

ОБРАЗАЦ 6

Презиме	22. 10. 2024		
Организација	Средњост		
Број	05	10	848

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 25.9.2024. године (број одлуке: IV-03-667/47) одређени смо за чланове Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације под насловом: „Фармакоекономска анализа каузалне терапије церебралне аденолеукодистрофије”, кандидата Минеле Вапљанин Муратовић, студента докторских академских студија Факултета медицинских наука – смер Клиничка и експериментална фармакологија, 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

<b>1. Подаци о докторској дисертацији</b>
1.1.Наслов докторске дисертације:
Фармакоекономска анализа каузалне терапије церебралне аденолеукодистрофије
1.2.Опис докторске дисертације (навести кратак садржај са назнаком броја страница, поглавља, слика, шема, графикона, једначина и референци) (до 500 карактера):
Докторска дисертација кандидаткиње Минеле Вапљанин Муратовић садржи сва неопходна поглавља: увод, циљеве и хипотезе, материјал и методе, резултате, дискусију, закључке и литературу. Написана је на 90 страница и садржи 25 слика, 17 табела и 1 графикон. Приликом писања докторске дисертације кандидаткиња је цитирала 188 различитих библиографских извора који су адекватно наведени у поглављу Литература.
1.3.Опис предмета истраживања (до 500 карактера):
Предмет истраживања ове докторске дисертације била је фармакоекономска анализа доступних терапијских опција за каузално лечење церебралне аденолеукодистрофије, ретког и тешког облика Х везане аденолеукодистрофије који настаје услед поремећаја разградње масних киселина веома дугачког ланца у пероксизомима. За лечење ове болести данас су доступне три терапијске опције: симптоматска терапија, алогена трансплантација хематопоетских матичних ћелија и генска терапија у виду еливалдоген аутогемцепа. Циљ истраживања у оквиру ове докторске дисертације је био да се утврди која од ове три доступне терапијске опције има најбољи фармакоекономски профил.

#### 1.4. Анализа испуњености полазних хипотеза:

На почетку спровођења истраживања у оквиру ове докторске дисертације постављена је следећа полазна хипотеза:

“Еливалдоген аутотемцел има повољнији однос трошкова и ефеката него трансплантација хематопоетских матичних ћелија у лечењу пацијената са церебралном адренолеукодистрофијом која се јавља у дечјем узрасту.”

Примењени дизајн истраживања у оквиру ове докторске дисертације омогућио је адекватно тестирање ове хипотезе. Добијени резултати показали су да је полазна хипотеза нетачна, будући да се показало да еливалдоген аутотемцел није фармакоекономски исплатива опција за лечење церебралне адренолеукодистрофије у односу на алогену трансплантацију хематопоетских матичних ћелија и да је примена ове терапијске опције праћена негативним нето новчаним бенефитом и неприхватљиво високим вредностима ICER-а.

#### 1.5. Анализа примењених метода истраживања:

Ова теза је заснована на изградњи фармакоекономског модела, који је потом симулиран како би се добили резултати који укључују несигурност првог и другог реда (тј. резидуалну и систематску варијабилност). Конструисан је посебан модел из групе модела симулације дискретних догађаја (енг. “Discrete Event Simulation” или скраћено DES). Овај модел описује ток церебралне адренолеукодистрофије са неповољним догађајима (погоршањима и компликацијама) који настају у одређеним временским тачкама. Ентитети модела су пацијенти са церебралном адренолеукодистрофијом, који имају одређене особине (атрибуте) попут узраста на почетку болести, тежине болести, могућих компликација и лечења које се примењује са очекиваним корисним ефектима и нежељеним дејствима. Догађаји који се описују у моделу су углавном погоршања здравственог стања пацијената или компликације; догађаји доводе до стварања трошкова и утичу на квалитет живота пацијента, било привремено или трајно.

Следећи догађаји су укључени у DES модел конструисан у оквиру ове тезе: хепатомегалија, тешка инсуфицијенција бубрега, инфаркт миокарда, фиброза плућа, губитак вида, деменција и смрт. Време у моделу се мери симулационим сатом чији је један „откуцај— дуг месец дана живота пацијента. Модел је конструисан из перспективе Републичког фонда здравственог осигурања Републике Србије (РФЗО), тако да су зарачунати само директни трошкови које РФЗО препознаје: трошкови дијагностичких процедура, трошкови лекова, трошкови прегледа, хоспитализације, хируршких интервенција, трошкови лечења нежељених дејстава лекова.

