

ОБРАЗАЦ 6

Број	09.07.2026	Датум	
Организација		Иницијал	
05	7076		

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ
ФАКУЛТЕТА МЕДИЦИНСКИХ НАУКА У КРАГУЈЕВЦУ

и

ВЕЋУ ЗА МЕДИЦИНСКЕ НАУКЕ
УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу одржаној 18.3.2024. године (број одлуке: IV-03-181/30) одређени смо за чланове Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације под насловом: „Однос трошкова и ефеката терапијских алтернатива у лечењу алфа манозидозе”, кандидата Ане Антанасковић, студента докторских академских студија Факултета медицинских наука, за коју је именован ментор проф. др Слободан Јанковић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу.

На основу података којима располажемо достављамо следећи:

ИЗВЕШТАЈ

О ОЦЕНИ УРАЂЕНЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

1. Подаци о докторској дисертацији
1.1. Наслов докторске дисертације:
Однос трошкова и ефеката терапијских алтернатива у лечењу алфа манозидозе
1.2. Опис докторске дисертације (навести кратак садржај са назнаком броја страница, поглавља, слика, шема, графикона, једначина и референци) (до 500 карактера):
Ова докторска дисертација је написана на 70 страница, са 135 референци, 14 табела и 27 слика. Циљ ове докторске дисертације је било упоређење трошкова и ефеката велманазе алфа са трошковима и ефектима трансплантације костне сржи и симптоматске терапије у лечењу благе до умерене алфа манозидозе. Студија је спроведена помоћу модела симулације дискретних догађаја изграђеног у табеларном калкулативном софтверу на 1000 виртуелних болесника са алфа манозидозом. Резултати овог истраживања су показали да је трансплантација костне сржи фармакокономски најповољнија стратегија лечења благе до умерене алфа манозидозе.
1.3. Опис предмета истраживања (до 500 карактера):
Предмет ове докторске тезе била је фармакокономска анализа доступних терапијских опција за лечење алфа манозидозе, ретког аутозомно рецесивног поремећаја метаболизма олигосахарида са манозом у свом саставу. Алфа манозидоза је тешка болест која се карактерише испољавањем озбиљних неуролошких, психијатријских, кардиоваскуларних и других поремећаја и појавом смртног исхода који се у случају неадекватног лечења може очекивати најкасније у средњем животном добу. Поред симптоматске терапије, за лечење алфа манозидозе доступне су и две терапијске опције које могу да одложе прогресију болести: трансплантација

костне сржи и терапија надокнаде ензима. Циљ овог истраживања је био да упореди фармакоекономску исплативост велманазе алфа, као представника иновативне ензимске супституционе терапије, са симптоматском терапијом и трансплантацијом костне сржи. Да би се применила иновативна ензимска супституциона терапија алфа манозидозе у пракси, потребно је доказати повољан однос исплативости (у поређењу са плацебом и најбољом стандардном терапијом), односно да су трошкови по години живота прилагођеној квалитету прихватљиви су за фондове здравственог осигурања, који би требало да плате носиоцима дозволе за лек за такву терапију конкретних пацијената.

1.4. Анализа испуњености полазних хипотеза:

У оквиру ове докторске дисертације биле су постављене две хипотезе:

1. Велманазе алфа има повољнији однос трошкова и ефеката од трансплантације костне сржи у лечењу благе до умерене алфа манозидозе. Ова хипотеза је адекватно тестирана, али се испоставила нетачном, будући да су резултати истраживања показали да велманазе алфа није исплатива опција за лечење алфа манозидозе у односу на трансплантацију костне сржи.
2. Велманазе алфа има повољнији однос трошкова и ефеката од симптоматске терапије благе до умерене алфа манозидозе. Ова хипотеза је адекватно тестирана, али се испоставила нетачном, будући да су резултати истраживања показали да велманазе алфа није исплатива опција за лечење алфа манозидозе у односу на симптоматску терапију.

