

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

| | | | |
|-----------|-------|---------------|----------|
| ПРИМЛЕНА | | 31. 10. 2023 | |
| Орг. јед. | Број | Класификација | Средност |
| 05 | 11884 | | |

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-773/25 од 18.10.2023. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата **Ане Антанасковић** под називом:

“Однос трошкова и ефеката терапијских алтернатива у лечењу алфа манозидозе”.

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

1. **др Милош Милосављевић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, председник;
2. **др Ана Пејчић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, члан;
3. **др Горана Недин Ранковић**, доцент Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, члан;

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

2. Извештај комисије о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

Кандидат **Ана Антанасковић** испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

2.1. Научни приступ проблему предложеног нацрта докторске дисертације

Алфа манозидоза је поремећај метаболизма олигосахарида са манозом у свом саставу, који се наслеђује аутозомно рецесивно (ген са мутацијама које губе функцију означен је као *MAN2B1*, а налази се на хромозому 19). Алфа манозидозу узрокује смањена активност лизозомалне алфа-манозидазе што доводи до акумулације олигосахарида који садрже манозу у ткивима. Учесталост алфа-манозидозе је око 1:500.000 живорођених. Описана су три клиничка облика алфа-манозидозе: тип 1 - благи облик који се значајније испољава и открива после 10. године живота (споро

прогресиван, без скелетних абнормалности), тип 2 - умерени облик (споро прогресиван, са скелетним абнормалностима) и тип 3 - тешки облик, који се назива и инфантилни облик. Ова класификација је само условна када је у питању диференцијација између благог и умереног облика, пошто многи пацијенти имају мешовите клиничке карактеристике. Главни елементи клиничке слике болести су: атаксија услед атрофије малог мозга, миопатија, артроза, кашњење у менталном развоју и свеукупно ментално оштећење у каснијој животној доби, абнормалности скелета које резултирају грубим цртама лица, кифозом или сколиозом, оштећење слуха, хепатоспленомегалија, честе упале средњег ува, чест настанак пнеумоније и проблеми у понашању/психоза.

Ако се не лечи, чак и блага до умерена алфа манозидоза има прогресивни ток, са оштећењем слуха у 3. години живота, почетним менталним оштећењем у 6. години, абнормалним понашањем/психозом у 26. години живота и смрћу у 40. години живота. Тренутно постоје два модалитета лечења који могу да одложе напредовање болести: трансплантација коштане сржи (ВМТ) и надокнада ензима. Међутим, искуства из клиничких испитивања и серије случајева још увек нису довољна да се направи прецизна процена ефикасности обе терапијске опције (у вези са тешким исходима, менталним оштећењима и морталитетом), као и укупних трошкова лечења укључујући нежељене ефекте. У клиничком испитивању фазе 3, ензимска супституциона терапија велманазом алфа резултирала је после годину дана лечења са 77,6%-тним смањењем серумских олигосахарида и -1,1%-тном променом у 3-минутном тесту пењања степеницама. У наставку ове студије пацијенти су примали велманазу алфа током 29,3 месеца; нивои олигосахарида у серуму су смањени за 62,8%, а просечно побољшање 3-минутног теста пењања степеницама при последњем посматрању било је за 13,8%.

2.2. Процена научног доприноса крајњег исхода рада

Очекује се да симулације модела покажу да ензимска терапија велманазом алфа има повољнији однос трошкова и ефеката у лечењу алфа манозидозе од обе терапијске алтернативе – трансплантације коштане сржи и симптоматске терапије. Иницијално већи трошкови због високе набавне цене велманазе алфа ће највероватније бити неутралисани одложеним развојем компликација које носе високе трошкове и значајно смањење квалитета живота.

Резултати студије имају велики практични значај, јер ће омогућити платиоцима здравствених услуга како у Србији, тако и у другим земљама, да процене да ли велманазе алфа заслужује да буде на листи лекова који се финансирају у оквиру здравственог осигурања. Пошто се очекује да студија потврди оправданост финансирања набавке велманазе алфа, она ће бити кључни фактор који ће омогућити доступност овог ефикасног лека пацијентима који болују од алфа манозидозе, ретке али тешке наследне болести.

