

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
КРАГУЈЕВАЦ**

**1. Одлука Наставно-научног већа**

Одлуком Наставно-научног већа Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, број 01-673213 од 25.06.2014. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата дипл. фарм. Александре Ковачевић, под називом:

**„Ретроспективна упоредна анализа односа трошкова и  
ефективности фармакотерапијских протокола, са или без  
моноклонских антитела, у пацијената са колоректалним  
карциномом”**

Чланови комисије су:

- 1. проф. др Михајло Јаковљевић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, председник;
- 2. проф. др Дино Тарабар**, ванредни професор Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан;
- 3. проф. др Драган Миловановић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, члан.

**2.1 Кратка биографија кандидата**

**Дипл. фарм. Александра Ковачевић** рођена је 26.11.1974. год. у Нишу. Дипломирала је на Фармацеутском факултету Универзитета у Београду 1999. године са просечном оценом 8,58. Специјализацију из Фармацеутске технологије завршила је 2004. год. у Институту за фармацију Војномедицинске академије са одличном оценом, а академску специјализацију из Фармакоекономије и фармацеутске легислативе 2011. год. на Фармацеутском факултету Универзитета у Београду. Студент је докторских академских студија на Факултету медицинских наука у Крагујевцу, смер Молекулска медицина, ИП Клиничка и експериментална фармакологија, где је положила усмени докторски испит. Запослена је од 2006. год. у Центру за клиничку фармакологију ВМА, а радио и као асистент на Медицинском факултету Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду на предметима Фармакологија и Клиничка фармакологија, од 2011. год.

## 2.2 Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

**Наслов:** „Ретроспективна упоредна анализа односа трошкова и ефективности фармакотерапијских протокола, са или без моноклонских антитела, у пацијената са колоректалним карциномом”

**Предмет:** Анализа директних и индиректних медицинских трошкова и клиничких исхода фармакотерапије пацијената са потврђеним колоректалним карциномом и економска оправданост улагања у терапију.

### Хипотезе:

1. Иницијални стадијум болести по Dukes-у и TNM класификацији и патохистолошки градус колоректалног тумора у тренутку откривања имају значајан утицај на пројекције укупних будућих трошкова и исходе лечења у смислу постизања ремисије болести и/или ублажавања симптома и преживљавање.
2. Присуство удаљених хематогених, углавном хепатичких метастаза, има пресудан утицај на укупне трошкове болничког лечења колоректалног карцинома.
3. Цитостатски протоколи који се користе у терапији колоректалног карцинома који укључују моноклонска антитела омогућују остваривање повољнијег односа трошкови - ефективност у односу на оне који их не садрже.
4. Директни и индиректни трошкови болничког лечења колоректалног карцинома имају значајан утицај на болничке буџете и Републички фонд за здравствено осигурање као водећег финансијера здравствене заштите у нашој земљи, као што је то случај и у западноевропским економијама.

## 2.3 Подобност кандидата

Кандидат је објавио велики број радова у целости у међународним и домаћим часописима у којима је он први аутор, чиме је испунио услов за пријаву докторске тезе. Списак публикација:

### Рад у истакнутом међународном часопису (M23):

1. **Kovačević A**, Dragojević-Simić V, Rančić N, Jurišević M, Gutzwiller F, Matter-Walstra K, Jakovljević M. End-of-life costs of medical care for advanced stage cancer patients. *Vojnosanit Pregl* 2015; 72 (4): pp.. (*In press*)
2. Јанковић С М, Алексић Д, Бахтијари З, Јелић А, Клачар Ј, **Ковачевић А**, Мијаиловић Н, Миловановић О, Петровић А, Радовановић А, Соврлић М, Ружић Зечевић Д., Risk factors for severe dental anxiety among students of a medical faculty, *Војносанитетски преглед. (in press) Vojnosanit Pregl* 2014; 71 (1): 16-21.
3. Dragojević-Simić V, Dobrić S, Jačević V, Bokonjić D, Milosavljević I, **Kovačević A**, Mikić D. Efficacy of amifostine in protection against doxorubicin-induced acute cardiotoxic effect in rats. *Vojnosanit Pregl*, 2013; 70(1): 38-45.

