

# Uporaba metoda medicine utemeljene na dokazima u ocjeni nacionalnih lista lijekova

---

**Mahmić-Kaknjo, Mersiha**

**Doctoral thesis / Disertacija**

**2017**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:660752>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-10-05**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**



**Mersiha Mahmić-Kaknjo**

**Uporaba metoda medicine utemeljene na  
dokazima u ocjeni nacionalnih lista lijekova**

**Doktorski rad**

**Akadska godina: 2016/2017.**

**Mentor:**

**Ana Marušić**

**U Splitu, prosinca 2016. godine**

## **HVALA**

*Ani i Matku Marušiću, za vodstvo, prisustvo i strpljenje.*

*Cochrane Hrvatska!*

*Liviji Puljak, Mirjani Huić, Lisi Bero, Antoniji Jeličić-Kadić i Ani Utrobičić za stručne savjete, i Kit Chan, za pomoć u savladavanju jezičnih barijera.*

*Suprugu Ameru, za ljubav, ohrabrenje i podršku.*

*Roditeljima Enisi i Vahidu, za ljubav i vjeru.*

*Muževljevim roditeljima Sabiri i Kemal, za ljubav i podršku.*

*Sestri Merimi, za ljubav, snagu i mudrost.*

*Abli Elidi, za bezrezervnu podršku.*

*Sinovima Affanu i Ademu, za hrabrost, strpljenje i samostalnost.*

*Harunu Hodžiću, Šefu, za viziju i podršku.*

*Svim zaposlenicima i studentima Medicinskog fakuleta u Splitu, za gostoprimstvo.*

*Članovima Povjerenstva, za upute i savjete.*

# SADRŽAJ

<b>1.</b>	<b>UVOD</b> .....	4
1.1.	Medicina utemeljena na dokazima.....	5
1.2.	Nacionalne liste lijekova.....	6
1.3.	Esencijalna lista lijekova Svjetske zdravstvene organizacije.....	7
1.4.	Cochrane.....	8
<b>2.</b>	<b>CILJEVI RADA I HIPOTEZE</b> .....	10
2.1.	Ciljevi rada.....	10
2.2.	Hipoteze.....	13
<b>3.</b>	<b>ISPITANICI I POSTUPCI</b> .....	14
3.1.	Ispitanici .....	14
3.2.	Postupci .....	17
3.3.	Statistička raščlamba .....	20
<b>4.</b>	<b>REZULTATI</b> .....	22
<b>5.</b>	<b>RASPRAVA</b> .....	47
<b>6.</b>	<b>ZAKLJUČAK</b> .....	56
<b>7.</b>	<b>LITERATURA</b> .....	58
<b>8.</b>	<b>SAŽETAK</b> .....	64
<b>9.</b>	<b>SUMMARY</b> .....	66
<b>10.</b>	<b>ŽIVOTOPIS</b> .....	68
<b>11.</b>	<b>ABECEDNI POPIS KORIŠTENIH KRATICA</b> .....	71
<b>12.</b>	<b>PRILOG 1 – UPITNIK</b> .....	73

## 1. UVOD

Medicina utemeljena na dokazima (engl. *evidence based medicine* – EBM) je savjesna, eksplicitna i razborita uporaba trenutačno najboljih dokaza pri donošenju odluka o skrbi za pojedinačnog pacijenta (1). Rezultati metodološki dobro ustrojenih studija su temelj kako kliničke prakse tako i odlučivanja o lijekovima i medicinskom proizvodima na razini nacionalnih lista (engl. *reimbursement*), te rukovode kliničkom praksom i javnozdravstvenim odlukama (2).

Sredstva koja se izdvajaju za zdravstvo i lijekove nisu neograničena, te u većini zdravstvenih sustava postoji pritisak da se ona rasporede za financiranje najučinkovitijih intervencija u zdravstvenoj skrbi (3).

U razvijenim zemljama odluke o financiranju lijekova donose se na osnovu transparentnog, multidisciplinarnog postupka koji počiva na medicini utemeljenoj na dokazima (4) – procjenom zdravstvenih tehnologija (engl. *health technology assessment* – HTA). U zemljama u kojima se ne primjenjuje procjena zdravstvenih tehnologija, odluke o financiranju donose se na osnovi odluka različitih povjerenstava zavoda (fondova) zdravstvenog osiguranja ili ministarstava zdravlja. U mnogim zemljama niskog i srednjeg dohotka, nacionalne liste subvencioniranih lijekova temelje se na esencijalnoj listi lijekova Svjetske zdravstvene organizacije (ELL SZO), s tim da ELL SZO postaje sve važnija i za zemlje sa visokim dohotkom (5-7). ELL SZO se temelji na pretpostavci da su neki lijekovi korisniji od drugih, te da bi esencijalna lista trebala zadovoljiti 85% osnovnih potreba svih stanovnika određene zemlje (8). Esencijalni lijekovi bi trebali biti dostupni u dovoljnim količinama, a da se istodobno održi financijska stabilnost zdravstvenog sustava (9), da zadovoljavaju prioritetne zdravstvene potrebe populacije i biraju se prema njihovom zdravstvenom značaju, djelotvornosti i sigurnosti, kao i usporednoj troškovnoj učinkovitosti (10). Korisnost primjene principa esencijalnih lijekova u sustavima dosad je dokazana u okružjima koja se razlikuju geografski, politički, društveno i kulturološki: od Sjedinjenih Američkih Država (6), preko Australije (5), Meksika (11), Libije (12) do Hrvatske (7).

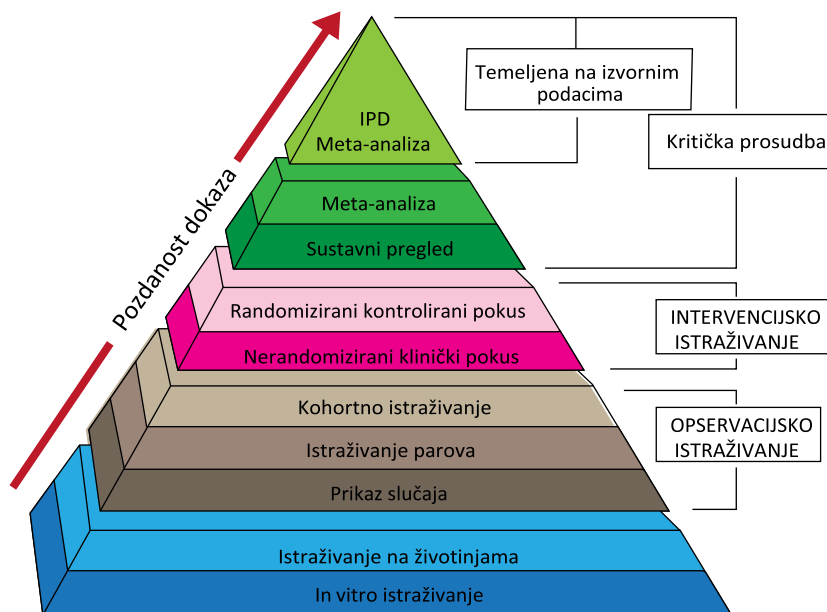
Procjena zdravstvene tehnologije temelji se na sustavnom pregledu određene zdravstvene tehnologije, tj. lijeka, ako sustavni pregled postoji. Jedan od najcjelovitijih izvora sintetiziranih podataka je Cochrane baza sustavnih pregleda, koja je u studenom 2016. godine brojala preko 6.741 završenih sustavnih pregleda i 2.460 protokola (13), a čiji je čimbenik odjeka (engl. *impact factor* – IF) za 2015. godinu bio 6.103 (14). Cochrane sustavni pregledi s ili bez meta-analize smatraju se „zlatnim standardom“ u medicini utemeljenoj na dokazima (15).

Svjesnost, znanje, uporaba i stavovi prema medicini utemeljenoj na dokazima istraživani su širom svijeta (16, 17). U mnogim okruženjima postoje prepreke u primjeni medicine utemeljene na dokazima (18-20): od kojih su najčešće: nedostatno znanje (21), nedostatak vremena, te negativni stavovi, i manjkava znanja i vještine (20, 22-24).

### 1.1. Medicina utemeljena na dokazima

Medicina utemeljena na dokazima u najširem smislu riječi podrazumijeva uporabu znanstvenih metoda u donošenju odluka u medicini, odnosno uporabu najboljih dokaza koji postoje, dajući prednost kvalitetno osmišljenim i dosljedno provedenim kliničkim istraživanjima. Osnovno načelo počiva na epistemološkoj klasifikaciji dokaza (**slika 1**), odnosno gradaciji dokaza: prednost u donošenju odluka daje se snažnijim dokazima (meta-analize, sustavni pregledi, randomizirani kontrolirani pokusi), dok dokazi niži u rangu (primjerice, istraživanje slučajeva i kontrola) mogu biti temelj tek slabih preporuka.

**Slika 1.** Piramida dokaza (prema ref. 25)



Dokazi sami po sebi ne čine odluku, ali pomažu u donošenju odluka. Tek potpuna integracija kliničkog iskustva liječnika, onoga što je pacijentu važno i najboljeg trenutno postojećeg znanstvenog dokaza vodi k donošenju kvalitetnih odluka, a time i do optimalnih kliničkih ishoda i poboljšanja kvalitete života. Najčešća pitanja s kojima se susreće liječnik u svakodnevnom radu su učinkovitost načina liječenja, korisnost dijagnostičkih testova, prognoza i etiologija bolesti.

Medicina utemeljena na dokazima pred kliničara stavlja izazov usvajanja novih vještina, kao što su brzo i učinkovito pretraživanje literature i kritička procjena znanstvenih istraživanja.

## **1.2. Nacionalne liste lijekova**

Lijekovi su jedna od najučinkovitijih intervencija unutar zdravstvenog sustava, jer smanjuju stope mortaliteta i morbiditeta, te poboljšavaju kvalitetu života, nadopunjujući druge vidove zdravstvenih intervencija. Prikladan odabir lijekova u nacionalnim/subvencioniranim listama lijekova SZO smatra najučinkovitijom zdravstvenom intervencijom nakon cijepljenja djece (12).

Izdvajanja za lijekove su velika, naročito u zemljama u razvoju. U razvijenim zemljama potrošnja lijekova je obično manja od jedne petine ukupnih izdvajanja za zdravstvo (u privatnom i javnom sektoru), dok u zemljama u razvoju iznosi 15-30%, a nerazvijenim zemljama doseže 25-66% (26).

Istraživanje SZO provedeno 2007. godine pokazalo je da 86% zemalja od 156 istraženih ima nacionalnu listu esencijalnih lijekova, uključujući sve nerazvijene i većinu zemalja u razvoju, a prosječan broj lijekova na listi iznosio je 397 (27).

Važno je da se liste redovno revidiraju, kako bi se osiguralo da odgovaraju potrebama populacije, da se prilagođavaju promjenama u terapijskim modalitetima, da su u suglasju sa lokalnim terapijskim vodičima, i da su u skladu sa organizacijom i proračunom zdravstvenog sistema u kojem se primjenjuju. Nacionalne liste bi trebale biti donošene tako da se prvo identificiraju najčešći zdravstveni problemi u zemlji, zatim bi se u skladu sa njima trebale razviti standardne smjernice za liječenje, koje bi trebale pomagati propisivačima u izboru odgovarajuće prve linije liječenja specifičnog problema. Standardne smjernice za liječenje bi trebale uključivati i dijagnostičke kriterije za početak liječenja, kao i druge opcije liječenja. Nacionalne liste lijekova temeljene na standardnim smjernicama za liječene bi trebale pomoći zemljama da ograničene resurse iskoriste za najučinkovitije metode liječenja. Uloge nacionalnih listi lijekova su:

1. racionalna uporaba lijekova: obuka i nadzor;
2. izvor informacija o lijekovima: nacionalna farmakopeja i farmakoterapijski priručnik; te
3. opskrba lijekovima: nabava, donacije i proizvodnja (28).

### 1.3. Esencijalna lista lijekova Svjetske zdravstvene organizacije

Koncept esencijalne liste lijekova (engl. *model list of essential drugs*), tj. da su neki lijekovi javnozdravstveno korisniji od drugih, SZO je promovirala 1977. godine, premda je sam koncept prvi put upotrijebljen u Brazilu 1964. godine (29). ELL SZO se završava svake dvije godine, a odluke donosi Stručno vijeće (engl. *Expert committee on the selection and use of essential medicines*), koje čine stručnjaci iz područja farmakologije, farmacije, javnog zdravstva i medicine utemeljene na dokazima.

Sam koncept ELL SZO je doživio značajne promjene u 40 godina svog postojanja. Prvih 20 godina se odabir lijekova temeljio na iskustvu članova Stručnog vijeća, dok se od 1999. godine izbor lijekova vrši utemeljen na dokazima. Trenutno se odabir lijekova vrši na osnovu aplikacija koje podnose razne organizacije, uključivši i odjele SZO, farmaceutske tvrtke i grupe za zaštitu prava pacijenta. Aplikacijska procedura zahtijeva podnošenje dokumentacije kojom se dokazuje značaj lijeka u javnozdravstvenom smislu, zatim povezanost sa standardnim smjernicama za liječenje, zbirni prikaz usporedne učinkovitosti i sigurnosti u različitim kliničkim okolnostima, kao i informacije o regulatornom statusu, a od 2002. godine i pojedinosti o međunarodnoj dostupnosti lijekova (29).

ELL SZO je evoluirala od usporedbe troškova do troškovne učinkovitosti. Naime, u početku je prednost davana jeftinijim lijekovima; međutim, danas je glavni kriterij troškovna učinkovitost. Prema tome, visoka cijena nije presudna za neuključenje lijeka na listu: primjerice, skuplji lijek može biti povoljnija opcija ako liječenje traje vremenski kraće.

U 40 godina postojanja ELL SZO, unaprijeđena je i transparentija donošenja odluka o listi. U početku su preporuke i dokazi koji potkrepljuju izbor lijekova na ELL SZO bili sumirani u izvještaje Stručnog vijeća, koji bi bili tiskani ponekad i godinu dana nakon sastanka. Stručno vijeće je 2001. godine predložio da se, s ciljem povećanja transparentije, sve etape procesa prijema prijave, razmatranja dokaza, kao i same preporuke, pažljivo dokumentiraju na mrežnoj stranici SZO (29).

ELL SZO se sastoji od osnovne (engl. *Core list*) i dopunske liste (engl. *Complementary list*). Osnovnu listu čine zdravstvenom sustavu najpotrebniji lijekovi: najučinkovitiji, najsigurniji i troškovno najučinkovitiji lijekovi za prioritetne bolesti populacije. U sastav dopunske liste ulaze esencijalni lijekovi za prioritetne bolesti populacije, koji su i učinkoviti i sigurni, ali za čiju uporabu mogu biti neophodne specijalizirane zdravstvene ustanove ili iskustvo. Specijalizirano nazivlje u je u skladu sa međunarodnim nezaštićenim imenima (engl. *International Nonproprietary Names - INN*, generički nazivi) (30).



U ELL SZO lijekovi i medicinska sredstva su podijeljeni u 29 terapijskih skupina. ELL SZO omogućava fleksibilnost pojedinačnim zemljama u kreiranju vlastite liste, i to uporabom znaka kvadratića (engl. *square box symbol*). Ovaj znak obilježava lijek koji je reprezentativan predstavnik grupe klinički ekvivalentnih lijekova unutar jedne farmakološke grupe (31), ali nacionalne esencijalne liste mogu odabrati drugi lijek iz iste grupe, ovisno o lokalnoj dostupnosti lijeka.

Kako djeca nisu „mali odrasli“, s obzirom da se razlikuju prema tome kako uzimaju, apsorbiraju, metaboliziraju i izlučuju lijekove, SZO radi posebnu inačicu za djecu (32) kojom, između ostalog, promovira uporabu posebnih formulacija i dozaža lijekova za djecu. Ova se lista redovno završava svake 2 godine po proceduri identičnoj proceduri za listu za odrasle.

Trenutno su aktualne 19. inačica ELL SZO za odrasle, i 5. inačica ELL SZO za djecu (obje usvojene u svibnju 2015. godine).

SZO se u svom radu na dopunama i izmjenama ELL SZO oslanja na neovisne nepristrane izvore najviše kvalitete i najrobustnije metodološke izrade, Cochrane sustavne preglede. Suradnja sa *Cochraneom* ozvaničena je u siječnju 2011. godine, kada je *Cochraneu* dodijeljeno mjesto u Skupštini SZO (33).

#### 1.4. *Cochrane*

*Cochrane* (ranije *Cochrane Collaboration*), jedinstvena je, neovisna, ne-vladina, međunarodna, neprofitna organizacija, čiji je cilj pomoći u donošenju informiranih odluka o svim oblicima zdravstvene skrbi i to kroz izradu, održavanje i promoviranje dostupnosti sustavnih preglednih članaka o učincima zdravstvenih intervencija. Organizacija je osnovana 1992. godine u Londonu na inicijativu Sir Iana Chalmersa. Ime je dobila po škotskom epidemiologu Archibaldu Cochraneu (1909.-1988.), čija je bitka za učinkovite lijekove počela još u studentskim danima, kada je 1935. prodefilirao Londonom noseći transparent kućne izrade na kojem je pisalo: „Svi učinkoviti načini liječenja moraju biti besplatni“. Njegovo najznačajnije djelo je knjiga „Efektivnost i efikasnost: randomizirane refleksije zdravstvenih usluga“, objavljena 1972. godine u kojoj se zalaže za uspostavu međunarodnog registra kliničkih pokusa, kao i nedvojbene kriterije izvrsnosti pri ocjenjivanju istraživanja. Principi definirani u ovoj knjizi bili su jasni: resursi će uvijek biti ograničeni, te bi ih trebalo usmjeravati u one oblike zdravstvene skrbi koji imaju najsnažnije dokaze o učinkovitosti u kvalitetno osmišljenim studijama. Vjerojatno jednu od najcitiranijih rečenica u medicini napisao je 1979. godine: „Velika je zamjerka našoj profesiji to što ne postoji organiziran kritički zbornik randomiziranih kontroliranih studija za svaku specijalnost, a koji bi se periodično obnavljao.“ (34)

Nijedan od tih ciljeva nije ostvaren za njegova života. Danas Cochrane centralni registar kontroliranih pokusa (engl. *Cochrane Central Register of Controlled Trials* – CENTRAL) ima više od 400.000 zapisa (35). Više od 8.000 sustavnih pregleda se godišnje indeksira u bazi Medline, što predstavlja više nego trostruko povećanje broja sustavnih pregleda u zadnjoj deceniji. Mnogi od njih su loše provedeni i/ili opisani (36). Cochrane sustavni pregledi čine 15% svih sustavnih pregleda i najkompletniji su i metodološki najstroži sustavni pregledi (36).

## 2. CILJEVI RADA I HIPOTEZE

### 2.1. Ciljevi rada

Ciljevi rada su proučiti uporabu medicine utemeljene na dokazima na lokalnoj, nacionalnoj i globalnoj razini.

#### a. Uporaba dokaza na lokalnoj razini

Posljedice rata u Bosni i Hercegovini (BiH) (1992.-1995.) bile su razaranje zdravstvenih ustanova, odlazak liječnika, i otežano odvijanje edukacije liječničkog kadra, kao i kašnjenje u usvajanju suvremenih medicinskih trendova. Kako bi se najučinkovitije planirale edukacijske aktivnosti, potrebno je izmjeriti bazična znanja i stavove liječnika o medicini utemeljenoj na dokazima. Cochrane baza sustavnih pregleda je jedina EBM baza podataka slobodno dostupna sa svih IP-adresa u BiH, te ima poseban status s obzirom na pristupačnost Cochrane knjižnice zahvaljujući svom statusu zemlje sa srednjim prihodima (HINARI II kategorija). Medicina utemeljena na dokazima može pomoći u donošenju odluka, kako u liječenju pojedinačnog pacijenta, tako i u donošenju nacionalne liste lijekova, a za optimalno provođenje nacionalne politike lijekova neophodno je da postoje uniformni kriteriji, kao i razumijevanje tih kriterija od strane donositelja odluka o subvencioniranju lijekova na nacionalnoj razini, tako i od strane liječnika koji primjenjuju liste lijekova u praksi.

Zeničko-dobojska županija je prosječna županija u središnjoj Bosni (**slika 2**), 4. po veličini, 3. po broju stanovnika, 4. po procijenjenom ukupnom dohotku po glavi stanovnika; od svih županija ima najpribližniji dohodak prosječnom u FBiH, samo neznatno manji od prosječnog u FBiH (37), te iz svih gore navedenih razloga odabrana županija predstavlja primjer prosječne županije u BiH u odnosu na današnju socioekonomsku situaciju.

**Slika 2.** Županije u FBiH



1. Unsko-sanska
2. Bosankoposavska
3. Tuzlanska
4. Zeničko-dobojska
5. Goraždansko-podrinjska
6. Centralnobosanska
7. Hercegovačkoneretvanska
8. Zapadnohercegovačka
9. Sarajevska
10. Hercegbosanska

### **b. Uporaba dokaza na nacionalnoj razini**

BiH je po uređenju složena federalna država s elementima konfederacije; čine je dva entiteta: FBiH i Republika Srpska, te Brčko-distrikt. Odluke o lijekovima se donose na 3 razine moći: državni (Agencija za lijekove i medicinska sredstva BiH), federalni (Federacija BiH, Republika Srpska, Brčko distrikt) i županijski (10 županija u FBiH). Odlučivanje o nacionalnoj subvenciji zdravstvenih tehnologija osobito je složeno i teško u malim, slabije razvijenim zemljama. BiH je zemlja s visoko srednjim dohotkom (38), decentralizirana, gdje odluke o financiranju lijekova donosi 13 fondova zdravstvenog osiguranja vrlo različite platežne moći (Federalni fond solidarnosti, Fond zdravstvenog osiguranja Republike Srpske, Fond zdravstvenog osiguranja Brčko distrikta, 10 županijskih fondova u FBiH) (39, 40), s tim da cjepiva posebno financira Ministarstvo zdravstva, čime se broj financijera povećava na 14. Proširenje liste lijekova dovodi do povećanja udjela potrošnje lijekova – porast potrošnje lijekova u FBiH veći je od ukupnog porasta potrošnje u zdravstvu (39), a povećanje broja lijekova na listi dovodi do financijske destabilizacije zdravstvenog sustava, a time i do poremećaja u opskrbi. Tako je, primjerice, tijekom 2013. godine dolazilo do čestih nestašica (41, 42), osobito onkoloških lijekova.

U FBiH neposredni platitelji lijekova i donosioci odluka su Županijski fondovi zdravstvenog osiguranja za esencijalne liste lijekova koji se propisuju u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, dok su neposredni donosioci odluka i platitelji na sekundarnom odnosno tercijarnoj razini bolnice, kojih u Federaciji ima oko 20. U Republici Srpskoj organizacija nabavke lijekova je centralizirana, dakle neposredni donosilac odluka i platitelj je Fond zdravstvenog osiguranja Republike Srpske.

Naša studija je i zamišljena kako bi se testirala valjanost dokaza u decentraliziranom okruženju gdje su konačni platioci i donosioci odluka različite financijske moći, i izazovi za efikasnu alokaciju sredstava u zdravstvu veći i složeniji.

Detaljniji podatci o potrošnji lijekova u periodu 2009.-2015. godine sumirani su u **tablici 1**.

**Tablica 1.** Potrošnja lijekova u BiH (Agencija za lijekove i medicinska sredstva BiH) (43)

Godina	Ukupna potrošnja (sa PDV-om) mil €	PDV mil €	BDP per capita €	Potrošnja 1. razina ATK	Najveća potrošnja 5. razina ATK	Potrošnja s PDV-om mil €	% ukupne potrošnje	Ukupna potrošnja lijekova % BDP
2015	305	44	8.950,4	C A L J B	trastuzumab	7,8	2,6	9,6
2014	272	39	8.660,2	C L A J B	trastuzumab	6,9	2,6	9,6
2013	269	39	8.554,1	C A N L B	enalapril+hidroklorotiazid	6,8	2,5	9,5
2012	282	41	8.343,5	C A N L B	inzulin aspart	7,9	2,8	9,9
2011	262	38	8.413,5	C A N L J	enalapril+hidroklorotiazid	7,2	2,8	9,7
2010	269	39	8.331,4	C A N J L	enalapril+hidroklorotiazid	11,1	4,1	9,6
2009	239	35	8.262,6	C N A J L	lizinopril+hidroklorotiazid	6,1	2,6	9,6

PDV – porez na dodanu vrijednost, BDP – bruto društveni proizvod, ATK – anatomsko-terapijsko-kemijska klasa: C (crvena boja) – lijekovi za srce i krvotvorne organe, A (zeleno) – lijekovi za probavni sustav i metabolizam, L (plava boja) – lijekovi za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatori, J – lijekovi za liječenje sustavnih infekcija (izuzev infekcija uzrokovanih parazitima), B – lijekovi za krv i krvotvorne organe

### c. Uporaba dokaza na globalnoj razini

Primjena ELL SZO nije optimalna u kreiranju nacionalnih listi lijekova širom svijeta, osobito u zemljama niskog dohotka (44). Cilj rada bio je izraditi pretražni (engl. *scoping*) pregled članaka objavljenih na temu praktičnih pitanja koja se tiču esencijalnih/subvencioniranih lista lijekova s ciljem da se identificiraju praznine za buduća istraživanja. Donošenje najboljih odluka, kako na nacionalnoj tako i međunarodnoj razini, moglo bi spasiti milijune života širom svijeta,

prema nekim procjenama 10 milijuna života godišnje (45), od čega 4 milijuna u Africi i jugoistočnoj Aziji (46).

## **2.2. Hipoteze**

Istraživanje je imalo tri osnovne hipoteze.

### **a. Uporaba dokaza na lokalnoj razini**

S obzirom na trenutno ekonomsko i socijalno stanje u BiH, kao i posljedice rata, očekuje se da je razina svjesnosti o EBM i EBM bazama niža u odnosu na zemlje u svijetu i susjednu Hrvatsku, dakle da manje od polovine ispitanika zna da je sustavni pregled dokaz najvišeg ranga, i da je manje od 30% ispitanika upoznato sa ulogom Cochrane-a, a očekuju se i negativni stavovi liječnika prema EBM.

