5. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12478111> Datum poslednjeg pristupa: 12.12.2015.

[105] Brausi M, Collette L, Kurth K, et al. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. Eur Urol 2002;41:523–31.

[106] Martínez-Piñeiro JA, Flores N, Isorna S, et al. Long-term follow-up of a randomized prospective trial comparing a standard 81 mg dose of intravesical bacille Calmette-Guérin with a reduced dose of 27mg in superficial bladder cancer. BJU Int May 2002;89(7):671-80. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11966623>. Datum poslednjeg pristupa: 12.12.2015.

[107] Martínez-Piñeiro JA, Martínez-Piñeiro L, Solsona E, et al. Has a 3-fold decreased dose of bacillus Calmette-Guerin the same efficacy against recurrences and progression of T1G3 and Tis bladder tumors than the standard dose? Results of a prospective randomized trial. J Urol 2005 Oct;174(4 Pt 1):1242-7. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16145378>. Datum poslednjeg pristupa: 12.12.2015.

[108] Ojea A, Nogueira JL, Solsona E, et al; CUETO Group (Club Urológico Español De Tratamiento Oncológico). A multicentre, randomised prospective trial comparing three intravesical adjuvant therapies for intermediate-risk superficial bladder cancer: low-dose bacillus Calmette-Guerin (27mg) versus very low-dose bacillus Calmette-Guerin (13.5mg) versus mitomycin C. Eur Urol Nov 2007;52(5):1398-406. Dostupno na:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17485161>. Datum poslednjeg pristupa: 12.12.2015.

[109] Oddens J, Brausi M, Sylvester R, et al. Final results of an EORTC-GU Cancers Group randomized study of maintenance bacillus Calmette-Guérin in intermediate- and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the urinary bladder: one-third dose versus full dose and 1 year versus 3 years of maintenance. *Eur Urol* Mar 2013;63(3):462-72. Dostupno na:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23141049>. Datum poslednjeg pristupa: 12.12.2015.

[110] Sylvester RJ, van der Meijden APM, Witjes JA, et al. Bacillus Calmette-Guerin versus hemotherapy in the intravesical treatment of patients with carcinoma in situ of the bladder: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol* Jul 2005;174(1):86-92. Dostupno na:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15947584>. Datum poslednjeg pristupa: 12.12.2015.

[111] Redorta PJ, Schatteman P, Pérez HJ, 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. Dostupno na:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16426729>. Datum poslednjeg pristupa: 12.12.2015.

[112] Yates DR, Brausi MA, Catto JW, et al. Treatment options available for bacillus Calmette-Guérin failure in non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2012;62:1088-96.

[113] Rosevear HM, Lightfoot AJ, Birusingh KK, et al. Factors affecting response to bacillus Calmette-Guérin plus interferon for urothelial carcinoma in situ. *J Urol* Sep 2011;186(3):817-23. Dostupno na:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21788050>. Datum poslednjeg pristupa: 12.12.2015.

[114] The Pharmaceutical Industry and Global Health, International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations (IFPMA). Dostupno na:

<http://www.ifpma.org/.../2013/IFPMA - Facts And Figures 2012> Datum poslednjeg pristupa: 09.01.2015.

[115] Kanavos P, Sullivan R, Schurer W, Eckhouse S, Vlachopioti Z. The Role of Funding and Policies on Innovation in Cancer Drug Development, *ecancermedicalsecience*, 2010; 4:164. Dostupno na:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3234026/> Datum poslednjeg pristupa: 12.01.2015.

[116] Pope C, Ziebland S, Mays N. *Qualitative research in health care*, Blackwell Publishing Ltd., 2006; 3rd ed., pp. 63-81.

[117] Jeffrey DM, Foley AK, Russell WM. Current Challenges in Health Economic Modeling of Cancer Therapies: A Research Inquiry. May 2014; Vol 7, No 3. Dostupno na: <http://www.ahdbonline.com/issues/2014/may-2014-vol-7-no-3/1750-current-challenges-in-health-economic-modeling-of-cancer-therapies-a-research-inquiry>

Datum poslednjeg pristupa: 12.01.2015.

[118] Taylor RS, Drummond MF, Salkeld G, Sullivan SD, Inclusion of cost effectiveness in licensing requirements of new drugs: the fourth hurdle, *BMJ*.2004; 329(7472):972-975. Dostupno na:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC524116/> Datum poslednjeg pristupa 26.11.2014.

[119] *Health Care consulting: Pharmacoeconomics, Health Outcomes Research, and Epidemiology*. Dostupno na:

http://www.analysisgroup.com/uploadedfiles/practice_areas/ag_hc_pharmaco.pdf

Datum poslednjeg pristupa: 29.09.2014.

[120] David L, Morgan *The SAGE Encyclopedia of Qualitative Research Methods*. SAGE Publications Inc, 2008; pp: 816-817.

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

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

[123] Levi-Jakšić M, Marinković S, Petković J. *Menadžment inovacija i tehnološkog razvoja*. Univerzitet u Beogradu - Fakultet organizacionih nauka. NEWPRESS, Smederevo 2011.

[124] Goodman, L.A. "Snowball sampling". *Annals of Mathematical Statistics* 1961;32(1):148-170. doi:10.1214/aoms/1177705148.

[125] David L., Morgan. The SAGE Encyclopedia of Qualitative Research Methods. SAGE Publications Inc 2008:816–817.

[126] Rowland, A., John, F. Encyclopedia of Social Science Research Methods. SAGE Publications, Inc. 2004:1044–1045. ISBN 9780761923633. Dostupno na: https://en.wikipedia.org/wiki/Snowball_sampling/. Datum poslednjeg pristupa: 7.10.2015.

[127] Creswell JW, Reaserh design: Qualitative, Quantitative and Mixed Methods Approaches. Sage Inc., 2009.

Dostupno na:

http://www.google.rs/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&ved=0ahUKEwjwreger_LAhXGHpoKHWfVA2cQFggrMAE&url=http%3A%2F%2Fncbaeryk.yolasite.com%2Fresources%2FJohn%2520W.%2520Creswell-Research%2520Design%2520Qualitative%2C%2520Quantitative%2C%2520and%2520Mixed%2520Methods%2520Approaches-SAGE%2520Publications%2C%2520Inc%2520%282009%29.pdf&usg=AFQjCNF8ESo-5_CRTfG9KmuueukjoT3j9w&bvm=bv.118817766,d.bGs

Datum poslednjeg pristupa 26.05.2015.

[128] Introduction to Drug Utilization Research Cost minimization analysis, Dostupno na:

<http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4876e/5.2.html>. Datum poslednjeg pristupa: 03.02.2016.

[129] Marinković V, Majstorović V, Tasić Lj. Upravljanje autsors aktivnostima- mogući model u farmaceutskoj industriji. Total Quality Management & Excellence. ENK – Novi Sad, 2010.

[130] Linna A., Korhonen M, Mannermaa JP, Airaksinen M, Juppo AM. Developing a tool for the preparation of GMP audit of pharmaceutical contract manufacturer. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 2008;69:786-792.

[131] Dostupno na:

<http://www.alims.gov.rs/ciril/regulativa/>. Datum poslednjeg pristupa: 20.01.2016.

