

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ  
КРАГУЈЕВАЦ**

**ИЗБОРНОМ ВЕЋУ МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА**

**Предмет: Оцена научне заснованости теме докторске дисертације**

Одлуком Изборног већа Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу, број 01-8423/3-7 од 2.12.2009. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др мед. МАРИНЕ КОСТИЋ, под називом:

**"Упоредњење односа трошкова и ефеката тоцилизумаба и стандардне терапије реуматоидног артритиса у Србији помоћу Марковљевог модела"**

На основу одлуке Изборног већа, предложена трочлана комисија у саставу:

1. проф. др Слободан Јанковић, председник, редовни професор Медицинског факултета у Крагујевцу за уже научне области фармакологија са токсикологијом и клиничка фармација
2. проф. др Зоран Тодоровић, члан, редовни професор Медицинског факултета у Београду за ужу научну област фармакологија и токсикологија
3. доц. др Михајло Јаковљевић, члан, доцент Медицинског факултета у Крагујевцу за ужу научну област фармакологија са токсикологијом

подноси Изборном већу Медицинског факултета у Крагујевцу следећи

**ИЗВЕШТАЈ**

**I. Биографски подаци**

Кандидат др мед. Марина Костић, испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Медицинског факултета у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

***Лични подаци***

**Костић др Марина**, лекар, је рођена 30. 04. 1979. године у Крагујевцу. Завршила је средњу медицинску школу у Крагујевцу. Медицински факултет у Крагујевцу је уписала 1998. године, а завршила га 2006. године, са средњом оценом 9,03. Студент је треће године докторских студија на Медицинском факултету у Крагујевцу, на смеру «Клиничка и експериментална фармакологија». У току школске 2007-8 године радила је као инструктор у настави на предмету «Биохемија» на Медицинском факултету у Крагујевцу. У оквиру размене студената, боравила је у Клиничком центру у Љубљани 2003. године, месец дана. Одлично познаје енглески језик и рад на рачунарима.

Од 2008. године ради као асистент у ужој научној области фармакологија и токсикологија на Медицинском факултету у Крагујевцу.

### ***Научно-истраживачки рад и списак објављених радова***

#### *Радови публиковани у међународним часописима*

1. Janković SM, **Kostić M**, Radosavljević M, Jovanović S. Costs of rheumatoid arthritis in a Balkan country (Serbia). **East European Politics and Societies** 2009; 23: 135-8. **M23 - 3 бода**
2. Janković SM, **Kostić M**, Radosavljević M, Tesić D, Stefanović-Stoimenov N, Stevanović I, Raković S, Aleksić J, Folić M, Aleksić A, Mihajlović I, Biorac N, Borlja J, Vucković R. Cost-effectiveness of four immunomodulatory therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis: a Markov model based on data a Balkan country in socioeconomic transition. **Vojnosanit Pregl** 2009; 66(7): 556-62. **M23 - 0.25 бодова**
3. Jankovic SM, Aleksic J, Rakovic S, Aleksic A, Stevanovic I, Stefanovic-Stoimenov N, Radosavljevic M, **Kostic M**, Tesic D, Petrovic B. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and risk of gastrointestinal bleeding among patients on hemodialysis. **J Nephrol** 2009; 22(4): 502-7. **M23 - 0.3**

#### *Радови публиковани у целини у медицинском часопису са рецензијом*

1. Костић М, Јанковић С. Анализа чланака о илегалним супстанцама у дневној штампи. Рационална терапија, 2010, у штампи. **M53 - 1 бод**

#### *Радови публиковани у сажетку, са конгреса*

1. Костић М, Срећковић М, Петровић Н. Ангиографски изглед комбинованог хамартома ретиналног пигментног епитела и ретине – приказ случаја. Четрдесет шести конгрес студената медицине и стоматологије Србије и Црне Горе. П178, Зборник сажетака, Котор, 2005. **M64 - 0.2**

**УКУПНО БОДОВА: 4.75**

### **II Подаци о предложеној теми**

Предложена тема је из области фармакоекономије и третира актуелну, изузетно значајну проблематику у вези са проценом медицинске и економске оправданости нове биолошке терапије реуматоидног артритиса тоцилизумабом.

### **ПРЕДМЕТ РАДА**

Реуматоидни артритис (РА) је хронично, прогресивно, системско обољење у којем доминира запаљенски процес на синовијалним мембранама зглобова са последичним оштећењем истих и развојем симетричног артритиса. Запаљенски процес на зглобовима је последица повећаног инфлукса ћелија које учествују у имуном одговору и хиперплазије синовијалне мембране. Синовијална мембрана на повећан улазак макрофага, дендритских ћелија, лимфоцита, неутрофила и мастоцита реагује хиперплазијом. Повећан улазак ћелија је посредован хемокинима као што су tumor necrosis factor (TNF), interleukin 1 (IL-1) i interleukin 6 (IL-6) и израженом експресијом адхезионих молекула на површини синовијалне мебрране. Хронични запаљенски процес на синовијалној мембрани има тенденцију ширења у околну ткиво, посебно на кост и околну хрскавицу, а болест се манифестује болом, отоком зглобова, грозницом и променом лабораторијских параметара.