1.5. Анализа примењених метода истраживања:

Дизајн ове докторске дисертације у методолошком погледу је био одговарајући, будући да је студија спроведена кроз генерисање и симулацију модела дискретних догађаја (енглески „Discrete Event Simulation „ или скраћено „DES“). DES модел описује ток алфа-манозидозе чији се услови (стања) могу мењати само у дискретним временским тачкама. Ентитети модела су пацијенти са алфа манозидозом, а њихови атрибути укључују старост на почетку болести, знакове и симптоме погоршања болести и примењен третман са очекиваним корисним и нежељеним ефектима. Догађаји у моделу су промене здравственог стања пацијената, које покрећу активности што повезују трошкове и промене квалитета живота са догађајима и ажурираним стањима: оштећење слуха, ментално оштећење, церебеларна атрофија и церебеларна демјелинација (колумнарна болест) који доводе до падова, абнормално понашање, скелетне и мишићне абнормалности (такође доводе до падова), губитак вида, хернија, хепатоспленомегалија, грубе црте лица, упала средњег ува – три епизоде у просеку, пнеумонија – две епизоде у просеку и смрт. Симулирано време је подељено на једнаке кораке који се користе као механизам мерења протеклог времена. Симулациони сат користи кораке дужине једног месеца. Истраживање је спроведено из перспективе Републичког фонда за здравствено осигурање Републике Србије (РФЗО). Хоризонт је износио 40 година, са временским интервалима од једног месеца. У студији су били анализирани само директни трошкови, а ефекти су изражавани кроз број добијених година живота прилагођених за квалитет (QALYs). DES модел је симулиран помоћу Монте Карло симулације (користећи посебно написан Макро), за кохорте од 1000 виртуелних појединаца, и за сваки од излазних параметара (ефекти терапијских опција, трошкови терапијских опција, разлика у ефектима, разлика у трошковима, инкрементални однос трошкова и ефеката и нето новчана корист) израчунати су средња вредност, стандардна девијација и интервали поверења на нивоу вероватноће од 99%. Студија је имала довољну статистичку снагу за испитивање свих постављених хипотеза. У статистичкој обради података коришћени су адекватни тестови. Разлике у трошковима по години прилагођеним квалитету између кохорте третиране новом узрочном терапијом и кохорти лечених трансплантацијом костне сржи или само симптоматском терапијом су испитане Студентовим Т-тестом за велике независне групе. Графички су приказани инкрементални односи исплативости две терапијске алтернативе, а конструисана је и крива прихватљивости која показује вероватноћу да ће нова каузална терапија бити прихватљива за РФЗО у зависности

од спремности да се плати за једну годину живота прилагођену квалитету. Такође је за свако од упоређења (велманаза алфа : трансплантација костне сржи, велманаза алфа : симптоматска терапија и трансплантација костне сржи : симптоматска терапија) процењена вредност савршене информације и приказана табеларно и графички. Спроведена је детерминистичка, једнофакторска анализа осетљивости за најважније улазне факторе у моделу и конструисан Торнадо дијаграм. Такође је спроведена пробабилистичка анализа осетљивости.

1.6.Анализа испуњености циља истраживања:

Ово истраживање имало је 2 основна циља:

1. Поређење трошкова и ефеката велманазе алфа са трошковима и ефектима трансплантације костне сржи у лечењу благе до умерене алфа манозидозе.
2. Поређење трошкова и ефеката велманазе алфа са трошковима и ефектима симптоматске терапије благе до умерене алфа манозидозе

Оба циља истраживања су у потпуности испуњена, будући да су резултати истраживања показали да однос трошкова и ефеката велманазе алфа неповољнији у односу на однос трошкова и ефеката друге две терапијске опције за лечење алфа манозидозе, као што су трансплантација костне сржи и симптоматска терапија.

1.7.Анализа добијених резултата истраживања и списак објављених научних радова кандидата из докторске дисертације (аутори, наслов рада, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број¹, категорија):

Главни резултати ове докторске дисертације су:

1. Велманаза алфа нема повољнији однос трошкова и ефеката од трансплантације костне сржи у лечењу благе до умерене алфа манозидозе.
2. Велманаза алфа нема повољнији однос трошкова и ефеката од симптоматске терапије у лечењу благе до умерене алфа манозидозе.
3. Трансплантација костне сржи се може сматрати фармакоекономски исплативом стратегијом лечења благе до умерене алфа манозидозе у односу на симптоматску терапију, под условом да се гранична вредност воље Републичког фонда за здравствено осигурање да плати једну додатну годину живота прилагођену за квалитет (QALY) повиси на девет бруто националних доходака по глави становника.
4. Једнофакторска и пробабилистичка анализа сензитивности за сва три упоређења спроведена у овој студији (велманаза алфа/трансплантација костне сржи, велманаза алфа/симптоматска терапија и трансплантација костне сржи/симптоматска терапија) указују на поузданост и робусност резултата и закључака изграђених модела симулације дискретних догађаја.
5. Велманаза алфа би могла постати фармакоекономски исплатива стратегија лечења благе до умерене алфа манозидозе под условом да се примене методе прилагођавања граничне вредности инкременталног односа трошкова и ефеката тог лека у односу на трансплантацију костне сржи: одређивање воље да се плати једна година живота прилагођена за квалитет на узорку опште популације и правило спасавања.
6. На основу процењених вредности савршене информације произлази да израда додатних фармакоекономских студија није исплатива ни за једно од спроведених упоређења (велманаза алфа/трансплантација костне сржи, велманаза алфа/симптоматска терапија и трансплантација костне сржи/симптоматска терапија).
7. Криве прихватљивости за велманазу алфа у поређењу са трансплантацијом костне сржи и симптоматском терапијом благе до умерене алфа манозидозе показују веома ниску вероватноћу