### **b. Uporaba dokaza na nacionalnoj razini**

Uporaba ELL SZO, Cochrane sustavnih pregleda i izvještaja agencija za procjenu zdravstvenih tehnologija korisna je u stupnjevanju dokaza u prioritiziranju subvencioniranja nabavke lijekova. Imajući u vidu da se već skoro 20 godina pri znavljanju ELL SZO rabe kriteriji medicine utemeljene na dokazima, a i u istom sudjeluje široka lista najeminentnijih svjetskih stručnjaka, očekuje se da će ona biti najkorisnija. Sljedeći po korisnosti bi trebali biti Cochrane sustavni pregledi, koji se rabe već skoro 25 godina, a poznati su kao vodeći u metodologiji i transparentiji. Konačno, tu su i izvješća agencija za procjenu zdravstvenih tehnologija, jer ta izvješća u situacijama nepostojanja završenih sustavnih pregleda, svoje odluke temelje i na dokazima nižeg ranga u hijerarhiji.

### **c. Uporaba dokaza na globalnoj razini**

Globalna uporaba ELL SZO nije dovoljno raširena. ELL SZO bi trebala zadovoljiti 85% potreba stanovništva bilo koje zemlje u svijetu. Očekujemo da se nacionalne liste lijekova značajno razlikuju od ELL SZO. Najmanja uporaba ELL SZO očekuje se u visokorazvijenim zemljama.

### 3. ISPITANICI I POSTUPCI

#### 3.1. Ispitanici

##### a. Uporaba dokaza na lokalnoj razini

Uzorak su činili svi liječnici (n=559) koji su radili u javnim, ne-privatnim, ustanovama primarne i sekundarne razine na području Zeničko-dobojske županije (ZDŽ), i to u 2 sekundarne (n=304) (Kantonalna bolnica Zenica i Opća bolnica Tešanj) i 11 ustanova primarne razine zdravstvene zaštite – domova zdravlja (n=255) (Zenica, Tešanj, Visoko, Zavidovići, Kakanj, Maglaj, Žepče, Breza, Vareš, Olovo, i Usora). Studija je provedena u razdoblju listopad 2013. – rujan 2014. godine. Prema Zakonu o liječništvu, svi liječnici koji rade s pacijentima moraju biti članovi Liječničke komore.

Ukupno je bilo 55,0% (197/358) ispitanica i 44,6% ispitanika (156/358), a u 5 upitnika su nedostajali podaci o spolu ispitanika (**tablica 2 i 3**).

**Tablica 2.** Socio-demografske značajne ispitanika

Značajke	Broj (%) liječnika		
	domovi zdravlja	bolnice	ukupno
<b>Spol</b>			
muškarci	60 (42,5)	96 (44,2)	156 (43,6)
žene	80 (56,7)	117 (53,9)	197 (55,0)
nedostaju podatci	1 (0,7)	4 (1,8)	5 (1,4)
ukupno	141 (100,0)	217 (100,0)	358 (100,0)
<b>Dob (godine)</b>			
<30	24 (17,0)	20 (9,2)	44 (12,3)
30-39	29 (20,6)	77 (35,5)	106 (29,6)
40-49	29 (20,6)	34 (15,7)	63 (17,6)
50-59	41 (29,1)	60 (27,6)	101 (28,2)
≥60	16 (11,4)	16 (7,4)	32 (8,9)
nedostaju podatci	2 (1,4)	10 (4,6)	12 (3,4)
<b>Prosječan broj pacijenata dnevno</b>			
<20	14 (9,9)	88 (40,5)	102 (28,5)
20-39	47 (33,3)	106 (48,9)	153 (42,7)
40-59	56 (39,7)	16 (7,4)	72 (20,1)
60-79	20 (14,2)	0 (0,0)	20 (5,6)
>80	3 (2,1)	6 (2,8)	9 (2,5)

nedostaju podatci	1 (0,7)	1 (0,5)	2 (0,6)
<b>Specijalnost</b>			
liječnik opće prakse*	51 (36,1)	3 (1,4)	54 (15,1)
trenutno specijalizira	13 (9,2)	19 (8,8)	32 (8,9)
specijalist	73 (51,8)	167 (76,9)	240 (67,0)
subspecijalist	2 (1,4)	28 (12,9)	30 (8,4)
nedostaju podatci	2 (1,4)	0 (0,0)	2 (0,6)
<b>Akademski stupanj</b>			
liječnik	133 (94,3)	175 (80,7)	308 (86,0)
magistar znanosti	3 (2,1)	28 (12,9)	31 (8,7)
doktor znanosti	5 (3,6)	14 (6,5)	19 (5,3)
<b>Diploma na sveučilištu</b>			
Sarajevo	93 (65,9)	143 (65,9)	236 (65,9)
Tuzla	31 (22,00)	34 (15,7)	65 (18,2)
ostalo	17 (12,1)	40 (18,4)	57 (15,9)
<b>Znanje engleskog jezika</b>			
ne zna	6 (4,2)	6 (2,8)	12 (3,4)
slabo	22 (15,6)	22 (10,1)	44 (12,3)
osnovno	54 (38,3)	58 (26,7)	112 (31,3)
dobro	38 (26,9)	100 (46,1)	138 (38,6)
odlično	20 (14,2)	31 (14,3)	51 (14,3)
nedostaju podatci	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,3)
<b>Informatička pismenost</b>			
nema	3 (2,1)	2 (0,9)	5 (1,4)
površna	18 (12,8)	6 (2,8)	24 (6,7)
osnovna	39 (27,7)	58 (26,7)	97 (27,1)
dobra	62 (44,00)	113 (52,1)	175 (48,9)
odlična	19 (13,5)	37 (17,1)	56 (15,7)
nedostaju podatci	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,3)

\*Liječnik s diplomom doktora medicine, bez specijalizacije

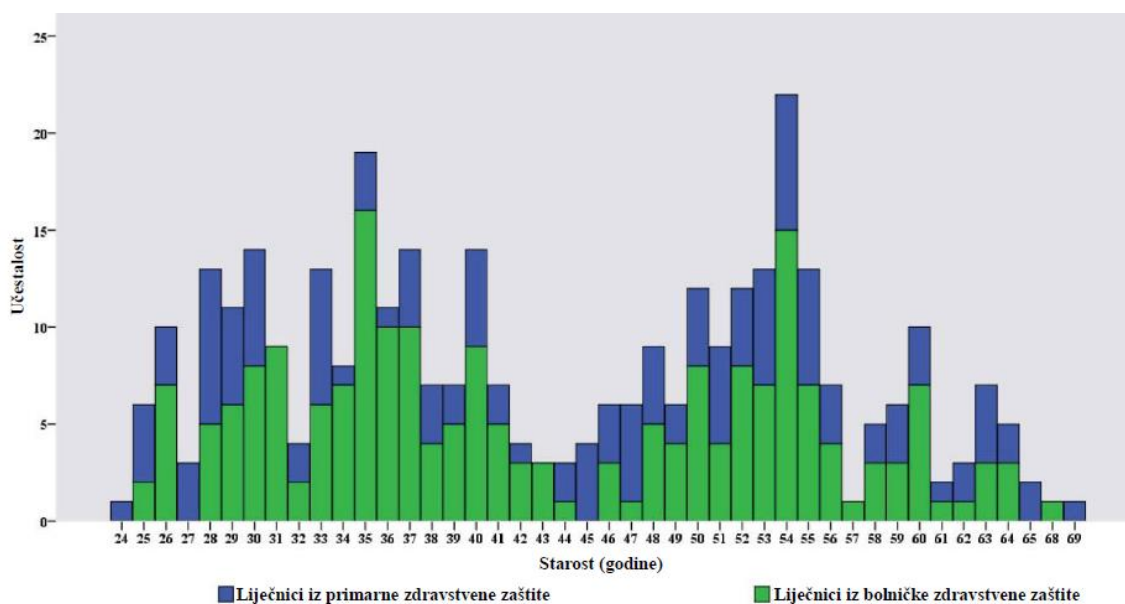
Medijan dobi ispitanika iznosio je 42 godine (IQR 34-55 godina). Dob ispitanika imala je bimodalnu distribuciju (**slika 3**). Medijan prvog moda distribucije je iznosio 34 (IQR 29-37) godina, dok je medijan za drugi mod distribucije iznosio 54 (IQR 49-57) godina (**tablica 3 i slika 3**).



**Tablica 3.** Zbirni statistički podaci o godinama starosti ispitanika i statistički podatci bimodalne dobne distribucije (presječna točka 50. percentila)

	<b>Bimodalna distribucija</b>	<b>Prvi mod distribucije</b>	<b>Drugi mod distribucije</b>
Broj ispitanika	343	175	168
Aritmetička sredina (godina)	43,41	33,48	53,74
Standardna devijacija (godina)	11,38	4,78	5,53
Opseg (godina)	24-69	24-42	43-69
Mod (godina)	35; 54	35	54
Medijan (godina)	42	34	54
Međukvartilni opseg (IQR) (godina)	34-53	29-37	49-57
Test normalnosti	0,000	0,000	0,000

**Slika 3.** Bimodalna distribucija starosti liječnika iz primarne i bolničke zdravstvene zaštite



### b. Uporaba dokaza na nacionalnoj razini

Uzorak su činili međunarodni nezaštićeni nazivi 9 anatomsko-terapijsko-kemijskih - ATK klasa (A, B, C, G, J, L, M, N, R) koje čine 95% ukupne potrošnje lijekova u BiH sa 3 liste subvencioniranih lijekova u FBiH – Federalna lista lijekova (FLL): 1. Federalna A lista lijekova obveznih u primarnoj zdravstvenoj zaštiti (n=130 međunarodnih nezaštićenih naziva lijekova) (47) 2. Federalna lista lijekova u bolničkoj zdravstvenoj zaštiti (n=130 međunarodnih nezaštićenih naziva lijekova) (48), 3. Federalna lista lijekova iz federalnog fonda solidarnosti izuzev lijekova iz

specijalnog programa Federalnog fonda solidarnosti (n=116 međunarodnih nezaštićenih naziva lijekova) (49), ukupno 376 lijekova, od čega su se 42 preklapala, tako da su ukupno analizirana 334 međunarodna nezaštićena naziva.

Osamnaesta inačica ELL SZO (osnovna i dopunska) sadrži 414 lijekova (nezaštićeni međunarodni nazivi). Kontrolu smo dobili tako što smo isključili medicinska sredstva i supstance koje nemaju ATK (n=28), kao i one iz D, H, P, V i S klasa. Kontrolu su činila 269 međunarodna nezaštićena naziva ATK-kodova A, B, C, G, J, L, M, N, R sa ELL SZO (engl. *18<sup>th</sup> WHO Model list of essential medicines for adults*) (50).

### **c. Uporaba dokaza na globalnoj razini**

Uzorak je činilo 2.956 naslova s ili bez sažetaka, koji su dobiveni prema strategiji pretraživanja navedenoj u 3.2.c., a za analizu *in extenso* odabrana su 73 članaka.

## **3.2. Postupci**

### **a. Uporaba dokaza na lokalnoj razini**

Instrument istraživanja: upitnik od 30 pitanja, napravljen po uzoru na studiju Novak i sur. (16), modificiran tako da su izbačena pitanja specifična za Hrvatsku. Ukupno 559 upitnika smo zajedno sa kratkim pojašnjenjem, u kojem je ukratko predstavljeno istraživanje, kao i činjenica da je istraživanje dobrovoljno i anonimno, poslali putem zvanične pošte svake institucije. Odobrenje za istraživanje je dala Komisija za medicinsku etiku i deontologiju i pružanje zaštite građanima Liječničke komore Zeničko-dobojske županije, rješenjem 01/4-2-512 od 30. listopada 2013. godine.

### **b. Uporaba dokaza na nacionalnoj razini**

Lijekove sa 3 liste subvencioniranih lijekova u FBiH smo usporedili sa lijekovima iz 18. verzije ELL SZO za odrasle, s obzirom da lista za djecu ne sadrži nijedan međunarodni nezaštićeni naziv više u odnosu na listu za odrasle, nego sadrži oblike lijekova prilagođeni djeci. Za lijekove koji su bili na FLL ali ne i na ELL SZO, pretražili smo Cochrane bazu sustavnih pregleda 8.ožujka 2014. godine na međunarodne nezaštićene nazive lijekova, te smo klasificirali dokaze o koristima i štetnostima, tako da je mogući ishod pretrage bio: a) jednako ili više korisni nego drugi lijekovi koji se upotrebljavaju u danj indikaciji; b) jednako ili više korisni nego drugi lijekovi koji se

upotrebljavaju u danj indikaciji, ali sa više nuspojava; c) pregled sustavnih pregleda (engl. *overview*); d) Cochrane sustavni pregled sačinjen, ali nema dovoljno dokaza o lijeku; e) ne postoji Cochrane sustavni pregled o lijeku; f) neučinkovit, ili manje učinkovit nego drugi lijekovi koji se koriste u istoj indikaciji; g) manje učinkovit od drugih lijekova koji se koriste u istoj indikaciji, ali ima više nuspojava; h) studije koje su ušle u sustavni pregled financirane su od strane farmaceutske industrije, postoji visok rizik pristranosti; i) sustavni pregled u fazi izrade (u stadiju protokola); j) sustavni pregled povučen.

Lijekove koji nisu imali dokaze u Cochrane bazi sustavni pregleda pretražili smo 27. kolovoza 2014. godine na mrežnoj stranici Centra za preglede i diseminaciju, (engl. *Centre for reviews and dissemination* – CRD) Sveučilišta York (51), i to tako da smo u polje pretrage unijeli međunarodni nezaštićeni naziv lijeka (INN), a metodološki filter postavili na “*published HTA reports*” – objavljena izvješća o zdravstvenim tehnologijama.

S obzirom da se javi o podacima koji su dostupni u javnoj domeni, nije bilo potrebna etička suglasnost.

### **c. Uporaba dokaza na globalnoj razini**

Baze podataka PubMed i SCOPUS pretražene su 25. studenog 2015. godine, bez ograničenja vremena i jezika. Pretraga je osmišljena uz pomoć iskusnog knjižničara.

#### c.1. Strategije pretraživanja (PubMed):

1. "world health organization"[All Fields] AND ((essential medicine[All Fields] OR essential medicines[All Fields]) OR (national list[All Fields] OR national listing[All Fields] OR national lists[All Fields]) OR (reimbursement[All Fields] OR reimbursement'[All Fields] OR reimbursement's[All Fields] OR reimbursementfeatures[All Fields] OR reimbursementfor[All Fields] OR reimbursementintelligence[All Fields] OR reimbursementn2qod[All Fields] OR reimbursements[All Fields] OR reimbursements'[All Fields] OR reimbursementspecialist[All Fields]))

2. ("world health organization"[All Fields] OR WHO[ti]) AND ((essential medicine[All Fields] OR essential medicines[All Fields]) OR (national list[All Fields] OR national listing[All Fields] OR national lists[All Fields]) OR (reimbursement[All Fields] OR reimbursement'[All Fields] OR reimbursement's[All Fields] OR reimbursementfeatures[All Fields] OR reimbursementfor[All Fields] OR reimbursementintelligence[All Fields] OR reimbursementn2qod[All Fields] OR reimbursements[All Fields] OR reimbursements'[All Fields] OR reimbursementspecialist[All Fields]))

3. (((world health organization) OR who[Title])) AND (((essential medicine\*) OR national list\*)) OR (((subsidy) AND drug\*)) OR ((reimbursement) AND drug\*)) OR ((reimbursement) AND drug\*)) OR ((subsidy) AND medicine\*))

Rezultati za sve 3 strategije prebačeni su u Endnote for Windows X5 (Thomson Reuters, New York, NY, USA), i deduplicirani.

#### c.2. Strategije pretraživanja (Scopus)

TITLE-ABS-KEY(world health organization)AND TITLE-ABS-KEY(who)AND (TITLE-ABS-KEY(essential medicines)OR TITLE-ABS-KEY(national list)OR TITLE-ABS-KEY(reimbursement))

#### c.3. Strategije pretraživanja (siva literatura)

1. Sva 454 naslova sa mrežne stranice SZO pod nazivom *Essential Medicines and Health Products Information Portal (a WHO resource) Medicine access>Rational Use* su pregledana dana 8.veljače 2016. godine (52).
2. Regionalne baze podataka SZO: *African Index Medicus – AIM, Index Medicus for the Eastern Mediteranean Region – IMEMR, Index Medicus for the South-East Asian Region – IMSEAR, Latin American and Caribbean Health Sciences Literature – LILACS, Western Pacific Region Index Medicus – WPRIM* su pretražene pomoću sljedeće strategije pretraživanja a) essential AND medicines AND WHO; b) essential AND drugs AND WHO.

Naslove je pregledao je jedan straživač, a drugi je slobodnom ubrzanom metodom (53) pregledao članke koje je odbacio prvi istraživač.

Rezultati pretrage su prebačeni u Endnote for Windows X5 (Thomson Reuters, New York, NY, USA). Nakon deduplikacije, dva istraživača (Mersiha Mahmić-Kaknjo i Antonija Jeličić-Kadić) su neovisno jedan o drugom pregledali naslove i sažetke.

#### Kriteriji uključenja – članci koji opisuju sljedeće teme:

1. proces izbora, postavljanje prioriteta, metodologija, širenje, politika,
2. uporaba, implementacija,
3. ekonomske evaluacije,
4. utjecaji, ishodi u pacijenata,
5. za i protiv liste, stavovi i mišljenja o listi esencijalnih/subvencioniranih lijekova,
6. specifične bolesti ili grupe bolesti,
7. adherencija, racionalna uporaba, prakse propisivanja, obrasci propisivanja,

8. lijekovi u zemljama u razvoju (zemlje srednjeg i niskog dohotka),
9. dostupnost, pristupačnost, cijene, opskrba esencijalnim lijekovima (nabavka),
10. kritička usporedba ELL SZO – nacionalne ELL.

Kriteriji isključenja – članci koji opisuju sljedeće teme:

1. opća analiza/pregled, bez empirijskih podataka,
2. vodiči,
3. studije modeliranja,
4. serije tehničkih izvještaja (engl. *Technical report series – TRS*; intervencije unutar ELL SZO),
5. patenti,
6. studije bioekvivalencije.

Pripadnost zemalja prihodovnom razredu određena je prema podacima Svjetske banke dostupnim na (54).

S obzirom da se javi o podacima koji su dostupni u javnoj domeni, nije bila potrebna etička suglasnost.

### **3.3. Statistička raščlamba**

#### **a. Uporaba dokaza na lokalnoj razini**

Podatci su analizirani pomoću programa Microsoft Excel 2007 i SPSS verzije 13,0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Normalnost distribucije testirana je Kolmogorov-Smirnovljevim testom. Normalno distribuirane varijable predstavljene su kao učestalosti i relativne učestalosti. Razlike u raspodjeli učestalosti testirane su  $\chi^2$ -testom. Kontinuirane varijable koje nisu imale normalnu distribuciju predstavljene su medijanom i međukvartilnim rasponom (IQR). Nakon što je kreiran histogram, zamijećena je bimodalna distribucija, koja je empirijski podijeljena (55), koristeći 50 percentilu kao razdiobnu granicu. Normalnost ovako dobivene dvije distribucije testirana je Kolmogorov-Smirnov testom. Distribucije su predstavljene modom, medijanom i interkvartilnim opsegom. P vrijednost  $<0,05$  je smatrana statistički značajnom.

Statistička analiza podataka urađena je korištenjem Microsoft Excel 2007 i programa SPSS. Podaci su tabelarno prikazani sa izračunavanjem frekvencija i relativnih frekvencija, a statistička značajnost razlike u distribuciji frekvencija (proporcija) je testirana  $\chi^2$  kvadrat testom, na razini značajnosti  $p \leq 0,05$ . Kreiranjem histograma kod bimodalne distribucije podatci su podijeljeni uporabom 50 percentila kao točke prekida, a normalnost raspodjele dobivenih distribucija testirana je Kolmogorov-Smirnov testom ( $p \geq 0,05$ ). Dobivene distribucije su predstavljene su modusom, medijanom i interkvartilom rasponom. Takođe, bimodalna dobna distribucija je stratificirana prema kategoričkim varijablama za koje se pretpostavljalo da su uzrok bimodalnosti. Sve kategorične varijable sa binomnim ishodom su testirane u odnosu na dobivene distribucije dobi sa izračunavanjem OR 95% CI (engl. *confidence interval*).

### **b. Uporaba dokaza na nacionalnoj razini**

Podaci su prikazani tabelarno korištenjem Microsoft Excel 2007, uz korištenje deskriptivne statistike.

### **c. Uporaba dokaza na globalnoj razini**

Podaci su prikazani tabelarno korištenjem Microsoft Excel 2013, pomoću kojeg je urađena statistička analiza podataka.

Indeks adherencije se definira kao odnos broja lijekova koji se nalaze i na nacionalnoj listi i na ELL SZO prema ukupnom broju lijekova na nacionalnoj listi esencijalnih lijekova (56) i analiziran je medijan i međukvartilni raspon (IQR) kontinuiranih varijabli pomoću Microsoft Excel 2013.

## 4. REZULTATI

### a. Uporaba dokaza na lokalnoj razini

Od ukupno 559 ispitanika, 358 je popunilo upitnike: 217 iz bolnica i 141 iz domova zdravlja. Ukupna stopa odgovora iznosila je 63,7%, od čega u bolnicama 70,0%, i 55,3% u domovima zdravlja.

Obrađeni rezultati iz upitnika prikazani su u **tablicama 4, 5 i 6.**

**Tablica 4.** Konzultacije sa pojedinačnim pacijentima

Pitanje	Broj (%) liječnika		
	domovi zdravlja	bolnice	ukupno
<b>Potrebna pomoć pri postavljanju dijagnoze i odabiru načina liječenja*</b>			
da	113 (80,1)	205 (94,5)	318 (88,8)
ne	24 (17,0)	2 (0,9)	26 (7,3)
nedostaju podatci	4 (2,8)	10 (4,6)	14 (3,9)
<b>Izvor podataka pri skrbi za pojedinačnog pacijenta</b>			
knjige*	101 (71,6)	205 (94,5)	306 (85,5)
kolege	124 (87,9)	193 (88,9)	317 (88,6)
znanstveni članci*	72 (51,1)	162 (74,7)	234 (65,4)
promotivni materijali farmaceutskih tvrtki	54 (38,3)	86 (39,6)	140 (39,1)
internet*	90 (63,8)	179 (82,5)	269 (75,1)
<b>Pristup internetu na radnom mjestu</b>			
da	53 (37,6)	204 (94,0)	257 (71,8)
ne	85 (60,3)	7 (3,2)	92 (25,7)
nedostaju podatci	3 (2,1)	6 (2,8)	9 (2,5)
<b>Uporaba interneta za rješavanje medicinskih dilema*</b>			
da	56 (39,7)	140 (64,5)	196 (54,8)
ne	72 (51,1)	40 (18,4)	112 (31,3)
nedostaju podatci	13 (9,2)	37 (17,1)	50 (14,0)
<b>Uporaba internetskih izvora†</b>			
alatke za pretraživanje (Google, i sl.)*	49 (34,8)	130 (59,9)	179 (50,0)
PubMed*	20 (14,1)	77 (35,5)	97 (27,1)
specijalizirane EBM baze podataka*	14 (9,9)	57 (26,3)	71 (19,8)
ostalo	8 (5,7)	12 (5,5)	20 (5,6)

EBM – evidence based medicine, \* $p < 0,001$ ;  $\chi^2$  test, †moguće više od jednog odgovora

**Tablica 5.** Odgovori na pitanja o medicini utemeljenoj na dokazima

Pitanje	Broj (%) liječnika		
	domovi zdravlja	bolnice	ukupno
<b>Pristup bazama podataka medicine utemeljene na dokazima</b>			
da†	21 (14,9)	62 (28,6)	83 (23,2)
ne*	82 (58,2)	84 (38,7)	166 (46,4)
ne znam	34 (24,1)	48 (22,1)	82 (22,9)
nedostaju podatci†	4 (2,8)	23 (10,6)	27 (7,5)
<b>Koje ste baze podataka medicine utemeljene na dokazima rabili? (otvoreno pitanje) ***</b>			
MEDLINE	8 (5,7)	10 (4,6)	18 (5,0)
PubMed	6 (4,2)	12 (5,5)	18 (5,0)
Medscape	1 (0,7)	7 (3,2)	8 (2,2)
Plivamed.net	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,3)
Cochrane knjižnica	6 (4,2)	6 (2,8)	12 (3,3)
Up to date	0 (0,0)	2 (0,9)	2 (0,6)
<b>Dokaz najvišeg ranga u hijerarhiji</b>			
studija slučaja*	61 (43,3)	54 (24,9)	115 (32,1)
prospektivna kohortna studija†	11 (7,8)	40 (18,4)	51 (14,2)
sustavni pregled randomiziranih kontroliranih pokusa	45 (31,9)	82 (37,8)	127 (35,5)
pojedinačni randomizirani kontrolirani pokus†	13 (9,2)	5 (2,3)	18 (5,0)
nedostaju podatci	11 (7,8)	36 (16,6)	47 (13,1)
<b>Osnovne informacije o medicini utemeljenoj na dokazima stečene tijekom</b>			
prijediplomskog obrazovanja	48 (34,0)	65 (29,9)	113 (31,6)
poslijediplomskog obrazovanja*	16 (11,3)	63 (29,0)	79 (22,1)
kontinuiranog medicinskog obrazovanja	60 (42,6)	105 (48,4)	165 (46,1)
nigdje	14 (9,9)	18 (8,3)	32 (8,9)
ostalo†	3 (2,1)	19 (8,8)	22 (6,1)
specijalizacija†	0 (0,0)	10 (4,6)	10 (2,8)

\*  $p < 0,001$ ,  $\chi^2$ test, †  $0,001 < p < 0,010$ ,  $\chi^2$ test, \*\*\* moguće više od jednog odgovora

**Tablica 6.** Znanje o i uporaba *Cochrane knjižnice*

Pitanje	Broj (%) liječnika		
	domovi zdravlja	bolnice	ukupno
<b>Čuli za Cochrane</b>			
da	49 (34,7)	75 (34,5)	124 (34,6)
ne	82 (58,2)	112 (51,6)	194 (54,2)
nedostaju podatci	10 (7,1)	30 (13,8)	40 (11,2)



<b>Čuli za Cochrane knjižnicu</b>			
da	46 (32,6)	71 (32,7)	117 (32,7)
ne	43 (30,5)	61 (28,1)	104 (29,1)
nedostaju podatci	52 (63,9)	85 (39,2)	137 (38,3)
<b>Za Cochrane knjižnicu saznali iz</b>			
knjiga <sup>†</sup>	2 (1,4)	15 (6,9)	17 (4,8)
kolega	17 (12,1)	27 (12,4)	44 (12,3)
znanstvenih članaka	8 (5,7)	25 (11,5)	33 (9,2)
promotivnih materijala farmaceutskih kompanija	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,3)
interneta	31 (22,0)	33 (15,2)	64 (17,9)
ostalo	7 (5,0)	15 (6,9)	22 (6,1)
nedostaju podatci	75 (53,2)	102 (47,0)	177 (49,4)
<b>Uporaba Cochrane knjižnice</b>			
sažeci	19 (13,5)	22 (10,1)	41 (11,5)
cijeli tekstovi	5 (3,6)	13 (6,0)	18 (5,0)
<b>Učestalost uporabe Cochrane knjižnice</b>			
rjeđe od jednom mjesečno	5 (3,6)	11 (5,1)	16 (4,47)
jednom mjesečno	3 (2,1)	3 (1,4)	6 (1,66)
nekoliko puta mjesečno	11 (7,8)	13 (6,0)	24 (6,7)
jednom mjesečno	2 (1,4)	4 (1,8)	6 (1,7)
nekoliko puta mjesečno	3 (2,1)	4 (1,8)	7 (2,0)
<b>Cochrane knjižnica pomaže u rješavanju pitanja iz prakse</b>			
uopće ne <sup>†</sup>	0 (0,0)	6 (2,8)	6 (1,7)
vlo malo	5 (3,6)	3 (1,4)	8 (2,2)
dovoljno	14 (6,5)	27 (12,4)	41 (11,5)
vrlo <sup>†</sup>	5 (3,6)	0 (0,0)	5 (1,4)
potpuno	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,3)
<b>Cochrane knjižnica bi mogla pomoći u rješavanju problema u praksi</b>			
da	15 (10,7)	18 (8,3)	43 (12,0)
ne	6 (4,3)	21 (9,7)	27 (7,5)
<b>Zainteresiranost za metodologiju izrade Cochrane sustavnih pregleda</b>			
da	24 (17,0)	43 (19,8)	67 (18,7)
ne	8 (5,7)	13 (6,0)	21 (5,9)

\*  $p < 0,001$ ,  $\chi^2$ test, †  $0,001 < p < 0,010$ ,  $\chi^2$ test.

