

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КРАГУЈЕВАЦ**

1. Одлука Изборног већа

Одлуком Изборног већа Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу, број 01-167/4-2 од 18.1.2012. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата мр пх Данке Тешић, под називом:

**„ЕКОНОМСКА АНАЛИЗА ОДНОСА ТРОШКОВА И ЕФИКАСНОСТИ
ДРОНЕДАРОНА У ОДНОСУ НА ОСТАЛЕ АНТИАРИТМИКЕ У
ЛЕЧЕЊУ НЕПЕРМАНЕНТНЕ АТРИЈАЛНЕ ФИБРИЛАЦИЈЕ”**

Чланови комисије су:

1. проф. др Слободан Јанковић, председник, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија са токсикологијом и Клиничка фармација

2. проф. др Викторија Драгојевић Симић, члан, ванредни професор Војномедицинске академије у Београду за ужу научну област Фармакологија

3. доц. др Наташа Ђорђевић, доцент Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, члан

2.1 Кратка биографија кандидата

Тешић Данка, фармацеут, рођена је 26.04.1976. године у Чачку. Основну школу и Гимназију је завршила у Горњем Милановцу. Фармацеутски факултет у Београду је уписала 1994. године, и завршила 2001. са просечном оценом 8,9. У току основних студија награђена је Дипломом амбасаде Краљевине Норвешке, за успешан рад на факултету међу хиљаду најбољих студената у Србији. После основних студија завршава стаж у Заводу за фармацију у Београду, Болничкој апотеци Опште болнице у Горњем Милановцу и Апотеци „Хигија“ у Горњем Милановцу и 2002. године полаже стручни испит у Министарству здравља Републике Србије. Од 2002 – 2006. ради у апотеци „Нана“ а до јануара 2006. до августа 2006. ради у апотеци „Невен“ апотекарске установе у Горњем Милановцу.

Од августа 2006. до данас запослена је у Агенцији за лекове и медицинска средства Србије. Докторске академске студије на Медицинском факултету у Крагујевцу уписала је 2006. године, изборно подручје Клиничка и експериментална фармакологија. Усмени докторски испит положила је 18.02.2010. са оценом 9 (девет).

Члан је Оснивачког одбора ISPOR Serbia Chapter. Учествовала је на конгресима и конференцијама посвећеним разноврсним областима фармакоекономије, проценама

здравствених технологија и другом. Одлично влада Енглеским језиком и ради на рачунару.

2.2 Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

Наслов: „ЕКОНОМСКА АНАЛИЗА ОДНОСА ТРОШКОВА И ЕФИКАСНОСТИ ДРОНЕДАРОНА У ОДНОСУ НА ОСТАЛЕ АНТИАРИТМИКЕ У ЛЕЧЕЊУ НЕПЕРМАНЕНТНЕ АТРИЈАЛНЕ ФИБРИЛАЦИЈЕ”

Предмет: Ова студија ће се бавити упоређењем односа трошкова и ефеката дронедарона и других антиаритмика у лечењу перманентне атријалне фибрилације пацијената у Србији.

Хипотезе:

- Дронедарон има повољан однос трошкова и ефеката у лечењу одраслих, клинички стабилних пацијената који су имали или имају перманентну атријалну фибрилацију.
- Амјодарон има повољан однос трошкова и ефеката у лечењу одраслих, клинички стабилних пацијената који су имали или имају перманентну атријалну фибрилацију.
- Пропафенон има повољан однос трошкова и ефеката у лечењу одраслих, клинички стабилних пацијената који су имали или имају перманентну атријалну фибрилацију.
- Соталол има повољан однос трошкова и ефеката у лечењу одраслих, клинички стабилних пацијената који су имали или имају перманентну атријалну фибрилацију.
- Дронедарон има повољнији однос трошкова и ефеката у лечењу одраслих, клинички стабилних пацијената који су имали или имају перманентну атријалну фибрилацију (АФ) у односу на амјодарон, пропафенон и соталол.