[132] Dostupno na:

<http://www.zdravlje.gov.rs/>. Datum poslednjeg pristupa: 20.01.2016.

[133] Dostupno na:

<http://www.rfzo.rs/>. Datum poslednjeg pristupa: 20.01.2016.

[134] Dostupno na:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/landing/human_medicines_regulatory.jsp&mid. Datum poslednjeg pristupa: 20.01.2016.

[135] Dostupno na:

<http://www.who.int/en/>. Datum poslednjeg pristupa: 20.01.2016.

[136] Dostupno na:

<http://www.inahta.org/>. Datum poslednjeg pristupa: 20.01.2016.

[137] Dostupno na:

<https://www.nice.org.uk/>. Datum poslednjeg pristupa: 20.01.2016.

[138] Morales A, Cohen Z. Mycobacterium phlei cell wall-nucleic acid complex in the treatment of nonmuscle invasive bladder cancer unresponsive to bacillus Calmette-Guerin. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2016;16(2):273-283. Dostupno na:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26865049>. Datum poslednjeg pristupa: 08.05.2016.

[139] Jarow J, Maher VE, Tang S, Ibrahim A, Kim G, Sridhara R, Pazdur R. Development of Systemic and Topical Drugs to Treat Non-muscle Invasive Bladder Cancer. *Bladder Cancer*. 2015;1(2):133-136. Dostupno na:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27088122>. Datum poslednjeg pristupa: 08.05.2016.

[140] Neuhaus J, Schwalenberg T. Intravesical treatments of bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Nature Reviews Urology*. 2012;9(12):707-720. Dostupno na:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23183946>. Datum poslednjeg pristupa: 08.05.2016.

[141] Moyano Calvo JL, De Miguel Rodríguez M, Poyato Galán JM, Ortíz Gamiz A, Molina Carranza A, Zerpa Railey JJ, Toro Cepeda H, Sánchez-Barriga Peña D, Galera Davidson H, Castiñeiras Fernández J. DNA ploidy determination with flow cytometry, Ki-67 index and overexpression of p53 protein in 121 T1 superficial bladder carcinomas. Retrospective studies. Part II: Prognostic value and usefulness in the indication for prophylactic treatment with BCG. *Actas Urologicas Espanolas*. 2001;25(1):32-45. Dostupno na:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11284366>. Datum poslednjeg pristupa: 08.05.2016.

[142] Vacchelli E, Galluzzi L, Eggermont A, Fridman WH, Galon J, Sautès-Fridman C, Tartour E, Zitvogel L, Kroemer G. Trial watch: FDA-approved Toll-like receptor agonists for cancer therapy. *Oncoimmunology*. 2012;1(6):894-907. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23162757>. Datum poslednjeg pristupa: 08.05.2016.

[143] Seaver M. *Gower Handbook of Quality Management*, Gower Publishing. 1998; 490-491.

[144] Marinković V, Šibalića T, Bekčić S, Pejović G, Majstorović V, Tasić Lj. TQM in pharmaceutical companies in Serbia, *International Journal of Advanced Quality*, 2015;1(43):45-50. Dostupno na: <http://www.jusk.rs/Vol.43%20No.1.pdf>. Datum poslednjeg pristupa: 18.02.2016.

[145] Graham JE, Borda-Rodriguez A, Huzair F, Zinck E. Capacity for a global vaccine safety system: The perspective of national regulatory agency. *Vaccine* 2012; 30: 4953-4959.

[146] 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.

[147] 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>

Datum poslednjeg pristupa: 01.02.2016.

[148] Valazza M, Wada G, Creating a successful partnership with a contract manufacturer, *Pharm. Technol. Eur* 2001;13:26-34.

[149] Guidelines on the international packaging and shipping of vaccines, Immunization, Vaccines and Biologicals, WHO, WHO/IVB/06.23, Dostupno na:

http://www.google.rs/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0ahUKEwipkeHElebKAhWEBywKHcdtCuMQFggeMAA&url=http%3A%2F%2Fwhqlibdoc.who.int%2Fhq%2F2005%2FWHO_IVB_05.23_eng.pdf&usg=AFQjCNHD6oM0uPBmNRxVroR1g_zhFZnDaQ&sig2=G4lg0K1GYAAcOG5uFkWu-A. Datum poslednjeg pristupa: 07.02.2016.

[150] Guidelines on the establishing or improving primary and intermediate vaccines store, Vaccines and Biologicals, WHO, WHO/V&B/02.34, Dostupno na:

http://www.google.rs/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0ahUKEwizgduQlubKAhVCjCwKHeZpBvwQFggdMAA&url=http%3A%2F%2Fapps.who.int%2Firis%2Fbitstream%2F10665%2F67807%2F1%2FWHO_V-B_02.34_eng.pdf&usg=AFQjCNF5S0hn5Ycna08PDdupeuFA0rg4ug&sig2=KnVQbTw8warZFDHidMY0oA. Datum poslednjeg pristupa: 07.02.2016.

[151] User's handbook for vaccine cold rooms and freezers rooms, Vaccines and Biologicals, WHO, WHO/V&B/02.31, Dostupno na:

<http://apps.who.int/iris/handle/10665/67801>. Datum poslednjeg pristupa: 07.02.2016.

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

[153] Marinković V, Kostić E, Tasić Lj, Majstorović V. Conceptual Model for Outsourcing Process in Pharmaceutical Supply Chain. Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research 2013;47:55-61.

[154] Billet A. Supplier audits: objectives and limits, STP Pharma Pratiques 2006;16:337–343.

[155] Hayes H. Auditing your contractor – the human equation, Pharm.Technol. 2002; 26:106–112.

[156] Strom BL, Kimmel SE, The Future of Pharmacoepidemiology, in Textbook of Pharmacoepidemiology, John Wiley & Sons, Ltd.; 2006.

[157] Dostupno na:

<http://www.pharmacoepi.org/about/about.cfm>

Datum poslednjeg pristupa: 26.02.2016.

[158] Bennett PN, Brown MJ, Clinical Pharmacology. 9th ed. Churchill Livingstone, Edinburgh, 2003.

[159] Pharmacoeconomic Guideline for Malaysia, Ministry of Health Malaysia, Pharmaceutical Service Division, 19 april 2012. Dostupno na:

<http://www.mps.org.my/newsmaster.cfm?&menuid=37&action=view&retrieveid=3607>

Datum poslednjeg pristupa: 26.02.2016.

[160] National Medicines Information Centre, 2012;8(5). Dostupno na:

<http://www.stjames.ie/GPsHealthcareProfessionals/Newsletters/NMICBulletins/NMICBulletins2002/An%20Introduction%20to%20Pharmacoeconomics%20Vol.8%20No.5%202002.pdf>

Datum poslednjeg pristupa: 27.02.2016.

[161] Lamm DL, Thor DE, Harris SC, Reyna JA, Stogdill VD, Radwin HM. Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy of superficial bladder cancer. The Journal of Urology 1980; 124(1):38-40.

[162] Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Hoeltl W, Bono AV; EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Group. The side effects of Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of Ta T1 bladder cancer do not predict its efficacy: results from a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Group Phase III Trial. European Urology. 2003;44 (4):423-8.