## **b. Uporaba dokaza na nacionalnoj razini**

Jedna trećina lijekova iz kontrolne skupine (n=89, 32%) nisu bila registrirana za uporabu u BiH, što bitno ograničava dostupnost ovih lijekova, jer se neki od njih uvoze po principu interventnog uvoza, a oni koji se ne uvezu, nisu dostupni legalno na tržištu BiH.

Na obje liste bila su prisutna 124 međunarodna nezaštićena naziva (46% ELL SZO i 37% FLL), FLL je sadržavala 34 (27%) lijekova sa ELL SZO istovjetnih po dozi, formulaciji i indikaciji; 54 (44%) lijekova sa različitom dozom; 14 (11%) lijekova koji su se razlikovali samo u formulaciji i samo jedan (1%) sa različitom indikacijom (**tablica 7**). ELL SZO je sadržavala 82 pojedinačna lijeka i 10 kombinacija lijekova (28%) koji nisu bili prisutni na FLL (**tablica 7**). To su uglavnom bili lijekovi za liječenje sustavnih infektivnih bolesti (tuberkuloze i antiretroviralni lijekovi, **tablica 7**), 35 lijekova i 5 kombinacija lijekova koji su bili samo na ELL SZO (38% svih lijekova sa ELL SZO koji nisu bili na FLL). Na FLL su se nalazila 134 lijeka (i 17 kombinacija lijekova) koji nisu bili na ELL SZO (**tablica 7**), a što je činilo 41% svih lijekova na FLL. Najveće razlike su uočene kod onkoloških lijekova (n=39, 25% svih lijekova koji su se nalazili samo na FLL, uglavnom iz grupe neklasificiranih citostatika), kardiovaskularnih (n=22, 15%, najvećim dijelom inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima – ACE inhibitori) i lijekovi za središnji živčani sustav (n=20, 13%, uglavnom antipsihotici, opioidni analgetici, antiepileptici, antidepresivi i anestetici. FLL nije sadržavala jeftine i učinkovite analgo-antipiretike, poput paracetamola, čak ni u formulacijama i dozažama prilagođenim djeci, kao što su sirupi i supozitoriji, a koji su prisutni na ELL SZO; dok je s druge strane FLL sadržavala veliki broj kombinacija antihipertenzivnih lijekova.

**Tablica 7.** Dokazi iz Cochrane sustavnih pregleda o lijekovima iz FLL koji nisu na ELL SZO (n=124)

Nalaz	A	B	C	G	J	L	M	N	R	Ukupno
Isto ili bolje od drugih lijekova	1	1	2	2	0	12	3	2	1	24
Isto ili bolje od drugih lijekova ali značajne nuspojave	0	1	0	2	0	6	0	2	1	12
Nadpregled (engl. <i>overview</i> )	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2
Nema dovoljno dokaza u Cochrane sustavnim pregledima da bi se donio zaključak o uključenju na listu	7	1	1	2	1	7	2	4	1	26
Ne postoji završen Cochrane sustavni pregled za lijek	7	2	6	2	2	11	1	4	2	37
Neučinkovit ili manje koristan u odnosu na druge lijekove	2	1	1	1	2	0	1	1	0	9
Manje učinkovit u odnosu na alternative, uz više nuspojava	0	2	1	0	0	0	0	0	1	4
Studije financirane od strane farmaceutske industrije, moguće neprijavlivanje nuspojava	0	0	4	0	0	0	0	0	0	4
Sustavni pregled još u fazi protokola	0	3	0	0	0	1	0	0	1	5
Sustavni pregled povučen*	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
Total	17	11	15	10	5	37	7	13	9	124

ATK klasifikacija: A – probavni sustav i metabolizam, B- krv i krvotvorni organi, C – srce i krvžilje, G – mokraćni sustav i spolni hormone, J – sustavne infekcije (izuzev infekcija uzrokovanih parazitima), L – zloćudni bolesti i imunomodulatori, M – koštano-mišićni sustav, N – živčani sustav, R – sustav dišnih organa; \*Cochrane sustavni pregled povukli autori zbog pojave novih dokaza

Na FLL smo našli 9 lijekova koji su bili izbrisani s ELL SZO, a uglavnom zbog nedostatka dokaza o učinkovitosti i sigurnost, kao i postojanja sigurnijih i učinkovitijih terapijskih opcija (**tablica 8**). Na FLL su se nalazila 4 lijeka koji su bili odbačeni sa ELL SZO (**tablica 8**), sva 4 iz grupe lijekova koji utiču na središnji živčani sustav. Ukupna potrošnja ovih lijekova u BiH, prema podacima Agencije za lijekove i medicinska sredstva BiH, u 2013. godini iznosila je: izbrisani lijekovi 7.698.716,2 BAM (konvertibilnih maraka) odnosno 3,9 milijuna €, a što je iznosilo 1,49% ukupne potrošnje lijekova u BiH 2013. godine; a 5.759.924,8 BAM (konvertibilnih maraka), odnosno 2,9 milijuna €, ili 1,09% ukupne potrošnje lijekova u BiH.

**Tablica 8.** Lijekovi sa FLL koji su izbrisani ili odbijeni iz ELL SZO sa potrošnjom u 2013. godini u BiH

Međunarodni nezaštićeni naziv/ATK	Potrošnja BAM 2013. godina*	WHO Technical Report Series (TRS)**, godina	Pojašnjenje – razlog za brisanje/odbijanje
<b>Izbrisani:</b>			
albumin/B	1.856.556,6	TRS 895, 2000	Cochrane sustavni pregled našao vjerovatnost prije neprepoznatih rizika uz manjak dokaza o većoj učinkovitosti poređeno sa alternativnim terapijskim opcijama.
aminofilin/R	553.553,3	TRS 933, 2005	Stručno vijeće SZO preporučilo da se aminofilin i teofilin izbrišu sa ELL SZO zbog dostupnosti sigurnijih i učinkovitijih terapijskih opcija.
atenolol/C	732.652,5	TRS 965 , 2011	Stručno vijeće ELL SZO zaključilo da ne postoje dokazi visoke kvalitete koji bi podržali uporabu atenolola u liječenju srčane dekompenzacije. Vijeće je također uzelo u razmatranje meta-analizu (5 studija, n=17.671, vrijeme praćenja 4,6 godina) kojom je dokazano da stariji pacijenti sa hipertenzijom ako su liječeni atenololom imaju značajno veću smrtnost ako se uporede sa pacijentima koji su liječeni drugim vrstama kardiovaskularnih lijekova. Kardiovaskularna smrtnost je bila viša u pacijenata liječenih atenololom nego u pacijenata liječenih drugim antihipertenzivima, a češći su bili i udari. Vijeće je zaključilo da postoji dovoljno dokaza o učinkovitosti, sigurnosti i trošku bisoprolola da isti postane predstavnik beta-blokera, i također je preporučilo da se bisoprololu u listu indikacija doda liječenje srčane dekompenzacije.
atropin kao spazmolitik za bolesti probavnog sustava/A	0,0	TRS 933, 2005	Stručno vijeće SZO predlaže da se atropin (kao spazmolitik) izbací iz ELL SZO zbog nedostatka dokaza o učinkovitosti i sigurnosti.
kalcijev karbonat/A	432.623,7	TRS 770, 1988	Kalcijev karbonat je izbrisan jer uzrokuje veću želučanu sekreciju i povećanje kiselosti nego ostali antacidi sa liste (u ELL SZO sa indikacijom liječenja hiperfosfatemije).
cisplatin/L	393.297,0	TRS 958 2009	Stručno vijeće preporučilo da cisplatin na ELL SZO bude zamijenjen karboplatinom (i da mu se doda simbol kvadratića) u indikaciji za liječenje uznapredovalog karcinoma jajnika.
doksazosin/C	1.745.515,5	TRS 895, 2000	Da prazosin tablete, 500 µg i 1 mg, zamijeni doksazosin u dopunskoj listi kao predstavnik klase antagaonista α-

			adrenoreceptora s obzirom da je jeftiniji nego doksazosin (FLL indikacija: hipertenzija).
imunoglobulin humani/J	1,984,517,4	TRS 920, 2003	Stručno vijeće SZO je zaključilo da ne postoji potreba za ovim lijekom, s obzirom na široku dostupnost odgovarajućih cjepiva, a nepostojanje odgovarajućih vodiča SZO koji bi preporučivali upotrebu ovog lijeka, a i kontrola kvaliteta ovog lijeka predstavlja značajan problem u praksi. Shodno gorenavedenom, Stručno vijeće je preporučilo da imunoglobulin bude izbrisan sa ELL SZO.
teofilin/R	1.204.513,1	TRS 933, 2005	Pogledati aminofilin.
<b>Ukupno</b>	<b>7.698.716,2</b>	<b>1,46%</b>	
<b>Odbačeni:</b>			
escitalopram/N	1.680.671,03	TRS 958, 2009	Stručno vijeće ELL SZO je zaključilo da dokazi koji su navedeni u aplikaciji nisu bili podržali javnozdravstvenu potrebu ili usporednu učinkovitost, sigurnost ili troškovnu učinkovitost potrebnu da bi se escitalopram, paroksetin i sertralin dodali na ELL SZO u ovom trenutku.
lamotrigin/N	2.313.645,9	TRS 958, 2009	Stručno vijeće ELL SZO ne preporučuje uključivanje lamotrigina u ELL SZO, s obzirom na nepostojanje dokaza u boljoj učinkovitosti i sigurnosti u usporedbi sa drugim lijekovima, kao i bolju dostupnost odgovarajućih antiepileptika prve linije koji su već na ELL SZO. Vijeće preporuča provođenje sustavnog pregleda antiepileptika druge linije, uključujući pregled topiramata, lamotrigina i gabapentina kao druge linije u liječenju kako odraslih, tako i djece.
paroksetin/N	2.935.669,4	TRS 958, 2009	Stručno vijeće ELL SZO je odlučilo da nema dovoljno dokaza da bi se paroksetin ili sertralin dodali na listu, kao ni da bi fluoksetinu dodan simbol kvadratića.
sertralin/N	1.765.608,3	TRS 958, 2009	Vidjeti paroksetin.
<b>Ukupno</b>	<b>5.759.924,8</b>	<b>1,1%</b>	

\* Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Izvještaj o prometu lijekova koji imaju dozvolu za promet u BiH u 2013. godini (57), \*\* Prema ref. (58)

Cochrane baza sustavnih pregleda je pretražena kako bi se našli sustavni preglede koji bi opravdali stavljanje lijekova na FLL. Pretraženo je ukupno 124 međunarodnih nezaštićenih naziva lijekova, isključivši lijekove koji su izbrisani ili odbačeni sa ELL SZO. Kao dobar dokaz za uključivanje na nacionalnu listu subvencioniranih lijekova definirali smo: a) sustavni pregled koji je pokazao da je lijek jednako učinkovit ili učinkovitiji od drugih, i jednako siguran ili sigurniji od drugih, b) sustavni pregled koji je pokazao da je lijek jednako učinkovit ili učinkovitiji od drugih, ali manje siguran od drugih, c) nadpregled (engl. *overview*), oba lijeka (salmeterol i formoterol) koja su imala Cochrane nadpregled su imala dokaze koji opravdavaju uključivanje lijekova u FLL. Od 124 pretraženih međunarodnih zaštićenih naziva, za 38 (31%) smo našli dodatne dokaze koji potkrepljuju njihovo stavljanje na nacionalnu listu subvencioniranih lijekova (**tablica 9**).

**Tablica 9.** Lijekovi sa FLL za koje postoje povoljni Cochrane sustavni pregledi za uključenje u nacionalnu listu subvencioniranih lijekova

Međunarodni nezaštićeni naziv	Internetska adresa (na dan 8. ožujka 2014. godine)	Učinkovitost i sigurnost	Vrsta
valsartan	<a href="http://summaries.cochrane.org/CD003822/HTN_angiotensin-receptor-blockers-for-the-treatment-of-high-blood-pressure">http://summaries.cochrane.org/CD003822/HTN_angiotensin-receptor-blockers-for-the-treatment-of-high-blood-pressure</a>	Učinak umjeren, nema dovoljno dokaza da bi se procijenili štetni učinci lijeka.	I
pentoksifilin	<a href="http://summaries.cochrane.org/CD001733/WOUNDS_pentoxifylline-for-treating-venous-leg-ulcers">http://summaries.cochrane.org/CD001733/WOUNDS_pentoxifylline-for-treating-venous-leg-ulcers</a>	Pentoksifilin 400 mg 3x dnevno povećava izgled za cijeljenje.	I
granisetron	<a href="http://summaries.cochrane.org/CD007786/CHILDCA_drugs-to-prevent-nausea-and-vomiting-in-children-and-young-people-undergoing-chemotherapy">http://summaries.cochrane.org/CD007786/CHILDCA_drugs-to-prevent-nausea-and-vomiting-in-children-and-young-people-undergoing-chemotherapy</a>	5-HT3 antagonisti (ondansetron, granisetron, tropisetron) učinkovitiji u odnosu na starije lijekove, dodavanje deksametazona ih čini još učinkovitijim.	I
tramadol	<a href="http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003726.pub3/pdf">http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003726.pub3/pdf</a>	100 do 400 mg tramadola je učinkovita simptomatska terapije periferne neuropatske boli. Nuspojave (zatvor, mučnina, sedacija, suha usta) prestaju nakon prestanka liječenja. Prosječno je po svakoj pojedinačnoj studiji koju je obuhvatio ovaj pregled 1 od 8 osoba izašla iz studije zbog nuspojava lijeka. Liječenje tramadolom neznatno povećava rizik napada i kontraindiciran je u pacijenata sa epilepsijom u anamnezi.	N
lamotrigin	<a href="http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001909/abstract">http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001909/abstract</a>	U pacijenata sa parcijalnom epilepsijom rezistentnom na liječenje lamotrigin kombiniran sa drugim antiepilepticima može smanjiti učestalost napada. Povećana je učestalost nuspojava, kao što su ataksija, vrtoglavica, mučnina i diplopija.	N
topiramata	<a href="http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD010610/abstract">http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD010610/abstract</a> , <a href="http://summaries.cochrane.org/CD001417/EPILEPSY_topiramate-add-on-for-drug-resistant-partial-epilepsy">http://summaries.cochrane.org/CD001417/EPILEPSY_topiramate-add-on-for-drug-resistant-partial-epilepsy</a>	U usporedbi sa placebo, topiramata je smanjio učestalost migrene za 1,2 puta mjesečno (9 studija, 1.737 učesnika), odnosno 50% u odnosu na placebo (9 studija, 1.190 učesnika). Nuspojave česte, ali uglavnom blage. Topiramata može izazvati kongenitalne anomalije ako se uzima u trudnoću, pa treba izbjegavati uporabu u trudnoći.	I
sevofluran	<a href="http://summaries.cochrane.org/CD006837/ANAESTH_high-initial-concentration-versus-low-initial-concentration-sevoflurane-for-inhalational-induction-of-anaesthesia">http://summaries.cochrane.org/CD006837/ANAESTH_high-initial-concentration-versus-low-initial-concentration-sevoflurane-for-inhalational-induction-of-anaesthesia</a>	Uvođenje u anesteziju sevofluranom je sigurno, pouzdano i dobro prihvaćeno od strane pacijenata.	I
fentanil	<a href="http://summaries.cochrane.org/CD010270/transdermal-fentanyl-for-cancer-pain">http://summaries.cochrane.org/CD010270/transdermal-fentanyl-for-cancer-pain</a>	U većine pacijenata bol je smanjena od srednjeg/jakog intenziteta na ne jače od blage boli. 3 od 10 pacijenata je imalo zatvor u usporedbi sa 5 od 10 pacijenata koji su koristili oralni pripravak morfija.	N
gemcitabin	<a href="http://summaries.cochrane.org/CD009294/PROSTATE_intravesical-gemcitabine-for-early-stage-bladder-cancer">http://summaries.cochrane.org/CD009294/PROSTATE_intravesical-gemcitabine-for-early-stage-bladder-cancer</a> , <a href="http://summaries.cochrane.org/CD008976/PROSTATE_gemcitabine-for-unresectable-advanced-or-metastatic-bladder-cancer">http://summaries.cochrane.org/CD008976/PROSTATE_gemcitabine-for-unresectable-advanced-or-metastatic-bladder-cancer</a>	Intravezikalni gemcitabin smanjuje učestalost ponovne pojave tumora i može biti koristan u pacijenata u kojih je terapija sa BCG kontraindicirana ili neuspješna.	I
mitoksantron	<a href="http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD002127.pub3/abstract">http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD002127.pub3/abstract</a>	Primjenu mitoksantrona treba ograničiti na pacijente u kojih se drugi lijekovi pokažu neučinkovitim. Obvezno razmotriti lijekove sa manje izraženim teškim nuspojavama.	N
cisplatin	<a href="http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009256.pub2/abstract">http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009256.pub2/abstract</a> , <a href="http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009256.pub2/abstract">http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009256.pub2/abstract</a>	Cisplatin može biti dobra opcija za pacijentice sa rekurentnim/metastatskim karcinomom grlića, a koje su dobrog općeg stanja. Cisplatin je toksičan.	N
irinotekan	<a href="http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004064.pub3/abstract">http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004064.pub3/abstract</a>	Razumne opcije liječenja HER-2 negativnih pacijentica su režimi sa 2-3 lijeka uključujući 5-FU, cisplatin, sa ili bez antraciklina, kao i irinotekan ili docetaxel.	I

Međunarodni nezaštićeni naziv	Internetska adresa (na dan 8. ožujka 2014. godine)	Učinkovitost i sigurnost	Vrsta
megestrol acetat	<a href="http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004310.pub3/abstract">http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004310.pub3/abstract</a>	Megestrol acetat poboljšava apetit i dovodi do blagog povećanja tjelesne težine u pacijenata koji boluju od karcinoma ili AIDS-a. Iako se megestrol acetat rabi palijativno, pacijente treba informirati o nuspojavama: tromboembolijski incidenti i smrtni ishodi su učestaliji u pacijenata liječenih megestrol acetatom.	N
anastrozol	<a href="http://summaries.cochrane.org/CD003370/BREASTCA_ aromatase-inhibitors-for-treatment-of-advanced-breast-cancer-in-postmenopausal-women">http://summaries.cochrane.org/CD003370/BREASTCA_ aromatase-inhibitors-for-treatment-of-advanced-breast-cancer-in-postmenopausal-women</a>	U žena sa uznapredovalim karcinomom dojke, inhibitori aromataze (uključujući i anastrozol) povećavaju preživljavanjem upoređeno sa drugim hormonalnim lijekovima.	I
letrozol	<a href="http://summaries.cochrane.org/CD003370/BREASTCA_ aromatase-inhibitors-for-treatment-of-advanced-breast-cancer-in-postmenopausal-women">http://summaries.cochrane.org/CD003370/BREASTCA_ aromatase-inhibitors-for-treatment-of-advanced-breast-cancer-in-postmenopausal-women</a>	U žena sa uznapredovalim karcinomom dojke, inhibitori aromataze (uključujući i letrozol) povećavaju preživljavanjem upoređeno sa drugim hormonalnim lijekovima.	I
Bacillus Calmette-Guerin	<a href="http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001986/abstract">http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001986/abstract</a>	Imunoterapija sa intravezikalnim BCG-om nakon TUR-a smanjuje učestalost ponovne pojave tumora u pacijenata sa srednjim do visokim rizikom Ta ili T1 karcinoma mjehura.	I
rituksimab	<a href="http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006552.pub2/abstract">http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006552.pub2/abstract</a>	Rituksimab treba dodati standardnoj terapiji pacijentima sa relapsnim ili refraktornim folikularnim limfomom.	I
trastuzumab	<a href="http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006243.pub2/abstract">http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006243.pub2/abstract</a>	Trastuzumab značajno poboljšava preživljenje HER2-pozitivnih pacijentica ranog i lokalno uznapredovalog karcinoma dojke. Kraće trajanje liječenja može smanjiti kardiotskičnost.	N
sunitinib	<a href="http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006017.pub2/abstract">http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006017.pub2/abstract</a>	Većina onkologa u Sjevernoj Americi smatra oralni sunitinib prvim izborom u određenim podgrupama pacijenata, a postmarketinške studije pokazale su učinkovitost u starijih pacijenata.	I
sorafenib	<a href="http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006017.pub2/abstract">http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006017.pub2/abstract</a>	Sorafenib je u odnosu na placebo poboljšao kvalitetu življenja i odgodio napredovanje bolesti.	I
pemetreksed	<a href="http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005574.pub2/abstract;jsessionid=41F70DA8257BE1834E5A75BB9C0FFE75.f04t04">http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005574.pub2/abstract;jsessionid=41F70DA8257BE1834E5A75BB9C0FFE75.f04t04</a>	Pemetreksed u kombinaciji sa cisplatinom, folnom kiselinom i vitaminom B12 može povećati duljinu preživljenja u pacijenata dobrog općeg stanja.	I
takrolimus	<a href="http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005161.pub2/abstract">http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005161.pub2/abstract</a>	Takrolimus je učinkovitiji od ciklosporina u produljenju preživljenja i pacijenta i presatka, preveniranju akutnog odbacivanja jetre nakon transplantacije, ali povećava učestalost posttransplantacijskog dijabetesa. Na 100 liječenih pacijenata, uporaba takrolimusa odnosno ciklosporina prevenira akutno odbacivanje i odbacivanje rezistentno na uporabu steroida u 9 i 7 pacijenata, respektivno; smrt u 5 i 2 pacijenta, respektivno; ali 4 dodatna pacijenta će dobiti dijabetes nakon transplantacije.	N
interferon beta 1 a	<a href="http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008933.pub2/pdf">http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008933.pub2/pdf</a>	IFNβ-1a (Rebif) je kratkoročno učinkovit u sprečavanju pogoršanja slabosti (dokazi umjerene kvalitete) uspoređen s placebom. Liječenje je povezano s pojavom dugotrajnih ozbiljnih nuspojava i odnos rizik-korist bi mogao biti nepovoljan.	N
interferon beta 1 b	<a href="http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008933.pub2/abstract">http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008933.pub2/abstract</a>	IFNβ-1b (Betaseron) vjerovatno smanjuje učestalost relapsa uspoređen s placebom (dokazi umjerenog kvaliteta).	I
infliksimab	<a href="http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003785/abstract">http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003785/abstract</a>	Liječenje infliksimabom u trajanju od 6 do 12 mjeseci značajno smanjuje aktivnost bolesti, a čini se da ima relativno povoljan sigurnosni profil.	O
adalimumab	<a href="http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005113.pub2/abstract">http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005113.pub2/abstract</a>	U kombinaciji sa metotreksatom, adalimumab je učinkovit i siguran za liječenje reumatoidnog artritisa. Adalimumab u kombinaciji sa drugim lijekovima je također siguran i učinkovit. Učinkovit i siguran je i u monotreapiji, ali je učinak veći ako se kombinira s drugim lijekovima.	I