2.3 Подобност кандидата

Кандидаткиња је објавила један рад у целини у домаћем часопису са рецензијом, у коме је први аутор, чиме је испунила услов за пријаву докторске тезе:

- **Тешић Д, Стојадиновић Т, Анђелковић Ј.** Примена електронског пословања код праћења промета и потрошње лекова за хуману употребу у Републици Србији. Рационална терапија, 2011, Vol III, No. 2, стр. 7-15/UDK 615.2:33(497.11) Часопис није категорисан, има рецензије, 0 бодова.

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Атријална фибрилација (АФ) је тахиаритмија коју карактерише неконтролисана атријална активација са последичним погоршањем атријалне функције и брзим, неправилним срчаним радом. Атријалну фибрилацију карактерише електрокардиограм (ЕКГ) у којем недостају конзистентни „Р“ таласи и присуство неправилне грубе фибрилације или „f“ таласа или неправилни QRS комплекси. Код пацијента се може јавити палпитација, бол у грудима, вртоглавица или у тежим случајевима, губитак свести. У неким случајевима, пацијенти са АФ могу да прођу без икаквих симптома. Напад АФ

може да буде завршен сам од себе или може бити потребна клиничка интервенција (нпр. фармаколошка или медицинска кардиоверзија).

Нежељени ефекти атријалне фибрилације су резултат хемодинамске нестабилности повезане са брзим неправилним срчаним ритмом и тромбоемболијских компликација (формирање тромбова) повезаних са протромботичким стањем (интраатријална стаза крви, структурна болест срца и абнормалност крвних судова и абнормалност тромбоцита и хемостаза). Протромботичко стање је повезано са предиспозицијом за срчани удар са приближно три пута већим ризиком него код људи без АФ.

Класификација АФ се зове 3 „П“ класификација пароксизмална, перзистентна и перманента. Када се код пацијент јаве две или више епизоде АФ које се завршавају у току 7 дана (обично током 48 сати), АФ се класификује као пароксизмална. Ако пацијент претрпи више од једног напада и ако АФ напад траје више од 7 дана, таква АФ се класификује као перзистентна. А ако епизода АФ не прође ни за годину дана и/или није успешно завршена кардиоверзијом, тип је перманентна. Пароксизмална АФ, код које је учесталост пароксизма ниска, може се претворити или у пароксизмалну АФ са много учесталијим пароксизмом или у перманентну АФ.

Према бази података из Велике Британије „General Practice Research Database“ процењује се да је учесталост хроничне АФ 1.7 на 1000 особа (40 до 89-годишњи, и мушкарци и жене). Учесталост постаје знатно виша са старењем, и јавља се код око 5% особа старијих од 65 година и 17,5% старијих од 80 година. Годишња стопа инциденце пароксизмалне АФ је процењена на 1,0 на 1000 особа [95% CI 0,9 до 1,1]. Пријављене стопе преваленце се разликују (нпр. 22% у Француској до 66% у Великој Британији).

Пароксизмална АФ је прогресивно стање које, код 6% до 9% пацијената, након 6 месеци од прве епизоде, прелази у перзистентну АФ а након 5 година код чак 25% пацијената. Пароксизмална АФ може да се испољи на различите начине, нпр. као епизода која траје 1 до 2 минута једном годишње или као епизода која траје 10 сати два пута дневно, стога је јасно да пароксизмална АФ има велики утицај на квалитет живота пацијената.

Атријална фибрилација се некада детектује тек након што се пацијент јави са озбиљним компликацијама АФ (нпр. срчани удар или срчана инсуфицијенција). АФ је често асимптоматска и може бити откривена случајно током клиничког прегледа. АФ се може открити прегледом пацијената из ризичне категорије (као што су старије особе) или након пријављивања пацијената са симптомима као што су губитак даха, палпитација, вртоглавица или бол у грудима. Када било који од претходних стања и даље постоји, ради се ручна палпитација пулса како би се установило присуство АФ. Једном када се детектује неправилан пулс, треба урадити ЕКГ. Некада лекар може да посумња да је АФ пароксизмална (ПАФ) и у тој ситуацији се користи „event-based“ ЕКГ или 24-часовни ЕКГ надзор у амбулантни. Ехокардиографија се нормално изводи код пацијената са АФ код којих постоји сумња на постојање структурне/функционалне болести срца.