[163] Sažetak karakteristika leka, ImmuCyst®-a. Dostupno na:

www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/pil/515-01-3551-11-001.pdf. Datum poslednjeg pristupa: 02.02.2016.

[164] 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.

[165] Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP), Module VI – Management and reporting of adverse reactions to medicinal products, EMA/873138/2011 od 22. June 2012.

Dostupno na:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129135.pdf Datum poslednjeg pristupa: 26.11.2015.

[166] Liang B.A., Mackey T., Health care policy. Reforming off-label promotion to enhance orphan disease treatment. *Science*.2010;327(5963):273–274.

[167] Understanding Investigational Drugs and Off Label Use of Approved Drugs.

Dostupno na:

<http://www.fda.gov/ForPatients/Other/OffLabel/default.htm> Datum posljednjeg

pristupa: 26.11.2015.

[168] Pravilnik o kriterijumima, načinu i postupki za stavljanje, odnosno skidanje lekova sa liste lekova koji se propisuju i zdaju na teret sredstava obaveznog zdravstvenog osiguranja, „Sl. Glasnik RS”, br. 24/12 od 30.03. 2012. godine.

[169] Hoppu K. Paediatric clinical pharmacology: at the beginning of a new era., *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2008;64(2):201–205.

8 Prilozi

Prilog 1. Veza između GMP, GDP, ISO 9001:2008, ISO 14001:2004, OHSAS 18001:2007, ISO/IEC 17025:2006, ISO 27001:2005

GMP	GDP	ISO 9001:2008	ISO 14001:2004	OHSAS 18001:2007	ISO/IEC 17025:2006	ISO/IEC 27001:2005
1.2 Good Manufacturing Practice for Medicinal Products (GMP)	Principi	0 Uvod 0.1 Opšte odredbe 0.2 Procesni pristup 0.3 Veza sa standardima ISO9004 0.4 Kompatibilnost sa ostalim standardima menadžmenta	-Uvod	-Uvod	-Uvod	Uvod 0.1 Opšte odredbe 0.2 Procesni pristup 0.3 Veza sa drugim standardima menadžmenta
1.2 Good Manufacturing Practice for Medicinal Products (GMP) 9 Principle	Uvod	1 Predmet i područje primene 1.1 Opšte odredbe 1.2 Primena	1 Predmet i područje primene	1 Predmet i područje primene	1 Predmet i područje primene	1 Predmet i područje primene
4. Introduction	Uvod, Principi	2 Veza sa drugim dokumentima	2 Veza sa drugim standardima	2 Referentne publikacije	2 Normativne reference	2 Normativne reference
4. Introduction	/	3 Termini i definicije	3 Termini i definicije	3 Termini i definicije	3 Termini i definicije	3 Termini i definicije
1.1 Quality Assurance	Principi	4 Sistem menadžmenta kvalitetom	4 Zahtevi za sistem upravljanja zaštitom životne sredine	4 Zahtevi OH&S sistema upravljanja	4 Zahtevi koji se odnose odnose menadžment	4 Sistemi menadžmenta bezbednošću informacija
/	Principi	4.1 Opšti zahtevi	4.1 Opšti zahtevi	4.1 Opšti zahtevi	4.1 Organizacija 4.2 Sistem menadžmenta	4.1 Opšti zahtevi 4.2 Uspostavljanje i upravljanje ISMS 4.2.1 Uspostavljanje ISMS 4.2.2 Implementacija i rad ISMS 4.2.3 Praćenje i kontrola ISMS 4.2.4 Održavanje i poboljšanja u ISMS
2.2 General 2.13 Personnel	4 Dokumentacija, 6 Pisane procedure	4.2 Zahtevi koji se odnose na dokumentaciju	/	/	/	4.3 Zahtevi koji se odnose na

<p>Hygiene 4.22 Receipt 4.25 Sampling 4.26 Testing 4.27 Other 4.29 Other 5 Principle 6.2 General 6.7, 6.8 Documentation 6.11 Sampling 6.18, 6.19 Testing 6.26-6.28, 6.31 On-going stability programme 7 Principle 7.1 General, 7.10 The Contract 8 Principle 8.2 Complaints 8.10 Recalls</p>						<p>dokumentaciju 4.3.1 Opšti zahtevi 4.3.2 Upravljanje dokumentima 4.3.3 Upravljanje zapisima</p>
/	4 Dokumentacija, 6 Pisane procedure	4.2.1 Opšte odredbe	4.4.4 Dokumentacija	4.4.4 Dokumentacija	4.2 Sistem menadžmenta 4.3 Upravljanje dokumentima	4.3 Zahtevi koji se odnose na dokumentaciju 4.3.1 Opšti zahtevi 4.3.2 Upravljanje dokumentima 4.3.3 Upravljanje zapisima
/	/	4.2.2 Poslovnik o kvalitetu	/	/	4.2 Sistem menadžmenta	4.3 Zahtevi koji se odnose na dokumentaciju 4.3.1 Opšti zahtevi 4.3.2 Upravljanje dokumentima 4.3.3 Upravljanje zapisima
4.1-4.6 Generation and Control of Documentation 4.24 Receipt	6 Pisane procedure	4.2.3 Upravljanje dokumentima	4.4.5 Upravljanje dokumentima	4.4.5 Upravljanje dokumentima	4.3 Upravljanje dokumentima	4.3 Zahtevi koji se odnose na dokumentaciju 4.3.1 Opšti zahtevi

4.30 Other 5.57 Packaging operations 5.65 Rejected, recovered and returned materials						4.3.2 Upravljanje dokumentima 4.3.3 Upravljanje zapisima
4.7-4.12 Good Documentation Practices 4.20 Batch Processing Record 4.21 Batch Packaging Record 4.23 Receipt 4.28, 4.31, 4.32 Other 5.2 General 5.55 Packaging operations 5.61-5.63, 5.65 Rejected, recovered and returned materials 6.9, 6.10 Documentation 6.16 - 6.18 Testing 6.22 Testing 6.31, 6.33 On-going stability programme 7.13 The Contract 9.3 Principle 8.3, 8.5 Complaints 8.13, 8.15 Recalls	7, 8 Zapisi (evidencije)	4.2.4 Upravljanje zapisima	4.5.4 Kontrola zapisa	4.5.4 Upravljanje zapisima	4.3 Upravljanje dokumentima 4.13 Upravljanje zapisima	4.3 Zahtevi koji se odnose na dokumentaciju 4.3.1 Opšti zahtevi 4.3.2 Upravljanje dokumentima 4.3.3 Upravljanje zapisima
2.3-2.7 Key Perssonnel 7 Principle	1, 2, 3 Zaposleni	5.1 Obaveze i delovanje rukovodstva	4.2 Politika zaštite životne sredine 4.4.1 Resursi, uloge, odgovornosti i ovlašćenja	4.2 OH&S Politika	4.1 Organizacija 4.2 Sistem menadžmenta	5 Odgovornost rukovodstva 5.1 Obaveze i delovanje rukovodstva
/	17, 18, 19, 20, 21 Isporuke kupcima, 34 Vraćanje lekova	5.2 Usredsređenost na korisnika	4.3.1 Aspekti životne sredine 4.3.2 Zakonski i drugi	4.3.1 Identifikovanje opasnosti, ocena rizika i uspostavljanje	4.4 Preispitivanje zahteva, ponuda i ugovora	5 Odgovornost rukovodstva 5.1 Obaveze i delovanje