Međunarodni nezaštićeni naziv	Internetska adresa (na dan 8. ožujka 2014. godine)	Učinkovitost i sigurnost	Vrsta
dalteparin	<a href="http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006649.pub6/abstract">http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006649.pub6/abstract</a>	Liječenje venske tromboembolije niskomolekularnim heparinima je vjerojatno učinkovitije nego liječenje s nefrakcioniranim heparinom u pacijenata sa karcinomom.	I
salmeterol	<a href="http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD010314.pub2/abstract">http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD010314.pub2/abstract</a>	Dodavanje formoterola ili salmeterola inhalatornim kortikosteroidima poboljšava kontrolu simptoma. Ne može se sa sigurnošću isključiti povećani rizik fatalnih ozbiljnih nuspojava kad se formoterol ili salmeterol dodaju inhalatornom kortikosteroidu u liječenju odraslih ili adolescenata koji boluju od astme.	O
formoterol	<a href="http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD010314.pub2/abstract">http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD010314.pub2/abstract</a>	Dodavanje formoterola ili salmeterola inhalatornim kortikosteroidima poboljšava kontrolu simptoma. Ne može se sa sigurnošću isključiti povećani rizik fatalnih ozbiljnih nuspojava kad se formoterol ili salmeterol dodaju inhalatornom kortikosteroidu u liječenju odraslih ili adolescenata koji boluju od astme.	O
flutikazon propionat	<a href="http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD002310.pub4/abstract">http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD002310.pub4/abstract</a>	Flutikazon u pola manjoj dnevnoj dozi beklometazona ili budezonida dovodi do malih poboljšanja u promjeru zračnih putova, ali povećava rizik od upale grla, a uzrokuje promuklost ako se primjenjuje u punim dnevnim dozama.	N
montelukast	<a href="http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003137.pub5/abstract">http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003137.pub5/abstract</a>	Davanje dugodjelujućih beta-2 agonista inhalatornim kortikosteroidima odraslim oboljelima od astme u kojih nije postignuta kontrola bolesti malim dozama inhalatornih kortikosteroida ima malu prednost u odnosu na dodavanje antagonista leukotrijena, ali antagonisti leukotrijena imaju manje nuspojava u odnosu na beta-2 agoniste.	I
diklofenak	<a href="http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005538.pub2/abstract">http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005538.pub2/abstract</a>	Diklofenak je učinkovit u liječenju akutne postoperacijske boli u djece, a rizik od nuspojava je mali.	I
ketoprofen	<a href="http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007355.pub2/abstract">http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007355.pub2/abstract</a>	Ketoprofen u dozama od 25 mg do 100 mg učinkovito ublažava postoperacijsku bol umjerenog do jakog intenziteta (NNT za 50% smanjenja boli 3,3 u dozi od 50 mg). Učinak je sličan učinku ostalih nesteroidnih protuupalnih lijekova, poput ibuprofena (NNT 2,5 za 400 mg) i diklofenak (NNT 2,7 za dozu od 50 mg). Lijek pacijenti dobro podnose.	I
alendronat	<a href="http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001155.pub2/abstract">http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001155.pub2/abstract</a>	Alendronat u dnevnoj dozi od 10 mg (sekundarnoj prevenciji), dovodi i do kliničkog i statističkog smanjenja učestalosti vertebralnih, ne-vertebralnih, fraktura kuka i kostiju šake ("zlatna razina dokaza"). U primarnoj prevenciji statistički značajno smanjenje nađeno je samo u prevenciji fraktura kralježnice, a koje je imalo i klinički značaj.	I
heksoprenalin	<a href="http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004352.pub3/abstract">http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004352.pub3/abstract</a>	Betamimetici odgađaju porod, a to može osigurati vrijeme potrebno da se roditelja prebaci u ustanovu tercijarne razine skrbi ili vrijeme da se provede tretman antenatalnih kortikosteroida. Ipak, nuspojave nisu zanemarljive.	N
finasterid	<a href="http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007091/abstract">http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007091/abstract</a>	Inhibitori 5-alfa reduktaze smanjuju rizik od nastanka karcinoma prostate ali mogu uzrokovati brzu progresiju bolesti u pacijenat u kojih dođe do nastanka karcinoma.	N
hidroksiprogesteron	<a href="http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004947.pub3/abstract">http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004947.pub3/abstract</a>	Uporaba progesterona u trudnica koje imaju povećan rizik od prijevremenog poroda ili ultrazvučno dijagnosticiran skraćeni grlić ima povoljan učinak na zdravlje novorođenčadi.	I
tropsijev klorid	<a href="http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003781.pub2/abstract">http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003781.pub2/abstract</a>	Uporaba antiholinergičkih lijekova u osoba koje imaju sindrom preosjetljivog mokraćnog mjehura statistički signifikantno ublažava simptome, što dovodi do poboljšanja kvalitete života. Suhoća usta je uobičajena nuspojava, ali izgleda da ne utiče na prekidanje uzimanja lijeka.	I

I – isti ili veći učinak u usporedbi sa drugim lijekovima, N – povoljan učinak, ali nezanemarljive nuspojave, O – nadpregled

Za ukupno 73 međunarodna nezaštićena naziva lijeka sa FLL za koje nisu nađeni povoljni dokazi za stavljanje na nacionalnu listu subvencioniranih lijekova pretražena je HTA baza podataka Sveučilišta York (51) (**tablica 10**).

**Tablica 10.** Dokazi iz HTA izvještaja o lijekovima sa FLL koji nisu bili na ELL SZO i nisu imali Cochrane sustavni pregled koji bi mogao opravdati uključenje na FLL (n=73)

Međunarodni nezaštićeni naziv	Rezultat pretrage CRD	HTA izvješće	HTA Agencija	Nalaz	Internetska adresa (na dan 27. kolovoza 2014. godine)
propafenon	BZ	N	NIHR	isto	<a href="http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/ShowRecord.asp?AccessionNumber=12010005947&amp;UserID=0#.VDj6mmd_uYI">http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/ShowRecord.asp?AccessionNumber=12010005947&amp;UserID=0#.VDj6mmd_uYI</a>
torasemid	BZ, INAHTA	N	UPENN	0	<a href="http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?AccessionNumber=32011000550&amp;UserID=0#.VDj5g2d_Uyi">http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?AccessionNumber=32011000550&amp;UserID=0#.VDj5g2d_Uyi</a>
karvedilol	BZ, FORMER	potpuno	CORVIN US	JB	<a href="http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?AccessionNumber=32011000025&amp;UserID=0#.VDj4H2d_uYI">http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?AccessionNumber=32011000025&amp;UserID=0#.VDj4H2d_uYI</a>
lerkandipin	0	0	0	0	0
lizinopril	BZ	N	NIHR	N	<a href="http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?AccessionNumber=32009100031&amp;UserID=0#.VDj6M2d_uYI">http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?AccessionNumber=32009100031&amp;UserID=0#.VDj6M2d_uYI</a>
ramipril	0	0	0	0	0
fosinopril	0	0	0	0	0
trandolapril	0	0	0	0	0
noradrenalin	0	0	0	0	0
etilefrin	0	0	0	0	0
urapidil	0	0	0	0	0
pantoprazol	BZ	N	UHC	0	<a href="http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?AccessionNumber=32003000643&amp;UserID=8453#.VDpwObCsWYI">http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?AccessionNumber=32003000643&amp;UserID=8453#.VDpwObCsWYI</a>
lansoprazol	BZ, INAHTA	N	CCOHTA	nema dovoljno dokaza	<a href="http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?AccessionNumber=31999008366&amp;UserID=0#.VDkFlmd_uYI">http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?AccessionNumber=31999008366&amp;UserID=0#.VDkFlmd_uYI</a>
mebeverin	BZ, INAHTA	N	NIHR	N	<a href="http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?AccessionNumber=32006000742&amp;UserID=8453#.VDpwxrCsWYI">http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?AccessionNumber=32006000742&amp;UserID=8453#.VDpwxrCsWYI</a>
nifuroksazid	0	0	0	0	0
humani inzulin	S ENG	N	IQWiG	JB, nije bolji	<a href="http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?AccessionNumber=32010000665&amp;UserID=0#.VDITsLCsWYI">http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?AccessionNumber=32010000665&amp;UserID=0#.VDITsLCsWYI</a>
inzulin lispro	BZ, INAHTA	N	CCOHTA	nije bolji	<a href="http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?AccessionNumber=31999008413&amp;UserID=0#.VDIUKrCsWYI">http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?AccessionNumber=31999008413&amp;UserID=0#.VDIUKrCsWYI</a>
inzulin aspart	BZ, INAHTA	N	CCOHTA	0	<a href="http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?AccessionNumber=32002000472&amp;UserID=0#.VDIU_rCsWYI">http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?AccessionNumber=32002000472&amp;UserID=0#.VDIU_rCsWYI</a>
inzulin glargin	S ENG	N	IQWiG	JB, nije bolji	<a href="http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?AccessionNumber=32011000001&amp;UserID=0#.VDIW8LCsWYI">http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?AccessionNumber=32011000001&amp;UserID=0#.VDIW8LCsWYI</a>



Medunarodni nezaštićeni naziv	Rezultat pretrage CRD	HTA izvješće	HTA Agencija	Nalaz	Internetska adresa (na dan 27. kolovoza 2014. godine)
inzulin detemir	S ENG	N	DECIT-CGATS	JB, nije bolji, skup	<a href="http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?AccessionNumber=32011000248&amp;UserID=0#.VDIWArcsWYI">http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?AccessionNumber=32011000248&amp;UserID=0#.VDIWArcsWYI</a>
glibenklamid	BZ	N	NIHR	isto	<a href="http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?AccessionNumber=32010000254&amp;UserID=0#.VDkQQGduYI">http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?AccessionNumber=32010000254&amp;UserID=0#.VDkQQGduYI</a>
glimepirid	RRR	potpuno	CADTH	nema dovoljno dokaza	<a href="http://www.cadth.ca/media/pdf/htis/june-2011/RC0285_Glyb_Glic_Glim_for_Eld_with_T2DM_Final.pdf">http://www.cadth.ca/media/pdf/htis/june-2011/RC0285_Glyb_Glic_Glim_for_Eld_with_T2DM_Final.pdf</a>
sitagliptin	informacija za subvencioniranje	potpuno	AWMSG	opcija	<a href="http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1655">http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1655</a>
klopidogrel	RRR	potpuno	CADTH	isto	<a href="http://www.cadth.ca/media/pdf/htis/june-2011/RC0280_Guidelines_for_ACS_Final.pdf">http://www.cadth.ca/media/pdf/htis/june-2011/RC0280_Guidelines_for_ACS_Final.pdf</a>
glicerol supozitoriji	0	0	0	0	0
gabapentin	HTA	potpuno	NICE	opcija	<a href="http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?AccessionNumber=32004000205&amp;UserID=0#.VDluW7DkdbU">http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?AccessionNumber=32004000205&amp;UserID=0#.VDluW7DkdbU</a>
levomepromazin	0	0	0	0	0
promazin	0	0	0	0	0
aripirazol	HTA	potpuno	NICE	opcija	<a href="http://www.nice.org.uk/guidance/TA213">http://www.nice.org.uk/guidance/TA213</a>
nitrazepam	0	0	0	0	0
thiopental	0	0	0	0	0
levobupivakain	0	0	0	0	0
metamizol	0	0	0	0	0
karmustin	0	0	0	0	0
lomustin	0	0	0	0	0
idarubicin	0	0	0	0	0
oksaliplatin	HTA	potpuno	NICE	opcija	<a href="http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?AccessionNumber=32005001170&amp;UserID=8453#.VDplLaLcsWYI">http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?AccessionNumber=32005001170&amp;UserID=8453#.VDplLaLcsWYI</a>
estramustin	0	0	0	0	0
leuprorelin	0	0	0	0	0
goserelin	BZ, S ENG	potpuno	IECS	JB, opcija	<a href="http://www.iecs.org.ar/iecs-frame-visor-publicaciones.php?cod_publicacion=403&amp;origen_publicacion=">http://www.iecs.org.ar/iecs-frame-visor-publicaciones.php?cod_publicacion=403&amp;origen_publicacion=</a>
flutamid	BZ, S ENG	0	IECS	JB, opcija	<a href="http://www.iecs.org.ar/iecs-frame-visor-publicaciones.php?cod_publicacion=403&amp;origen_publicacion=">http://www.iecs.org.ar/iecs-frame-visor-publicaciones.php?cod_publicacion=403&amp;origen_publicacion=</a>
bikalutamid	BZ	potpuno	CORVIN US	JB	<a href="http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?AccessionNumber=32011000030&amp;UserID=8453#.VDpfEbCsWYI">http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?AccessionNumber=32011000030&amp;UserID=8453#.VDpfEbCsWYI</a>
eksemestan	BZ, INAHTA	N		učinkovit	<a href="http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?AccessionNumber=32007000526&amp;UserID=8453#.VDphv7CsWYI">http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?AccessionNumber=32007000526&amp;UserID=8453#.VDphv7CsWYI</a>
filgrastim	BZ	potpuno	AWMSG	opcija	<a href="http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/366">http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/366</a>
lenograstim	0	0	0	0	0

Međunarodni nezaštićeni naziv	Rezultat pretrage CRD	HTA izvješće	HTA Agencija	Nalaz	Internetska adresa (na dan 27. kolovoza 2014. godine)
imatinib mesilat	BZ, INAHTA	N	CCOHTA	učinkovit, mutacija	<a href="http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?AccessionNumber=32003000412&amp;UserID=0#.VDuAsldJOM8">http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?AccessionNumber=32003000412&amp;UserID=0#.VDuAsldJOM8</a>
erlotinib	BZ, INAHTA	potpuno	IQWiG	učinkovit, mutacija	<a href="http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?AccessionNumber=32012000298&amp;UserID=0#.VDuBtVdJOM8">http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?AccessionNumber=32012000298&amp;UserID=0#.VDuBtVdJOM8</a>
temozolamid	BZ, INAHTA	N	NIHR	učinkovit	<a href="http://www.hsc.nihr.ac.uk/topics/paclitaxel-polyglutamate-opaxio-in-combination-wit/">http://www.hsc.nihr.ac.uk/topics/paclitaxel-polyglutamate-opaxio-in-combination-wit/</a>
nilotinib	pregled	N	NIHR	učinkovit	<a href="http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/ShowRecord.asp?AccessionNumber=12012032554&amp;UserID=0#.VDvQKVdJOM8">http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/ShowRecord.asp?AccessionNumber=12012032554&amp;UserID=0#.VDvQKVdJOM8</a>
everolimus	BZ	potpuno	AWMSG	učinkovit	<a href="http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/142">http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/142</a>
mikofenolna kiselina	BZ	N	NICE	opcija	<a href="http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?AccessionNumber=32006000316&amp;UserID=0#.VDwfxbCsWYI">http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?AccessionNumber=32006000316&amp;UserID=0#.VDwfxbCsWYI</a>
sirolimus	0	0	0	0	0
entekavir	BZ	potpuno	AWMSG	opcija, Sp	<a href="http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?AccessionNumber=32012000343&amp;UserID=0#.VDwgobCsWYI">http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?AccessionNumber=32012000343&amp;UserID=0#.VDwgobCsWYI</a>
palivizumab	0	0	0	0	0
cefuroksim	BZ	N	MHTAU	isto	<a href="http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?AccessionNumber=32003001138&amp;UserID=0#.VDwjSbCsWYI">http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?AccessionNumber=32003001138&amp;UserID=0#.VDwjSbCsWYI</a>
eptakog alfa/rekombinirani faktor VIIa	BZ, INAHTA	N	CCOHTA	učinkovit	<a href="http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?AccessionNumber=32006000239&amp;UserID=0#.VDwllbCsWYI">http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?AccessionNumber=32006000239&amp;UserID=0#.VDwllbCsWYI</a>
epoetin beta	BZ	potpuno	NICE, AWMSG	nije odobren	<a href="http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/128">http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/128</a>
epoetin alfa	BZ	potpuno	AWMSG	opcija, ograničena uporaba	<a href="http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/397">http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/397</a>
epoetin zeta	BZ	potpuno	AWMSG	ne može se odobriti	<a href="http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1226">http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1226</a>
reviparin	BZ	N	MONASH UNIVERSITY	nema dovoljno dokaza	<a href="http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?AccessionNumber=32003000677&amp;UserID=0#.VD6vdrCsWYI">http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?AccessionNumber=32003000677&amp;UserID=0#.VD6vdrCsWYI</a>
etamsilat	0	0	0	0	0
indakaterol	BZ	N	NATIONAL HORIZON SCREENING CENTRE NHSC	N	<a href="http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?AccessionNumber=32010000539&amp;UserID=0#.VD6xSLCsWYI">http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?AccessionNumber=32010000539&amp;UserID=0#.VD6xSLCsWYI</a>
ciklesonid	RRR	potpuno	CADTH	nema dovoljno dokaza	<a href="http://www.cadth.ca/media/pdf/htis/aug-2011/RC0295_Adrenal_Suppression_Inhaled_Steroids.pdf">http://www.cadth.ca/media/pdf/htis/aug-2011/RC0295_Adrenal_Suppression_Inhaled_Steroids.pdf</a>
folkodin	0	0	0	0	0
kloropiramin	0	0	0	0	0
alopurinol	BZ, INAHTA	potpuno	NIHR	nema dovoljno dokaza	<a href="http://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/_data/assets/pdf_file/0006/120777/FullReport-hta18400.pdf">http://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/_data/assets/pdf_file/0006/120777/FullReport-hta18400.pdf</a>
pankuronij	0	0	0	0	0
atrakurij	0	0	0	0	0
metronidazol vaginalete	0	0	0	0	0

Međunarodni nezaštićeni naziv	Rezultat pretrage CRD	HTA izvješće	HTA Agencija	Nalaz	Internetska adresa (na dan 27. kolovoza 2014. godine)
tamsulosin	BZ	N	MHTAU	učinkovit, manje nuspojava	<a href="http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?AccessionNumber=32003001134&amp;UserID=0#.VD653LCsWYI">http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?AccessionNumber=32003001134&amp;UserID=0#.VD653LCsWYI</a>
dutasteride	RRR	potpuno	CADTH	učinkovit	<a href="http://www.cadth.ca/media/pdf/htis/mar-2014/RB0656%20Dutasteride%20and%20Finasteride%20Final.pdf">http://www.cadth.ca/media/pdf/htis/mar-2014/RB0656%20Dutasteride%20and%20Finasteride%20Final.pdf</a>
dinoprostone	0	0	0	0	0
cypoterone	BZ, S ENG	potpuno	IECS	JB, opcija	<a href="http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?AccessionNumber=32006001093&amp;UserID=0#.VD7Hu7CsWYI">http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?AccessionNumber=32006001093&amp;UserID=0#.VD7Hu7CsWYI</a>

BZ– bibliografski zapis, N– nedostupan, S ENG– sažetak na engleskom, RRR– rapid response report, SOE– analiza zasnovana najvećim dijelom na indirektnim dokazima i ograničena na jedan ishod. Opcija– opcija u specifičnoj kliničkoj situaciji. Mutation– učinkovit u pacijenata sa određenom genskom mutacijom, ISTO– isti kao i drugi lijekovi, Sp– na recept specijaliste, JB- jezična barijera NIHR– National Institute for Health Research, UPENN– University of Pennsylvania, CORVINUS– Corvinus University Budapest, UHC– United Health Care, CCOHTA– Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment, IQWIG– Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, DECIT-CGATS– Departamento de ciencia e tecnologia, CADTH– Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, AWMSG– All Wales Medicines Strategy Group, NICE– National Institute for Health Care and Excellence, AHRQ– Agency of Healthcare Research and Quality, IECS– Instituto de efectividad clinica y sanitaria, MHTAU– Malaysian Health Technology Assessment Unit, NHCS– National Hospital Care Survey, INAHTA– The International Network of Agencies for Health Technology Assessment

Potrošnja lijekova za koje nismo našli valjane razloge za uključnje na nacionalnu listu je izračunata na osnovu izvještaja Agencije za lijekove i medicinska sredstva za 2013. godinu (**tablica 11**). Ukupno je iznos potrošen na ove lijekove iznosio skoro 20% ukupne potrošnje lijekova u BiH.

**Tablica 11.** Promet lijekova u 2013. godini u BiH (57) koji su bili na FLL a nisu bili na ELL SZO, nisu imali Cochrane sustavni pregled koji bi mogao opravdati uključnje na FLL, niti dokaze u HTA izvještajima (n=53)

Međunarodni nezaštićeni naziv	Promet u BiH u 2013. godini u BAM sa uračunatom vrijednošću PDV-a*	% ukupnog prometa lijekova u BiH
aripiprazol	111.428,74	0,02
bikalutamid	1.365.707,57	0,26
kalcijev karbonat	96.122,67	0,02
karvedilol	5.862.604,10	1,11
cefuroksim	1.224.303,55	0,23
klopidogrel	4.244.957,58	0,81
ciproteron	564.192,94	0,11
doksazosin	1.745.515,57	0,33
entekavir	0,00	0,00
epoetin alfa	6.610.315,37	1,25
epoetin beta	37.748,00	0,01
epoetin zeta	0,00	0,00

<b>Međunarodni nezaštićeni naziv</b>	<b>Promet u BiH u 2013. godini u BAM sa uračunatom vrijednošću PDV-a*</b>	<b>Procenat od ukupnog prometa lijekova u BiH</b>
erlotinib	1.341.221,00	0,25
etamsilat	193.883,61	0,04
etilefrin	0,00	0,00
eksemestan	923.440,37	0,18
filgrastim	64.419,00	0,01
fosinopril	666.328,93	0,13
gabapentin	676.371,38	0,13
glibenklamid	1.201.732,06	0,23
glimepirid	2.796.758,16	0,53
glicerol supozitoriji	27.840,00	0,01
inzulin	3.690.455,43	0,70
imatinib mesilat	4.271.256,98	0,81
indakaterol	3.644,99	0,00
inzulin aspart	12.382.629,40	2,35
inzulin detemir	3.603.194,56	0,68
inzulin glargin	6.279.976,84	1,19
inzulin lispro	2.782.828,30	0,53
lansoprazol	1.316.235,42	0,25
lenograstim	1.105.795,70	0,21
lerkanidipin	664.486,77	0,13
levobupivakain	24.612,81	0,00
levomepromazin	305.357,47	0,06
lizinopril	15.902.724,58	3,02
mebeverin	232.141,50	0,04
mikofenolna kiselina	847.935,18	0,16
nifuroksazid	606.023,71	0,12
nitrazepam	205.394,49	0,04
noradrenalin	0,00	0,00
pantoprazol	10.450.120,86	2,00
palivizumab	980.369,59	0,19
promazin	1.124.108,98	0,21
propafenon	890.471,27	0,17
ramipril	3.554.784,60	0,67
rekombinantni faktor VIIa	0,00	0,00
reviparin	1.311.788,27	0,25
sirolimus	0,00	0,00

Međunarodni nezaštićeni naziv	Promet u BiH u 2013. godini u BAM sa uračunatom vrijednošću PDV-a*	Procenat od ukupnog prometa lijekova u BiH
sitagliptin	198.464,00	0,04
tiopental	273.790,00	0,05
torasemid	322.918,20	0,06
trandolapril	1.695.600,22	0,32
urapidil	147.232,43	0,03
<b>UKUPNO</b>	<b>104.929.260,15</b>	<b>19,92</b>

PDV – porez na dodanu vrijednost, \*Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Izvještaj o prometu lijekova koji imaju dozvolu za promet u BiH u 2013. godini (57)

### c. Uporaba dokaza na globalnoj razini

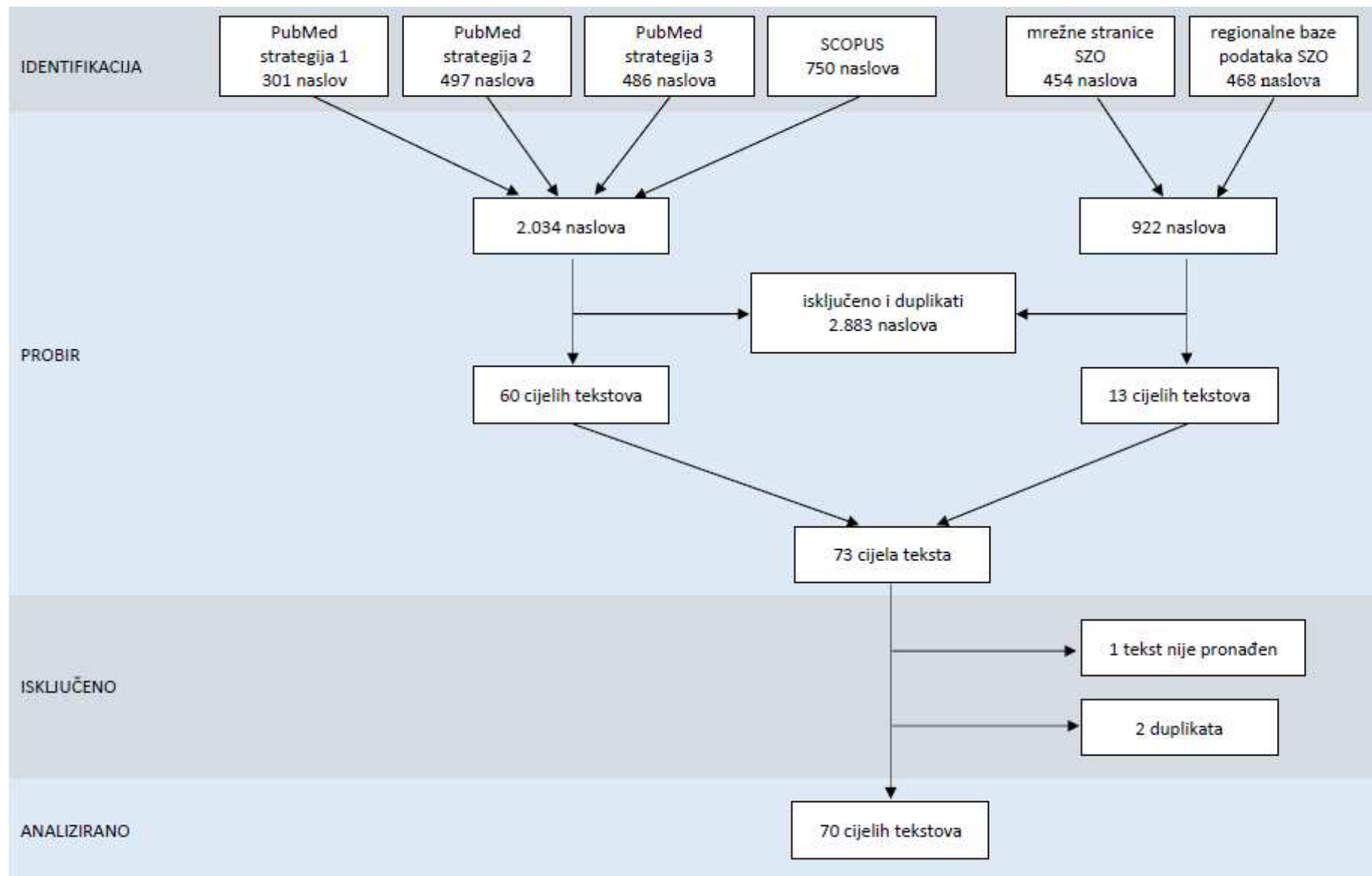
Rezultati pretraživanja baza Scopus i PubMed (n=2.034) prebačeni su u Endnote for Windows X5 (Thomson Reuters, New York, NY, USA).

