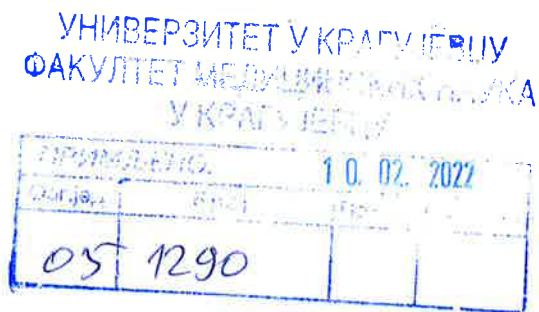


УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ



1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-6/25 од 19.01.2022. године, именовани су чланови Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата **Меда Гутића**, под називом:

“Фармакоекономска анализа каузалне терапије неуролошких манифестација болести услед поремећаја разградње и депоновања макромолекула у лизозомима”

На основу одлуке Већа за медицинске науке, формирана је комисија у саставу:

1. **Проф. др Марина Костић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, председник
2. **Проф. др Драган Миловановић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, члан
3. **Доц. др Ивана Сташевић Карличић**, доцент Медицинског факултета Универзитета у Приштини, са привременим седиштем у Косовској Митровици, за ужу научну област Психијатрија, члан

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу следећи

ИЗВЕШТАЈ

Кандидат **Медо Гутић** испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за пријаву теме докторске дисертације.

2.1. Кратка биографија кандидата

Медо Гутић рођен је 07.11.1992. године у Плаву, Република Црна Гора. Основну школу “Хајро Шахмановић” завршио је у Плаву 2006. године са одличним успехом. Средњу медицинску школу, “Бећо Башић” у Плаву, општи смер, завршио је 2010. године као носилац дипломе Луча. Медицински факултет Универзитета у Нишу, смер интегрисане академске студије медицине уписао је школске 2010/2011 године, а дипломирао је 18.10.2017. године са просечном оценом 8,86 (8 и 86/100). Стручни испит за доктора медицине положио је 22.10.2018. године пред испитном комисијом Министарства здравља Црне Горе. Након тога је засновао радни однос у Заводу за хитну медицинску помоћ Црне Горе-јединица Плав, где је остварио 18 месеци радног стажа, радећи на позицији доктора у тиму за хитну медицинску помоћ. Докторске студије - Докторска школа - медицинске науке, смер неуронауке уписао је 18.10.2019. године на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу. Усмени докторски испит положио је 30.10.2021. године. Од јула 2020. године је на специјализацији из психијатрије на Медицинском факултету Универзитета у Београду. Говори енглески језик. Поседује знање из различитих области рада на персоналним рачунарима.

2.2. Наслов, предмет и хипотеза докторске дисертације

Наслов: “Фармакоекономска анализа каузалне терапије неуролошких манифестација болести услед поремећаја разградње и депоновања макромолекула у лизозомима”

Предмет: Упоређивање трошкова и ефикасности представника нове каузалне терапије *Niemann-Pick*-ове болести тип Ц, касне инфантилне неуронске цероидне липофусцинозе тип 2 и *Gaucher*-ове болести тип 2 са трошковима и ефикасношћу супортивне или старе каузалне терапије наведених болести које настају услед поремећаја разградње и депоновања макромолекула у лизозомима.

Хипотезе:

1. Миглустат (представник каузалне терапије из групе лекова који смањују супстрате за макромолекуле) има повољнији однос трошкова и ефеката него супортивна терапија *Niemann-Pick*-ове болести тип Ц.
2. Церлипоназа алфа (представник ензимске супституционе терапије) има повољнији однос трошкова и ефеката од супортивне терапије касне инфантилне неуронске цероидне липофусцинозе тип 2.
3. Амброксол (представник фармаколошких шаперона) у комбинацији са ензимском супституционом терапијом има повољнији однос трошкова и ефеката од само ензимске супституционе терапије *Gaucher*-ове болести тип 2.