	iz prometa (povračaj)		zahtevi 4.6 Preispitivanje od strane rukovodstva	upravljanja		rukovodsta
/	/	5.3 Politika kvaliteta	4.2 Politika zaštite životne sredine	4.2 OH&S Politika	4.2 Sistem menadžmenta	5 Odgovornost rukovodstva 5.1 Obaveze i delovanje rukovodsta
/	/	5.4.1 Ciljevi kvaliteta	4.3.3 Opšti i posebni ciljevi i programi	4.3.3 Ciljevi i programi	4.2 Sistem menadžmenta	5 Odgovornost rukovodstva 5.1 Obaveze i delovanje rukovodsta
/	6 Pisane procedure	5.4.2 Planiranje sistema menadžmenta kvalitetom	4.3.3. Opšti i posebni ciljevi i programi	4.3.3 Ciljevi i programi	4.2 Sistem menadžmenta	5 Odgovornost rukovodstva 5.1 Obaveze i delovanje rukovodsta
2.3-2.7 Key Perssomel 6.1, 6.2 General 6.31, 6.32 On-going stability programme 7.10 - 7.12 The Contract 8.1,8.3,Complaints 8.9 Recalls	1 Zaposleni	5.5.1 Odgovornosti i ovlašćenja	4.1 Opšti zahtevi 4.4.1 Resursi, uloge, odgovornosti i ovlašćenja	4.4.1 Resursi, zadaci, odgovornost, nadležnost i ovlašćenja	4.1 Organizacija	5 Odgovornost rukovodstva 5.1 Obaveze i delovanje rukovodsta
/	/	5.5.2 Predstavnik rukovodstva	4.4.1 Resursi, uloge, odgovornosti i ovlašćenja	4.4.1 Resursi, zadaci, odgovornost, nadležnost i ovlašćenja	4.1 Organizacija	5 Odgovornost rukovodstva 5.1 Obaveze i delovanje rukovodsta
/	6 Pisane procedure	5.5.3 Interno komuniciranje	4.4.3 Komunikacija	4.4.3 Komunikacija, učešće i konsultacije	4.1 Organizacija	5 Odgovornost rukovodstva 5.1 Obaveze i delovanje rukovodsta
9.1 Principle 8.4 Complaints	6 Pisane procedure	5.6.1 Preispitivanje od strane rukovodstva	4.6 Preispitivanje koje obavlja rukovodstvo	4.6 Preispitivanje koje vrši rukovodstvo	4.15 Preispitivanje od strane rukovodstva	7.1 Preispitivanje od strane rukovodstva ISMS
/	6 Pisane procedure	5.6.2 Ulazni elementi preispitivanja	4.6 Preispitivanje koje obavlja rukovodstvo	4.6 Preispitivanje koje obavlja rukovodstvo	4.15 Preispitivanje od strane rukovodstva	7.2 Ulazni elementi preispitivanja
/	6 Pisane procedure	5.6.3 Izlazni elementi preispitivanja	4.6 Preispitivanje koje obavlja rukovodstvo	4.6 Preispitivanje koje obavlja rukovodstvo	4.15 Preispitivanje od strane rukovodstva	7.3 Izlazni elementi preispitivanja
3.1-3.44 Premises	9 Prostorije i	6.1 Obezbeđenje resursa	4.4.1 Resursi, uloge,	4.4.1 Resursi, zadaci,	4.10 Pobljšanja	5.2 Upravljanje

and equipment 5.61, 5.63 Rejected, recovered and returned materials 6.19 Testing	oprema		odgovornosti i ovlašćenja	odgovornost, nadležnost i ovlašćenja	4.4 Preispitivanje zahteva, ponuda i ugovora 4.7 Odnos prema korisniku 5.4.2 Izbor metoda 5.4.3 Metode razvijene u laboratoriji 5.4.4 Nestandardne metode 5.10.1 Izveštavanje o rezultatima opšte odredbe	reursima 5.2.1 Obezbeđenje resursa 5.2.2 Obuka, svest i kompetencija
21-2.12 Personnel, Training 5.1 General 5.25 Starting materials 6.1 General 6.6 Good Quality Control Laboratory Practice	2,3 Zaposleni	6.2.2. Kompetentnost, obuka i svest	4.4.2 Kompetentnost, obuka i svest	4.4.2 Kompetentnost, obuka i svest	4.1 Organizacija 5.2. Osoblje 5.5. Oprema	5.2 Upravljanje reursima 5.2.1 Obezbeđenje resursa 5.2.2 Obuka , svest i kompetencija
3.1-3.33 Premises 5.7, 5.8 General 6.5 Good Quality Control Laboratory Practice	9 Prostorije i oprema, 10, 11 Mesto za prijem, 12, 13, 14, 15. 16 Skladište	6.3 Infrastruktua	4.4.1 Resursi, uloge, odgovornosti i ovlašćenja	4.4.1 Resursi, zadaci, odgovornost, nadležnost i ovlašćenja	4.1 Organizacija 4.13 Upravljanje zapisima 5.3 Uslovi smeštaja i okoline 5.4.7 Upravljanje podacima 5.5. Oprema 5.6 Sledljivost merenja 5.6.3.4 Transport i skladištenje 5.8 Rukovanje uzorcima za ispitivanje i etaloniranje 5.10 Izveštavanje o rezultatima	5.2 Upravljanje reursima 5.2.1 Obezbeđenje resursa 5.2.2 Obuka, svest i kompetencija

4.17-4.19 Manufacturing Formula and Processing Instructions 5.5, 5.9 - 5.17 General 6 Principle 6.3, 6.4 General 6.12-14 Sampling 6.23, 6.25, 6.29, 6.30 On-going stability programme 7.2 General 7.13-7.15 The Contract, 9.2 Principle, 8 Principle 8.6, 8.7, 8.8 Complaints 8.11, 8.12, 8.14, 8.16 Recalls	17, 18, 19, 20, 21 Isporuke kupcima	7.1 Planiranje realizacije procesa	4.4.6 Kontrola nad operacijama	4.4.6 Kontrola nad operacijama	4.1 Organizacija 4.2 Sistem menadžmenta 5.1 Tehnički zahtevi opšte odredbe 5.4 Metode ispitivanja i etaloniranja, kao i metode validacije 5.9 Obezbeđenje poverenja u kvalitet rezultata ispitivanja i etaloniranja	/
4.13.-4.16 Specifications	6 Pisane procedure	7.2.1 Utvrđivanje zahteva koji se odnose na proizvod	4.3.1 Aspekti životne sredine 4.3.2 Zakonski i drugi zahtevi 4.4.6 Kontrola nad operacijama	4.3.1 Identifikovanje opasnosti, ocena rizika i uspostavljanje upravljanja 4.3.2 Zakonski i drugi zahtevi 4.4.6 Kontrola nad operacijama	4.4 Preispitivanje zahteva, ponuda i ugovora 5.4 Metode ispitivanja i etaloniranja, kao i metode validacije 5.9 Obezbeđenje poverenja u kvalitet rezultata ispitivanja i etaloniranja 5.10 Izveštavanje o rezultatima	/
/	6 Pisane procedure	7.2.2 Preispitivanje zahteva koji se odnose na proizvod	4.3.1 Aspekti životne sredine 4.4.6 Kontrola nad operacijama	4.3.1 Identifikovanje opasnosti, ocena rizika i uspostavljanje upravljanja 4.4.6 Kontrola nad operacijama	4.4 Preispitivanje zahteva, ponuda i ugovora 5.4 Metode ispitivanja i etaloniranja, kao i metode validacije	/