4. Toskić-Radojičić M, Pavlović M, Gazikalović E, Arandelović A, **Kovačević A**. Uperedna analiza uticaja različitih tipova Carbolol<sup>®</sup>-a na brzinu oslobađanja litijum-karbonata iz matriks tableta. Vojnosanit Pregl. 2012., 69 (8): 675-80
5. Toskić-Radojicic MD, Pavlović MD, **Kovačević A**, Milosavljević I. Recrystallization in different sunscreen formulations after cutaneous application. J Cosmet Dermatol. 2004; 3(3):126-30.

#### 2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Колоректални карцином сврстава се у прва три хумана малигна тумора у земљама са доступним тачним подацима о њиховој преваленци, инциденци и укупном морбидитету. Остале кључне особености овог клиничког ентитета се огледају у лошим прогностичким карактеристикама, ниском петогодишњем преживљавању и присуству хепатичких метастаза у тренутку када болест тек почиње да се манифестује, у око 25% болесника. Основу терапије колоректалног карцинома чини примена цитостатика флуоропиримидина: 5-флуороурацила (5- FU) (парентерални облик) у комбинацији са леуковорином (LV) или капецитабина (орални облик 5- FU). Флуороурацил спада у аналоге пиримидина, који цитотоксичан ефекат постиже уметањем својих активних метаболита у ДНК и РНК туморске ћелије, чиме инхибира синтезу њихових прекурсора, као и репарацију већ формиране ДНК. За дуготрајније инхибиторно деловање, потребно је да се формирају стабилнији комплекси активних метаболита 5-FU са тимидилат-синтетазом, кључним ензимом за синтезу тимидилата и синтезу ДНК, па и за постизање цитотоксичног деловања. Додатком егзогених фолата, као што је леуковорин, повећава се интензитет формирања комплекса и појачава одговор пацијента на 5- FU. Капецитабин је пролек, орални облик флуоропиримидина, који се у туморским ћелијама конвертује у активни облик 5-FU и испољава своје цитотоксично деловање. Као додаток терапији флуоропиримидинима, користи се оксалиплатин, цитотоксични лек, дериват платине, који испољава свој ефекат ометањем синтезе ДНК у туморским ћелијама, као и смањењем експресије ензима тимидилат синтетазе, чиме постиже синергистичко деловање са флуоропиримидинима. У терапији колоректалног карцинома од цитостатика се користи и иринотекан, полусинтетски дериват алкалоида камптотецина, који је биљног порекла. Он своје деловање постиже везивањем за ДНК-топоизомеразу I, те тако омета репликацију ДНК. Стога се ефекат иринотекана постиже када је туморска ћелија у С-фази ћелијског циклуса.

Моноклонска антитела, која се актуелно примењују у лечењу колоректалног карцинома у Србији су цетуксимаб и бевацизумаб. Цетуксимаб је специфично моноклонско антитело за рецептор за епителни фактор раста (*epidermal growth factor receptor*, EGFR) које блокира сигнале за преживљавање туморске ћелије и спречава њен раст. Ефикасан је код пацијената са дивљим типом к-рас онкогена. Бевацизумаб је рекомбинантно хуманизовано антитело које делује као инхибитор ангиогенезе, директно се везујући за лиганд васкуларни ендотелни фактор раста (*vascular endothelial growth factor*, VEGF), и тако инхибира формирање нових крвних судова, неопходних за раст и развој тумора. Након хируршке ресекције примарног тумора, високоризичним пацијентима у II стадијуму ове болести, као и код пацијената у III

стадијуму, примењује се адјувантна хемиотерапија, која обухвата примену флуоропиримидина (5-FU/LV као инфузиони режими или примена оралних флуоропиримидина – капецитабин) са или без додатка оксалиплатине, на основу индивидуалне одлуке, за сваког пацијента. Популацији старијих од 75 година, препоручује се примена само једног агенса, 5-FU/LV или капецитабин. Код пацијената са метастатским карциномом колоректума, уводи се неколико линија хемиотерапије, који поред флуоропиримидина (парентералних и оралних) укључују и новије цитотоксичне лекове као што су оксалиплатин и иринотекан и биолошку терапију (бевацизумаб, цетуксимаб и панитумумаб). Сви ови агенси поправљају исходе лечења у метастатској болести, а још увек је неопходно утврдити њихову најбољу практичну примену у алгоритмима лечења ове болести. Код пацијената са добрим општим стањем, најбоље резултате је показало иницијално давање комбинација 5-FU/LV са оксалиплатином или 5-FU/LV са иринотеканом (протоколи FOLFOX и FOLFIRI). Давање оралног флуоропиримидина (капецитабин) са оксалиплатином или иринотеканом (протоколи XELOX или XELIRI) је дало сличне ефекте као при коришћењу инфузионих флуоропиримидина. У другој линији хемиотерапије, даје се комбинација оних терапеутика који нису коришћени у претходној линији, а капецитабин може у свакој линији да буде алтернатива 5-флуороурацилу. Изузетно, могуће је давати и триплет цитостатика (FOLFOXIRI).