2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат Медо Гутић објавио је један у целини у часопису категорије М51 који се публикује на једном од водећих светских језика, у коме је први аутор, чиме је испунио услов за пријаву теме докторске дисертације:

- **Gutić M, Milidrag A, Gutić Cikotić A, Danilović M, Safiye T, Bulatović I, Milosavljević M, Janković S.** Rare neurological diseases: an overview of pathophysiology, epidemiology, clinical features and pharmacoeconomic considerations in the treating. *Ser J Exp Clin Res.* 2021. doi: 10.2478/sjecr-2021-0049. **M51**

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Болести услед поремећаја разградње и депоновања макромолекула у лизозомима (БРДЛ) чине хетерогену групу ретких наследних обољења са око 50 чланова. Код свих обољења из ове групе постоји генетски условљен поремећај ензима који разграђују одговарајуће макромолекуле, услед чега је њихова функција смањена, па се макромолекули слабије разграђују и нагомилавају у лизозомима. Нагомилавање макромолекула у лизозомима временом све више оптерећује ћелије, доводећи до њихове превремене смрти, а тиме и симптома болести. Комбинована преваленција БРДЛ је 1 случај на 5 до 8 хиљада новорођене деце. За сада постоје следеће каузалне терапије ових обољења: супституција ензима чија функција није довољна, терапија смањења супстрата за изградњу макромолекула који се нагомилавају, и терапија фармаколошким шаперонима. Генска терапија ових обољења је још у фази развоја, па нема на располагању лекова који су одобрени за употребу у клиничкој пракси.

Мада је каузална терапија показала значајан успех у лечењу одређеног броја болести из групе БРДЛ, највећи проблем и даље представља прогресија неуролошких манифестација, због слабе пенетрације ензимске супституционе и терапије фармаколошким шаперонима кроз крвно-мождану баријеру. Ипак, за нека обољења из ове групе постоји одобрена каузална терапија која може зауставити или бар успорити прогресију неуролошких поремећаја, нпр. миглустат код *Niemann-Pick*-ове болести тип Ц, или церлипоназа алфа код касне инфантилне неуронске цероидне липофусцинозе тип 2. Проблеме у лечењу пацијената са БРДЛ, посебно када имају неуролошке манифестације, стварају високи трошкови каузалне терапије, и њена мала доступност, посебно у земљама у развоју.

2.5. Значај и циљ истраживања

Циљеви овог истраживања су:

1. Упоредивање трошкова и ефикасности миглустата (представника каузалне терапије из групе лекова који смањују супстрате за макромолекуле) са трошковима и ефикасношћу супортивне терапије *Niemann-Pick*-ове болести тип Ц.
2. Упоредивање трошкова и ефикасности церлипоназе алфа (представника ензимске супституционе терапије) са трошковима и ефикасношћу супортивне терапије касне инфантилне неуронске цероидне липофусцинозе тип 2.
3. Упоредивање трошкова и ефикасности амброксола (представника фармаколошких шаперона) у комбинацији са ензимском супституционом терапијом са трошковима и ефикасношћу само ензимске супституционе терапије *Gaucher*-ове болести тип 2.

С обзиром на то да постоји значајан број пацијената са БРДЛ у Србији и земљама региона Југозападне Европе, које имају сличне социо-економске услове, резултати ове студије ће помоћи у одабиру најповољнијих терапијских опција *Niemann-Pick*-ове болести тип Ц, касне инфантилне неуронске цероидне липофусцинозе тип 2 и *Gaucher*-ове болести тип 2, које ће уз најмање оптерећење буџета фондова здравственог осигурања пружити највећи клинички ефекат, тј. најдужи и најквалитетнији живот оболелих.