					5.9 Obezbeđenje poverenja u kvalitet rezultata ispitivanja i etaloniranja 5.10 Izveštavanje o rezultatima	
/	/	7.2.3. Komunikacija sa korisnikom	4.4.3 Komunikacija	4.4.3 Komunikacija, učešće i konsultacije	4.4 Preispitivanje zahteva, ponuda i ugovora 4.5 Podugovaranje ispitivanje i etaloniranja 4.7 Odnos prema korisniku 4.8 Prigovori	/
/	/	7.3 Projektovanje i razvoj 7.3.1 Planiranje projektovanja i razvoja	4.4.6 Kontrola nad operacijama	4.4.6 Kontrola nad operacijama	5 Tehnički zahtavi 5.4 Metode ispitivanja i etaloniranja, kao i metode validacije 5.9 Obezbeđenje poverenja u kvalitet rezultata ispitivanja i etaloniranja	/
	/	7.3.2. Ulazni elementi projektovanja i razvoja	4.4.6 Kontrola nad operacijama	4.4.6 Kontrola nad operacijama	5 Tehnički zahtavi 5.4 Metode ispitivanja i etaloniranja, kao i metode validacije 5.9 Obezbeđenje poverenja u kvalitet rezultata ispitivanja i etaloniranja	/
	/	7.3.3. Izlazni elementi projektovanja i razvoja	4.4.6 Kontrola nad operacijama	4.4.6 Kontrola nad operacijama	5 Tehnički zahtavi 5.4 Metode ispitivanja i etaloniranja, kao i metode validacije 5.9 Obezbeđenje poverenja u kvalitet rezultata ispitivanja i etaloniranja	/
/	/	7.3.4 Preispitivanje projektovanja i razvoja	4.4.6 Kontrola nad operacijama	4.4.6 Kontrola nad operacijama	5 Tehnički zahtavi 5.4 Metode ispitivanja	/

					i etaloniranja, kao i metode validacije 5.9 Obezbeđenje poverenja u kvalitet rezultata ispitivanja i etaloniranja	
/	/	7.3.5 Verifikacija projektovanja i razvoja	4.4.6 Kontrola nad operacijama	4.4.6 Kontrola nad operacijama	5 Tehnički zahtavi 5.4 Metode ispitivanja i etaloniranja, kao i metode validacije 5.9 Obezbeđenje poverenja u kvalitet rezultata ispitivanja i etaloniranja	/
/	/	7.3.6 Validacija projektovanja i razvoja	4.4.6 Kontrola nad operacijama	4.4.6 Kontrola nad operacijama	5 Tehnički zahtavi 5.4 Metode ispitivanja i etaloniranja, kao i metode validacije 5.9 Obezbeđenje poverenja u kvalitet rezultata ispitivanja i etaloniranja	/
/	/	7.3.7 Upravljanje izmenama projektovanja i razvoja	4.4.6 Kontrola nad operacijama	4.4.6 Kontrola nad operacijama	5 Tehnički zahtavi 5.4 Metode ispitivanja i etaloniranja, kao i metode validacije 5.9 Obezbeđenje poverenja u kvalitet rezultata ispitivanja i etaloniranja	/
5.26-5.34 Starting materials 7.3 The Contract Giver, 7.6-7.9 The Contract Acceptor	5 Porudžbine	7.4.1 Proces nabavke	4.4.6 Kontrola nad operacijama	4.4.6 Kontrola nad operacijama	4.6 Nabavka proizvoda i usluga	/
5.6 General	/	7.4.2 Informacije o nabavci	4.4.6 Kontrola nad operacijama	4.4.6 Kontrola nad operacijama	4.6 Nabavka proizvoda i usluga	/
5.3, 5.4 General	/	7.4.3 Verifikacija	4.4.6 Kontrola nad	4.4.6 Kontrola nad	4.6 Nabavka	/

7.5 The Contract Giver		proizvoda koji se nabavlja	operacijama	operacijama	proizvoda i usluga	
5.18-5.20 Prevention of cross-contamination in production 5.35, 5.36, 5.38, 5.39 Processing operations: intermediate and bulk products 5.40-5.40-5.43 Packaging materials 5.44-5.57 Packaging operations 5.58-5.60 Finished products 6.20- 6.22 Testing 7.4 The Contract Giver	17, 18, 19, 20, 21 Isporuke kupcima	7.5.1 Upravljanje proizvodnjom i pružanje usluge	4.4.6 Kontrola nad operacijama	4.4.6 Kontrola nad operacijama	5 Tehnički zahtavi 5.1 Opšte odredbe 5.2 Osoblje 5.4 Metode ispitivanja i etaloniranja, kao i metode validacije 5.5 Oprema 5.6 Sledljivost merenja 5.7 Uzorkovanje 5.8 Rukovanje uzorcima za ispitivanje i etaloniranje 5.9 Obezbeđenje poverenja u kvalitet rezultata ispitivanja i etaloniranja	/
1.3 Kontrola kvaliteta 5.21-5.24 Validation 5.37 Processing operations: intermediate and bulk products 6.15 Testing	/	7.5.2 Validacija procesa proizvodnje i pružanje usluge	4.4.6 Kontrola nad operacijama	4.4.6 Kontrola nad operacijama	5.2 Osoblje 5.4 Metode ispitivanja i etaloniranja, kao i metode validacije	/
	7, 8 Zapisi (evidencije)	7.5.3 Identifikacija i sledljivost	/	/	5.8 Rukovanje uzorcima za ispitivanje i etaloniranje	/
	32 Vraćanje lekova iz prometa (povraćaj)	7.5.4 Imovina korisnika	/	/	4.1 Organizacija 5.8 Rukovanje uzorcima za ispitivanje i etaloniranje	/
	32 Vraćanje lekova iz prometa (povraćaj)	7.5.5 Imovina korisnika	4.4.6 Kontrola nad operacijama	4.4.6 Kontrola nad operacijama	4.6 Nabavka proizvoda i usluga 4.12 Preventivne mere 5.8 Rukovanje	/