Један од разлога за оптимизам налазимо у чињеници да је биолошка терапија доступна, што је унапредило деловање цитотоксичне терапије, на домаћем тржишту лекова, већ низ година уназад. Њихова ефикасност и допринос општеприхваћеним цитостатским протоколима у овој индикацији је доказана и на нашој популацији болесника. У терапијским протоколима, бевацизумаб се увек комбинује са флуоропиримидима, могуће је додати и оксалиплатин или иринотекан. Цетуксимаб се комбинује са FOLFOX и FOLFIRI режимима.

Постоје бројне објављене клиничке студије које се баве проценом исхода фармакотерапијског, радиолошког, хируршког или комбинованог лечења ове болести, било посматрајући сурогат маркере или директним праћењем клиничких исхода. Клинички одговор на терапију ове болести се процењује на основу критеријума за евалуацију одговора на терапију код солидних тумора (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, RECIST), праћењем туморских промена у смислу смањења по броју и величини, коришћењем клиничких метода, затим рентгенског снимања, као и СТ или MRI, и проценом туморских маркера. Одговор на терапију може бити комплетна ремисија, парцијална ремисија, стабилна болест или прогресија болести. Међутим, посебно и донедавно ретко експлоатисано истраживачко питање у земљама југоисточне Европе су шире економске последице болести по појединца и заједницу. Ово питање постаје посебно значајно у контексту садашњих тешкоћа са финансирањем здравствене заштите у низу земаља у региону Медитерана и Балкана. Носиоци здравствене политике одлучују о финансирању установе пружаоцу неге и рефундацији трошкова лечења грађанину везано за дату индикацију - узрок лечења. Временом, све се више указивала потреба да се вага однос између клиничке добити и улагања приликом доношења таквих одлука. Када су у питању различите терапијске алтернативе које се разматрају, као у овом раду, основни циљ економске евалуације је идентификација, мерење, вредновање и поређење трошкова и последица тих алтернатива. Према категорији, трошкови се деле на директне медицинске и

немедицинске трошкове, индиректне трошкове и нематеријална добра. Директни медицински трошкови који настају као резултат фармакотерапије пацијената у свим стадијумима колоректалног карцинома сачињени су од трошкова за лекове (антинеопластични лекови и имуносупресиви, аналгетици, антиеметици, крв и крвни деривати, фактори стимулације хематопоезе, моноклонска антитела и остали лекови), трошкова за лабораторијске анализе (узимање узорака крви, одређивање диференцијалне крвне слике, биохемијских параметара, детекција и квантификација тумор маркера) и цене болничког дана. Индиректне трошкове чине губитак радних дана и губитак продуктивности.

## **2.5. Значај и циљ истраживања са становишта актуелности у одређеној научној области**

### **Циљ:**

1. Проценити укупне директне медицинске трошкове болничког лечења и неге пацијената са колоректалним карциномом, патохистолошки потврђеним, и описати њихову структуру.
2. Утврђивање удела појединачних сегмената трошкова (боравак у болници, лабораторијски показатељи, здравствене услуге, медицинска средства, лекови, итд) у укупним директним трошковима.
3. Анализа добијених резултата према старости пацијента, полу, иницијалном стадијуму болести по Dukes-у и TNM класификацији (патохистолошком градусу болести) и присуству удаљених метастаза.
4. Упоредити међусобно посматране укупне директне трошкове у функцији два различита приступа у лечењу, коришћењем цитостатских протокола, са и без примене моноклонских антитела.
5. Анализирати однос уложених средстава у лечење и негу оболелих са клиничким ефектима у смислу постизања одговора на терапију, на основу критеријума за евалуацију одговора на терапију код солидних тумора и пада серумских туморских маркера.
6. Анализа индиректних трошкова лечења и неге оболелих за све категорије пацијената.
7. Упоредити добијене резултате са резултатима расположивих студија сличног типа у терцијерним здравственим установама високо развијених тржишта.