Pretraživanjem sive literature 8. veljače 2016. godine nađeno je ukupno (n=922) članka, i to u regionalnim bazama 469 naslova (4 iz *AIM-a*, 129 iz *IMEMR-a*, 33 iz *IMSEAR-a*, 215 iz *LILACS-a* i 88 iz *WPRIM-a*) i na mrežnim stranicama SZO 454 članka.

Ukupno su odabrana 73 članka za analizu cijelog teksta. Jedan članak nije pronađen, 2 članka su bila duplikati objavljeni u različitim časopisima, te je ukupno 70 članaka analizirano *in extenso* (slika 4).

Ukupno je nađeno 7 članaka u kojima je prikazana dostupnost lijekova za liječenje specifičnih bolesti, prikazano u **tablici 12**, a odnose se na zemlje niskog i srednjeg dohotka. Broj zemalja koji je analiziran u jednom radu je varirao od 2 do 112. Česti problemi su zastarjele, neusklađene ili nepostojeće standardne nacionalne smjernice za liječenje ovih bolesti, zatim neadekvatna dostupnost lijekova za liječenje boli: nedostupnost opioida, a dostupnost, primjerice dikofenaka koji ima nepovoljan odnos rizika i koristi, zatim nepostojanje odgovarajućih formulacija (primjerice, za djecu), te zapostavljene vulnerabilnih subpopulacija (žene, djeca, oboljeli od tuberkuloze i karcinoma).

**Slika 4.** Hodogram probirnog pregleda literature o uporabi ELL SZO



**Tablica 12.** Dostupnost lijekova za liječenje specifičnih bolesti

Autor	Godina	Naslov	Časopis	Bolest	Broj zemalja uključenih u analizu	Prihod zemlje	Nalaz
Babar	2013	The availability, pricing and affordability of three essential asthma medicines in 52 low- and middle-income countries	Pharmaco-Economics	astma	52	N, S	Dostupnost inhaliranih kortikosteroida je mala; mnoge nacionalne esencijalne liste nisu dugo obnovljene, zdravstveni sustavi i pacijenti plaćaju više nego što je potrebno za antiastmatike; koji nisu dostupni mnogim pacijentima u mnogim zemljama.
Bazargani	2015	Essential medicines for breast cancer in low and middle income countries	BMC Cancer	karcinom dojke	75	N, S	Preporuke u standardnim smjernicama za liječenje različitih vrsta ranog i uznapredovalog karcinoma dojke su nekonzistentne nacionalnim esencijalnim listama. Stoga se preporučuje redovno obnavljanje kliničkih smjernica.
Cherny	2010	Formulary availability and regulatory barriers to accessibility of opioids for cancer pain in Europe: A report from the ESMO/EAPC opioid policy initiative	Annals of Oncology	karcinomska bol	47	nema podataka	U mnogim europskim zemljama, osobito u istočnoj Europi, pristup lijekovima za liječenje karcinomske boli je vrlo ograničen zbog nedostupnosti odgovarajućih formulacija i prestroge zakonske regulative.
Harding	2014	Availability of essential drugs for managing HIV-related pain and symptoms within 120 PEPFAR-funded health facilities in East Africa: A cross-sectional survey with onsite verification	Palliative Medicine	bol i simptomi HIV-infekcije	2	N, S	Dostupnost lijekova za liječenje simptoma, osobito boli, u oboljelih od HIV-a je mala, i ograničena tipom zdravstvene ustanove. Zabrinjavajući je nedostatak opioida, izonijazida i formulacija lijekova za djecu.
Lalani	2013	Pharmacotherapy for preeclampsia in low and middle income countries: an analysis of essential medicines lists	Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstétrique et gynécologie du Canada : JOGC	trudnoća	91	N, S	Nacionalne liste esencijalnih lijekova sadrže optimalne lijekove za sveobuhvatno liječenje preeklampsije. Liste sadrže mnoge prihvatljive parenteralne antihipertenzive za liječenje teških oblika hipertenzije, i većina nacionalnih esencijalnih listi ima barem jedan prihvatljiv lijek za ovu indikaciju. Osim toga, na listama postoji mnogo razumnih izbora oralnih antihipertenziva za liječenje lakših oblika hipertenzije, tako da doslovce sve nacionalne liste imaju barem jedan prihvatljiv oralni lijek za hipertenziju. Nedostaju podaci o prisustvu lijekovima za indukciju poroda na esencijalnim listama.

Autor	Godina	Naslov	Časopis	Bolest	Broj zemalja uključenih u analizu	Prihod zemlje	Nalaz
Logez	2011	Essential medicines for reproductive health: Developing evidence based interagency list	Southern Med Review	reproduktivno zdravlje	112	nema podataka	Esencijalni lijekovi za reproduktivno zdravlje nisu dosljedno uključeni u nacionalne liste esencijalnih lijekova, čak ni kad postoje snažni dokazi o njihovoj učinkovitosti. Prosječno, samo 3 od preporučenih 9 metoda planiranja porodice se mogu naći na pregledanim listama. Zidovudin, esencijalni antiretroviralni lijek, je uključen u svega 19 (17%) nacionalnih esencijalnih listi. Prezervativi, važna barijerna metoda u sprečavanju neželjene trudnoće i primarna metoda u sprečavanju prijenosa spolno prenosivih bolesti, uključujući i HIV, su se našli na svega 31 (35%) nacionalnih listi esencijalnih lijekova. Od 22 lijeka za liječenje spolno prenosivih bolesti i 27 lijekova za liječenje HIV/AIDS-a, samo ih je 12 (55%) i 5 (18%) nađeno na esencijalnim listama koje su analizirane.
McGettigan	2013	Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs that elevate cardiovascular risk: an examination of sales and essential medicines lists in low-, middle-, and high-income countries	PLoS Medicine	bol	100	nema podataka	Nesteroidni protuupalni lijekovi sa nepovoljnim odnosom rizika i dobrobiti uvršteni na liste 12 zemalja: selektivni inhibitori ciklooksigenaze 2 (COX-2). Na 86 nacionalnih listi esencijalnih lijekova koje su objavljane ili obnovljene od 2007., diklofenak se nalazio na 74, naproksen na 27.

N – niski, S-srednji



Dostupnost lijekova općenito analizirana je u ukupno 10 članaka prikazanih su u **tablici 13**, i svi se odnose na zemlje niskog i srednjeg dohotka. Većina članaka (n=6) je ocijenila opću dostupnost esencijalnih lijekova kao dobru/zadovoljavajuću, osobito ako se radi o generičkim lijekovima. Članci u kojima su analizirane zemlje niskog dohotka (n=4) su ukazali na suboptimalnu dostupnost lijekova. U svim slučajevima je dostupnost esencijalnih lijekova bila povećana i olakšana postojanjem generičkih varijanti.

**Tablica 13.** Dostupnost lijekova

Autor	Godina	Naslov	Časopis	Zemlja	Prihod	Nalaz
Bazargani	2014	Essential medicines are more available than other medicines around the globe	PLoS ONE	Bolivija, Brazil, Kamerun, Čad, Kina, Kongo, Etiopija, Gana, Indonezija, Kenija, Malezija, Mali, Meksiko, Nikaragva, Nigerija, Pakistan, Južna Afrika, Tadžikistan, Tanzanija, Tajland, Uganda, Jemen, Indija	N, S	U svim sektorima srednja dostupnost lijekova je bila suboptimalna 61,5% (IQR 20,6%–86,7%) ali značajno viša za neesencijalne lijekove, 27,3% (IQR 3,6%–70,0%). Srednja dostupnost esencijalnih lijekova iznosila je 40,0% u javnom sektoru i 78,1% u privatnom sektoru; u usporedbi sa 6,6% i 57,1% za neesencijalne lijekove respektivno. Dostupnost lijekova u javnom sektoru je bila manja u zemljama sa manjim prihodima.
Chahal	2013	Availability, prices and affordability of essential medicines in Haiti	J Glob Health	Haiti	N	Dostupnost esencijalnih lijekova je bila niska, a cijene su jako varirale svim sektorima. Više od 75% Haićana žive sa manje od 2 US\$/dan; i većina lijekova im je nedostupna. Uključenje lijekova na nacionalnu esencijalnu listu i saradnja sa organizacijama odgovornim za uvoz lijekova na Haiti, a osobito sa humanitarnim organizacijama su najvažniji koraci u obezbjeđenju pristupa lijekovima.
Cheraghali	2004	Evaluation of availability, accessibility and prescribing pattern of medicines in the Islamic Republic of Iran	Eastern Mediterranean Health Journal	Iran	VS	Dobra dostupnost lijekova u ljekarnama u javnom sektoru. Upravljanje lijekovima je dobro, kvaliteta skladištenja odgovara standardima, rokovi trajanja prihvatljivi, i količine lijekova sa isteklim rokovima trajanja mala. Centralizirana nabava i distribucija lijekova doprinose tome. Služba informiranja Ministarstva zdravstva aktivno pruža informacije o sigurnoj i racionalnoj uporabi lijekova i zdravstvenim profesionalcima i javnosti. Dostupnost lijekova je vrlo dobra, vrlo niske cijene lijekova su rezultat državne podrške nacionalnoj farmaceutskoj industriji, koja je obilato subvencionirana. Otprilike 85% populacije je pokriveno nekom vrstom zdravstvenog osiguranja, koje subvencionira 70% cijene lijeka. Generičko propisivanje je obvezatno, a generička zamjenjivost su temelj široke uporabe generičkih lijekova.

<b>Autor</b>	<b>Godina</b>	<b>Naslov</b>	<b>Časopis</b>	<b>Zemlja</b>	<b>Prihod</b>	<b>Nalaz</b>
Cheraghali	2009	Availability, affordability, and prescribing pattern of medicines in Sudan	Pharmacy World and Science	Sudan	NS	Ukupna dostupnost esencijalnih lijekova i u javnim i u privatnim ljekarnama u Sudanu je zadovoljavajuća. Dostupnost lijekova za liječenje nekih čestih oboljenja kao što su malaria i upala pluća u djece se može smatrati zadovoljavajućom, ali je veća dostupnost lijekova za liječenje nekih drugih oboljenja, poput upale pluća u odraslih. Stopa propisivanja antibiotika je visoka, a pridržavanje standardnim smjernicama za liječenje učestalih bolesti poput malarije i proljeva je mala.
Dabare	2014	A national survey on availability, price and affordability of selected essential medicines for non communicable diseases in Sri Lanka	BMC Public Health	Sri Lanka	NS	Dostupnost odabranih esencijalnih lijekova je visoka i u javnom i u privatnom sektoru. Većina lijekova je dostupna i pojedincima sa najnižim dohotkom. Širok izbor generičkih lijekova je dostupan u privatnim i javnim ljekarnama, što povećava dostupnost lijekova.
Ganga Senarathna	2011	Medicine prices, availability and affordability in Sri Lanka	Indian Journal of Pharmacology	Sri Lanka	NS	U Šri Lanci generički lijekovi imaju prihvatljive cijene i dostupni su. I nakon 6 godina od prestanka monitoringa cijena, cijene nisu drastično porasle.
Mendis	2007	The availability and affordability of selected essential medicines for chronic diseases in six low- and middle-income countries	Bulletin of the World Health Organization	Bangladeš, Brazil, Malavi, Nepal, Pakistan i Šri Lanka	NS, VS, N	U mnogim zemljama dostupnost lijekova za liječenje kroničnih bolesti (hipertenzije, hiperlipidemije) bila je niska. Niska je bila dostupnost benzatinbenzilpenicilina (liječenje reumatske groznice) u Bangladešu, Nepal i Šri Lanci. Streptokinaza (trombolitik) koja značajno smanjuje mortalitet u oboljelih od infarkta miokarda bila je nedostupna u svim zemljama.

Autor	Godina	Naslov	Časopis	Zemlja	Prihod	Nalaz
Saleh	2005	Are essential medicines in Malaysia accessible, affordable and available?	Pharm World Sci	Malezija	VS	Većina stanovništva Malezije ima pristup dostupnim esencijalnim lijekovima. Ako se lijekovi nabavljaju putem privatnog sektora, teško su dostupni. Prosječna dostupnost esencijalnih lijekova u Maleziji je vrlo visoka (>95,0%), u pojedinim područjima regije Sabah je niža, <80,0% i još uvijek problematična.
Saouadogo	2011	Measuring availability, affordability and management of essential medicines in public hospitals of Burkina Faso	World hospitals and health services : the official journal of the International Hospital Federation	Burkina Faso	N	Dostupnost bolničkih esencijalnih lijekova originatora u javnim bolnicama (hitni esencijalni lijekovi koji ne postoje u formi generičkih) je niska. Dostupnost generičkih lijekova je bolja. Posljedica toga je da neki pacijenti moraju koristiti usluge privatnog sektora, pri čemu skupo plaćaju navedene lijekove. Neki esencijalni bolnički originatorski lijekovi nisu dostupni u privatnom sektoru (primjerice, rastvor za injekcije magnezijevog sulfata). - Nema lokalne proizvodnje lijekova. - Generički lijekovi su dostupniji od originatora u svim područjima, uključujući i seoska, što dokazuje da je politika esencijalnih generičkih lijekova uspješna.
Senarathna	2011	Medicine prices, availability and affordability in Sri Lanka	Indian J Pharmacol	Šri Lanka	NS	Generički lijekovi imaju povoljne cijene i dostupni su. Originatorski lijekovi su skuplji i manje dostupni. Nisu zamijećene razlike u cijenama u privatnim i javnim ljekarnama. Visoka dostupnost generičkih lijekova u svakom trenutku osigurava dostupnost lijekova i jednakost za pacijente.

N –niski, S-srednji, VS-visoki srednji, NS-niski srednji

Podatci o kritičkoj usporedbi nacionalnih listi lijekova i ELL SZO prikazani su u **tablici 14**.

Samo su za Brazil nađeni podatci o postojanju zasebne liste esencijalnih lijekova za djecu.

Podatci o transparentiji u donošenju liste su nedostajali za većinu zemalja (19/28), a samo u 4 zemlje pominje se transparentija u procesu donošenja nacionalnih esencijalnih listi (Malavi, Južna Afrika, Indija i Filipini). Samo za Indiju su nađeni podaci o uporabi medicine utemeljene na dokazima za formiranje nacionalne liste lijekova. Samo na Filipinima je dokumentirano učešće javnosti u nastajanju nacionalne liste esencijalnih lijekova, a pasivno učešće javnosti zabilježeno je u 3 zemlje: Brazilu, Indiji i Kini.

Prosječan broj lijekova na nacionalnim esencijalnim listama iznosio je 375, a varirao je od 218 u Džibutiju do 627 na Filipinama. Broj lijekova koji su se nalazili istovremeno i na nacionalnoj listi esencijalnih lijekova i na najbližoj varijanti ELL SZO je prosječno iznosio 194, a varirao je od 124 u Bosni i Hercegovini do 283 na Filipinima. Broj lijekova koji se nalazio samo na nacionalnoj listi varirao je od 164 (Bosna i Hercegovina), do 495 (Meksiko), a prosječno je iznosio 318. Broj lijekova koji se nalazio samo na ELL SZO prosječno je iznosio 187, a varirao je od 92 u Bosni i Hercegovini do 301 u Malaviju.

Medijan indeksa adherencije iznosio je 0,46 (interkvartilni raspon 0,41-0,57). Najniži indeksi adherencije zabilježeni su u Brazilu i Meksiku (0,31), a najviši u Indoneziji (0,79).

**Tablica 14. Kritička usporedba nacionalnih esencijalnih listi i ELL SZO**

Zemlja	Prihod	Br. mil. stanovnika	Uk. potrošnja u zdravstvu 2014, (% BDP-a)	Prva nacionalna esencijalna lista	Zadnja verzija nacionalne esencijalne liste	Br. molekula na nacionalnoj listi esencijalnih lijekova	Br. molekula na najbližoj ELL SZO	Br. zajedničkih lijekova na obje liste*	Br. lijekova samo na nacionalnoj listi *	Br. lijekova samo na ELL SZO*	Indeks adhezije	Transparencija	EBM kriteriji korišteni u formiranju liste	Učešće javnosti	Zasebna pedijatrijska lista
Bosna i Hercegovina	VS	3,8	9,6	-	2013	334 <sup>#</sup>	414	124	164	92	0,37	niska	deklarativno	ne	ne
Brazil	VS	207,8	8,3	1964	2012	468	374	145	339	286	0,31	-	-	pasivno	da
Butan	NS	0,7	3,6	-	2007	299	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Čad	N	14,1	3,6	-	-	-	-	-	-	-	0,49	-	-	-	-
Džibuti	NS	0,8	10,6	-	2007	218	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Egipt	NS	91,5	5,6	-	2006	385	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Filipini	NS	100,7	4,7	-	2008	627**	374	283	439	148	0,45	da	-	da	-
Gana	NS	27,4	3,6	-	-	-	-	-	-	-	0,53	-	-	-	-
Hrvatska	V ne-OECD	4,2	7,8	-	2012	509 <sup>#</sup>	359	188	321	42	0,37	niska	deklarativno	no	ne
Indija	NS	1,311,10	4,7	1996	2011	352	374	156	275	227	0,44	da	da	pasivno	-
Indonezija	NS	257,6	2,8	1978	2014	323	374	256	215	175	0,79	ne	-	-	-
Jemen	NS	26,8	5,6	-	2007	309	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Južna Afrika	VS	54,5	8,8	1998	2012	339	374	201	416	230	0,59	da	-	-	-
Kamerun	NS	23,3	4,1	-	-	-	-	-	-	-	0,49	-	-	-	-
Kina	VS	1,376,10	5,5	1982	2012	342	374	134	297	222	0,39	niska	ne	pasivno	-
Kenija	NS	46,1	5,7	1981	2010	285	374	207	218	224	0,73	-	-	-	-
Kongo	N	4,6	4,3	-	2006	264	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Latvija	V ne-OECD	1,9	5,9	-	2007	313	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Libija	VS	6,3	5	-	2006	584	347	270	314	52	0,46	ne	ne	-	-
Malavi	N	17,2	11,4	1991	2009	318	374	130	216	301	0,41	da	-	-	-
Mali	N	17,6	6,9	-	-	-	-	-	-	-	0,57	-	-	-	-
Meksiko	VS	127,1	6,3	1984	2010	771	321	236	495	-	0,31	-	-	-	-
Moldavija	NS	4,1	10,3	-	2006	447	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Nigerija	NS	182,2	3,7	-	-	-	-	-	-	-	0,61	-	-	-	-
Senegal	VS	15,1	4,7	-	-	-	-	-	-	-	0,43	-	-	-	-
Šri Lanka	NS	20,7	3,5	-	2006	335	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Tanzanija	N	53,5	5,6	1991	2013	440	374	186	427	245	0,42	-	-	-	-
Uganda	N	39,1	7,2	-	-	-	-	-	-	-	0,63	-	-	-	-

N – niski, S – srednji, VS – visoki srednji, NS – niski srednji, V ne-OECD – zemlje visokog dohotka koje nisu članice Organizacije za ekonomsku suradnju i razvoj, BDP – bruto društveni proizvod, ELL – esencijalna lista lijekova, SZO – Svjetska zdravstvena organizacija, EMB – medicina utemeljena na dokazima, \*uključivši duplikate za različite indikacije, \*\*osnovna i dopunska lista, # – lijekovi iz 9 ATK kategorija

Najčešći nedostaci u primjeni koncepta esencijalne liste lijekova sumirani su u **tablici 15**.

**Tablica 15.** Najčešći nedostaci u primjeni koncepta esencijalnih listi lijekova

Niska razina transparentije pri kreiranju nacionalnih listi
Nedostatak korištenja medicine utemeljene na dokazima prilikom sačinjavanja nacionalnih listi
Nedostatak nacionalnih standardnih smjernica za liječenje najčešćih i javnozdravstveno najznačajnijih bolesti
Kad se jednom nađu na listi, lijekove je teško s nje izbaciti
Malo učešće svih sudionika (osobito korisnika) u procesu kreiranja nacionalnih listi
Slabo upravljanje nabavom i distribucijom lijekova
Nedostatak pedijatrijskih listi, dozaža i formulacija lijekova
Varijabilna i fragmentirana dostupnost infrastruktura unutar zdravstvenog sustava
Razvojni ciklus nastajanja i obnavljanja nacionalnih esencijalnih listi i standardnih smjernica je predug, što uzrokuje gubitak povjerenja ciljanih korisnika
Preveliki broj kombinacija lijekova na nacionalnim esencijalnim listama
Veliki broj lijekova koji su obrisani ili odbijeni sa ELL SZO se nalazi na esencijalnim nacionalnim listama
Decentraliziran proces izbora nacionalne liste i nabave
Nepostojanje generičkih opcija onkoloških i lijekova za liječenje rijetkih bolesti

## 5. RASPRAVA

### a. Uporaba dokaza na lokalnoj razini

Naše je istraživanje pokazalo da su među liječnicima u BiH poznavanje, znanje i uporaba medicine utemeljene na dokazima i Cochrane knjižnice niska. Usprkos tome, većina je ispitanika imala pozitivne stavove prema medicini utemeljenoj na dokazima i bila zainteresirana da nauči o metodologiji izrade Cochrane sustavnih pregleda. Značajno manje ispitanika u BiH (23%) je bilo svjesno da ima pristup EBM bazi podataka u odnosu na Hrvatsku (54%) (16), ali, kao ni oni u Hrvatskoj, nisu bili svjesni koje su to EBM baze podataka. Jedna trećina ispitanika je bila svjesna da je sustavni pregled najviši u hijerarhiji dokaza, za razliku od ispitanika u Hrvatskoj, kojih je više od pola znalo da je najviša razina dokaza sustavni pregled (16).

Naše je istraživanje imalo nekoliko ograničenja. Stopa odgovora bila je slična onoj u studiji Novaka i sur. (16), ali uzorak nije bio reprezentativan kao u njihovoj studiji, s obzirom da su ispitanici samo liječnici iz jedne županije. Znanja bi vjerojatno bila veća da je istraživanje provedeno u nekoj od BH županija koje imaju sveučilišne bolnice (u Hrvatskoj se pokazalo da su znanja veća u sveučilišnim bolnicama) (16), ali ne treba izgubiti iz vida da se ovdje radi o tipičnoj županiji, te u tom slučaju izbor županije više odgovara realnoj situaciji u Bosni i Hercegovini. Drugo je ograničenje bilo uporaba samo-popunjavajućeg upitnika, koje je uvjetovalo značajnu količinu nedostajućih podataka, za razliku od studije Novaka i sur. koji su koristili telefonski upitnik.

Bimodalna distribucija starosti ispitanika koju smo našli u našoj studiji je neobična i nije opisana u sličnom istraživanju u Hrvatskoj (16). Može se objasniti stradanjem i odlivom liječnika tijekom rata u BiH (1992.-1996.), kao i manjim brojem liječnika koji su diplomirali tijekom rata, usljed ratnih aktivnosti koje su između ostalih, imale za posljedicu četvorogodišnju blokadu glavnog grada BiH: opsada Sarajeva bila je najduža opsada jednog grada u povijesti modernog ratovanja (59). Ovo upućuje da bi edukacijske aktivnosti trebale biti usmjerene na dvije različite grupe: one koji su diplomirali prije rata i one koji su diplomirali poslije rata.

Najveće prepreke za prakticiranje medicine utemeljene na dokazima su nedostatna znanja o medicini utemeljenoj na dokazima i nedovoljna dostupnost interneta u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Da bi primjenjivali medicinu utemeljenu na dokazima, liječnici moraju biti upoznati sa Cochrane knjižnicom i uporabom iste u svakodnevnom radu. Sve vrste edukacijskih aktivnosti su dobrodošle; svakako postoji potreba da se educiraju i prakticirajući liječnici koji nemaju namjeru nastaviti s poslijediplomskim studijem. Ipak, sve slične aktivnosti su kratkoročne i nesustavne, te bi dugotrajno sigurno održivo rješenje predstavljalo uvođenje obvezne, vertikalno integrirane nastave u metodologiji znanstvenog rada u curriculume medicinskih fakulteta (60).



Na sreću, uporaba Cochrane knjižnice je slobodna za zemlje sa srednjim i niskim dohotkom, Svakom punom tekstu Cochrane sustavnih pregleda može se bez naknade pristupiti s bilo koje internetske adrese u BiH, Osim toga, zahvaljujući hrvatskom Cochrane-u, gotovo trećina sažetaka završenih Cochrane sustavnih pregleda je prevedena (61), a hrvatski je jedan od tri službena jezika u BiH, tako da i osobe koje ne poznaju dovoljno engleski jezik mogu koristiti sažetke Cochrane sustavnih pregleda.