2.3. Наслов, циљ(еви) и хипотеза(е) докторске дисертације

Наслов: “Однос трошкова и ефеката терапијских алтернатива у лечењу алфа манозидозе”

Циљеви:

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

Хипотезе:

1. Велманазе алфа има повољнији однос трошкова и ефеката од трансплантације костне сржи у лечењу благе до умерене алфа манозидозе.
2. Велманазе алфа има повољнији однос трошкова и ефеката од симптоматске терапије благе до умерене алфа манозидозе.

2.4. Методе истраживања

2.4.1. Врста студије

Студија ће бити 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 ће бити подељено на једнаке кораке који ће се користити као механизам мерења протеклог времена. Симулациони сат ће користити кораке дужине једног месеца.

Модел ће користити само директне трошкове који ће се, као и ефекти, дисконтовати од друге године по јединственој годишњој стопи од 6,0% (износ одговара референтној каматној стопи Народне банке Републике Србије у 2023. години). У обзир ће се узети укупни директни трошкови лечења који обухватају трошкове набавке лекова, трошкове здравствених услуга пружених током лечења основне болести, трошкове дијагностике и трошкове лечења нежељених ефеката. Цене

лекова узимаће се са Листе лекова који се прописују и издају на терет средстава обавезног здравственог осигурања, односно из Одлуке о максималним ценама лекова Владе Републике Србије. Уколико лек нема одређену максималну цену, у моделима ће се користити цена лека у земљама у окружењу. Ефекти третмана ће бити изражени кроз стечене године живота прилагођене квалитету (*QALY*). Модел ће бити направљен уз помоћ програма *Excel*.

DES модел ће бити симулиран помоћу Монте Карло симулације (користећи посебно написан Макро), за кохорте од 1.000 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) израчунаће се средња вредност, стандардна девијација и интервали поверења на нивоу вероватноће од 99%. Инкрементални односи исплативости ће бити приказани графички.

2.4.2. Популација која се истражује

Популацију која се истражује чине деца и адолесценти са благом до умереном алфа манозидозом, оба пола. Три опције лечења ће бити упоређене у моделу: велманаза алфа, трансплантација костне сржи и симптоматска терапија. Модел ће имати хоризонт од 40 година, са временским интервалима од једног месеца. Студија ће се радити из перспективе Републичког фонда за здравствено осигурање Србије.

2.4.3. Узорковање

Пошто се ради о математичком моделу, узорковање јединица посматрања се не врши, већ ће се користити виртуелни пацијенти. Симулација модела на виртуелним пацијентима ће се вршити по кохортном принципу. Студијску кохорту чиниће 1000 виртуелне деце и адолесцената са алфа манозидозом оба пола.

2.4.4. Варијабле које се мере у студији

Ефекти терапије (зависне варијабле) у моделима ће бити изражени кроз број година живота прилагођених за квалитет (*QALY*). *QALY* ће се израчунати множењем година живота које је пацијент провео у одређеном здравственом стању и индекса који одражава квалитет живота у том здравственом стању. Индекси ће бити преузети из студија о квалитету живота пацијената са алфа манозидозом.

Трошкови терапије обухватиће само директне медицинске трошкове, који укључују трошкове набавке лекова, трошкове посете лекарима, трошкове боравка у болници, трошкове лабораторијских претрага и трошкове хируршких интервенција. Број утрошених средстава израчунаваће се на основу препорука водича добре праксе за лечење алфа манозидозе, и већ спроведених студија односа трошкова и ефеката. Цене здравствених услуга узимаће се из тарифне књиге РФЗО-а, а цене лекова са Листе лекова РФЗО-а или из Одлуке о максималним ценама лекова Владе Републике Србије.

Време до догађаја ће бити израчунато на основу објављених контролисаних клиничких или опсервационих студија у лечењу алфа манозидозе и унето у модел као инверзна кумулативна дистрибуција густине вероватноће.

2.4.5. Снага студије и величина узорка

Главни исход ове студије је трошак по једној години живота прилагођен квалитету; пошто се ради о континуираној променљивој, величина узорка ће бити одређена према Студентовом Т-тесту. Цена терапије алфа-манозидозе велманазом алфа је око 2,5 милиона динара Републике Србије (RSD) месечно. Ако се узме стандардна девијација од 30%, са очекиваном снагом студије од 95% и вероватноћом грешке првог типа $\alpha = 0,01$, може се уз помоћ *G-power* софтвера израчунати да је потребно најмање 10 виртуелних пацијената по групи. Пошто ће у овој студији бити коришћено 1000 виртуелних пацијената по групи, она ће имати знатно већу снагу од минималне планиране снаге од 80%.