### **Значај:**

Постоји потреба, због недостатка знања о микроекономској слици лечења и неге оболелих од колоректалног карцинома у локалним условима, да се изведе студија типа примене здравствено – економског метода у онколошкој сфери. Анализом односа уложених средстава у лечење оболелих од ове болести и клиничких исхода терапије, могли би да се добију корисни показатељи трошковне ефективности примене

различитих цитостатских протокола, са или без моноклонских антитела, који би могли да покажу исплативост њихове примене и на којој категорији пацијената, што би било значајно за даље преусмеравање улагања ка оним онколошким протоколима код којих здравствена добит оправдава трошкове.

## **2.6 Веза са досадашњим истраживањима**

Постоје бројне клиничке студије које се баве проценом исхода фармакотерапијског, радиолошког, хируршког или комбинованог лечења колоректалног карцинома, било посматрајући сурогат маркере или директним праћењем клиничких исхода. Клинички одговор на терапију ове болести се процењује на основу критеријума за евалуацију одговора на терапију код солидних тумора (RECIST), праћењем туморских промена у смислу смањења по броју и величини, коришћењем клиничких и осталих *imaging* и лабораторијских метода. Међутим, ретко експлоатисано истраживачко питање у земљама југоисточне Европе су шире економске последице болести по појединца и заједницу, а посебно у контексту садашњих тешкоћа са финансирањем здравствене заштите у низу земаља у региону. Носиоци здравствене политике одлучују о финансирању установе пружаоцу неге и рефундацији трошкова лечења везано за дату индикацију - узрок лечења. Временом, све се више указивала потреба да се вага однос између клиничке добити и улагања приликом доношења таквих одлука. Када су у питању различите терапијске алтернативе које се разматрају, као у овом раду, основни циљ економске евалуације је идентификација, мерење, вредновање и поређење директних медицинских и немедицинских трошкова хемиотерапије и последица тих алтернатива.

## **2.7 Методе истраживања**

### *А. ВРСТА СТУДИЈЕ*

Одабрани дизајн клиничке студије је рандомизирана ретроспективна клиничка опсервациона студија типа серије случајева. Обавиће се анализа базе података настале детаљном евиденцијом изведених клиничких процедура и тока болести, а на основу историја болести и пропратне медицинске документације одабраних пацијената са потврђеним колоректалним карциномом, хоспитализованих и лечених у Клиници за гастроентерологију Војномедицинске академије, у периоду јануар 2002.- децембар 2012.

### *Б. ПОПУЛАЦИЈА*

Укупна популација пацијената хоспитализованих и лечених након дијагностиковања колоректалног карцинома у Војномедицинској Академији, од јануара 2002. до краја децембра 2012. године, са сталним местом пребивалишта у Републици Србији

### *В. УЗОРКОВАЊЕ*

Из нама доступних података које се односе на око 1200 пацијената у посматраном периоду, биће обрађени и рандомизацијом изабрана најмање 104 пацијента са узнапредовалим колоректалним карциномом у тренутку започињања терапије (уз помоћ “Microsoft Office Excell 2007“ програмске функције RANDBETWEEN). На основу почетног цитостатског протокола и режима лечења, у складу са валидним препорукама Европског друштва за медицинску онкологију (*European Society for Medical Oncology*, ЕСМО) који је спроведен, пацијенти ће бити сврстани у две групе:

1. група:

- 5-флуороурацил/леуковорин (или капецитабин)
- 5-флуороурацил/леуковорин (или капецитабин) + оксалиплатин
- 5-флуороурацил/леуковорин (или капецитабин) + иринотекан

2. група:

- 5-флуороурацил/леуковорин (или капецитабин) + бевацизумаб (или цетуксимаб)
- 5-флуороурацил/леуковорин (или капецитабин) + оксалиплатин + бевацизумаб (или цетуксимаб)
- 5-флуороурацил/леуковорин (или капецитабин) + иринотекан + бевацизумаб (или цетуксимаб) (14).

У студију неће бити укључивани пацијенти млађи од 18 година, као ни пацијенти код којих се сумња на примарно постојање других малигних болести, са или без метастаза у јетри.