Samo provođenje ove studije je povećalo svjesnost o Cochrane knjižnici, jer mnogi su ispitanici naveli da su sudjelovanjem u našem istraživanju prvi put čuli za Cochrane. Slijedeći korake hrvatskog Cochrane-a, počeli smo sa objavljivanjem članaka u različitim časopisima u BiH, počevši od Biltena Liječničke komore Zeničko-dobojske županije, koja je i službeno partner hrvatskog Cochranea (62), te časopisa BiH Akademije znanosti i umjetnosti, *Acta medica academica* (63).

#### **b. Uporaba dokaza na nacionalnoj razini**

Rezultati ovog istraživanja pokazali su korisnost ELL SZO, Cochrane sustavnih pregleda i izvješća HTA agencija u procjeni dokaza za stavljanje lijekova na FLL. Od 334 lijeka prisutna na FLL, 151 nisu bili uključeni u ELL SZO; od njih je 38 imalo dovoljno dobre dokaze o djelotvornosti u barem jednom Cochrane sustavnom pregledu; 24 su imali povoljno HTA izvješće koje bi moglo opravdati uključenje na FLL. Konačno, za 89 lijekova (27%) sa FLL nismo mogli pronaći dovoljno dobre dokaze ni u Cochrane sustavnim pregledima ni u HTA izvješćima. Od ovih lijekova, 29 (9%) je imalo vrlo nepovoljne dokaze: 9 su bili izbrisani, 4 odbačeni sa ELL SZO, 13 je imalo vrlo nepovoljne Cochrane sustavne preglede i 3 su imali nepovoljna HTA izvješća.

Razlika između ELL SZO i FLL je i u broju lijekova koji su bili na ELL SZO a nisu na FLL: – otprilike trećina, kao i u broju lijekova koji su bili na FLL ali ne i na ELLSZO – otprilike polovina. Više od trećine lijekova nije na FLL nije imalo dovoljno dobre dokaze da bi se nalazili na listi esencijalnih lijekova. Za ukupno 108 lijekova sa FLL nismo mogli naći povoljan Cochrane sustavni pregled koji bi opravdao uključenje lijeka na listu esencijalnih lijekova. Ako se tome doda i 9 izbrisanih i 4 lijeka odbačena sa ELL SZO, ukupno su na FLL bila 134 (40%) lijeka koja nisu bila na ELL SZO. Za 40 lijekova od ova 134 lijeka smo našli povoljan Cochrane sustavni pregled, koji bi mogao opravdati prisustvo na FLL, a od ostalih 96 za 24 lijeka smo našli prihvatljive i razumne dokaze u publiciranim izvješćima HTA Agencija kao moguće opravdanje za njihovo uključenje u FLL.

Ovo istraživanje je imalo nekoliko ograničenja, uglavnom zbog opservacijskog ustroja studije. Primjena koncepta esencijalnih lijekova bi trebala biti fleksibilna i prilagodljiva mnogim različitim okružjima, a izbor lijekova koji se smatraju esencijalnim, odnosno čiju će nabavu subvencionirati država, ostaje u nadležnosti svake pojedine države. ELL SZO ne može zamijeniti nacionalnu listu esencijalnih lijekova, tako da su neke razlike između ELL SZO i nacionalnih listi lijekova očekivane i opravdane (8). Neki lijekovi koji su inače na ELL SZO nisu ni potrebni na nacionalnim listama nekih zemalja, jer bolesti koje oni liječe nisu zastupljene u tim zemljama, ili neki pojedini lijekovi i nisu registrirani za uporabu ili dostupni u tim zemljama. Za razliku od ELL SZO, koja je kao joj i ime kaže modelna lista (engl. *Model list*), nacionalne liste se suočavaju sa drugačijom vrstom izazova – one moraju pratiti situaciju na terenu, podržati racionalno propisivanje lijekova, poboljšati ishode pacijenata, te pomoći da se uvijek nedostajući ljudski i financijski resursi rasporede na najveću korist zajednice. Važno ograničenje ovog istraživanja je globalni nedostatak istraživanja u medicini: neki lijekovi nisu bili predmetom sustavnog pregleda ili HTA analize ili barem ne za sve indikacije. Neki lijekovi i jesu bili predmetom sustavnog pregleda, ali isti nije pronašao dovoljno kvalitetne randomizirane kontrolirane studije ili dovoljan broj kvalitetnih primarnih istraživanja da bi mogli biti doneseni kvalitetni zaključci. Osim toga, istraživanje je obuhvatilo širi okvir od odlučivanja o pojedinim lijekovima, pri tom ne uvažavajući lokalne epidemiološke, socijalne, ekonomske i kulturološke čimbenike. Treba imati u vidu da u HTA izviješća nekih zemalja ulazi i puna ekonomska analiza, tj, da su neki lijekovi mogli biti klinički učinkoviti, ali da možda nisu ocijenjeni troškovno učinkovitim, tako da je odluka o njihovom subvencioniranju mogla biti negativna, odnosno da su postojali troškovno-učinkovitiji načini liječenja.

Od lijekova za liječenje tuberkuloze na FLL se nalaze samo 4 lijeka: rifampicin, izonijazid sa piridoksinom, pirazinamid i etambutol. Zamijećeno odsustvo ostalih lijekova za liječenje tuberkuloze na FLL može biti objašnjeno činjenicom da ove lijekove u BiH financira, nabavlja i distribuira UNDP Program za provođenje DOTS strategije u borbi protiv tuberkuloze i pojave multiplo rezistentnih sojeva u BiH (64).

U zemljama u razvoju (niskog i srednjeg dohotka) potrošnja lijekova iznosi 20–60% ukupne potrošnje u zdravstvu, što je mnogo, u poređenju sa 18 % u zemljama razvijenim zemljama, primjerice onima koje pripadaju Organizacija za ekonomsku suradnju i razvoj (engl. *Organization for Economic Co-operation and Development* – OECD). U nekim ekonomijama u tranziciji, potrošnja lijekova se kreće između 15% i 30% ukupne potrošnje u zdravstvu (10). Ravnopravnost u dostupnosti esencijalnih lijekova bi trebala biti osnova svih zdravstvenih sistema koji počivaju na obveznom zdravstvenom osiguranju, i primarnoj zdravstvenoj zaštiti, osobito u zemljama u razvoju.

Održivo i učinkovito financiranje lijekova i dostupne cijene su prema tome od presudnog značaja u osiguranju dostupnosti lijekova i dva su osnovna čimbenika u politici lijekova. Zdravstveni sistem koji nominalno nudi više nego što može priuštiti, brzo dolazi u stanje neravnoteže, i u najgorem slučaju, kolapsa razumnog i održivog financiranja, ali i ostavlja otvoren put korupciji, nejednakosti i svim vrstama diskriminacije. Porast potrošnje lijekova u FBiH je veći od porasta totalnog utroška u zdravstvu, koje već pati od čestog nedostatka lijekova (41, 42). Tijekom 2012. godine, potrošnja lijekova u FBiH (s uračunatom vrijednošću poreza na dodanu vrijednost – PDV) je iznosila gotovo 395 milijuna BAM (202,6 milijuna €); odnosno 337,6 milijuna BAM (172,8 milijuna €) bez uračunate vrijednosti PDV-a, odnosno 61% ukupne potrošnje lijekova u BiH (65, 28). Prosječna potrošnja lijekova u FBiH po stanovniku u 2012. godini iznosila je 166,5 BAM (88,4 €), a iste godine je bruto društveni proizvod (BDP) po glavi stanovnika u FBiH iznosio 7001 BAM (3590,3 €) (28), tako da je potrošnja lijekova (sa uračunatom vrijednošću PDV-a) iznosila 2,4 % BDP-ija, odnosno 2,0% BDP-ija, bez uračunate vrijednosti PDV-a, U BiH stopa PDV-a iznosi 17% i vrijedi za sve robe, uključujući i hranu i lijekove. Ukupni troškovi u zdravstvu u 2012. godini u FBiH su iznosili 1,5 bilijuna BAM (792,8 milijuna €), a potrošnja lijekova iznosila je 26 % ukupne potrošnje u zdravstvu. Prosječna vrijednost lijekova koji su subvencionirani na području cijele FBiH iznosila je 87 BAM (44,6 €), i bila je za 3% veća u odnosu na 2011. godinu (40). Potrošnja lijekova u 2012. godini u BiH iznosila je 551 milijun BAM (282 milijuna €) bez uračunate vrijednosti PDV-a (65). Preliminarni rezultati popisa stanovništva koji je proveden listopada 2013. godine, u BiH ukupno živi 3.791.622 stanovnika, a u FBiH 2.371.603 (66). U 2012. godini ukupna potrošnja lijekova (sa PDV-om) za cijelu BiH iznosila je 169,7 BAM (74 €) po stanovniku godišnje. BDP je iste godine procijenjen na 27.198 milijuna BAM (67), tako da je potrošnja lijekova iznosila 2,4% BDP-a. Susjedna zemlja, Hrvatska, potrošila je 3.392 milijuna HRK (443,1 milijuna €) u 2008. godini, što je iznosilo 766 HRK (100 €) per capita, a na lijekove je utrošeno 13% ukupne potrošnje u zdravstvu, odnosno 1,2% BDP-a (68). Ne treba izgubiti iz vida da je u Hrvatskoj do 2013. godine važila nulta stopa PDV-a za lijekove sa esencijalne liste, a od 2013. godine, kada je Hrvatska ušla u Europsku uniju, stopa PDV-a na lijekove iznosi 5% (69). Potrošnja lijekova u BiH je relativno dva puta veća u odnosu na potrošnju lijekova u Hrvatskoj: 2,4% BDP-a (u Hrvatskoj 1,5%), odnosno 25,5% ukupne potrošnje u zdravstvu (u Hrvatskoj 13%). Ovakva razlika obvezuje donosioce odluka o subvencioniranju lijekova da pažljivo planiraju potrošnju lijekova, te da koriste sve raspoložive alatke za donošenje odluka o listama lijekova, u cilju postizanja što je moguće pravičnije i učinkovitije raspodjele novca kako bi se postigli najbolji zdravstveni ishodi za cijelu populaciju. Iz ovoga vidimo i značaj smanjenja odnosno ukidanja PDV-a na lijekove: u BiH PDV na ljekove iznosi 0,36% ukupne vrijednosti BDP-a. Prema preporukama SZO, zemlje bi trebale razmotriti mogućnost ukidanja PDV-a barem za esencijalne lijekove (70). Rezultati ovog istraživanja su slični

rezultatima slične studije u Hrvatskoj (14), što i nije iznenađujuće, jer je Hrvatsku Svjetska banka klasificirala kao zemlju sa visokim dohotkom (71), dok je BiH zemlja sa srednje visokim dohotkom i bilo je očekivano da će neslaganje ELL SZO i FLL biti manje izraženo u odnosu na Hrvatsku, odnosno da će nacionalna lista lijekova biti kraća, a broj lijekova koji nemaju dovoljno dokaza da bi se našli na listi kraći. Hrvatska se lista esencijalnih/subvencioniranih lijekova više razlikovala od ELL SZO, jer 254 lijeka i 33 kombinacije lijekova sa nacionalne liste nisu bili na ELL SZO, u odnosu na 134 lijeka i 17 kombinacija lijekova na FLL (14).

U FBiH je razina transparentnosti u procesu sačinjavanja nacionalne liste vrlo niska. Nisu javno dostupni podaci na koji način je sačinjena FLL, tko je u tome sudjelovao i na osnovu kojih pravila su donošene odluke. U BiH su kriteriji za uključivanje ili isključivanje lijekova sa esencijalnih listi previše općeniti, i tiču se uglavnom regulatornih pitanja. Farmakoekonomski kriteriji jesu spomenuti u zvaničnim pravilnicima, ali ne postoje specifična uputstva za prihvaćanje, odnosno odbacivanje lijekova s liste. Analiza utjecaja na proračun (engl. *budget impact analysis*) nije spomenuta uopće, a pitanje je bi li i bila izvodljiva, s obzirom da postoji vrlo malo zvaničnih registara pacijenata, a i podaci o epidemiologiji većine bolesti su ograničeno dostupni. Netransparentnost je zaštićena i zakonskim aktima, pri čemu se članovi županijskih vijeća za izradu listi esencijalnih lijekova obvezuju na diskreciju u svim fazama nastajanja listi [30], što nije u skladu sa direktivom Vijeća Europe 89/105/EEC o transparentnosti (72).

Suvremena medicina nije savršena, mnogi su lijekovi stavljeni u uporabu na osnovu najslabijeg od svih dokaza, stručnog mišljenja, a da nikad nisu valjano ispitani, i da nikad nisu dobili odgovarajuće dokaze visokog kvaliteta, bez obzira na učinke u praksi (primjerice humani inzulini). U nekim je područjima medicine zbog nepostojanja dovoljno učinkovitih lijekova, potrebno prihvatiti i lijekove sa slabijim dokazima zbog nepostajanja drugih metoda liječenja, ponegdje je potrebno prihvatiti lijekove sa slabijim dokazima zbog specifičnosti organizacije zdravstvenog sustava, ali bi bilo optimalno proces nastajanja listi esencijalnih lijekova dokumentirati i učiniti što je moguće transparentnijim.

Cochrane sustavni pregledi daju vrlo vrijedne informacije o relativnoj učinkovitosti i sigurnosti lijekova, ali njihova izrada zahtijeva mnogo vremena, a i donositelji odluka imaju puno pravo donijeti odluku da lijek ne uvrste na esencijalnu listu, čak i ako Cochrane sustavni pregled sadrži kvalitetne dokaze o učinkovitosti i sigurnosti lijeka: ako procjena troškovne učinkovitosti mnogostruko nadilazi prag inkrementalne troškovne učinkovitosti lijeka. Na 66. Skupštini SZO, koja je održana svibnja 2014. godine, zemljama članicama je sugerirano da razmotre mogućnost uspostave nacionalne mehanizme procjene zdravstvenih tehnologija, oslanjajući se na sustavnu

uporabu neovisnih procjena: postavljanja prioriteta, odabira, upravljanja nabavom i uporabom zdravstvenih intervencija i tehnologija, kao i razmjene informacija sa drugim zemljama članicama (73). Zemlje sa slabije razvijenim sustavima procjene zdravstvenih tehnologija, ako što su zemlje središnje i istočne Europe, mogle bi imati veliku korist od pridruživanja međunarodnim HTA mrežama, poput EUnetHTA, posebno imajući u vidu da su moguće koristi u učinkovitosti/kvalitetu najveće u zemljama sa slabije razvijenim HTA sustavima (36).

Za donošenje odluka o subvencioniranju lijekova u zemljama sa nerazvijenim HTA sustavima, mogu se rabiti neovisne, visokokvalitetni alati poput ELL SZO, Cochrane sustavnih pregleda i HTA izvješća, naravno uz lokalne, nacionalne i regionalne prilagodbe. Cijeli bi proces trebao biti što je moguće transparentniji, uz sudjelovanje svih relevantnih sudionika. Uspostava neovisne javne institucije za procjenu zdravstvenih tehnologija u BiH bila bi dobrodošla. Takva bi institucija mogla raditi na uspostavi i održanju međunarodne suradnje, zatim olakšavati donošenje odluka o subvencioniranju lijekova i drugih zdravstvenih tehnologija i to prilagodbom postojećih HTA izvješća na lokalne uvjete, kao i donositi vlastita HTA izvješća. Dok se takva institucija ne pojavi u BiH, potrebno je promovirati medicinu utemeljenu na dokazima i farmakoekonomske principe. U promoviranju medicine utemeljene na dokazima moglo bi biti korisno uspostavljanje ogranka Cochrane-a u BiH, kako je već urađeno u Hrvatskoj (74).

Kada jednom budu stavljeni na esencijalnu listu, lijekove je vrlo teško skinuti s iste. Delistiranje (engl. *disinvestment*) se može definirati kao djelomično ili potpuno povlačenje iz prakse i procedura, te prestanak financiranja onih tehnologija i lijekova resursa donose malo koristi u odnosu na trošak, te se ne mogu smatrati troškovno učinkovitim (37). Nekoliko je prepreka ovakvim promjenama: vrijeme potrebno za takav pothvat, pogrešno shvaćanje da su za njega potrebne sofisticirane mjere ishoda poput kvalitetom prilagođenih godina života, teškoće koje sa sobom nosi masovnije uključivanje svih zainteresiranih sudionika u procesu donošenja odluka (38) kao i preduslov da se sa svim sudionicima u procesu pojasne principi medicine utemeljene na dokazima i farmakoekonomike, tako da oni mogu donositi odluke u interesu društva kao cjeline, bez emotivnih i drugih tereta. U tom je smislu delistiranje i u globalnim okvirima sve važnije pitanje. Potrebno je stalno raditi na nalaženju dokaza koji bi pomogli u procesu postavljanja prioriteta, razvoja i primjene strategija u različitim sredinama i okolnostima (39). Pitanja o tome kako se raspoređuje novac za subvencioniranje lijekova u javnosti se rijetko postavljaju i često se smatraju politički opasnim (7, 39, 75). Hodgetts i sur. (40) pokazali su da je delistiranje zasnovano na dokazima izvodljivo i moguće manje kontroverzno kako se obično misli.

### **c. Uporaba dokaza na globalnoj razini**

Esencijalne liste/liste subvencioniranih lijekova ključni su čimbenik nacionalne politike lijekova, i utječu na farmaceutski sustav na svim razinama: proizvodnja, opskrba, propisivanje pa čak i donacije, tako da osiguravaju da pojedinci i populacija dobiju lijekove koji su im stvarno potrebni (41). Pravilan odabir esencijalnih lijekova na nacionalnim listama SZO smatra najučinkovitijom zdravstvenom intervencijom odmah iza cijepljenja djece (12). Lijekovi su temelj zdravstvenih sustava, jer mogu smanjiti stope mortaliteta i morbiditeta, i tako poboljšati duljinu i kvalitetu života dopunjujući ostale zdravstvene intervencije. Koncept da su neki lijekovi „esencijalniji“ od drugih je relevantan u današnjem vremenu jednako kao i 1975. godine kad je prvi put uspostavljen (42). Osnova koncepta je da lijekovi koji zadovoljavaju prioritetne zdravstvene potrebe populacije trebaju biti dostupni svima u dovoljnim količinama i u kontinuitetu da bi se zadovoljio koncept učinkovitog sustava zdravstvene zaštite. Rasprava o dostupnosti esencijalnih lijekova, koja je bila intenzivna 1970.-tih i 1980.-tih, dovela je do snažnog pritiska javnosti na farmaceutsku industriju da prihvati ovaj koncept, i opet se vraća na rasprave o međunarodnim zdravstvenim politikama. Trenutačno, esencijalna lista lijekova sastavni je dio nacionalne politike lijekova u 146 zemalja, i rukovodi odabirom lijekova i to na osnovu javnozdravstvenog značaja, učinkovitosti, sigurnosti i troška (43).

Nekoliko je ograničenja ovog istraživanja. Neizbježna su ograničenja povezana s metodološki ustrojem pretražnog pregleda: kvaliteta sekundarnog istraživanja kakvo je ovo temelji se na kvaliteti primarnih studija. Kako nisu postavljena vremenska ograničenja istraživanja, a analizirani podaci predstavljaju varijable koje se mijenjaju u stvarnom svijetu s protokom vremena, neki podaci su vjerovatno već zastarjeli. Naime, ELL SZO se već 40 godina redovno mijenja svake 2 godine, a poželjno je da se i nacionalne liste mijenjaju s promjenama dostupnih dokaza i epidemioloških kako globalnih, tako i lokalnih čimbenika. Još jedno ograničenje temelji se na činjenici da istraživanja o nacionalnim listama lijekova nisu provedena u svim zemljama u kojima postoje nacionalne liste esencijalnih/subvencioniranih lijekova, a ako su takva istraživanja napravljena, ona nisu nužno objavljena u indeksiranim časopisima odnosno sivoj literaturi, iako SZO ulaže napore da prikupi sve dostupne analize, stupanj netransparencije ovakvih istraživanja je visok. Pojedine vlade možda i analiziraju svoje liste esencijalnih/subvencioniranih lijekova u svrhu donošenja odluka o istim, ali je vrlo moguće da se ne odlučuju da ih ustupe SZO. Važno ograničenje je i raznolikost ljudske populacije i lokalnih epidemioloških prilika: nemaju sve zemlje jednake potrebe u esencijalnim lijekovima. Osim toga, nisu sve zemlje jednako velike, te u razmatranju globalne situacije treba uzeti u obzir i broj stanovnika u jednoj zemlji.

ELL SZO služi kao model ne samo sadržajem, nego i kao primjer transparentije i javne dostupnosti podataka o načinu donošenja odluka, i u smislu uključivanja, ali i isključivanja lijekova sa liste. Osim toga, promovira donošenje odluka utemeljeno na dokazima, jer se u velikoj mjeri oslanja na uporabu najsnažnijih dokaza – sustavnih pregleda. Sadržajno ELL SZO služi kao osnova za daljnje modifikacije (dodavanje i brisanje lijekova sa liste), odabir odgovarajuće doze i formulacije u ovisnosti od dostupnih dokaza i nacionalnih prioriteta (76). Razlike nacionalnih listi i ELL SZO su očekivane zbog različitih epidemioloških čimbenika u različitim zemljama svijeta (8, 76). Regionalni čimbenici koji bi trebali biti uzeti u obzir pri donošenju nacionalnih listi su: regionalni obrasci i prevalenca bolesti, dostupnost lijekova, vrsta i broj zdravstvenih ustanova i stručnog osoblja, genetski, demografski i okolišni čimbenici (29). Konačna odluka o nacionalnoj listi lijekova ostaje u ingerenciji svake pojedinačne zemlje (8).

Nacionalna lista lijekova je lista lijekova koje odobrava vlada, i rukovodi nabavom lijekova u javnom sektoru, shemama subvencije za troškove lijekova, donacijama lijekova i lokalnom proizvodnjom lijekova. Troškovna učinkovitost podrazumijeva odabir sigurnih i učinkovitih lijekova za većinu zaraznih i nezaraznih bolesti. Neke zemlje usvajaju model esencijalnih listi na subnacionalnim odnosno provincijskim/županijskim razinama ovisno o regionalnim potrebama i prioritetnim zdravstvenim pitanjima. U malim zemljama to pak može biti izvorom nejednakosti i diskriminacije. Mali broj razvijenih zemalja formalno koristi ELL SZO kao vodilju u razvitku i implementaciji nacionalne politike lijekova (29). Primjena koncepta esencijalnih lijekova je značajno smanjila morbiditet u mortalitet u mnogim zemljama svijeta u proteklih 30 godina, osobito u nerazvijenim zemljama i zemljama u razvoju, mada je u subsaharaskoj Africi još uvijek alarmantna smrtnost dojenčadi (56). Iako je koncept esencijalnih lijekova široko prihvaćen, a potreba periodičnog obnavljanja listi važna komponenta tog koncepta, više od trećine (36,8%) zemalja niskog i srednjeg dohotka nije donijelo niti jednu listu esencijalnih lijekova u periodu između 2000. i 2012. godine (44). Najviše je koncept nacionalnih listi lijekova razvijen u Africi i jugoistočnoj Aziji, gdje gotovo sve zemlje imaju donesene nacionalne liste lijekova (76).

Iako je koncept esencijalnih lijekova neodvojiv od standardnih smjernica za liječenje najčešćih bolesti, koje bi trebale biti temelj za kreiranje nacionalnih listi lijekova, vrlo je malo podataka o smjernicama u analiziranim člancima: standardne smjernice se tek ponegdje stidljivo spominju.

Uporaba generičkih lijekova je značajno povećala dostupnost esencijalnih lijekova, a esencijalni lijekovi su značajno dostupniji u odnosu na generičke, te se može reći da su generički lijekovi globalno dostupni (45). Izuzetak su formulacije za djecu, koje nisu zadovoljavajući dostupne

čak ni u jednoj zemlji (Brazil) koja deklarativno ima zasebnu listu esencijalnih lijekova za djecu (46).

U zemljama visokog dohotka najistraživanije je pitanje transparentcije i pravednosti sistema subvencioniranja lijekova (47). Samo 6 zemalja (Belgija, Irska, Norveška, Portugal, Slovačka i Slovenija) ispunjena su sva 3 kriterija pravednosti: transparentnost odluka, uzimanje u obzir i troška i kliničkih dokaza, te mogućnost žalbe na odluke. Sjedinjene američke države ne podržavaju koncept esencijalne liste lijekova (8), i shodno tome niti nemaju zvaničnu listu esencijalnih lijekova (6). Ipak, postoji nacionalni program zdravstvenog osiguranja, Medicare, koji financira vlada SAD još od 1966. godine. Trenutno objedinjava rad 30-50 privatnih osiguravajućih kuća širom SAD, koje pružaju administrativne usluge (48), a osigurava osnovne zdravstvene usluge za 17% stanovnika SAD (53,8 od 318,9 milijuna) (77), od kojih 40,5 milijuna ostvaruje pravo na besplatne lijekove: osobe starije od 65 godina, osobe mlađe od 65 godina sa invaliditetom, sve osobe sa terminalnom bubrežnom insuficijencijom. Lijekovi koji se potpuno subvencioniraju su dati u tzv. preferiranim listama Medicaid-a (engl. *Medicaid preferred drug lists – PDLs*), koje se razlikuju u različitim federalnim jedinicama. Ne postoji standardizirani metod razvoja ovih listi ili njihovog financiranja (6).