¹ Уколико публикација нема DOI број уписати ISSN и ISBN

да би тај лек био прихватљив за Републички фонд здравственог осигурања: испод 20% без обзира на повећање граничне вредности инкременталног односа трошкова и ефеката.

8. Крива прихватљивости за трансплантацију костне сржи у поређењу са симптоматском терапијом благе до умерене алфа манозидозе показује вероватноћу од преко 50% да би Републички фонд здравственог осигурања платио за једну више добијену годину живота прилагођену за квалитет између 3 и 9 бруто националних доходака по глави становника.

Резултати из докторске дисертације су објављени у једном оригиналном научном раду:

1. Antanasković A, Stević I, Gojak R, Lakić D, Janković S. Cost-effectiveness of velmanase alfa vs. bone marrow transplantation or no causal therapy in patients with mild to moderate alpha-mannosidosis. *Biotechnol Biotechnol Equip.* 2023;37(1):2271574. doi: 10.1080/13102818.2023.2271574. M23

1.8. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области и анализа извештаја о провери докторске дисертације на плагијаризам (до 1000 карактера):

Систематским претраживањем научне литературе у бази података МЕДЛАН уз коришћење следећих кључних речи: *alfa mannosidosis, cost-effectiveness, velmanase alfa, pharmacoeconomics*, нису пронађене студије истог дизајна и методологије.

Извештај о плагијаризму показао је минималан степен преклапања који је био последица цитата, личних имена, библиографских података о коришћеној литератури, општим места и података, и претходно објављених резултата истраживања докторанткиње.

Сходно наведеном, Комисија констатује да докторска дисертација кандидаткиње Ане Антанасковић под називом “Однос трошкова и ефеката терапијских алтернатива у лечењу алфа манозидозе” представља резултат оригиналног научног рада.

1.9. Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области:

Резултати ове докторске дисертације имају велики практични и научни значај. Пре свега, резултати овог истраживања могу бити од велике помоћи платиоцима здравствених услуга како у Србији, тако и у другим земљама, приликом процене да ли велманаса алфа заслужује да буде на листи лекова који се финансирају у оквиру здравственог осигурања. Алфа манозидоза је само једна од 6-8 хиљада тренутно идентификованих ретких болести, а велманаса алфа је само један у низу иновативних лекова који су од скора доступни за лечење ових поремећаја. Питање фармакоекономске исплативости ових лекова је контроверзно, пре свега због високих цена које за њих одређују фармацеутске компаније. Фармакоекономске анализе попут ове могу се сматрати пионирским проценама исплативости ових лекова и могу да буду снажан подстицај научницима широм света да испитају исплативост и других каузалних терапијских опција намењених лечењу других ретких поремећаја.

1.10. Оцена испуњености услова за одбрану докторске дисертације у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета (до 1000 карактера):

Комисија сматра да су испуњени сви услови за одбрану ове докторске дисертације у складу са студијским програмом, општим актима Факултета медицинских наука и општим актима Универзитета у Крагујевцу.

2. ЗАКЉУЧАК

На основу анализе докторске дисертације и приложене документације Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације под насловом „Однос трошкова и ефеката терапијских алтернатива у лечењу алфа манозидозе”, кандидата Ане Антанасковић, предлаже надлежним стручним органима да се докторска дисертација прихвати и да се одобри њена одбрана.

Чланови комисије:

др Милош Милосављевић, доцент

Факултет медицинских наука Универзитета у
Крагујевцу

Фармакологија и токсикологија

Председник комисије



др Ана Пејчић, доцент

Факултет медицинских наука Универзитета у
Крагујевцу

Фармакологија и токсикологија

Члан комисије



др Горана Недин Ранковић, доцент

Медицински факултет Универзитета у Нишу

Фармакологија и токсикологија

Члан комисије