Биће затражена сагласност локалног Етичког одбора Војномедицинске академије за извођење студије. Информисани пристанак пацијента за учешће у студији није потребан по правилима Добре клиничке праксе. Посматрани догађаји од интереса су се одиграли у прошлости, не постоје интервенције који би утицале на одлуке о лечењу, као ни ризик од злоупотребе права на приватност самог пацијента, с обзиром да ће идентитет пацијента остати тајна током процеса сакупљања и обраде података.

#### *Г. ВАРИЈАБЛЕ*

Прикупљаће се ретроспективно следећи демографски подаци о пацијентима из историја болести и пропратне архивске документације: генералије, пол, старост, висина, тежина, подаци о претходним хоспитализацијама, клинички симптоми, витални знаци и физикални налаз на пријему.

Током хоспиталног лечења ће бити процењиван одговор на терапију на основу поменутих критеријума (RECIST), који обухватају праћење туморских и метастатских промена у смислу смањења броја и величине. Биће бележени одређивани лабораторијски параметри на почетку, током и на крају хоспитализације и при отпусту (крвна слика са леукоцитарном формулом – динамика појаве и одговор на терапију, евентуалних неутропенија и других хематолошких поремећаја, биохемијске анализе, вредности туморских маркера СЕА, СА 19-9. Планирано је да иницијална тежина болести буде процењивана на основу патохистолошких налаза на узорцима ткива добијеним биопсијом, као и резултата лабораторијских и радиолошких претрага, а у складу са Dukes и TNM класификацијом колоректалних карцинома.

Трошкови ће бити израчунати из перспективе болнице. Биће анализирани сви директни трошкови, везани за потрошњу ресурса установе, дијагностички и лабораторијски тестови, (узимање узорака крви, одређивање диференцијалне крвне слике, биохемијских параметара, детекција и квантификација тумор маркера) сва примењена терапија према одлуци надлежног онколошког конзилијума (антинеопластични лекови и имуносупресиви, аналгетици, антиеметици, крв и крвни деривати, фактори стимулације хематопоезе, моноклонска антитела и остали лекови) и дужина боравка у установи (болнички дани). Дужина болничког лечења ће бити израчуната као број дана од пријема у установу до дана отпуста, укључујући и све узастопне пријеме датог пацијента због лечења основне болести или њених компликација, од дана када је болест први пут дијагностикована до истека периода посматрања.

Индиректни трошкови везани за одсуствовање са посла и транспорт у/из здравствену/е установу/е ће бити реконструисани применом Гросмановог правила анализе индиректних трошкова, тј. анализом продуктивности изгубљене услед смрти или болести.

#### *Д. СНАГА СТУДИЈЕ И ВЕЛИЧИНА УЗОРКА*

Поређењем два приступа у фармакотерапији узнапредовалог колоректалног карцинома у дужини укупног преживљавања, 5-флуороурацил/леуковорин + бевацизумаб према 5-флуороурацил/леуковорин пронађена је разлика у скору ефективности 21,5 према 13,8. Према томе, величина узорка наше студијске популације одређена је уз помоћ програма G-Power 3.1.2 на следећи начин: за величину ефекта из студије са 36 и 35 особа по групи ( $p=0,137$ ) одређена је величина ефекта 0,5572116, а затим смо, да би смо добили значајност разлике између две посматране групе за  $p=0,05$ , прорачунали, минималну снагу студије 0,8 тј. 80% и двосмерно тестирање нулте хипотезе  $t$ -тестом за независне узорке и једнаке величине група по 52 пацијента, односно укупно 104 пацијената.

#### *Ђ. СТАТИСТИЧКА ОБРАДА ПОДАТАКА*



Статистичка анализа података ће бити урађена уз помоћ комерцијалног софтвера "Microsoft Office Excel 2007". Непрекидне варијабле ће бити изражене у аритметичким срединама на скупу измерених вредности +/- стандардне девијације (медијана, опсег и интервал поверења). За процену значајности разлике између непрекидних промењивих варијабли користићемо Студентов-т тест ако се докаже да су подаци нормално дистрибуирани, а ако не, онда њихова непараметарска алтернатива. Категоријске варијабле ће бити приказане у облику апсолутних и релативних бројева појединих категорија, а за процену значајности разлика између категоријских варијабли користићемо  $\chi^2$  тест. Статистички значајним сматраћемо налазе где је  $p \leq 0,05$ . За процену повезаности између непрекидних варијабли користићемо Пирсонов коефицијент линеарне корелације, док за процену повезаности категоријских варијабли и/или непрекидних варијабли користићемо Спирманов коефицијент линеарне корелације.