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Да би се каузална терапија БРДЛ могла користити, неопходно је да се докаже повољан однос трошкова и ефеката (односно исплативост), тј. да су трошкови по добијеној години живота прилагођеној за квалитет прихватљиви за фондове здравственог осигурања, који треба да плате носиоцима дозволе за промет таквих лекова терапију за конкретне пацијенте. Питање односа трошкова и ефеката каузалне терапије БРДЛ остаје отворено; чак и у најразвијенијим

земљама света није потврђена исплативост неких од ових лекова, нпр. алглукозидазе алфа у лечењу *Pompe*-ове болести код одраслих. Каузална терапија представља велико оптерећење за фондове здравственог осигурања, па је од великог значаја тачно утврдити колико се за уложен новац добија на здрављу популације са БРДЛ, и да ли је могуће поднети такве трошкове с обзиром на расположиве буџете. Посебно је остало непознато каква је исплативост каузалне терапије код БРДЛ са неуролошким манифестацијама, с обзиром да само ограничен број лекова из ове групе довољно продире кроз крвно-мождану баријеру, и да је тек у последње време учињен напредак у модификацији ензимске и терапије фармаколошким шаперонима тако да лекови боље продиру у централни нервни систем.

2.7. Методе истраживања

2.7.1. Врста студије

Ова студија ће се спровести помоћу израде и анализе фармакоекономских модела. Биће коришћене две врсте модела: Марковљев модел и модел раздвојеног преживљавања (енгл. "*partitioned survival model*"). Марковљев модел има широку употребу у фармакоекономији, јер се заснива на смењивању унапред дефинисаног броја циклуса кроз које пролази пацијент који је на одређеној терапији. У сваком од циклуса, пацијент може бити у одређеном броју дефинисаних стања, са одговарајућом вероватноћом. Такође, прелазак из једног у друго стање има одговарајућу вероватноћу. Ако се сваком стању додели одговарајућа вредност (трошкови и ефекат), онда се Марковљевим моделом може са добром прецизношћу предвидети висина трошкова и ефеката после реализације свих циклуса, тј. може се симулирати ситуација из стварног живота. Укупни трошкови за јединку се израчунавају по формули:

$$C = c_0 + \sum_{(t=1 \text{ do } T)} \pi_t * c' / (1+\delta_c)^{t-1}$$

где је c_0 почетни трошак, T број циклуса, π_t линијски вектор који представља дистрибуцију вероватноће на почетку, δ_c дисконтна стопа за трошкове у будућности а c' инкрементациони трошак. Укупни ефекат се израчунава по сличној формули :

$$E = \sum_{(t=1 \text{ do } T)} \pi_t * b' / (1+\delta_b)^{t-1}$$

где је δ_b дисконтна стопа за ефекат, а b' инкрементациони ефекат.

Код модела раздвојеног преживљавања пацијенти могу бити у једном од следећих стања: прогресија, ремисија или одсуство прогресије и смрт. За стање без прогресије или за стање ремисије формирају се криве преживљавања, а за стање прогресије и смртни исход кумулативне криве, а затим се за изабрани период (у овом случају 3 месеца) израчунају површине испод кривих; однос површине испод сваке криве са збиром површина испод свих кривих у датом

периоду представља вероватноћу да ће се пацијент у одређеном периоду наћи у одговарајућем стању.

У моделима ће се користити само директни трошкови који ће, као и ефекти, бити дисконтовани од друге године јединственом годишњом стопом од 1,00% (износ одговара референтној каматној стопи Народне банке Републике Србије у 2021. години). У обзир ће бити узети укупни директни трошкови лечења, који обухватају трошкове набавке лекова, трошкове здравствених услуга пружених приликом лечења основне болести, трошкове дијагностике и трошкове лечења нежељених дејстава. Цене лекова ће бити преузете са Листе лекова који се прописују и издају на терет средстава обавезног здравственог осигурања, или из Одлуке о максималним ценама лекова Владе Републике Србије. Уколико лек нема одређену максималну цену, у моделима ће бити коришћена цена лека у земљама у окружењу. Ефекти лечења ће бити изражени кроз добијене године живота прилагођене за квалитет (*QALY*). Модели ће бити израђени уз помоћ софтвера *Microsoft Excel*, верзија 2019.

Модели ће бити симулирани помоћу Монте Карло симулације (користећи посебно написан Макро у *Excel*-у), за кохорте од по 1000 виртуелних особа, 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 новчани бенефит) биће израчунати средња вредност, стандардна девијација и интервали поверења на нивоу вероватноће од 99%. Инкрементални односи трошкова и ефеката ће бити приказани графички.