Три основна циља терапије пароксизмалне АФ су:

1. спречавање пароксизма атријалне фибрилације и одржавање дугорочног нормалног синусног ритма
2. контрола срчаног ритма током пароксизма, уколико до њих дође
3. превенција компликација повезаних са пароксизмалном АФ (нпр. кардиомиопатија индукована можданим ударом и тахикардијом).

Конвенционална терапија пароксизмалне АФ је фокусирана на супресији пароксизама АФ и враћања у нормални синусни ритам. Антиаритмијски третман може да подразумева (1) континуирани профилактички третман или (2) повремено (епизодно) болничко лечење. Профилактички третман (дневна доза) укључује бета-блокаторе, класу II антиаритмика (нпр. флекаинид, пропафенон) или класу III агенса (соталол, амијодарон). Повремено (епизодно) лечење пароксизмалне АФ се састоји од фарамолошке кардиоверзије обично укључује интравенске инфузије антиаритмијских лекова у болничким условима или ако ова терапија не успе врши се кардиоверзија једносмерном струјом. Понекад се електрична она користи у случајевима где профилактички третман нема ефекта. Неколико студија је показало да пропафенон и флекаинид могу постићи сличан ефекат са враћањем нормалног синусног ритма.

Дронедарон припада антиаритмицима класе бензофурана, укључујући амјодарон. Дронедарон спречава атријалну фибрилацију или доводи до успостављања нормалног синусног ритма. Такође, лек спречава вентрикуларну тахикардију и вентрикуларну фибрилацију. Ови ефекти су, највероватније, резултат електрофизиолошких својстава дронедарона, која спадају у све четири Vaughan-Williams класе. Дронедарон је блокатор више канала и инхибира пролазак јона калијума (укључујући ИК(Ацх), ИКу_r, Ик_r, Ик_s) продужавајући тако срчани акциони потенцијал и рефракторне периоде (класа III). Дронедарон, такође, инхибира и кретање јона натријума (класа Ib) и калцијума (класа IV). Некомпетитивно антагонизује адренергичку активност (класа II).

2.5. Значај и циљ истраживања са становишта актуелности у одређеној научној области

Циљеви.

- Испитати однос трошкова и ефикасности примене **дронедарона** код одраслих, клинички стабилних пацијената који су имали или имају неперманентну атријалну фибрилацију.
- 2 Испитати однос трошкова и ефикасности примене **амјодарона** код одраслих, клинички стабилних пацијената који су имали или имају неперманентну атријалну фибрилацију.
- Испитати однос трошкова и ефикасности примене **пропафенона** код одраслих, клинички стабилних пацијената који су имали или имају неперманентну атријалну фибрилацију.
- Испитати однос трошкова и ефикасности примене **соталола** код одраслих, клинички стабилних пацијената који су имали или имају неперманентну атријалну фибрилацију.
- Испитати инкрементални однос трошкова и ефеката примене дронедарона у односу на трошкове и ефекте примене амјодарона, пропафенона и соталола код одраслих, клинички стабилних пацијената који су имали или имају неперманентну атријалну фибрилацију.

Значај. Значај ове студије је у одређивању фармакоекономске исплативости примене дронедарона за лечење неперманентне атријалне фибрилације код пацијената у Србији. Ово истраживање ће омогућити Републичком фонду за здравствено осигурање да донесе исправну одлуку да ли дронедарон (нова терапијска опција у лечењу неперманентне

атријалне фибрилације) треба укључити на листу лекова који се рефундирају из средстава фонда. Самим тим би се постигло боље и ефикасније лечење уз утрошак мање средстава.

2.6 Веза са досадашњим истраживањима

Дронедарон је индикован код одраслих, клинички стабилних пацијената који су имали или имају неперманентну атријалну фибрилацију, у циљу спречавања рекуренције АФ или успоравања вентрикуларне фреквенције. Препоручена доза за одрасле је 400 мг два пута дневно.