## **2.8 Очекивани резултати докторске дисертације**

Претпоставка истраживачког тима је да ће полазна хипотеза бити потврђена, а то је да постоји значајна разлика у вредности и коришћењу услуга болничког лечења и неге пацијената са колоректалним карциномом, зависно од врсте примењеног онколошког протокола.

На основу добијених резултата биће доступни обим и структура директних медицинских трошкова терапије ове малигне неоплазме, у последњих десет година, у репрезентативној установи терцијерног нивоа здравствене заштите у Србији. Упознавањем са структуром овакве потрошње и њеним последицама биће могуће проценити потребу за будућим (додатним) издвајањима за овај домен клиничке онкологије.

Такође, стављањем у однос вредности улагања са добијеним клиничким исходима, у смислу постизања одговора на терапију, пада вредности серумских туморских маркера и преживљавања, омогућило би преумеравање улагања ка оним онколошким протоколима код којих здравствена добит оправдава трошкове. Тиме се, што је посебно важно, не би нужно смањило укупни квалитет услуга, а могао би се значајно растеретити болнички буџет ка доменима вишег приоритета и кориснијим за пацијенте. Евентуална успешност примене оваквих препорука у пракси би дала модел за аналогне здравствено политичке интервенције у другим центрима у земљи и региону.

## **2.9 Оквирни садржај дисертације**

Циљ студије је ретроспективна упоредна анализа директних и индиректних медицинских трошкова и клиничких исхода фармакотерапије пацијената са потврђеним колоректалним карциномом лечених у универзитетској терцијерној здравственој установи у току десетогодишњег периода. Учесници у студији ће бити подељени према примењеном онколошком протоколу првог избора, са или без циљане биолошке терапије. Претпоставка истраживања је да ће бити потврђена полазна

хипотеза да цитостатски протоколи са применом моноклонских антитела пружају повољнији однос трошкови – ефекат, као и лошију прогнозу исхода болести код пацијената код којих биолошка терапија није коришћена. Студија би представљала једну од ретких анализа економских последица лечења и њиховог односа са постигнутим клиничким исходима у домену клиничке онкологије у нашој земљи. Верујемо да би она, као таква, омогућила рационалнију терапију пацијената са колоректалним карциномом редукцијом огромног друштвеног оптерећења борбе са канцером, превасходно смањењем трошења ресурса на процедуре које у коначном дају неповољан однос трошкови-ефективност.

## **2.10 Име потенцијалног ментора:**

**проф. др Викторија Драгојевић-Симић**, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије, Универзитета одбране у Београду за уже научне области Фармакологија и токсикологија и Клиничка фармакологија

## **2.11 Научна област дисертације**

Медицина, Молекулска медицина, Клиничка и експериментална фармакологија.

## **2.12 Научна област чланова комисије**

- 1. проф. др Михајло Јаковљевић**, председник, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија
- 2. проф. др Дино Тарабар**, члан, ванредни професор Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Интерна медицина;
- 3. проф. др Драган Миловановић**, члан, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија.

## **Закључак и предлог комисије**

1. На основу досадашњег успеха на докторским студијама и публикованих радова, **дипл. фарм. спец. Александра Ковачевић** испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације.

2. Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, методологија је јасна. Ради се о оригиналном научном делу, где се испитује однос уложених средстава у цитостатске протоколе, са или без моноклонских антитела, према њиховој клиничкој ефикасности.

3. Комисија сматра да ће предложена докторска теза **дипл. фарм. спец. Александра Ковачевић**, бити од великог научног и практичног значаја.

4. Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата **дипл. фарм. спец. Александра Ковачевић** под називом „Ретроспективна упоредна анализа односа трошкова и ефективности фармакотерапијских протокола, са или без моноклонских антитела, у пацијената са колоректалним карциномом” и одобри њену израду.

**проф. др Михајло Јаковљевић**, председник, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија

---

**проф. др Дино Тарабар**, члан, ванредни професор Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Интерна медицина

---

**проф. др Драган Миловановић**, члан, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија

---