Терапија реуматоидног артритиса има за циљ да спречи ширење хроничног запаљенског процеса као и да обезбеди заштиту захваћених зглобова од даљег пропадања. Обзиром да је молекуларни механизам синовитиса одговоран за ове знаке хроничног запаљења, а да се разликује од механизма који је одговоран за структурално пропадање зглобова, терапија реуматоидног артритиса мора да утиче на оба патолошка механизма. Примена нестероидних антиинфламаторних лекова код оболелих од реуматоидног артритиса обезбеђује смањење тегоба, али препорука за третман ране фазе болести су ипак лекови који утичу на ток болести (Disease modifying anti rheumatic drugs – DMARD-s). Па ипак, одговор на ову не-биолошку терапију РА може изостати било због токсичности било због неефективности. У патогенези реуматоидног артритиса, значајна је улога имуних ћелија у настанку инфламације и оштећењу зглобова, па је управо ова имуна компонента болести и нова мета терапије реуматоидног артритиса. Дуго се сматрало да tumor necrosis factor (TNF) има централну улогу у патогенези реуматоидног артритиса, па су лекови који блокирају TNF, инфликсимаб, етанерцепт и адалимумаб преузели водеће место у третману реуматоидног артритиса. Инфликсимаб, етанерцепт и адалимумаб у поређењу са метотрексатом и другом небиолошком терапијом реуматоидног артритиса показују бољи ефекат у смањењу напредовање болести, али и у очувању структуралног пропадања зглобова и унапређивању квалитета живота. Новија истраживања указују на значајну улогу IL-6 у патогенези реуматоидног артритиса. IL-6 је плејотропни цитокин који производе различити типови ћелија: Т лимфоцити, Б лимфоцити, моноцити, фибробласти, остеобласти, кератиноцити, ендотелијалне ћелије и ћелије неких тумора. Свој ефекат IL-6 остварује везујући се за IL-6 – рецептор, а тако формиран комплекс се даље везује за мембрански протеин gp-130 који учествује у различитим сигналним путевима у ћелији. IL-6 има пивоталну улогу у амплификацији акутне фазе запаљенског процеса, стимулише синтезу протеина акутне фазе запаљења, индукује леукоцитозу, грозницу, ангиогенезу, али и доприноси настанку хроничне фазе запаљења континуираном стимулацијом нагомилавања мононуклеарних ћелија, ангиопрлиферацијом и антиапоптоличним ефектом на Т ћелије. Вредности IL-6 су повишене код оболелих од реуматоидног артритиса како у плазми тако и у синовијалној течности што указује на повећану локалну продукцију овог цитокина. Ниво IL-6 корелира са тежином обољења, а примена конвенционалне терапије је праћена редукцијом вредности овог цитокина. Овако значајне улоге IL-6 у патогенези запаљења синовије чине овај цитокин повољном метом у терапији реуматоидног артритиса. Тоцилизумаб је хумано моноклонско антитело које инхибира везивање IL-6 за рецептор. Досадашње студије су показале да тоцилизумаб има повољан ефекат на ток и клиничку слику реуматоидног артритиса, као и да превенира оштећење коштаног система. Тоцилизумаб је одобрен у Европској Унији у дози од 8 mg/kg интравенски, за третман умереног и тешког облика реуматоидног артритиса у комбинацији са метотрексатом код одраслих пацијената са неадекватним одговором на небиолошку и другу биолошку терапију. Примена тоцилизумаба као монотерапија реуматоидног артритиса је индикована код пацијената код којих метотрексат не доводи до побољшања или је одговор на терапију неадекватан. Обзиром на хроничну природу реуматоидног артритиса, значајан је утицај ове болести на квалитет живота и радну способност оболелих, али и на буџет друштва у целини, нарочито кад је у питању новија биолошка терапија која је знатно скупља од конвенционалне небиолошке терапије. Из тог разлога фармакоекономске студије имају велики значај када су у питању реуматолошка обољења, посебно кад су у питању новији лекови за третман реуматоидног артритиса. Фармакоекономске студије испитивања трошкова и ефиката тоцилизумаба нису до сада рађене, тако да израда Марковљевог модела може да покаже значајност корисности овог лека у односу на досадашње видове терапије.

## **ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА**

1. Испитати однос трошкова и ефеката примене тоцилизумаба код оболелих од РА.
2. Испитати однос трошкова и ефеката примене тоцилизумаба у односу на трошкове и ефекте стандардне небиолошке терапије код оболелих од РА.
3. Испитати однос трошкова и ефеката примене тоцилизумаба у односу на трошкове и ефекте друге биолошке терапије код оболелих од РА.