Ефикасност дронедарона у смањењу ризика од хоспитализације услед АФ, независно од узрока, потврђена је у мултицентричним, мултинационалним, двоструко-слепим и рандомизираним, плацебом контролисаним студијама, код пацијената са АФ или историјом АФ.

Збирни подаци испитивања, као и резултати ових студија засебно, показују да је дронедарон доследно продужавао време до појаве прве следеће епизоде атријалне фибрилације/атријалног флатера (примарни исход). У односу на плацебо, дронедарон је снижавао ризик од појаве прве следеће епизоде АФ/АФЛ за 25% у 12-месечном периоду испитивања.

Ефикасност је потврђена и студијом, где је поређена ефикасност и безбедност дронедарона (400 мг два пута дневно) у односу на амјодарон (600 мг дневно током 28 дана, затим 200 мг дневно надаље) током 6 месеци. Инциденца примарног исхода ефикасности дефинисана као прва поновна појава АФ или прерани прекид терапије испитиваним леком због интолеранције или недостатка ефикасности након 12 месеци, била је 75% у групи на дронедарону и 59% у групи лечених амјодароном.

За потребе израде Водича за употребу дронедарона у лечењу неперманентне атријалне фибрилације Националног института за клиничку извршност (NICE), спроведена је анализа исплативости у којој је извршено поређење дронедарона са амјодароном, соталолом и лековима који припадају класи Ic (флекаинид и пропафенон), као и сваког лека са плацебом. За потребе ове анализе конструисан је модел и дефинисана су следећа здравствена стања: враћање атријалне фибрилације, акутни коронарни синдром, мождани удар, конгестивна срчана инсуфицијенција, прекид лечења, промена статуса атријалне фибрилације и смрт. Закључак комисије Националног института Велике Британије за клиничку извршност је да коришћење дронедарона као алтернативе амјодарону, соталолу или лековима који припадају класи Ic за лечење неперманентне атријалне фибрилације, има економско оправдање у Великој Британији.

С обзиром на то да до сада овакво истраживање није спроведено у Републици Србији, не зна се да ли је и у нашим условима лечење неперманентне АФ дронедароном исплативо. Ова студија треба да пружи одговор на то питање. Тиме ће се омогућити лакше одлучивање о систему финансирања оваког лечења од стране Републичког фонда за здравствено осигурање.

2.7 Методе истраживања

Студија "Економска анализа односа трошкова и ефикасности дронедрона у односу на остале антиаритмике у лечењу пароксизмалне атријалне фибрилације" је из научне области фармакоекономија, а припада студијама математичког моделирања на основу података добијених мерењем.

За потребе ове студије биће конструисан Марковљев модел, употребом рачунарског програма Tree Age[®]. Марковљев модел заузима значајно место међу фармакоекономским евалуацијама, посебно у домену нових лекова с обзиром на то да високе цене прате увођење нових лекова у клиничку праксу. Ова методологија подразумева анализу одлуке и придодату јој временску компоненту. Концепт модела је такав да омогућава праћене и поређење ефикасности али и исплативости више терапијских опција, као и динамику третираног клиничког проблема. Процес израде модела подразумева израду дрвета одлуке. У овом истраживању почетне гране биће испитиване терапијске опције које се користе за третман неперманентне атријалне фибрилације: дронедрон, амјодарон, соталол, пропафенон и флекаинид, а пацијенти ће се пратити у животном временском периоду, са трајањем животног циклуса од годину дана. Временски хоризонт модела је 40 година.

Динамика болести ће бити представљена кроз следећа стања: стање са терапијом, стање без терапије, симптоматски рецидив атријалне фибрилације, мождани удар, акутни коронарни синдром, срчана инсуфицијенција и смрти.