2.4.6. Статистичка анализа

Након симулације сваког од модела добиће се резултати за виртуелне пацијенте за све терапијске алтернативе. Резултати ће бити представљени као средње вредности, стандардне девијације и границе поверења на нивоу вероватноће од 99%. Разлике у трошковима по години прилагођеним квалитету између кохорте третиране новом узрочном терапијом и кохорти лечених трансплантацијом костне сржи или само симптоматском терапијом биће испитане Студентовим Т-тестом за велике независне групе. Граница вероватноће нулте хипотезе за процену значајности разлике биће постављена на 0,05. Графички ће бити приказани инкрементални односи исплативости две терапијске алтернативе, а биће конструисана 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.

Биће спроведена детерминистичка, једнофакторска анализа осетљивости за најважније улазне факторе у моделу и конструисан Торнадо дијаграм. Такође ће бити спроведена пробабилистичка анализа осетљивости, а резултати ће бити приказани табеларно.

2.5. Значај истраживања за развој науке

Напредак дијагностичких метода на молекуларном и генетском нивоу условио је рапидан пораст броја дијагностикованих ретких болести. Према доступним подацима, током сваке године се број новооткривених ретких болести повећа за око 250. Повећање броја ретких болести и боље познавање њихове етиологије, природе и тока праћено је и повећањем броја регистрованих лекова који се користе за њихову терапију. Лекови за лечење ретких болести су значајно скупљи у односу на конвенционалне лекове који се користе за лечење болести са већом учесталашћу. Разлози због којих фармацеутске компаније одређују високе цене ових лекова су често недовољно оправдани. Фармакоекономске анализе доступних лекова за лечење ретких

болести нису тако честе. Значај овог истраживања огледа се како у томе што ће резултати ове студије помоћи у одабиру најповољније терапијске опције за алфа манозидозу, тако и у томе што се очекује да резултати овог истраживања дају подстрек истраживачима широм света да испитају фармакоекономску исплативост доступних терапијских опција за лечење других ретких болести. Свеукупно, очекује се да резултати овог истраживања подигну свест фармацеутских компанија, националних и међународних регулаторних тела, као и националних и међународних удружења за лечење ретких болести о значају проблема фармакоекономске исплативости терапије ретких болести, како би се пронашли најбољи модели финансирања који би омогућили доступност ових лекова свим пацијентима код којих је индикована њихова примена.

2.6. Образложење теме докторске дисертације и оригиналност идеје

Да би се применила иновативна ензимска супституциона терапија алфа манозидозе, потребно је доказати повољан однос исплативости (у поређењу са плацебом и најбољом стандардном терапијом), односно да су трошкови по години живота прилагођеној квалитету прихватљиви за фондове здравственог осигурања, који би требало да плате носиоцима дозволе за лек за такву терапију конкретних пацијената. Питање исплативости узрочне терапије алфа-манозидозе остаје отворено; чак ни у најразвијенијим земљама света исплативост велманазе алфа још није потврђена. Тема докторске дисертације и планирано истраживање су оригинални будући да до сада нису спроведена фармакоекономска истраживања у којима је испитиван однос трошкова и ефикасности доступних терапијских опција за лечење алфа манозидозе.

2.7. Кратка биографија и научно-истраживачки рад кандидата

Ана Антанасковић рођена је 18.09.1987. године. Основну школу „Бранко Радичевић“ у Владичином Хану завршила је 2002. године. Гимназију „Јован Скерлић“ у Владичином Хану завршила је 2006. године. Медицински факултет Универзитета у Нишу, смер интегрисане академске студије фармације, уписала је школске 2006/2007. године. Дипломирала је 2012. године са просечном оценом 8,72 (8 и 72/100). Стручни испит за магистра фармације положила је 2013. године пред испитном комисијом Министарства здравља.

Докторске академске студије, смер Клиничка и експериментална фармакологија, уписала је школске 2012/2013. године на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу. Школске 2015/2016. године уписала је специјалистичке студије, смер Фармакотерапија, на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу. Специјалистички испит положила је 2021. године.

Од 2018. године запослена је у апотеци “*Venu*” у Владичином Хану. Течно говори енглески језик. Поседује знање из различитих области рада на персоналним рачунарима.