					uzorcima za ispitivanje i etaloniranje 5.10 Izveštavanje o rezultatima	
6.26 On-going stability programme	9 Prostorije i oprema	7.6 Upravljanje opremom za praćenje i merenje	4.5.1 Praćenje i merenje	4.5.1 Merenje učinka i praćenje	5.4 Metode ispitivanja i etaloniranja, kao i metode validacije 5.5. Oprema	/
/	/	8 Merenje analiza i poboljšavanje (samo naslov)	4.5 Proveravanje (samo naslov)	4.5 Proveravanje	4.10 Poboljšavanje 5.4 Metode ispitivanja i etaloniranja, kao i metode validacije 5.9 Obezbeđenje poverenja u kvalitet rezultata ispitivanja i etaloniranja	/
/	/	8.1 Opšte odredbe	4.5.1 Praćenje i merenje	4.5.1 Merenje učinka i praćenje	4.10 Poboljšavanje 5.4 Metode ispitivanja i etaloniranja, kao i metode validacije 5.9 Obezbeđenje poverenja u kvalitet rezultata ispitivanja i etaloniranja	/
	/	8.2.1 Zadovoljstvo korisnika	/	/	4.10 Poboljšavanje	/
	33 Vraćanje lekova iz prometa (povračaj)	8.2.2 Interna provera	4.5.5 Interna provera	4.5.5 Interna provera	4.11.5 Dopunske provere 4.14 Interne provere	6 Interna provera ISMS
/	/	8.2.3 Praćenje i merenje procesa	4.5.1 Praćenje i merenje 4.5.2 Vrednovanje usaglašenosti	4.5.1 Merenje učinka i praćenje 4.5.2 Vrednovanje usaglašenosti	4.11.5 Dopunske provere 4.14 Interne provere 5.9 Obezbeđenje poverenja u kvalitet rezultata ispitivanja i etaloniranja	4.1 Opšti zahtevi 4.2 Uspostavljanje i upravljanje ISMS 4.2.1 Uspostavljanje ISMS 4.2.2 Implementacija i rad ISMS 4.2.3 Praćenje i kontrola ISMS 4.2.4 Održavanje i poboljšanja

						u ISMS
3.40, 3.41 Equipment	/	8.2.4 Praćenje i merenje proizvoda	4.5.1 Praćenje i merenje 4.5.2 Vrednovanje usaglašenosti	4.5.1 Merenje učinka i praćenje 4.5.2 Vrednovanje usaglašenosti	4.5 Podugovaranje 4.6 Nabavka proizvoda i usluga 4.9 Upravljanje neusaglašenim ispitivanjem i/ili etaloniranjem 5.5 Oprema 5.8 Rukovanje uzorcima za ispitivanje i etaloniranje 5.9 Obezbeđenje poverenja u kvalitet rezultata ispitivanja i etaloniranja	4.1 Opšti zahtevi 4.2 Uspostavljanje i upravljanje ISMS 4.2.1 Uspostavljanje ISMS 4.2.2 Implementacija i rad ISMS 4.2.3 Praćenje i kontrola ISMS 4.2.4 Održavanje i poboljšanja u ISMS
5.61-5.65 Rejected, recovered and returned materials 6.32 On-going stability programme	22-32 i 34 Vraćanje lekova iz prometa (povraćaj)	8.3 Upravljanje neusaglašenim proizvodom	4.4.7 Pripravnost za reagovanje u vanrednim situacijama i odgovor na njih 4.5.3 Neusaglašenost, korektivne mere i preventivne mere	4.4.7 Pripravnost za reagovanje u vanrednim situacijama i odgovor na njih 4.5.3.2 Neusaglašenost, korektivne i preventivne mere	4.9 Upravljanje neusaglašenim ispitivanjem i/ili etaloniranjem	/
1.4 Product Quality Review 6.24, 6.33 On-going stability programme	/	8.4 Analiza podataka	4.5.1 Praćenje i merenje	4.5.1 Merenje učinka i praćenje	4.10 Poboljšavanje 5.9 Obezbeđenje poverenja u kvalitet rezultata ispitivanja i etaloniranja	/
/	/	8.5.1 Stalno poboljšavanje	4.2 Politika zaštite životne sredine 4.3.3 Opšti i posebni ciljevi i programi 4.6 Preispitivanje koje obavlja rukovodstvo	4.2 OH&S Politika 4.3.3 Ciljevi i programi 4.6 Preispitivanje koje vrši rukovodstvo	4.10 Poboljšavanje 4.12 Preventivne mere	8.1 Stalno poboljšavanje
/	32 Vraćanje lekova iz prometa (povraćaj)	8.5.2 Korektivne mere	4.5.3 Neusaglašenost, korektivne mere i preventivne mere	4.5.3.2 Neusaglašenost, korektivne i preventivne mere	4.11 Korektivne mere 4.12 Preventivne mere	8.2 Korektivne mere

2.13-2.20 Personnel Hygiene	32 Vraćanje lekova iz prometa (povraćaj)	8.5.3 Preventivne mere	4.5.3 Neusaglašenost, korektivne mere i preventivne mere	4.5.3.2 Neusaglašenost, korektivne i preventivne mere	4.9 Upravljanje neusaglašenim ispitivanjem i/ili etaloniranjem 4.11 Korektivne mere 4.12 Preventivne mere	8.3 Preventivne mere
-----------------------------	--	------------------------	--	---	---	----------------------

Napomena: Pregled izvršen u oktobru 2012. godine, a razmatrani su tada važeći zahtevi.

Prilog 2. UPITNIK ZA OCENU NIVOVA USAGLAŠENOSTI FARMACEUTSKOG SISTEMA KVALITETA UGOVORNOG DISTRIBUTERA VAKCINA

Napomena: Molimo Vas da Upitnik pre popunjavanja pažljivo pregledate!

Osnovni podaci o organizaciji

Naziv kompanije: _____

Adresa: _____

Tel: _____ web mail: _____

Osnovna delatnost _____

Osoba koja je popunila upitnik (ime, prezime, potpis, funkcija): _____

Kvalifikacije odgovorne osobe za distribuciju _____

Da li je to u skladu sa zakonom? Da ____ Ne ____

Ukupan broj zaposlenih: _____

Datum GDP implementacije: _____ No. _____ (priložite primerak)

Drugi sertifikati: ISO 9001, ISO 14 001, ISO 27 000, OHSAS 18 000, _____ (priložite primerak)

Napomena:

Ocena (gradacija) odgovora se vrši prema Likert-ovoj skali (1-5), koji imaju i težinske koeficijente (0-19%, itd) / isto kao i RADAR metodologija. Odgovor se daje objektivnom ocenom na postavljeno pitanje, zaokruživanjem jednog od pet nivoa.

Gradacija odgovora:

1 – uopšte nije tačno / 2 – delimično tačno / 3 – tačno / 4 – više od tačnog / 5 – apsolutno tačno