2.7.2. Популација која се истражује

Модели ће бити конструисани за лечење пацијената оба пола, без ограничења у погледу старости, са једном од дијагноза: *Niemann-Pick*-ова болест тип Ц, касна инфантилна неуронска цероидна липофусциноза тип 2 или *Gaucher*-ова болест тип 2. У сваком од модела биће упоређене две опције лечења: нова каузална терапија са супортивном или са старом каузалном терапијом. Модели ће имати хоризонт од 60 година, са циклусима у трајању од једне године. Студија ће бити рађена из перспективе Републичког фонда за здравствено осигурање.

2.7.3. Узоровање

Пошто се ради о математичким моделима, не спроводи се класично узоровање јединица посматрања, већ ће бити спроведено симулирање модела по кохортном принципу. Студијска кохорта ће се састојати од 1000 виртуелних пацијената оба пола, без ограничења у погледу старости, са једном од дијагноза: *Niemann-Pick*-ова болест тип Ц, касна инфантилна неуронска

цериодна липофусциноза тип 2 или *Gaucher*-ова болест тип 2. Трошкови и ефекти ће бити израчунати за студијску кохорту од 1000 пацијената.

2.7.4. Варијабле које се мере у студији

Ефекти терапије (зависне варијабле) у моделима ће бити изражени кроз (1) број добијених година живота прилагођене за квалитет и (2) број добијених година живота без потребе за помоћи друге особе.

У трошкове терапије ће бити урачунати само директни медицински трошкови, који обухватају трошкове лекова, трошкове посете лекарима, трошкове боравка у болници, трошкове лабораторијских анализа и трошкове хируршких интервенција. Обим утрошених ресурса ће бити прорачунат на основу препорука водича добре праксе за лечење *Niemann-Pick*-ове болести тип Ц, Касне инфантилне неуронске цериодне липофусцинозе тип 2 или *Gaucher*-ове болести тип 2 и већ спроведених студија трошкова лечења наведених болести. Цене здравствених услуга ће бити преузете из тарифне књиге РФЗО-а, а цене лекова из Листе лекова РФЗО-а или Одлуке о максималним ценама лекова Владе Републике Србије.

Транзиционе вероватноће односно криве преживљавања ће бити преузете из публикованих контролисаних клиничких или опсервационих студија лечења *Niemann-Pick*-ове болести тип Ц, касне инфантилне неуронске цериодне липофусцинозе тип 2 или *Gaucher*-ове болести тип 2.

2.7.5. Снага студије и величина узорка

Најважнији исход ове студије јесу трошкови по једној добијеној години живота прилагођеној за квалитет; пошто се ради о континуалној варијабли, величина узорка ће се одређивати према Студентовом Т-тесту. У недавној студији трошкови по једној добијеној години живота прилагођеној за квалитет у лечењу *Pompe*-ове болести са ензимском терапијом су били 90693 долара, а без ензимске терапије 35745 долара. Ако се узме стандардна девијација од 30%, уз очекивану снагу студије од 80% и вероватноћу грешке првог типа алфа = 0,05, може се израчунати уз помоћ софтвера *G*power* да је потребно најмање 4 виртуелна пацијента по групи. Пошто ће се у овој тези користити 1000 виртуелних пацијената по групи, студија ће имати знатно већу снагу од минималне планиране снаге од 80%.

2.7.6. Статистичка обрада података

Након извршене симулације сваког од модела добићемо резултате за виртуелне пацијенте за обе терапијске алтернативе. Резултати ће бити приказани као средње вредности, стандардне девијације и границе поверења на нивоу 99% вероватноће. Разлике у трошковима по добијеној години живота прилагођеној за квалитет између кохорте лечене новом каузалном терапијом и кохорте лечене супортивном (или старијом каузалном) терапијом ће бити испитане Студентовим Т-тестом за велике независне групе. Гранична вредност вероватноће нулте хипотезе за процену значајности разлике ће бити постављена на 0,05. Инкрементални односи трошкова и ефеката две терапијске алтернативе ће бити приказани и графички, а посебно ће бити конструисана крива прихватљивости, која ће приказати вероватноћу да нова каузална терапија буде прихватљива за РФЗО у зависности од воље за плаћањем једне добијене године живота прилагођене за квалитет.