Ефекти лечења су мерени добијеним годинама живота прилагођеним за квалитет (енг. Quality-adjusted Life Years - QALYs). И ефекти, и трошкови су дисконтовани од друге године по јединственој годишњој стопи од 5,25% (просечна референтна каматна стопа Народне банке Републике Србије у 2023. години). Симулација конструисаног модела је спроведена помоћу метода „Монте Карло”. Случајним избором вероватноће између 0 и 1 помоћу униформне дистрибуције за сваког виртуелног појединца из кохорте од 1000 чланова добијена је основа за инверзну нормалну дистрибуцију времена у коме се одиграва предефинисани догађај модела.

Истраживану популацију ове тезе чиниле су особе оба пола са прогресивном церебралном адренолеукодистрофијом, код којих се болест први пут манифестовала у узрасту између 2 и 10 година. У моделу је извршено упоређење две опције лечења: еливалдоген аутотемцел и трансплантација хематопоетских матичних ћелија. Хоризонт модела износио је 80 година.

Резултати прорачуна за снагу студије и величину узорка су показали да је истраживање имало довољну снагу за испитивање полазне хипотезе. За сваку од терапијских алтернатива у моделу као резултат симулације добијени су следећи исходи, и описани средњим вредностима, стандардним девијацијама и 99-постотним границама поверења: укупни трошкови по пацијенту, број добијених година прилагођених за квалитет по пацијенту, разлика између укупних трошкова по пацијенту, разлика између броја добијених година прилагођених за квалитет по пацијенту, инкрементални однос трошкова и ефеката терапијских алтернатива и

нето монетарни бенефит. Статистичка значајност разлика у наведеним исходима међу терапијским групама је испитивана Студентовим Т-тестом за велике независне узорке. Разлике су сматране статистички значајним уколико је вероватноћа нулте хипотезе била мања од 0,01. За сваки од анализираних инкременталних односа трошкова и ефеката израчуната је и вредност савршене информације (енг. Estimated Value of Perfect Information- EVPI). Поузданост добијених резултата је испитана анализом сензитивности. Најпре је спроведена детерминистичка, једнофакторска анализа осетљивости. У оквиру ове анализе, најважнији улазни фактори у моделу су варирани  $\pm 50\%$ , а затим је добијен нето монетарни бенефит за сваку од варираних вредности појединачно. После једнофакторске анализе сензитивности спроведена је пробабилистичка анализа сензитивности (ПСА). ПСА је спроведена заменом улазних параметара који су били конкретне вредности са реверзним дистрибуцијама густине вероватноће тих вредности. За трошкове као улазне параметре коришћена је реверзна гама дистрибуција, за индексе квалитета живота реверзна бета дистрибуција, а за времена до настанка догађаја у моделу реверзна нормална дистрибуција. По симулацији модела са унетим реверзним дистрибуцијама поново су израчунати укупни трошкови по пацијенту, број добијених година прилагођених за квалитет по пацијенту, разлика између укупних трошкова по пацијенту, разлика између броја добијених година прилагођених за квалитет по пацијенту, инкрементални однос трошкова и ефеката терапијских алтернатива и нето монетарни бенефит.

#### 1.6. Анализа испуњености циља истраживања:

Главни циљ овог истраживања било је упоређење трошкова и ефеката еливалдоген аутотемцела са трошковима и ефектима трансплантације хематопоетских матичних ћелија у лечењу пацијената са церебралном аденолеукодистрофијом која се јавља у дечјем узрасту.

Увидом у резултате ове докторске дисертације може се констатовати да је овај циљ у потпуности испуњен, будући да је недвосмислено показано да еливалдоген аутотемцел има неповољнији однос трошкова и ефеката у односу на трансплантацију хематопоетских матичних ћелија у лечењу пацијената са церебралном аденолеукодистрофијом која се јавља у дечјем узрасту.