Broj	Pitanje	Odgovor
I Prijem		
1.	Postoje li planirane pripremne procedure koje prethode isporuci?	1 2 3 4 5
2.	Da li postoji zadovoljavajući plan za nepredviđene situacije u slučaju: 1) da letovi kasne; 2) da je hladna soba na aerodromu neispravna ili 3) da transport do skladišta kasni?	1 2 3 4 5
3.	Da li su hladne sobe prilagođene za čuvanje vakcina (dovoljno velike da se u njih smesti najveća predviđena isporuka vakcine, imaju sigurnosne brave, imaju uređaje za kontinuirano beleženje temperature)?	1 2 3 4 5
4.	Da li je osoblje obučeno o skladištenju i transportu vakcina?	1 2 3 4 5
5.	Da li postoji zapis o svakoj isporuci vakcina?	1 2 3 4 5
II Skladištenje vakcina		
6.	Da li magacioner zna tačan temperaturni opseg skladištenja za svaku od vakcina?	1 2 3 4 5
7.	Da li magacioner zna koje će se vakcine zamrznuti na temperaturama ispod 0°C?	1 2 3 4 5
8.	Da li postoji kompletan set ispisa temperature termopisača za svaku hladnu sobu?	1 2 3 4 5
9.	Da li postoji testiran plan za nepredviđene situacije u slučaju kvara opreme?	1 2 3 4 5
10.	Da li se vrši proba tog plana bar jednom godišnje?	1 2 3 4 5
III Kapacitet hladnjača		
11.	Da li je izvršen proračun zapremine svih vakcina koje se skladište?	1 2 3 4 5
12.	Da li su izračunati kapaciteti svih hladnih soba?	1 2 3 4 5
IV Zgrade, oprema i vozila		
13.	Da li postoji poseban prostor za pakovanje, koji je blizu hladnih soba i potrebnog materijala za pakovanje?	1 2 3 4 5
14.	Ima li dovoljno prostora za skladištenje upakovanih rashlađenih kutija u ili blizu prostora za pakovanje i može li temperatura prostora za pakovanje da se održava između 15°C i 25°C tokom cele godine?	1 2 3 4 5
15.	Da li vozila sa rashladnom komorom imaju ažuriranu evidenciju o servisu i da li su opremljena pisačima za kontinuirano beleženje temperature?	1 2 3 4 5
16.	Da li su sve hladne sobe opremljene adekvatnim policama i alarmnim sistemima?	1 2 3 4 5
17.	Da li su radnici imali obuku o bezbednom radu u hladnim sobama?	1 2 3 4 5

18.	Da li postoji usvojen plan zamene rashladne opreme?	1 2 3 4 5
V Održavanje zgrada, opreme i vozila		
19.	Da li postoje planovi održavanja zgrada, opreme i vozila?	1 2 3 4 5
20.	Da li postoje evidencije održavanja zgrada, opreme i vozila?	1 2 3 4 5
21.	Da li postoji usvojeni preventivni plan održavanja?	1 2 3 4 5
22.	Da li postoje zapisi o realizaciji preventivnog plana održavanja?	1 2 3 4 5
23.	Da li postoje procedure za postupanje u slučaju otkaza opreme?	1 2 3 4 5
24.	Da li se sprovede interne provere performansi hladnih soba dva puta godišnje u ekstremnim temperaturnim uslovima?	1 2 3 4 5
VI Evidencija stanja vakcina na zalihama		
25.	Da li se vodi evidencija o vrsti, broju (u dozama), proizvođaču, broj serije/lota, roku upotrebe liofilizovane vakcine i rastvaračar, pojedinačno?	1 2 3 4 5
26.	Da li evidencija stanja zaliha ukazuje na poštovanje EEFO (najkraći rok, prvi izlaz)?	1 2 3 4 5
27.	Da li su oštećene vakcine/vakcine sa isteklim rokom jasno identifikovane u sistemu za evidenciju stanja?	1 2 3 4 5
28.	Da li se prema utvrđenoj periodici prave rezervne kopije o stanju na zalihama?	1 2 3 4 5
VII Efikasnost isporuka vakcine ka sledećim nivoima distribucije		
29.	Da li je primarno skladište poslalo program intermedijarnom skladištu sa definisanim datumima za isporuku i/ili preuzimanje vakcina?	1 2 3 4 5
30.	Da li je pouzdanost stvarnih datuma isporuke/preuzimanja u odnosu na program između 90% i 100%?	1 2 3 4 5
VIII Procedure		
31.	Da li su svi procesi opisani Standardnim Operativnim Procedurama (SOP) i da li se poštuju?	1 2 3 4 5
32.	Da li se sprovede redovne interne provere?	1 2 3 4 5
33.	Da li se za uočene neusaglašenosti sprovodi sistem korektivnih i preventivnih mera?	1 2 3 4 5

Prilog 3. Usaglašenost sa odgovorima eksperata, n=14, % odgovora

Broj	Pitanje	% Odgovora
I Prijem		
1.	Postoje li planirane pripremne procedure koje prethode isporuci?	86
2.	Da li postoji zadovoljavajući plan za nepredviđene situacije u slučaju: 1) da letovi kasne; 2) da je hladna soba na aerodromu neispravna ili 3) da transport do skladišta kasni?	79
3.	Da li su hladne sobe prilagođene za čuvanje vakcina (dovoljno velike da se u njih smesti najveća predviđena isporuka vakcine, imaju sigurnosne brave, imaju uređaje za kontinuirano beleženje temperature)?	79
4.	Da li je osoblje obučeno o skladištenju i transportu vakcina?	77
5.	Da li postoji zapis o svakoj isporuci vakcina?	93
II Skladištenje vakcina		
6.	Da li magacioner zna tačan temperaturni opseg skladištenja za svaku od vakcina?	86
7.	Da li magacioner zna koje će se vakcine zamrznuti na temperaturama ispod 0°C?	57*
8.	Da li postoji kompletan set ispisa temperature termopisača za svaku hladnu sobu?	86
9.	Da li postoji testiran plan za nepredviđene situacije u slučaju kvara opreme?	79
10.	Da li se vrši proba tog plana bar jednom godišnje?	83
III Kapacitet hladnjača		
11.	Da li je izvršen proračun zapremine svih vakcina koje se skladište?	79
12.	Da li su izračunati kapaciteti svih hladnih soba?	57*
IV Zgrade, oprema i vozila		
13.	Da li postoji poseban prostor za pakovanje, koji je blizu hladnih soba i potrebnog materijala za pakovanje?	79
14.	Ima li dovoljno prostora za skladištenje upakovanih rashlađenih kutija u ili blizu prostora za pakovanje i može li temperatura prostora za pakovanje da se održava između 15°C i 25°C tokom cele godine?	86
15.	Da li vozila sa rashladnom komorom imaju ažuriranu evidenciju o servisu i da li su opremljena pisačima za kontinuirano beleženje temperature?	86
16.	Da li su sve hladne sobe opremljene adekvatnim policama i alarmnim sistemima?	75*

17.	Da li su radnici imali obuku o bezbednom radu u hladnim sobama?	86
18.	Da li postoji usvojen plan zamene rashladne opreme?	86
V Održavanje zgrada, opreme i vozila		
19.	Da li postoje planovi održavanja zgrada, opreme i vozila?	79
20.	Da li postoje evidencije održavanja zgrada, opreme i vozila?	79
21.	Da li postoji usvojeni preventivni plan održavanja?	86
22.	Da li postoje zapisi o realizaciji preventivnog plana održavanja?	86
23.	Da li postoje procedure za postupanje u slučaju otkaza opreme?	86
24.	Da li se sprovode interne provere performansi hladnih soba dva puta godišnje u ekstremnim temperaturnim uslovima?	57*
VI Evidencija stanja vakcina na zalihama		
25.	Da li se vodi evidencija o vrsti, broju (u dozama), proizvođaču, broj serije/lota, roku upotrebe liofilizovane vakcine i rastvaračar, pojedinačno?	93
26.	Da li evidencija stanja zaliha ukazuje na poštovanje EEFO (najkraći rok, prvi izlaz)?	86
27.	Da li su oštećene vakcine/vakcine sa isteklim rokom jasno identifikovane u sistemu za evidenciju stanja?	79
28.	Da li se prema utvrđenoj periodici prave rezervne kopije o stanju na zalihama?	86
VII Efikasnost isporuka vakcine ka sledećim nivoima distribucije		
29.	Da li je primarno skladište poslalo program intermedijarnom skladištu sa definisanim datumima za isporuku i/ili preuzimanje vakcina?	86
30.	Da li je pouzdanost stvarnih datuma isporuke/preuzimanja u odnosu na program između 90% i 100%?	87
VIII Procedure		
31.	Da li su svi procesi opisani Standardnim Operativnim Procedurama (SOP) i da li se poštuju?	79
32.	Da li se sprovode redovne interne provere?	86
33.	Da li se za uočene neusaglašenosti sprovodi sistem korektivnih i preventivnih mera?	86

* Odgovor ispod unapred zadatog prihvatljivog kruterijumom prihvatljivosti.