Биће спроведена детерминистичка, једнофакторска анализа сензитивности за најзначајније улазне факторе у моделе, и конструисан Торнадо дијаграм за сваки од модела. Такође ће бити спроведена и пробабилистичка анализа сензитивности, а резултати приказани табеларно.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Очекује се да резултати студије покажу да нове каузалне терапије *Niemann-Pick*-ове болести тип Ц, касне инфантилне неуронске цероидне липофусцинозе тип 2 и *Gaucher*-ове болести тип 2 имају повољније односе трошкова и ефеката од супортивне и старе каузалне терапије, те да су оне прихватљиве за финансирање од стране РФЗО-а.

2.9. Оквирни садржај докторске дисертације

Болести услед поремећаја разградње и депоновања макромолекула у лизозомима (БРДЛ) чине хетерогену групу ретких наследних обољења са око 50 чланова. Код свих обољења из ове групе постоји генетски условљен поремећај ензима који разграђују одговарајуће макромолекуле, услед чега је њихова функција смањена, па се макромолекули слабије разграђују и нагомилавају у лизозомима. Ова студија ће се спровести помоћу изградње и анализе фармакоекономских модела за три болести из групе БРДЛ: *Niemann-Pick*-ову болест тип Ц, касну инфантилну неуронску цероидну липофусцинозу тип 2 или *Gaucher*-ову болест тип 2. Биће коришћена две врсте модела: Марковљев модел и модел раздвојеног преживљавања (енгл. “*partitioned survival model*”). Модели ће бити симулирани помоћу Монте Карло симулације (користећи посебно написан Макро у *Microsoft Excel*-у), за кохорте од по 1000

виртуелних особа, 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 новчани бенефит) биће израчунати средња вредност, стандардна девијација и интервали поверења на нивоу вероватноће од 99%.

Очекује се да резултати студије покажу да нове каузалне терапије *Niemann-Pick*-ове болести тип Ц, касне инфантилне неуронске цероидне липофусцинозе тип 2 и *Gaucher*-ове болести тип 2 имају повољније односе трошкова и ефеката од супортивне и старе каузалне терапије, те да су оне прихватљиве за финансирање од стране РФЗО-а.

С обзиром на то да постоји значајан број пацијената са БРДЈ у Србији и земљама региона Југозападне Европе, које имају сличне социо-економске услове, резултати ове фармакоекономске студије ће помоћи у одабиру најповољнијих терапијских опција *Niemann-Pick*-ове болести тип Ц, касне инфантилне неуронске цероидне липофусцинозе тип 2 и *Gaucher*-ове болести тип 2, које ће уз најмање оптерећење буџета фондова здравственог осигурања пружити највећи клинички ефекат, тј. најдужи и најквалитетнији живот оболелих.

3. Предлог ментора

За ментора ове докторске дисертације предлаже се НС Милош Милосављевић, научни сарадник Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу. Предложени наставник испуњава услове за ментора докторских дисертација, у складу са стандардом 9 за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама.

3.1. Компетентност ментора

НС Милош Милосављевић поседују стручне и научне квалификације у складу са предметом истраживања и планираним методолошким приступом. Компетентност ментора се нарочито огледа у значајном досадашњем искуству које НС Милош Милосављевић има у домену фармакотерапије ретких неуролошких болести, као и у домену фармакоекономске евалуације односа трошкова и ефикасности нових лекова:

1. Pejčić A, Janković SM, Đešević M, Gojak R, Lukić S, Marković N, **Milosavljević M**. Novel and emerging therapeutics for genetic epilepsies. *Expert Rev Neurother*. 2021;21(11):1283-1301.
2. Kostić M, **Milosavljević MN**, Stefanović S, Ranković G, Janković SM. Cost-utility of tafenoquine vs. primaquine for the radical cure (prevention of relapse) of *Plasmodium vivax* malaria. *J Chemother*. 2020;32(1):21-29.