#### 1.7. Анализа добијених резултата истраживања и списак објављених научних радова кандидата из докторске дисертације (аутори, наслов рада, назив часописа, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број<sup>1</sup>, категорија):

Најважнији резултати и закључци ове докторске дисертације су следећи:

1. Еливалдоген аутотемцел није фармакоекономски исплатива опција за лечење церебралне аденолеукодистрофије у односу на алогену трансплантацију хематопоетских матичних ћелија која се такође користи за лечење ове ретке метаболичке болести, будући да је његова примена праћена неприхватљиво високим вредностима ICER-а и негативним нето новчаним бенефитом.
2. Резултати једнофакторске анализе сензитивности су показали да варијације улазних параметара модела немају утицај на процену исплативост еливалдоген аутотемцела у односу на алогену трансплантацију хематопоетских матичних ћелија.
3. Еливалдоген аутотемцел није фармакоекономски исплатива опција за лечење церебралне аденолеукодистрофије у односу на симптоматску терапију која се користи за лечење ове ретке метаболичке болести, будући да је његова примена праћена неприхватљиво високим вредностима ICER-а и негативним нето новчаним бенефитом.
4. Резултати једнофакторске анализе сензитивности су показали да варијације улазних параметара модела немају утицај на процену исплативост еливалдоген аутотемцела у односу на симптоматску терапију церебралне аденолеукодистрофије.

<sup>1</sup> Уколико публикација нема DOI број уписати ISSN и ISBN

5. Алогена трансплантације хематопоетских матичних ћелија је фармакоекономски исплативија терапијска опција за лечење пацијената са церебралном адренолеукодистрофијом у поређењу са симптоматском терапијом која се користи за лечење ове ретке метаболичке болести.
6. Резултати једнофакторске анализе сензитивности су показали да варијације улазних параметара модела немају утицај на процену исплативост алогене трансплантације хематопоетских матичних ћелија у односу на симптоматску терапију церебралне адренолеукодистрофије.
7. Резултати ове фармакоекономске анализе указују да алогена трансплантација хематопоетских матичних ћелија представља фармакоекономски најисплативију опцију за лечење пацијената оболелих од церебралне адренолеукодистрофије.

Резултати ове докторске дисертације публиковани су у једном оригиналном научном раду:

Vapljanin Muratović M, Milosavljević M, Janković S. Cost/effectiveness of elivaldogene autotemcel vs. hematopoietic stem cells transplantation in patients with cerebral adrenoleukodystrophy (CALD). *Biotechnol Biotechnol Equip.* 2024;38(1):2342888. doi: 10.1080/13102818.2024.2342888. 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):

Претрагом доступне литературе прикупљене детаљним и систематским претраживањем биомедицинских база података "Medline", "Web of Science" и "Scopus" уз коришћење кључних речи као што су cerebral adrenoleukodystrophy, elivaldogene autotemcel, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, pharmacoeconomics, cost-effectiveness нису пронађене студије истог дизајна и методологије.

Извештај о провери оригиналности докторске дисертације указао је на минималан степен преклапања који је био последица цитата, личних имена, библиографских података о коришћеној литератури, тзв. општих места и података, као и претходно публикованих резултата докторантскињиних истраживања, који су проистекли из докторске дисертације.

Узимајући ове чињенице у обзир, Комисија констатује да докторска дисертација под називом "Фармакоекономска анализа каузалне терапије церебралне адренолеукодистрофије" представља резултат оригиналног научног рада кандидаткиње и ауторке Минеле Вапљанин Муратовић.

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

Може се рећи да је развој лекова за лечење ретких болести у експанзији. Каузалне терапијске опције доступне су за све већи број ових тешких поремећаја, што је добра вест са егалитарне и хуманитарне тачке гледишта и заштите основних права пацијената. Међутим, лекови за каузално лечење ретких болести су углавном веома скупи, због чега трошкови лечења ових поремећаја постају све веће оптерећење за фондове здравствених осигурања широм света. Због тога резултати ове докторске дисертације имају практичан значај, јер пружају научно утемељена сазнања и информације од значаја пре свега фармацеутским компанијама, али и фондовима здравствених осигурања и другим организацијама, које би удруживањем идеја требало да пронађу решења како да еливалдоген аутотемцел учине економски доступним свим пацијентима код којих је индикована његова примена. Увидом у доступну научну литературу може се увидети да су фармакоекономске анализе у којима се испитује исплативост лекова за лечење ретких болести још увек веома ретке, што указује на иновативност и научни значај ове докторске дисертације.

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 „Фармакокономска анализа каузалне терапије церебралне адренолеукодистрофије”, кандидата Минеле Вапљанин Муратовић, 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**