## 6. ZAKLJUČAK

Primjena medicine utemeljene na dokazima pokazala je korisnost na svim razinama odlučivanja. Uporaba dokaza na globalnoj razini je zadovoljavajuća: SZO kao vodič globalne zdravstvene politike vrlo uspješno koristi medicinu utemeljenu na dokazima i Cochrane sustavne preglede kao dokaze najviše kvalitete u revizijama liste ELL SZO još od 2002. godine. Sustavni pregledi, ukoliko su dostupni, kao dokazi vrhunske kvalitete koriste se i u izradi izvješća HTA agencija, te im se daje prednost u odnosu na druge, niže kategorije dokaza. Da bi se postigao optimalan učinak, potrebno je promovirati uporabu dokaza i liste zasnovane na dokazima (ELL SZO) na nacionalnoj i lokalnoj razini: u kreiranju nacionalnih listi lijekova, transparentiju u donošenju istih, intenzivnije i obuhvatnije kreiranje nacionalnih smjernica (utemeljenih na dokazima) za liječenje najučestalijih i javnozdravstveno najznačajnijih bolesti. I na kraju, da bi kvalitetno sačinjene nacionalne liste lijekova i nacionalne smjernice za liječenje bolesti, bile dobro prihvaćene i uspješno primijenjene u praksi, na lokalnoj razini, potrebno je kontinuirano raditi na unapređenju znanja krajnjih korisnika (liječnika praktičara i pacijenata).

### **a. Uporaba dokaza na lokalnoj razini**

Presječna studija provedena na liječnicima Zeničko-dobojske županije u BiH pokazala je da znanja i stavovi o medicini utemeljenoj na dokazima nisu na zadovoljavajućoj razini, ali su stavovi prema medicini utemeljenoj na dokazima relativno dobri. Postoji potreba za posebno osmišljenim edukacijskim intervencijama koje bi ohrabrile liječnike da rabe slobodni pristup Cochrane knjižnici, kao i iskustvo i materijale hrvatskog Cochrane-a. Potrebno je poboljšati pristup Internetu na radnom mjestu, osobito u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Posebnu bi pažnju trebalo posvetiti studentima prije i poslijediplomskih studija medicine, kao i liječnicima mlađim od 42 godine, koji češće koriste Internetske izvore. Longitudinalna i vertikalna integracija medicine utemeljene na dokazima u akademskim curriculumima bi bila korisna u promociji i primjeni kliničkih znanja u svakodnevnim situacijama, a sve sa ciljem unapređenja zdravlja zajednice.

### **b. Uporaba dokaza na nacionalnoj razini**

U situaciji kad se ograničeni financijski resursi ne povećavaju, a već postoje poteškoće u kontinuitetu nabave lijekova i česte nestašice lijekova, usljed rastuće nestabilnosti ekonomske održivosti fondova javnog zdravstvenog osiguranja, od presudnog je značaja oslanjati se na već

oprobane, pouzdane alatke zasnovane na dokazima najviše kvalitete (kao što su ELL SZO, Cochrane sustavni pregledi i HTA izvješća) prilikom donošenja odluka o subvencioniranju lijekova, pri čemu se najkorisnijom pokazala ELL SZO. Dokazi koji se mogu dobiti kombiniranjem ova tri izvora dolaze u svim nijansama, te je njihovim korištenjem moguće donositi odluke o korištenju ograničenih resursa kako bi se postigli najbolji mogući ishodi za cijelo društvo, uvažavajući sve relevantne društvene i kulturološke osobitosti. Rezultati ovog istraživanja mogu pomoći donositeljima odluka da poboljšaju metodologiju klasificiranja dokaza za donošenje budućih odluka o listama esencijalnih (subvencioniranih) lijekova, tako što daje prikaz svih vrsta dokaza za prioritiziranje kako subvencioniranja, tako i delistiranja. Smanjenje broja donositelja odluka o listama lijekova u BiH bi dovelo do ujednačavanja kvalitete zdravstvene usluge na svim razinama, zatim smanjilo mogućnost korupcije i diskriminacije po svim osnovama, kao i nepotrebno trošenje resursa, ljudskih i materijalnih, na ponavljanje istih procedura na nekoliko različitih razina. I na kraju, neizbježna je uspostava državnog neovisnog tijela čiji bi zadatak bio obezbjeđivanje znanstvenih kriterija za donošenje transparentnih odluka o subvencioniranju lijekova.

### **c. Uporaba dokaza na globalnoj razini**

Iako je koncept da su neki lijekovi korisniji od drugih globalno široko prihvaćen, i već doprinio poboljšanju globalnog zdravlja, mnogo je mjesta za napredak. Zemlje niskog dohotka još nisu ostvarile potpuno dostupnost esencijalnih lijekova. U zemljama srednjeg dohotka nacionalne liste lijekova se mnogo istražuju, osnovni problemi su slaba primjena medicine utemeljene na dokazima za formiranje listi, mala transparentcija i posljedično malo učešće svih sudionika. Zemlje visokog dohotka ne prihvataju koncept esencijalnih lijekova (SAD), ne istražuju pitanja vezana za esencijalne liste lijekova (Rusija) ili nisu do kraja učinile proces odabira esencijalnih lijekova transparentnim.

## 7. LITERATURA

1. Sackett DL, Rosenberg MC, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996; 312: 71-2.
2. Tabrah FL. The care and feeding of evidence based medicine. *Hawaii J Med Public Health* 2012; 71: 97-102.
3. Vrhovac B. Opravdanost ponavljanja kliničkih terapijskih pokusa za ocjenu vrijednosti lijekova u različitim sredinama (disertacija). Zagreb, Hrvatska: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1974.
4. Rawlins MD. Evidence, values, and decision making. *Int J Technol Assess Health Care* 2014; 30: 233-8.
5. Duong M, Moles RJ, Chaar B, Chen TF. World Hospital Pharmacy Research Consortium (WHoPReC). Essential medicines in a high income country: essential to whom? *PLoS One* 2015; 10:e0143654.
6. Millar TP, Wong S, Odierna DH, Bero LA. Applying the essential medicines concept to the US preferred drug lists. *Am J Public Health* 2011; 101: 1444-8.
7. Jeličić Kadić A, Žanić M, Škaričić N, Marušić A. Using the WHO essential medicines list to assess the appropriateness of insurance coverage decisions: a case study of the Croatian national medicine reimbursement list. *PLoS One* 2014; 9:e111474.
8. Laing R, Waning B, Gray A, Ford N, 't Hoen E. 25 years of the WHO essential medicines lists: progress and challenges. *Lancet* 2003; 361: 1723-9.
9. Vončina L, Strizrep T, Bagat M, Pezelj-Duliba D, Pavić N, Polašek O. Croatian 2008-2010 health insurance reform: hard choices toward financial sustainability and efficiency. *Croat Med J* 2012; 53: 66-76.
10. World Health Organization. WHO | 10 facts on essential medicines. 2014. Dostupno na: [http://www.who.int/features/factfiles/essential\\_medicines/essential\\_medicines\\_facts/en/](http://www.who.int/features/factfiles/essential_medicines/essential_medicines_facts/en/). Zadnji put pristupljeno 03. 12. 2016.
11. Rico-Alba I, Figueras A. The fuzzy line between needs, coverage, and excess in the Mexican formulary list: an example of qualitative market width analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2013; 69: 949-56.
12. Mustafa AA, Kowalski SR. A comparative analysis of the Libyan national essential medicines list and the WHO model list of essential medicines. *Libyan J Med* 2010; 5-10.
13. Cochrane Library. Cochrane database of systematic reviews. Dostupno na: <http://www.cochranelibrary.com/cochrane-database-of-systematic-reviews/>. Zadnji put pristupljeno 29. 11. 2016.
14. Cochrane. 2015 Impact factor released for Cochrane database of systematic reviews. Dostupno na: <http://www.cochrane.org/news/2015-impact-factor-released-cochrane-database-systematic-reviews>). Zadnji put pristupljeno 29. 11. 2016.

15. Moja LP, Telaro E, D'Amico R, Moschetti I, Coe L, Liberati A. Assessment of methodological quality of primary studies by systematic reviews: results of the metaquality cross sectional study. *BMJ* 2005; 330: 1053-8.
16. Novak K, Mirić D, Jurin A, Vukojević K, Aljinović J, Carić A i sur. Awareness and use of evidence-based medicine databases and Cochrane library among physicians in Croatia. *Croat Med J* 2010; 51: 157-64.
17. Abeysena C, Jayawardana P, Wickremasinghe R, Wickramasinghe U. Evidence-based medicine knowledge, attitudes, and practices among doctors in Sri Lanka. *J Evid Based Med* 2010; 3: 83-7.
18. Albarrak AI, Ali Abdulrahim SA, Mohammed R. Evaluating factors affecting the implementation of evidence based medicine in primary healthcare centers in Dubai. *Saudi Pharm J* 2014; 22: 207-12.
19. Hannes K, Leys M, Vermeire E, Aertgeerts B, Buntinx F, Depoorter AM. Implementing evidence-based medicine in general practice: a focus group based study. *BMC Fam Pract* 2005; 6: 37.
20. Zwolsman SE, van Dijk N, te Pas E, Wieringa-de Waard M. Barriers to the use of evidence-based medicine: knowledge and skills, attitude, and external factors. *Perspect Med Educ* 2013; 2: 4-13.
21. Mozafarpour S, Sadeghizadeh A, Kabiri P, Taheri H, Attaei M, Khalighinezhad N. Evidence-based medical practice in developing countries: the case study of Iran. *J Eval Clin Pract* 2011; 17: 651-6.
22. Zwolsman S, te Pas E, Hooft L, Wieringa-de Waard M, van Dijk N. Barriers to GPs' use of evidence-based medicine: a systematic review. *Br J Gen Pract* 2012; 62:e511-21.
23. Van Dijk N, Hooft L, Wieringa-de Waard M. What are the barriers to residents' practicing evidence-based medicine? A systematic review. *Acad Med* 2010; 85: 1163-70.
24. Heselmans A, Donceel P, Aertgeerts B, Van de Velde S, Ramaekers D. The attitude of Belgian social insurance physicians towards evidence-based practice and clinical practice guidelines. *BMC Fam Pract* 2009; 10: 64.
25. Krleža-Jerić K, Gabelica M, Banzi R, Krnić Martinić M, Pulido B, Mahmić-Kaknjo M i sur. IMPACT Observatory: tracking the evolution of clinical trial data sharing and research integrity. *Biochem Med (Zagreb)* 2016; 26: 308-17.
26. World Health Organization. Essential medicines and health products. Dostupno na: [http://www.who.int/medicines/services/essmedicines\\_def/en/](http://www.who.int/medicines/services/essmedicines_def/en/). Zadnji put pristupljeno 29. 11. 2016.
27. World Health Organization. Country pharmaceutical situations fact book on WHO level 1 indicators 2007. Dostupno na: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s16874e/s16874e.pdf>. Zadnji put pristupljeno 29. 11. 2016.
28. Van den Ham R. The world medicines situation 2011 selection of essential medicines. Dostupno na: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18770en/s18770en.pdf>. Zadnji put pristupljeno 29. 11. 2016.
29. IMS Institute for Health Care Informatics. Understanding the role and use of essential medicines lists. Dostupno na: <http://futurehealthinsights.co.uk/media/1027/02-understanding-the-role-and.pdf>. Zadnji put pristupljeno 29. 11. 2016.

30. World Health Organization. Essential medicines and health products. International nonproprietary names. Dostupno na: <http://www.who.int/medicines/services/inn/en/index.html>. Zadnji put pristupljeno 29. 11. 2016.
31. World Health Organization. 19th WHO model list of essential medicines. Dostupno na: [http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/EML2015\\_8-May-15.pdf](http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/EML2015_8-May-15.pdf). Zadnji put pristupljeno 29. 11. 2016.
32. Braine T. WHO to launch first essential medicines list for children. *Bulletin of the World Health Organization* 2007; 85: 249-50.
33. World Health Organization. Sixty-fourth world health assembly. Dostupno na: [http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA64/A64\\_DIV1\\_R1.pdf](http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA64/A64_DIV1_R1.pdf). Zadnji put pristupljeno 29. 11. 2016.
34. Cochrane LA. *Effectiveness and efficiency: random reflections on health services*. 1. izd. London: Nuffield provincial hospitals Trust; 1972: str. 85.
35. Greenhalgh T. *Effectiveness and efficiency: random reflections on health services*. *BMJ* 2004; 328: 529.
36. Page MJ, Shamseer L, Altman DG, Tetzlaff J, Sampson M, Tricco AC i sur. Epidemiology and reporting characteristics of systematic reviews of biomedical research: a cross-sectional study. *PLoS Med* 2016; 13(5): e1002028.
37. Federalni zavod za planiranje razvoja. Makroekonomski pokazatelji po kantonima za 2013. godinu. Dostupno na <https://www.google.es/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=3&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwjls9-rx7HLAhUCvBQKHR7fA8YQFggwMAI&url=http%3A%2F%2Fwww.fzzpr.gov.ba%2Fdownload%2Fdoc%2FMakroekonomski%2Bpokazatelji%2Bpo%2Bkantonima%2B2013%2B-%2B29.05.FINALNI.pdf%2Fed5924d8c320ba73f5fe641d0bb340a3.pdf&usg=AFQjCNHMnfdyTGWtA7jeXc4EmdDW22BG1g>. Zadnji put pristupljeno 27. 11. 2016.
38. The World Bank. Bosnia and Herzegovina. Dostupno na: <http://www.worldbank.org/en/country/bosniaandherzegovina>. Zadnji put pristupljeno 29. 11. 2016.
39. Federalni zavod za programiranje razvoja. Makroekonomski pokazatelji po kantonima. 2014. Dostupno na: <https://www.google.ba/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwjQ8Na-49fQAhUGiRoKHbhnC58QFggBMAA&url=http%3A%2F%2Fwww.fzzpr.gov.ba%2Fdownload%2Fdoc%2FMakroekonomski%2Bpokazatelji%2Bpo%2Bkantonima%2B2013%2B-%2B29.05.FINALNI.pdf%2Fed5924d8c320ba73f5fe641d0bb340a3.pdf&usg=AFQjCNHMnfdyTGWtA7jeXc4EmdDW22BG1g>. Zadnji put pristupljeno 03. 12. 2016.
40. Vlada Federacije Bosne i Hercegovine. Odluka o prihvatanju obračuna sredstava u zdravstvu Federacije Bosne i Hercegovine za 2011. godinu. Dostupno na: [http://predstavnickidom-pfbih.gov.ba/upload/file/sjednice/20\\_sjednica\\_bos/19\\_a.pdf](http://predstavnickidom-pfbih.gov.ba/upload/file/sjednice/20_sjednica_bos/19_a.pdf). Zadnji put pristupljeno 29. 11. 2016.

41. Džonlić A. Dnevni avaz 2013. Dostupno na: <http://www.kbze.ba/pdf/2013-03-19-intervju.jpg>. Zadnji put pristupljeno 29. 11. 2016.
42. Šaćirbegović E. Želimo dosegnuti evropske standarde. Naša riječ 2014 Dostupno na: <http://www.kbze.ba/pdf/nr3726-s3.pdf>. Zadnji put pristupljeno 29. 11. 2016.
43. Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine. Publikacije. 2016. Dostupno na: <http://www.almbih.gov.ba/dokumenti/publikacije/>. Zadnji put pristupljeno: 30. 11. 2016.
44. Holloway KA, Henry D. WHO essential medicines policies and use in developing and transitional countries: an analysis of reported policy implementation and medicines use surveys. PLoS Med. 2014; 11(9): e1001724.
45. Zarocostas J. Better access to drugs could save 10 million lives a year, says UN expert. BMJ 2007; 335: 635-6.
46. Elsayed LM. Efficacy of constitutional support to enhance access to essential medicines as a human right to health in the Eastern Mediterranean region. East Mediterr Health J 2012; 18: 77-84.
47. Odluka o listi lijekova obveznog zdravstvenog osiguranja Federacije Bosne i Hercegovine. Službene novine Federacije BiH 2013; 56: 50-70, Dostupno na: [http://www.farmadrustvo.ba/download/Lista%20lijekova%20FBiH%202013\\_broj-56.pdf](http://www.farmadrustvo.ba/download/Lista%20lijekova%20FBiH%202013_broj-56.pdf). Zadnji put pristupljeno 03. 12. 2016.
48. Odluka o listi lijekova u bolničkoj zdravstvenoj zaštiti Federacije Bosne i Hercegovine. Službene novine Federacije BiH 2013; 56: 72-88. Dostupno na: <http://mz.ks.gov.ba/sites/mz.ks.gov.ba/files/41%20broj%2056%20od%2013%20bolnicka%20lista%20.pdf>. Zadnji put pristupljeno 29. 11. 2016.
49. Odluka o listi lijekova Fonda solidarnosti Federacije Bosne i Hercegovine. Službene novine Federacije BiH 2013; 89: 14-44. Dostupno na: <http://www.fedzzo.com.ba/sr/preuzmi-dokument/odluka-o-listi-lijekova/23>. Zadnji put pristupljeno: 30. 11. 2016.
50. World Health Organization. 19th WHO model list of essential medicines. Dostupno na: [http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/18th\\_EML.pdf](http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/18th_EML.pdf). Zadnji put pristupljeno: 30. 11. 2016.
51. University of York. CRD Database. 2015. Dostupno na: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/>, Zadnji put pristupljeno 29. 11. 2016.
52. Essential medicines and health products information portal. A World Health Organization resource. Dostupno na: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/cl/CL1.1.1.1.2.9/clmd.50.html>. Zadnji put pristupljeno: 30. 11. 2016.
53. Khangura S, Konnyu K, Cushman R, Grimshaw J, Moher D. Evidence summaries: the evolution of a rapid review approach. Syst Rev 2012; 1: 10.
54. ChartsBin. Country income group classification. Dostupno na: <http://chartsbin.com/view/2438>. Zadnji put pristupljeno 29. 11. 2016.

55. Frankland BW, Zumbo BD. Quantifying bimodality Part I: an easily implemented method using SPSS. *J of Modern App Statist Meth* 2002; 1: 157-66.
56. Mugiraneza JC. Is the World Health Organization model list of essential drugs relevant to member states? National essential drugs lists of selected African countries in comparative perspective (disertacija). Buffalo, NY: Faculty of D'Youville College School of Health and Human Services; 2009. Dostupno na: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s16786e/s16786e.pdf>. Zadnji put pristupljeno: 30. 11. 2016.
57. Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine. Izvještaj o prometu lijekova koji imaju dozvolu za promet u BiH u 2013. godini (realizovani uvoz lijekova inostranih proizvođača + promet lijekova domaćih proizvođača). Banja luka 2014. Dostupno na: [http://www.almbih.gov.ba/\\_doc/publikacije/Promet2013.pdf](http://www.almbih.gov.ba/_doc/publikacije/Promet2013.pdf). Zadnji put pristupljeno: 30. 11. 2016.
58. World Health Organization. Essential medicines and health products. The selection and use of essential medicines. Dostupno na: ([http://www.who.int/medicines/publications/essentialmeds\\_committeereports/en/](http://www.who.int/medicines/publications/essentialmeds_committeereports/en/)). Zadnji put pristupljeno: 30. 11. 2016.
59. Sarajevo 1992-1995: looking back after 20 years. BBC news Europe 2012. Dostupno na: <http://www.bbc.com/news/world-europe-17617775>. Zadnji put pristupljeno: 30. 11. 2016.
60. Marušić A, Malički M, Sambunjak D, Jerončić A, Marušić M. Teaching science throughout the six-year medical curriculum: two-year experience from the university of Split School of Medicine, Split, Croatia. *Acta Med Acad* 2014; 43: 50-62.
61. Cochrane. Naši dokazi. Dostupno na: <http://www.cochrane.org/hr/evidence>. Zadnji put pristupljeno: 30. 11. 2016.
62. Mahmić-Kaknjo M. U potrazi za dijamantom. *Bilten Ljekarske komore Zeničko-dobojskog kantona* 2013; 17: 72. <http://www.ljkzedo.ba/sites/default/files/bilten/B17/bilten%20kon.%20verzija.pdf>. Zadnji put pristupljeno: 30. 11. 2016.
63. Mahmić-Kaknjo M, Puljak L, Markotić F, Fidahić M, Muhamedagić L, Zakarija Grković I. Prospects of Cochrane in Bosnia and Herzegovina – relying on Cochrane Croatia. *Acta Medica Academica* 2015; 44: 58-67.
64. United Nations in Bosnia and Herzegovina. Dostupno na: <http://www.un.ba/bih/novost/10368/svjetski-dan-borbe-protiv-tuberkuloze>. Zadnji put pristupljeno: 30. 11. 2016.
65. Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine. Izvještaj o prometu lijekova koji imaju dozvolu za promet u BiH u 2012. godini (realizovani uvoz lijekova inostranih proizvođača + promet lijekova domaćih proizvođača). Banja luka 2013. [http://www.almbih.gov.ba/\\_doc/publikacije/promet2012.pdf](http://www.almbih.gov.ba/_doc/publikacije/promet2012.pdf). Zadnji put pristupljeno: 03. 12. 2016.
66. Agencija za statistiku Bosne i Hercegovine. Saopštenje. Preliminarni rezultati popisa stanovništva, domaćinstava i stanova u Bosni i Hercegovini 2013. Dostupno na: [http://www.bhas.ba/obavjestenja/Preliminarni\\_rezultati\\_bos.pdf](http://www.bhas.ba/obavjestenja/Preliminarni_rezultati_bos.pdf). Zadnji put pristupljeno: 03. 12. 2016.

67. Agencija za statistiku Bosne i Hercegovine. Saopštenje. Bruto domaći proizvod – rashodni pristup 2012. Prethodni podaci. Dostupno na: [http://www.bhas.ba/saopstenja/2013/BDP\\_rashodni\\_2012\\_bos.pdf](http://www.bhas.ba/saopstenja/2013/BDP_rashodni_2012_bos.pdf). Zadnji put pristupljeno: 04. 12. 2016.
68. Ministry of Health and Social Welfare in collaboration with the WHO. Croatia pharmaceutical country profile 2001. Dostupno na: [http://www.who.int/medicines/areas/coordination/Croatia\\_PSCPNarrativeQuestionnaire\\_01062011.pdf](http://www.who.int/medicines/areas/coordination/Croatia_PSCPNarrativeQuestionnaire_01062011.pdf). Zadnji put pristupljeno 4. 12. 2016.
69. Pharma boardroom. VAT rates on medicine in Europe, by country, in 2013. Dostupno na: <http://pharmaboardroom.com/facts/vat-rates-applicable-to-medicines/> Zadnji put pristupljeno 4. 12. 2016.
70. World Health Organization. WHO guideline on country pharmaceutical pricing policies. Dostupno na: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/153920/1/9789241549035\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/153920/1/9789241549035_eng.pdf). Zadnji put pristupljeno 4. 12. 2016.
71. The World Bank. Data. Croatia. Dostupno na: <http://data.worldbank.org/country/croatia>. Zadnji put pristupljeno 4. 12. 2016.
72. Eur-lex. Council directive of 21 December 1988 relating to transparency of measures regulating the pricing of medicinal products for human use and their inclusion in the scope of national health insurance systems (89/105/EEC). Dostupno na: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:31989L0105>. Zadnji put pristupljeno 4. 12. 2016.
73. World Health Organization. Health intervention and technology assessment in support of universal health coverage. Dostupno na: [http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA67/A67\\_R23-en.pdf](http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA67/A67_R23-en.pdf). Zadnji put pristupljeno 4. 12. 2016.
74. Puljak L, Rako D. Branch of the Cochrane Collaboration founded in Croatia. Dostupno na: <http://ama.ba/index.php/ama/article/view/61>. Zadnji put pristupljeno 4. 12. 2016.
75. Vlahović-Palčevska V. Letter to the editor. Dostupno na: <http://journals.plos.org/plosone/article/comment?id=info:doi/10.1371/annotation/a9bc6dba-b1b5-4ae4-bbf6-128056354025>. Zadnji put pristupljeno 4. 12. 2016.
76. Wang L, Ma E, Xu W. Comparative analyses of China national & twenty two selected provincial essential medicine lists to the WHO 2011 model list. Dostupno na: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18851en/s18851en.pdf>. Zadnji put pristupljeno 4. 12. 2016.
77. National Committee to Preserve Social Security & Medicare. Fast facts about Medicare. Dostupno na: <http://www.ncpssm.org/Medicare/MedicareFastFacts>. Zadnji put pristupljeno 4. 12. 2016.



## 8. SAŽETAK

Na lokalnoj razini presječno istraživanje liječnika (stopa odgovora 64%) u reprezentativnoj Zeničko-dobojskoj županiji za BiH je pokazalo da su svjesnost, znanja i uporaba medicine utemeljene na dokazima i Cochrane knjižnice niska nasuprot činjenici da je većina ispitanika imala pozitivne stavove prema medicini utemeljenoj na dokazima i bila zainteresirana da nauči o metodologiji izrade Cochrane sustavnih pregleda. Značajno manje ispitanika u BiH (23%) bilo je svjesno da ima pristup EBM bazi podataka, u odnosu na Hrvatsku (54%), ali kao ni oni u Hrvatskoj, nisu bili svjesni koje su to EBM baze podataka. Jedna trećina ispitanika bila je svjesna da je sustavni pregled najviši u hijerarhiji dokaza, za razliku od ispitanika u Hrvatskoj, kojih je više od pola znalo da je najviša razina dokaza sustavni pregled. Zamijećena je bimodalna distribucija dobi liječnika, sa nedostajućom populacijom srednje dobi, koja se može objasniti stradanjima i iseljavanjem tijekom rata 1992.-1996., a koja bi svakako trebala biti uzeta u obzir prilikom planiranja bilo kakvih intervencija na zdravstvenom sustavu, kao i kontinuiranoj edukaciji liječnika.