Свако стање се дефинише сетом базичних вероватноћа, а погодност модела је и та што након завршеног једног временског циклуса пацијенти могу прелазити из једног у друго стање. Ти "прелази" се дефинишу прелазним вероватноћама које могу бити сталне када је модел процесни и различите када је модел ланчани. За потребе овог истраживања базичне и транзиционе вероватноће биће процењене из доступне литературе. Структуру сваког чвора чине ефекти, исходи и трошкови.

Ефективност примене испитиваних антиаритмика биће изражена кроз године живота кориговане за квалитет. За сваку испитивану терапијску опцију процениће се трошкови лечења, при чему ће цене рефлектовати економску сферу здравственог буџета у нашим условима и базираће се на трошковима лекова и здравствених услуга које је прописао Републички фонд за здравствено осигурање. Сви трошкови, и директни и индиректни, ће бити процењени са аспекта друштва у целини, и биће изражени у валути Републике Србије (Динар Републике Србије 2011.).

С обзиром на то да се одлуке добијене моделирањем тичу будућности неопходно је доделити дисконтну стопу од 3% како трошковима тако и исходима. За потребе израде Марковљевог модела, посебно дела о исплативости испитиване терапијске опције, неопходно је задати вредност спремности друштва да плати неку терапијску опцију (eng. willingness to pay). Према препорукама Светске Банке вредност спремности друштва да плати неку терапијску опцију за земље које су у скоријој прошлости прошле кроз период социо-економске транзиције треба да износи једноструку, двоструку или троструку вредност бруто националног дохода по глави становника, при чему се препоручују ниже вредности.

Марковљев модел омогућава симулацију кохорте и Монте Карло симулацију. У симулацији кохорте, модел пропушта кроз свако стање виртуелну кохорту пацијената. Монте Карло симулација, која представља стохастички вид анализе, узима у обзир варијабилност свих параметара које чине сам модел. Модел током извођења ове

симулације пропушта 1000 виртуелних пацијената кроз све задате сценарије, а за сваког пацијента даје приказ сумираних трошкова и исхода.

Такође, анализом односа трошкова и ефеката добиће се увид у дистрибуцију односа трошкова и ефеката (енг. Incremental cost effectiveness ratio), где модел издваја супериорнију односно инфериорнију опцију по питању трошкова али и ефективности као и доминирајућу терапијску опцију, односно опцију која постиже најмању ефикасност а највише кошта. Инкрементални однос трошкови/ефекат је однос разлике у трошковима ($C2-C1$) и разлике у ефектима две терапијске опције ($E2-E1$) и израчунава се према формули:

$$ICER = \frac{C2 - C1}{E2 - E1} = \frac{\Delta C}{\Delta E}$$

По завршеном моделирању, провериће се коначна одлука анализом сензитивности. Коришћењем ове опције модел варира у унапред предвиђеном распону све варијабле и дистрибуције из модела, и резултате приказује кроз Торнадо дијаграм.

Као алтернатива за вредности ICER, биће одређена вредност инкременталне укупне добити (енг. Incremental net benefit - INB). Инкрементална укупна добит се рачуна тако што се вредност спремности друштва да плати неку терапијску опцију помножи са разликом у ефектима, и од добијене вредности се одузме разлика у трошковима.

$$INB = (\lambda * \Delta E) - \Delta C$$

Када се изрази у новчаним јединицама представља укупну новчану добит (енг. Net monetary benefit). Вредности укупне новчане добити треба да остану у позитивном опсегу да би испитивана терапијска опције била исплатива. Резултати ове анализе указују и на то које варијабле имају највећи утицај на коначну одлуку добијену моделирањем. Израда модела треба да буде транспарентна, а подаци који чине костур модела доступни, како би се након израде модела могао поновити читав процес израде али од стране независног тима, а са циљем да се потврди валидност резултата израде модела.

2.8 Очекивани резултати докторске дисертације

Очекује се да резултати овог истраживања покажу да је однос ефеката и трошкова дронедарона у лечењу неперманентне атријалне фибрилације супериорнији у односу на амјодарон, соталол и пропафенон у лечењу исте болести код пацијената у Србији. Ово истраживање ће омогућити Републичком фонду за здравствено осигурање да донесе бољу одлуку да ли дронедарон (нова терапијска опција у лечењу неперманентне атријалне фибрилације) треба укључити на листу лекова који се рефундирају из средстава фонда. Самим тим би се постигло боље и ефикасније лечење пацијената у Србији уз утрошак мање средстава.