3. Pejčić A, Janković SM, Opančina V, Babić G, **Milosavljević M**. Drug-drug interactions in patients receiving hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2019;15(1):49-59. doi: 10.1080/17425255.2019.1552256.
4. Aleksic DZ, Jankovic SM, **Milosavljevic MN**, Toncev GL, Miletic Drakulic SD, Stefanovic SM. Potential Drug-drug Interactions in Acute Ischemic Stroke Patients at the Neurological Intensive Care Unit. *Open Med (Wars)*. 2019;14:813-826.
5. **Milosavljević MN**, Janković SV, Janković SM, Djurić J, Protrka Z, Arsenijević S, Folić M, Stojadinović D, Dimitrijević A. Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on motility of isolated fallopian tube. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2019;46(8):780-787.
6. Živković Zarić RS, Pejčić AV, Janković SM, Kostić MJ, **Milosavljević MN**, Milosavljević MJ, Opančina VD. Antimicrobial treatment of *Kocuria kristinae* invasive infections: Systematic review. *J Chemother*. 2019;31(3):109-119
7. Milovanović JR, Janković SM, Pejčić A, **Milosavljević M**, Opančina V, Radonjić V, Protrka Z, Kostić M. Evaluation of brivaracetam: a new drug to treat epilepsy. *Expert Opin Pharmacother*. 2017;18(13):1381–1389.
8. Gutić M, Milidrag A, Gutić Cikotić A, Danilović M, Safiye T, Bulatović I, **Milosavljević M**, Janković S. Rare neurological diseases: an overview of pathophysiology, epidemiology, clinical features and pharmaco-economic considerations in the treating. *Serb J Exp Clin Res*. 2021. doi: 10.2478/sjecr-2021-0049.

4. Научна област дисертације

Медицина. Изборно подручје: Неуронауке.

5. Научна област чланова комисије

1. **Проф. др Марина Костић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, председник
2. **Проф. др Драган Миловановић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, члан
3. **Доц. др Ивана Сташевић Карличић**, доцент Медицинског факултета Универзитета у Приштини, са привременим седиштем у Косовској Митровици, за ужу научну област Психијатрија, члан

ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

На основу досадашњег научно-истраживачког рада и публикованих радова, кандидат Медо Гутић испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације.

Предложена тема је научно оправдана и оригинална, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, методологија је прецизна и јасна.

Комисија сматра да ће предложена докторска дисертација Меда Гутића бити од великог научног и практичног значаја у домену одабира најповољнијих терапијских опција за лечење *Niemann-Pick*-ове болести тип Ц, касне инфантилне неуронске цероидне липофусцинозе тип 2 и *Gaucher*-ове болести тип 2.

Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације кандидата Меда Гутића под називом “Фармакокономска анализа каузалне терапије неуролошких манифестација болести услед поремећаја разградње и депоновања макромолекула у лизозомима” и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

Проф. др Марина Костић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија,

председник

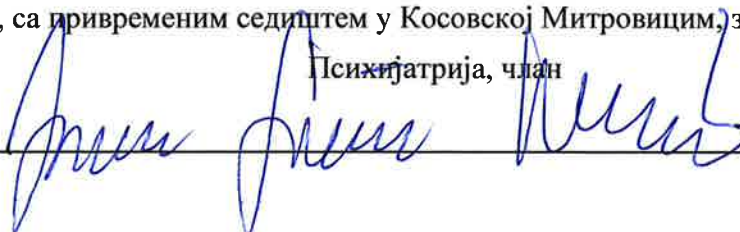


Проф. др Драган Миловановић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, члан



Доц. др Ивана Сташевић Карличкић, доцент Медицинског факултета Универзитета у Приштини, са привременим седиштем у Косовској Митровици, за ужу научну област

Психијатрија, члан



У Крагујевцу, јануар 2022. године.