Na nacionalnoj razini presječno istraživanje nacionalne liste esencijalnih lijekova u FBiH pokazalo je visoko neslaganje sa ELL SZO. Od 334 lijekova koji su bili na nacionalnoj listi esencijalnih lijekova u FBiH, 151 se nije nalazilo na esencijalnoj listi SZO. Od njih je 38 lijekova imalo povoljan Cochrane sustavni pregled, a 24 povoljno HTA izvješće koje bi moglo opravdati stavljanje na nacionalnu listu esencijalnih lijekova. Gotovo jedna trećina lijekova na FLL (n=89; 27%) nije imala dovoljno dobar dokaz da bi se našla na listi. Za ove lijekove je tijekom 2013. godine u BiH utrošeno 2,7 milijuna BAM (1,4 milijuna €), odnosno 20% ukupne potrošnje lijekova u BiH iste godine. Na FLL se nalazilo i 9 lijekova izbrisanih sa ELL SZO, za koje je tijekom 2013. godine utrošeno 7,7 milijuna BAM, odnosno 3,9 milijuna €; kao i 4 lijeka odbačena sa ELL SZO, za koje je tijekom 2013. godine utrošeno 5,8 milijuna BAM odnosno 2,9 milijuna €. Osim toga na FLL se nalazilo 13 lijekova koji su imali vrlo nepovoljna izvješća u Cochrane sustavnim pregledima i 3 lijeka koji su imali nepovoljna HTA izvješća. ELL SZO bi trebala biti polazna osnova za sačinjavanje esencijalnih lista lijekova, pri čemu treba uvažiti lokalne epidemiološke, socijalne, ekonomske, organizacijske i kulturološke čimbenike. Prilikom odlučivanja o nacionalnim listama lijekova sljedeća vrijedna alatka je Cochrane baza sustavnih pregleda, a zatim izvješća HTA agencija.

Na globalnoj razini uočen je manjak kako publiciranih studija, tako i sive literature o istraživanju esencijalnih lista u zemljama niskog dohotka kao i pojedinih zemalja visokog dohotka (Rusija). SAD zvanično ne podržavaju koncept liste esencijalnih lijekova. Osim u malobrojnim

razvijenim zemljama, evidentan je manjak transparentije u svim pitanjima vezanim za esencijalne liste lijekova. U zemljama srednjeg dohotka se intenzivno istražuju liste esencijalnih (subvencioniranih) lijekova, ali u ovim zemljama još su izraženi problemi sa dostupnošću esencijalnih lijekova, a osobito lijekova i formulacija za djecu, analgetika (osobito opioidnih) i lijekova za liječenje tumora. Nedostatak istraživanja o listama lijekova zamijećen je i u zemljama sa niskim dohotkom, koje još uvijek ulažu napore da se obezbijedi učinkovita opskrba i dostupnost esencijalnih lijekova.

Primjena medicine utemeljene na dokazima ima najveći učinak ako se odluke u zdravstvenom sistemu na svim razinama donose na temelju najboljih mogućih dokaza, te ako svi sudionici u donošenju odluka razumiju principe na osnovu kojih su donesene odluke, i na najkvalitetnijim dokazima temelje odluke u liječenju pojedinačnih bolesnika.

## 9. SUMMARY

At the local level, we conducted a cross-sectional study of physicians (response rate 64%) in Zenica-Doboj Canton, a representative canton in Bosnia and Herzegovina. We found that awareness, knowledge and use of evidence-based medicine and the Cochrane Library was low despite the fact that most respondents had positive attitudes towards evidence based medicine, and that a great proportion of them was interested to learn about the methodology of making Cochrane systematic reviews. Significantly fewer respondents in BiH (23%) were aware that they had access to an EBM database, compared to respondents in Croatia (54%); as those in Croatia, the physicians in BH were not aware of specific EBM databases. One-third of respondents were aware of the hierarchy of clinical evidence, much less than in neighbouring Croatia, where more than a half of the respondents knew that systematic review was the highest level of evidence. The bimodal distribution of physicians' age was observed. The middle-aged population was totally wiped out, which could be explained by killing or emigration of physicians during the 1992-1996 war in BiH. This fact has to be taken into account when planning any intervention in the health care system, as well as continuing education of the physicians.

At the national level, a cross-sectional study of the national list of essential medicines in the FBH showed high discrepancy with the WHO EML. Of the 334 drugs that were on the national list of essential drugs in the FBH, 151 was not on the WHO EML. Of these, 38 had a favourable Cochrane systematic review and 24 favourable HTA report that could justify placing on the national list of essential medicines. Nearly one-third of drugs on the national list (n=89; 27%) did not have evidence good enough to be found on the list. 2,7 million BAM (€ 1,4 million) was spent for the purchase of these drugs in BH, or 20% of total consumption of drugs in BiH in the same year. On the national list of essential medicines we found 9 medicines that were deleted from the WHO EML, for which it was spent 7,7 million BAM, or 3,9 million € in 2013. Also, on the national list we found 4 drugs rejected from the WHO EML; for the purchase of these 4 drugs it was spent 5,8 million BAM or 2,9 million € in BiH in 2013. On the national essential medicines list we also found 13 drugs that had a very unfavorable report in the Cochrane systematic reviews and 3 drugs that had unfavorable HTA reports. WHO EML should be the basis for making an essential drug list, but local epidemiological, social, economic, organizational and cultural factors should be taken in consideration. The Cochrane Database of Systematic reviews and reports of the HTA agencies are also a valuable tool when deciding on the national lists of medicines.

At the global level, a lack of published studies, and gray literature on the research of the essential lists in low income countries, as well as certain high income countries (such as Russia)

was observed. US officially does not support the concept of essential medicines lists. Except in very few developed countries, there is a lack of transparency in all matters relating to the essential medicines list. Essential (subsidized) medicines lists have been widely investigated in middle-income countries, but these countries still had issues with the availability of essential medicines, particularly doses and formulations for children, analgesics (especially opioid) and drugs to treat cancer. The lack of research on the essential medicines has been observed in low-income countries too; these countries are still making efforts to ensure the effective supply and availability of essential medicines.

Application of evidence-based medicine has the greatest impact if decisions in health-care systems are made at all levels based on the best available evidence, and if all participants in the decision-making process understand the principles upon which the decisions have being made, and on the best evidence-based decisions in the treatment of individual patients.

## 10. ŽIVOTOPIS

### Mersiha Mahmić-Kaknjo

**Adresa:**

Kantonalna bolnica Zenica  
Služba za kliničku farmakologiju  
Crkvice 67, 72000 Zenica, Bosna i Hercegovina

**Tel.:** +387 32 209 811**Fax.:** +387 32 226 576**e-adresa:** [mmahmickaknjo@gmail.com](mailto:mmahmickaknjo@gmail.com)**Skype:** mamicaffad**Datum rođenja:** 8. siječnja 1977.**Mjesto rođenja:** Zenica, Bosna i Hercegovina**ORCID** [orcid.org/0000-0003-2738-8909](https://orcid.org/0000-0003-2738-8909)**Obrazovanje**

2004 Doktor medicine Medicinski fakultet, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

**Radno iskustvo**

2011 -	Pročelnica	Služba za kliničku farmakologiju, Kantonalna bolnica Zenica
2007 - 2011	Specijalizantica kliničke farmakologije	Kantonalna bolnica Zenica
2006 - 2007	Liječnica opće prakse	Dom zdravlja Zenica
2005 - 2006	Stażistica	Klinički centar Univerziteta u Sarajevu
1994 - 1995	Prevoditeljica engleskog jezika	Turski bataljon Ujedinjenih nacija, Zenica

**Istraživački interesi**

klinička farmakologija, medicina utemeljena na dokazima, ocjena istovrsnika, dijeljenje podataka iz kliničkih studija, zajedničko odlučivanje, farmakoekonomika, procjena zdravstvenih tehnologija

**Projekti**

2015	Voditeljica projekta „Pripremanje projekata i potencijalnih kandidata za korištenje EU-FP7 fondova za 2015“ (Ministarstvo civilnih poslova Bosne i Hercegovine)
2014	Učesnica projekta, TD COST Action TD1306 New frontiers of Peer Review (PEERE)
2014	Učesnica projekta, Popularizacija znanosti (Hrvatsko Ministarstvo znanosti)

**Članstvo u profesionalnim udrugama**

2015	Član američkog koledža kliničke farmakologije
2014	Predstavnica Bosne i Hercegovine u PEERE, EU COST Akciji TD1306
2013	Predstavnica Bosne i Hercegovine za International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, Central and Eastern Europe (ISPOR CEE)
2007	Član liječničke komore Zeničko-dobojskog kantona
2003	Član američkog koledža porođičara i ginekologa

## Recezent za znanstvene časopise

Journal of Global Health, Peer J, Bosnian Journal of Basic Medical Sciences, BMJ Open, Saudi Med J, Health Equity

## Knjige

2014 Validacija hrvatskog prijevoda: Gdje su dokazi? Profil, Zagreb, Croatia, autora Evans I, Thornton H, Chalmers I, Glasziou P; naslov izvornika Testing Treatments,

## Publikacije u znanstvenim časopisima

1. Krleža-Jerić K, Gabelica M, Banzi R, Krnić Martinić M, Pulido B, **Mahmić-Kaknjo M** i sur. IMPACT Observatory: tracking the evolution of clinical trial data sharing and research integrity. Biochem Med (Zagreb). 2016; 26: 308-17.
2. **Mahmić-Kaknjo M**, Marušić A. Use of health technology assessment agencies' reports as evidence for making decisions on drug reimbursement in decentralized decision-making environment. Clin Ther 2016; 38: e30.
3. **Mahmić-Kaknjo M**, Marušić A. Decentralized decision making on drug reimbursement in a middle-income country: case of Bosnia and Herzegovina. Clin Ther 2016; 38: e17.
4. Vučemilović M, **Mahmić-Kaknjo M**, Pavličević I. Transition from paternalism to shared decision making - a review of the educational environment in Bosnia and Herzegovina and Croatia. Acta Med Acad 2016; 45: 61-9.
5. **Mahmić-Kaknjo M**, Novo A, Krleža-Jerić K. First BH Cochrane Symposium held. Mater Sociomed 2016; 28: 74-6.
6. **Mahmić-Kaknjo M**, Kadić D, Hodžić H, Spahić-Sarajlić S, Hadžić E, Ademović E. Awareness, knowledge, use, and attitudes toward evidence based medicine in a developing country: survey of physicians in a canton in Bosnia and Herzegovina. Croat Med J 2015; 56: 558-66.
7. **Mahmić-Kaknjo M**, Marušić A. Analysis of evidence supporting the Federation of Bosnia and Herzegovina reimbursement medicines lists: role of the WHO Essential Medicines List, Cochrane systematic reviews and technology assessment reports. Eur J Clin Pharmacol 2015; 71: 825-33.
8. **Mahmić-Kaknjo M**, Puljak L, Markotić F, Fidahić M, Muhamedagić L, Zakarija Grković I. Prospects of Cochrane in Bosnia and Herzegovina – relying on Cochrane Croatia. Acta Medica Academica 2015; 44: 58-67.
9. Hodžić H, Bazardžanović M, Jagodić S, Hiroš M, Kulovac B, Oruč M, **Mahmić-Kaknjo M**. Clinical importance of independent prognostic factors for renal parenchymal carcinoma and a possibility of predicting the treatment outcome. Med Glas (Zenica) 2014; 11: 339-44.
10. Hodžić H, Bazardžanović M, Jagodić S, Hiroš M, Kulovac B, Oruč M, **Mahmić-Kaknjo M**. Clinical importance of dependent prognostic factors for renal parenchymal carcinoma and a possibility of predicting the treatment outcome. Med Glas (Zenica) 2014; 11: 145-51.

## Kongresi - organizacija

Predsjednica Naučnog komiteta. Budućnost medicine zasnovane na dokazima i Cochranea u Bosni i Hercegovini. Sarajevo, Bosna i Hercegovina. 12. 10. 2015.

## Kongresna izlaganja

1. **Mahmić-Kaknjo M**. Cochrane crowd: another way round to find evidence. Poster. 8. Hrvatski kongres farmakologije s međunarodnim sudjelovanjem. Split, Hrvatska. 15.-18. rujna 2016.
2. **Mahmić-Kaknjo M**. Cochrane – access to quality information on health interventions based on evidence. Usmena prezentacija. Tečaj informacijske pismenosti. Mostar, Bosna i Hercegovina. 3. lipnja 2016.
3. Marina Krnić-Martinić, Ana Utrobičić, Josip Šimić, Mirko Gabelica, **Mersiha Mahmić-Kaknjo**, Karmela Krleža-Jerić. Clinical Trial Data Sharing in the 21<sup>st</sup> Century: a scoping review of the literature, IMPACT (IMProving Access to Clinical Trial data) Observatory. Poster. 8. Hrvatski Cochrane simpozij. Split, Hrvatska. 9. svibnja 2016.
4. Shelly Pranić, **Mersiha Mahmić-Kaknjo**, Ana Marušić. Use of medical terminologies to describe adverse event terms in ClinicalTrials.gov. Poster. 8. Hrvatski Cochrane simpozij. Split, Hrvatska. 9. svibnja 2016.
5. **Mahmić-Kaknjo M**, Marušić A. Cochrane systematic reviews as a tool for decisions on drugs reimbursement in a decentralized decision making environment. Poster. 8. Hrvatski Cochrane simpozij. Split, Hrvatska. 9. svibnja 2016.
6. **Mahmić-Kaknjo M**, Damira Kadić, Harun Hodžić, Selvedina Spahić-Sarajlić, Elida Hadžić, Enisa Ademović. Physicians' awareness on Cochrane in a canton in a middle income country (Bosnia and Herzegovina). Poster. 8. Hrvatski Cochrane simpozij. Split, Hrvatska. 9. svibnja 2016.

7. **Mahmić-Kaknjo M**, Malički M, Utrobičić A, Sambunjak D, Marušić A. A systematic review of motivations in peer review: some preliminary results. Usmena prezentacija. PEERE Meeting on "Taking stock of peer review" & 2nd workshop on stimulating the social processes of science (SSPOS II). School of engineering, University of Valencia. Valencia, Španjolska. 8.-11. ožujka 2016.
8. Krleža-Jerić K, Gabelica M, **Mahmić-Kaknjo M**, Malički M, Utrobičić A, Šimić J, Reveiz L, Lukšić D, Phillips AM, Marušić A. Setting of an Observatory of clinical trial transition regarding data sharing – IMPACT (IMProving Access to Clinical Trials data) Observatory. Usmena prezentacija. Cochrane Colloquium. Beč, Austrija. 3.-7. listopada 2015.
9. Krleža-Jerić K, **Mahmić-Kaknjo M**, Malički M, Reveiz L, Gabelica M, Utrobičić A. Observatory of trials data sharing as a tool to overcome waste - IMPACT Observatory. Poster. Reward/Equator. Edinburg, Ujedinjeno kraljevstvo. 28.-30. rujna 2015.
10. **Mahmić-Kaknjo M**, Cochrane Database of systematic reviews – Practical use in creating essential medicines lists. Usmena prezentacija. Budućnost medicine zasnovane na dokazima i Cochrane-a u Bosni i Hercegovini. Sarajevo, Bosna i Hercegovina. 12. listopada 2015.
11. **Mahmić-Kaknjo M**, Barbarić J, Šimić J, Utrobičić A, Krleža-Jerić K. Scoping literature search as a part of IMPACT Observatory activities. Poster. 6<sup>th</sup> Research Data Alliance Plenary Meeting. Pariz, Francuska. 23.-25. rujna 2015.
12. **Mahmić-Kaknjo M**. Screening Embase for Randomised Controlled Trials Project for Cochrane. Poster. 7. Hrvatski Cochrane simpozij. Split, Croatia. 11. svibnja 2015.
13. **Mahmić-Kaknjo M**, Hadžić E, Ismaili B, Huremović M. Actions needed to estimate and reduce cyclists' traumatism in Zenica-Doboj Canton. Druga internacionalna konferencija o prevenciji povreda i trauma. Usmena prezentacija. Zenica, Bosna i Hercegovina. 12.-15. rujna 2013.

#### Ostali članci

1. **Mahmić-Kaknjo M**. Izvještaj sa prvog BH Cochrane simpozija! Bilten Ljekarske komore Zeničko-dobojskog kantona 2015.
2. **Mahmić-Kaknjo M**, Hadžić E, Ibrašimović E, Bureković A, Uzunović A, Omerović J, Čolaković F. Frances Oldham Kelsey. Bilten Ljekarske komore Zeničko-dobojskog kantona 2014.
3. **Mahmić-Kaknjo M**, Šestić S, Šarić D, Pepić-Kapidžić E. Clostridium difficile infekcija. Bilten Ljekarske komore Zeničko-dobojskog kantona 2013.
4. **Mahmić-Kaknjo M**, U potrazi za dijamantom. Izvještaj sa 5. hrvatskog Cochrane simpozija. Bilten Ljekarske komore Zeničko-dobojskog kantona 2013.

#### Blogovi

1. **Mahmić-Kaknjo M**. Impressions on the 6<sup>th</sup> RDA Plenary. <https://rd-alliance.org/blogs/impressions-6th-rda-plenary.html>
2. **Mahmić-Kaknjo M**. Kutak za EBM trenutak. <http://www.akaz.ba/EBM/EBM.html>
3. Puljak L i sur. Dokazi u medicine. <http://dokaziu medicini.hr/o-nama/>

#### Uredničko iskustvo

2014 pomoćnica glavnog urednika, Bosnian Journal of Basic Medical Sciences  
 2013 zamjenica glavne urednice, Bilten Ljekarske komore Zeničko-dobojskog kantona  
 2003 urednički odbor, Glas medicinara, Univerzitet u Sarajevu, Medicinski fakultet

#### Volonterski rad

2014 - Embase screening, Cochrane  
 2014 - IMPACT Observatory

#### Jezici

Bosanski, Hrvatski (maternji jezik)  
 Engleski (napredno)  
 Njemački (srednje)  
 Turski (osnovno)  
 Italijanski (osnovno)  
 Arapski (čitanje i pisanje)

Zadnja izmjena: 26. studenog  
 2016.

## 11. ABECEDNI POPIS KORIŠTENIH KRATICA

AIM – *African Index Medicus*

ATK – anatomsko-terapijsko-kemijska klasa: A – lijekovi za probavni sustav i metabolizam, B – lijekovi za krv i krvotvorne organe, C – lijekovi za srce i krvožilje, J – lijekovi za liječenje sustavnih infekcija (izuzev infekcija uzrokovanih parazitima), L – lijekovi za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatori

AHRQ – *Agency of Healthcare Research and Quality*

AWMSG – *All Wales Medicines Strategy Group*

BAM – konvertibilna marka, valuta plaćanja u Bosni i Hercegovini

BCG – *Bacillus Calmette–Guérin*

BDP – bruto društveni proizvod

BiH – Bosna i Hercegovina

CADTH – *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*

CCOHTA – *Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment*

CENTRAL – *Cochrane Central Register of Controlled Trials*

CI – *confidence interval* – interval pouzdanosti

CRD – *Centre for reviews and dissemination*

DECIT-CGATS – *Departamento de ciencia e tecnologia*

DOTS – *directly observed treatment, short-course*

EBM – *Evidence Based Medicine* – medicina utemeljena na dokazima

ELL – esencijalna lista lijekova

€ (EUR) – valuta plaćanja u Eurozoni

FBiH – Federacija Bosna i Hercegovina

FLL – Federalna lista lijekova

5-FU – 5 fluoro-uracil

HTA – *Health Technology Assessment* – procjena zdravstvenih tehnologija

IECS – *Institutio de efectividad clinica y sanitaria*

IF – *Impact Factor* – čimbenik odjeka

IMEMR – *Index Medicus for the Eastern Mediteranean Region*

IMSEAR – *Index Medicus for the South-East Asian Region*

INAHTA – *The International Network of Agencies for Health Technology Assessment*

IFNβ – interferon beta

INN – *International Nonproprietary Names* – međunarodni nezaštićeni (generički) nazivi

IPD – *Individual Patient Data* – podaci pojedinog pacijenta

IQR – *Interquartile Range* – međukvartilni opseg

IQWIG – *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeitim Gesundheitswesen*

IP – *Internet protocol*

LILACS – *Latin American and Caribbean Health Sciences Literature*

MHTAU – *Malaysian Health Technology Assessment Unit*

NHCS – *National Hospital Care Survey*

NICE – *National Institute for Health Care and Excellence*

NIHR – *National Institute for Health Research*

NNT – *number needed to treat*

OECD – *Organization for Economic Co-operation and Development*

PDLs – *Medicaid preferred drug lists*

PDV – porez na dodanu vrijednost

SAD – Sjedinjene američke države

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija

TRS – *technical report series*

TUR – *transurethral resection*

UHC – *United Health Care*



UNDP – *United nations development programme*  
UPENN – *University of Pennsylvania*  
WPRIM – *Western Pacific Region Index Medicus*  
ZDŽ – *Zeničko-dobojska županija*

**Prilog 1.** Upitnik pomoću kojeg su ispitivani znanja i stavovi liječnika Zeničko-dobojske županije o medicini utemeljenoj na dokazima i Cochrane-u

1	Koliko prosječno imate bolesnika u jednom danu? _____
2	Trebate li ponekad pomoć pri postavljanju dijagnoze ili odabiru terapije? <input type="checkbox"/> da <input type="checkbox"/> ne
3	Kad imate nedoumice u bilo kojem segmentu obrade ili tretmana pacijenta, pomoć tražite: (Odgovorite na svako pitanje sa da ili ne) a) iz knjiga <input type="checkbox"/> da <input type="checkbox"/> ne b) od kolega <input type="checkbox"/> da <input type="checkbox"/> ne c) iz naučnih članaka <input type="checkbox"/> da <input type="checkbox"/> ne d) iz promotivnih materijala farmaceutskih tvrtki <input type="checkbox"/> da <input type="checkbox"/> ne e) s interneta <input type="checkbox"/> da <input type="checkbox"/> ne f) neki drugi izvor informacija _____
4	Imate li pristup internetu na poslu? <input type="checkbox"/> da <input type="checkbox"/> ne
5	Služite li se internetom kako biste riješili dvojbe pri obradi bolesnika? <input type="checkbox"/> da <input type="checkbox"/> ne
6	Ako je odgovor na 5, pitanje DA; Kojim se internetskim izvorima informacija služite: (Zaokružite one odgovore koji odgovaraju stvarnosti) a) Internet pretraživači (Google, npr.) b) Pub Med c) Specijalizirane baze podataka za Medicinu utemeljenu na dokazima d) ostalo (navedite) _____
7	Imate li pristup specijaliziranim bazama podataka za Medicinu utemeljenu na dokazima? <input type="checkbox"/> da <input type="checkbox"/> ne <input type="checkbox"/> ne znam
8	Ako je odgovor na 7, pitanje DA: Kojim od tih baza se služite? _____
9	U hijerarhiji dokaza u medicini najjači je: a) prikaz slučaja b) prospektivno kohortno istraživanje c) sistemski pregled randomiziranih kontroliranih istraživanja d) pojedinačno randomizirano kontrolirano istraživanje
10	Osnovne informacije o Medicini utemeljenoj na dokazima dobili ste na: a) dodiplomskoj b) poslijediplomskoj c) trajnoj medicinskoj edukaciji d) nigdje d) ostalo (navedi) _____

11	Jeste li čuli za Cochrane kolaboraciju (engl. The Cochrane Collaboration)? <input type="checkbox"/> da <input type="checkbox"/> ne Ako je odgovor DA, molimo odgovorite na pitanja 12-22, u suprotnom pređite na pitanje 23.
12	Jeste li čuli za Cochrane biblioteku? <input type="checkbox"/> da <input type="checkbox"/> ne
13	Otkud vam informacije o Cochrane biblioteci? a) iz knjiga b) od kolega c) iz naučnih članaka d) iz promotivnih materijala farmaceutskih tvrtki e) s interneta f) neki drugi izvor informacija: _____
14	Čitate li Cochrane sistemske pregledne članke u Cochrane biblioteci? <input type="checkbox"/> da <input type="checkbox"/> ne Ako je odgovor na ovo pitanje NE, pređite na pitanje 23.
15	Čitate li obično sažetke Cochrane članaka ili cijele članke? <input type="checkbox"/> Sažetke <input type="checkbox"/> Cijele članke
16	Otkud pristupate Cochrane biblioteci? a) s posla b) od kuće c) ostalo
17	Koliko često koristite Cochrane biblioteku? a) manje od jednom mjesečno b) jednom mjesečno c) nekoliko puta (2-3) mjesečno d) jednom sedmično e) više puta sedmično
18	Je li Vam Cochrane biblioteka pomogla u rješavanju nekog problema u praksi? a) uopće mi nije pomogla b) jako malo mi je pomogla c) dovoljno mi je pomogla d) jako puno mi je pomogla e) u potpunosti mi je pomogla
19	Ako jeste, jeste li zapamtili ijedan naslov članaka iz Cochrane biblioteke? <input type="checkbox"/> da <input type="checkbox"/> ne
20	Smatrate li da bi vam Cochrane biblioteka mogla koristiti u rješavanju problema iz prakse? <input type="checkbox"/> da <input type="checkbox"/> ne
21	Zanima li vas metodologija izrade Cochrane članaka? <input type="checkbox"/> da <input type="checkbox"/> ne
22	Koliko godina imate? _____
23	Pol: <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> Ž

24	Završen medicinski fakultet u: <input type="checkbox"/> Sarajevu <input type="checkbox"/> Tuzli <input type="checkbox"/> Banjaluci <input type="checkbox"/> Mostaru <input type="checkbox"/> drugo_____ (navesti)
25	Zanimanje: <input type="checkbox"/> sekundarac <input type="checkbox"/> dr opće medicine <input type="checkbox"/> specijalizant <input type="checkbox"/> specijalista <input type="checkbox"/> subspecijalista
26	Završen poslijediplomski studij u:_____ (navesti)
27	Akademsko obrazovanje: <input type="checkbox"/> završen medicinski fakultet <input type="checkbox"/> mr med sci <input type="checkbox"/> dr med sci
28	Poznavanje engleskog jezika: <input type="checkbox"/> ne <input type="checkbox"/> površno <input type="checkbox"/> osnovno <input type="checkbox"/> dobro <input type="checkbox"/> odlično
29	Poznavanje rada na računaru: <input type="checkbox"/> nikakvo <input type="checkbox"/> površno <input type="checkbox"/> osnovno <input type="checkbox"/> dobro <input type="checkbox"/> odlično
30	Smatrate li da postoji potreba za kontinuiranom medicinskom edukacijom? <input type="checkbox"/> da <input type="checkbox"/> ne