Кандидат Ана Антанасковић је објавила рад у целини у часопису категорије M22 који се публикује на једном од водећих светских језика, у коме је први аутор, чиме је испунила услов за пријаву теме докторске дисертације:

1. **Antanasković A**, Janković SM. Guidance for interactions between antiseizure medications. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2023;19(5):239-242. **M22**

3. Предлог ментора

За ментора ове докторске дисертације предлаже се **проф. др Слободан Јанковић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија и токсикологија; Клиничка фармација. Предложени ментор поседује стручне и научне компетенције које су комплементарне са предметом истраживања и испуњава све услове за ментора докторских дисертација, у складу са стандардом 9. за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама.

3.1. Компетентност ментора

Радови предложеног ментора који су у вези са темом докторске дисертације:

1. Gutić M, Milosavljević MN, Safiye T, Milidrag A, **Jankovic SM**. Economic analysis of cerliponase alfa for treatment of late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (CLN2). *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2023;23(5):561-570.
2. Gutić M, Milosavljević MN, **Janković SM**. Cost-effectiveness of miglustat versus symptomatic therapy of Niemann-Pick disease type C. *Int J Clin Pharm.* 2022;44(6):1442-1453.
3. Kostić M, **Janković S**, Desnica J, Lukić S, Mijailović S, Anđelković M, Pirković MS, Milovanović O, Spasić M, Vojinović T, Zečević DR. Resource Use and Costs Related to Hematological Complications of Chemotherapy: Cost of Illness Study Based on Data from Balkan Country with Recent History of Socioeconomic Transition. *Iran J Public Health.* 2022;51(11):2573-2581.
4. Mikulić I, Likić R, **Janković SM**. Cost-Effectiveness of Zonisamide Versus Levetiracetam in Newly Diagnosed Focal Onset Epilepsy in Serbia. *Value Health Reg Issues.* 2022;27:49-57.
5. Božović B, Radoičić M, **Janković S**, Anđelković J, Kostić M. Pharmacoeconomic Aspects of Treating Hemorrhoidal Disease-Cost of Illness Study Based on Data from Balkan Country with Recent History of Social and Economic Transition. *Iran J Public Health.* 2021;50(6):1288-1290.
6. 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.
7. **Janković SM**, Janković SV, Vojinović R, Lukić S. Investigational new drugs for the treatment of Dravet syndrome: an update. *Expert Opin Investig Drugs.* 2023;32(4):325-331.

8. Ranković A, Milentijević I, **Janković S**. Factors associated with potential drug-drug interactions in psychiatric inpatients. *Eur J Hosp Pharm*. 2022. doi: 10.1136/ejhpharm-2022-003262.
9. Sazdanovic PS, Milisavljevic S, Milovanovic DR, **Jankovic SM**, Baskic D, Ignjatovic R, Ruzic Z, Tomic L, Djordjevic N, Jovanovic D, Stojkovic A, Lazarevic T, Begovic C, Kostic MJ. Total costs of inpatient treatment for COVID-19 in a tertiary hospital in Serbia. *Hippokratia*. 2022;26(2):62-69.
10. **Janković SM**, Bogavac-Stanojević N, Mikulić I, Izetbegović S, Iličković I, Krajnović D, Suljic Mehmedika E, Gojak R, Mehičević A, Gazibera B, Mahmutbegović N, Stojadinović M, Janković N, Miljković SK, Popović S, Blidarević B, Mugoša S, Đorđević Z. A Questionnaire for Rating Health-related Quality of Life. *Zdr Varst*. 2021;60(4):260-268.

4. Научна област дисертације

Научна област: Медицина. Ужа научна област: Фармакологија и токсикологија.

5. Научна област чланова комисије

1. др **Милош Милосављевић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, председник;

2. др **Ана Пејчић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, члан;

3. др **Горана Недин Ранковић**, доцент Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, члан;

Сви предложени чланови Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата Ане Антанасковић имају стручне и научне компетенције подударне са предметом истраживања.

ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

На основу увида у резултате досадашњег научно-истраживачког рада кандидата, Ане Антанасковић, комисија закључује да кандидат испуњава услове да приступи изради докторске дисертације. Предложена тема је научно оправдана и оригинална, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, а научна методологија је јасна и прецизна.

Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата **Ане Антанасковић** под називом „**Однос трошкова и ефеката терапијских алтернатива у лечењу алфа манозидозе**“ и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

др Милош Милосављевић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, председник



др Ана Пејчић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, члан



др Горана Недин Ранковић, доцент Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, члан



У Крагујевцу, октобар 2023. године