Prilog 4. O primeni BCG vakcine, liofilizovane

Naziv ustanove:

Adresa ustanove:

Datum popunjavanja upitnika:

1. Da li ste koristili BCG za instilaciju u svojoj kliničkoj praksi?

Da

Ne

2. Da li ste koristili/ koristite BCG za instilaciju samo za indikaciju superficijalnih tumora mokraćne bešike?

Da

Ne

3. Da li ste u svojoj praksi koristili u periodu od 01.01.2008. do 31.12.2014. godine u Vašoj ustanovi BCG za instilaciju inostranih proizvođača:

Da

Ne

4. Koji klinički protokol koristite u kliničkoj praksi:

5. Koliko pacijenata je godišnje na terapiji lekom BCG za instilaciju u vašoj ustanovi?

6. Da li ste osim BCG za instilaciju koristili/ koristite i druge preparate (doksirubicin, mitomycin i dr.)?

Da

Ne

7. Da li ste u periodu od 01.01.2008. do 31.12.2014. godine u Vašoj ustanovi zbog nedostatka BCG za instilaciju primenjivali BCG vakcinu, liofilizovanu, proizvođača Instituta Torlak?

Da

Ne

Ako je Vaš odgovor DA odgovorite i na pitanje broj 8.

8. Da li ste uočili manje neželjenih reakcija primenom BCG vakcine, liofilizovane, proizvođača Instituta Torlak u svojoj kliničkoj praksi?

Da

Ne

9. Navesti najpodesnije pakovanje, jačinu i oblik leka BCG za instilaciju

10. Da li mislite da bi se nacionalnom proizvodnjom BCG za instilaciju obezbedio kontinuitet u snabdevanju leka za terapiju superficijalnih tumora mokraćne bešike?

Da

Ne

Prilog 5. Spisak tabela

	strana
Tabela 1. Ključne koristi od IMS	6
Tabela 2. Lista lekova za adjuvantnu intravezikalnu BCG imunoterapiju	51
Tabela 3. Veleprodajna cena lekova za adjuvantnu intravezikalnu BCG imunoterapiju	52
Tabela 4. Potrošnja adjuvantnu BCG imunoterapije	52
Tabela 5. Struktura individualnih odgovora distributera vakcina i nivo usklađenosti sa EVSM zahtevima	60
Tabela 6. Nivo međusobne korelacije odgovora distributera vakcina	63
Tabela 7. Manuelna analiza dokumenta objavljenih na PubMed	67
Tabela 8. „Gray“ dokumentaciona analiza	68
Tabela 9. Ispitivanje stavova i prakse urologa R. Srbije	73
Tabela 10. Tematska analiza stavova i prakse urologa R. Srbije	74
Tabela 11. Prosečan broj obolelih od karcinoma mokraćne bešike po godini u R. Srbiji	75
Tabela 12. Troškovi korišćenja različitih proizvoda i protokola u terapiji NMIBC	76

Prilog 6. Spisak grafika

	strana
Grafik 1. Nivo usklađenosti farmaceuskog sistema kvaliteta distributera vakcina A	57
Grafik 2. Nivo usklađenosti farmaceuskog sistema kvaliteta distributera vakcina B	57
Grafik 3. Nivo usklađenosti farmaceuskog sistema kvaliteta distributera vakcina C	58
Grafik 4. Nivo usklađenosti farmaceuskog sistema kvaliteta distributera vakcina D	58
Grafik 5. Nivo usklađenosti farmaceuskog sistema kvaliteta distributera vakcina E	59
Grafik 6. Nivo usklađenosti farmaceuskog sistema kvaliteta distributera vakcina F	59

Biografija kandidata

Stana Bekčić je rođena 06.06.1972. godine u Beogradu. Diplomirala je na Tehnološko-metalurškom fakultetu - Univerziteta u Beogradu, naučna oblast: hemija i hemijsko - inženjerska tehnologija, profil: biohemijsko inženjerstvo i biotehnologija 1997. godine. Na istom fakultetu i istom smeru završila je specijalističke studije pod nazivom: „Optimizacija procesa kultivacije imunogenih sojeva *Bordetella pertussis* u fermentoru“, 2004. godine, a Magistarsku tezu na Tehnološko - metalurškom fakultetu Univerziteta u Beogradu odbranila je 2008. godine pod nazivom: „Ispitivanje stabilnosti vakcine protiv difterije i tetanusa sa timerosalom i 2-fenoksietanolom kao konzervansom“. Promovisana je u naučno zvanje Istraživač-saradnik.

U periodu od 1998. - 2015. godine bila je zaposlena u Institutu za virusologiju, vakcine i serume „Torlak“ u Beogradu, a u periodu od 2006. - 2015. godine bila je na pozicijama pomoćnika direktora Službe za obezbeđenje kvaliteta i Direktora kvaliteta.

Od 2015. godine je spoljni saradnik Istraživačkog i tehnološkog centra – Fakulteta tehničkih nauka u Novom Sadu.

Autor je 2 (dva) naučna rada u međunarodnim časopisima, autor ili koautor 4 (četiri) rada u časopisu nacionalnog značaja, 3 (tri) saopštenja na međunarodnim skupovima štampana u izvodu i 1 (jednog) saopštenja na skupu od nacionalnog značaja štampanog u izvodu.

Прилог 2.

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора _____ Стана Д.Бекчић

Број индекса _____

Студијски програм _____ Социјална фармација и истраживање фармацеутске
праксе

Наслов рада _____ Истраживање модела интегрисаног система у ланцу
снабдевања вакцинама и развој алата за процену њихове ефективне
примене у клиничкој пракси

Ментор _____ Проф. др Валентина Маринковић, Проф. др Љиљана Тасић

Потписани/а _____ Стана Д.Бекчић

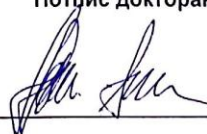
Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу Дигиталног репозиторијума Универзитета у Београду.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис докторанда

У Београду, _____ 11.05.2016.



Прилог 3.

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

Истраживање модела интегрисаног система у ланцу снабдевања вакцинама и развој алата за процену њихове ефективне примене у клиничкој пракси

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство
2. Ауторство - некомерцијално
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима
5. Ауторство – без прераде
6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, кратак опис лиценци дат је на полеђини листа).

У Београду, 11.05.2016.

Потпис докторанда