2.9 Оквирни садржај дисертације

Атријална фибрилација (АФ) је тахиаритмија са погоршањем атријалне функције и брзим, неправилним срчаним радом. Може бити пароксизмална, перзистентна и перманентна. Дронедарон спречава атријалну фибрилацију или доводи до успостављања нормалног синусног ритма. До сада није спроведено истраживање исплативости лечења

неперманентне АФ у Републици Србији и не зна се да ли је и у нашим условима лечење неперманентне АФ дронедароном исплативо.

Студија је заснована на математичком моделирању односа трошкова и ефеката, према подацима добијеним мерењем. Биће конструисан Марковљев модел, употребом рачунарског програма Tree Age[®]. Израда модела подразумева израду дрвета одлуке. Почетне гране биће испитиване терапијске опције које се користе за третман неперманентне атријалне фибрилације: дронедарон, амјодарон, соталол, пропафенон и флекаинид. Пацијенти се прате кроз 40 годишњих циклуса. Динамика болести ће бити представљена кроз следећа стања: стање са терапијом, стање без терапије, симптоматски рецидив атријалне фибрилације, мождани удар, акутни коронарни синдром, срчана инсуфицијенција и смрти. Ефективност примене испитиваних антиаритмика биће изражена кроз године живота кориговане за квалитет. За сваку испитивану терапијску опцију процениће се трошкови лечења, при чему ће цене рефлектовати економску сферу здравственог буџета у нашим условима и базираће се на трошковима лекова и здравствених услуга које је прописао Републички фонд за здравствено осигурање. Сви трошкови, и директни и индиректни, ће бити процењени са аспекта друштва у целини, и биће изражени у валути Републике Србије.

Очекује се да резултати овог истраживања покажу да је однос ефеката и трошкова за дронедарон у лечењу неперманентне атријалне фибрилације супериорнији у односу на амјодарон, соталол и пропафенон у лечењу ове болести.

2.10 Име потенцијалног ментора

проф. др Слободан Јанковић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија са токсикологијом и Клиничка фармација

2.11 Научна област дисертације

Медицина. Ужа област фармација - фармакоекономија.

2.12 Научна област чланова комисије

1. проф. др Слободан Јанковић, председник, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија са токсикологијом и Клиничка фармација

2. проф. др Викторија Драгојевић Симић, члан, ванредни професор Војномедицинске академије у Београду за ужу научну област Фармакологија

3. доц. др Наташа Ђорђевић, доцент Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, члан

Закључак и предлог комисије

1. На основу досадашњег успеха на докторским студијама и публикованих радова, мр пх Данка Тешић испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације.

2. Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, методологија је јасна. Ради се о оригиналном научном делу, где се испитује фармакоекономска исплативост дронедарона у лечењу неперманентне атријалне фибрилације.

3. Комисија сматра да ће предложена докторска теза мр пх Данке Тешић бити од великог научног и практичног значаја, да се сагледа фармакоекономска исплативост дронедарона у лечењу неперманентне атријалне фибрилације.

4. Комисија предлаже Изборном већу Медицинског факултета у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата **мр пх Данке Тешић** под називом **„Економска анализа односа трошкова и ефикасности дронедарона у односу на остале антиаритмике у лечењу неперманентне атријалне фибрилације”** и одобри њену израду.

проф. др Слободан Јанковић, председник, редовни професор Медицинског факултета
Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија са токсикологијом и
Клиничка фармација

проф. др Викторија Драгојевић Симић, члан, ванредни професор Војномедицинске
академије у Београду за ужу научну област Фармакологија

доц. др Наташа Ђорђевић, доцент Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за
ужу научну област Фармакологија и токсикологија, члан

У Крагујевцу, 26.1.2012.