## **ХИПОТЕЗЕ ИСТРАЖИВАЊА**

1. Тоцилизумаб има повољнији однос трошкова и ефеката у лечењу реуматоидног артритиса у односу на не-биолошку терапију.
2. Тоцилизумаб има повољнији однос трошкова и ефеката у лечењу реуматоидног артритиса у односу на осталу биолошку терапију.

## **МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ**

Ово истраживање представља фармоакоекономски модел односа трошкова и ефеката неколико алтернативних терапијских приступа реуматоидном артритису. За потребе овог истраживања биће урађен Марковљев модел, а резултати ће бити добијени Монте Карло симулацијом модела са 1000 виртуелних пацијената. За израду модела ће се користити компјутерски програм TreeAge software version 17. Временски хоризонт ће бити 20 година; трошкови и ефекти ће бити посматрани из перспективе друштва као целине. У моделу ће бити коришћена дисконтна стопа од 3% годишње и за трошкове, и за ефекте.

Марковљев модел ће упоређивати трошкове и ефекте примене тоцилизумаба и других терапијских опција код оболелих од реуматоидног артритиса на територији Републике Србије. Разматраће се следеће терапијске опције: примена тоцилизумаба, стандардна не-биолошка терапија и друга биолошка терапију (етарнецепт, инфликсимаб, ритуксимаб и др.). За сваку терапијску опцију анализираће се однос трошкова и ефеката. При изради модела користиће се подаци из доступних клиничких студија и мета анализа, подаци о трошковима лечења реуматоидног артритиса у Републици Србији, као и резултати пилот истраживања о употреби тоцилизумаба код оболелих од РА. Трајање једног временског циклуса износи 12 месеци, а укупни временски хоризонт је период од 20 циклуса. Сви трошкови и исходи, анализирани у моделу, ће се разматрати са аспекта друштва у целини. Вредност трошкова и исхода биће изражени у динарима Републике Србије (2009) а њихова садашња новчана вредност за потребе моделовања биће увећана за 3 % на годишњем нивоу. Вредности трошкова здравствених услуга и лекова биће преузети из публикација Републичког Фонда за здравствено осигурање. За сваку терапијску опцију биће одређен инкрементални однос трошкова и ефеката, као и средња вредност трошкова и ефеката. У оквиру моделовања биће урађена и Монте Карло симулација за 1000 хипотетичких пацијената. Спремност друштва да плати третман оболелих од реуматоидног артритиса биће изражена у динарима Републике Србије и износиће до 3 000 000 РСД. После симулације базног модела, биче урађена анализа сензитивности за поједине параметре изоловано, као и анализа сензитивности за све факторе одједном (израда тзв. „торнадо“ дијаграма); вредности фактора ће бити вариране по нормалној дистрибуцији, од – до + 50 процената.

## ОЧЕКИВАНИ РЕЗУЛТАТИ СТУДИЈЕ

Очекује се да резултати овог истраживања покажу да је однос ефеката и трошкова за тоцилизумаб у лечењу реуматоидног артритиса бољи него за не-биолошку и другу биолошку терапију.

Такође, истраживање треба да покаже да је монотерапија реуматоидног артритиса тоцилизумабом у Србији оправдана у фармакоекономском смислу, тако да се може препоручити Републичком заводу за здравствено осигурање за увршћивање на листу финансираних лекова.

## ЗНАЧАЈ ИСТРАЖИВАЊА

Све је већи значај фармакоекономских евалуација у медицини. У реуматологији, ове студије су круцијалне, нарочито при увођењу нових биолошких лекова. Увођење нових потентнијих лекова подразумева често и значајнији пораст трошкова лечења. Фармакоекономске студије испитивање односа трошкова и ефеката постављају основе за утврђивање значаја нових терапијских третмана за сваку државу, па и за Србију. Будући да је природа реуматолошких обољења прогресивна, а ток хроничан, терапијски бенефит и економска исплативост нових биолошких лекова постају „видљиви“ тек након дужег временског периода. Прави увид у ефективност и фармакоекономску исплативост пружа моделирање. Израда модела омогућава сагледавање више терапијских „сценарија“ и пројектује тренутна сазнања и резултате садашњих клиничких студија у исправну будућу одлуку о избору најисплативије терапијске опције. На основу ове студије Републички завод за здравствено осигурање ће добити неопходне податке на основу којих ће моћи да донесе исправну одлуку о финансирању тоцилизумаба за своје осигуранике.

## III Закључак и предлог комисије

1. На основу досадашњег научно-истраживачког рада и публикованих радова, др мед. Марина Костић 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 медицинско-економски значај употребе нове биолошке терапије реуматоидног артритиса.

3. Комисија сматра да ће предложена докторска теза др мед. Марине Костић под менторством проф. др Слободана Јанковића бити од великог научног и практичног значаја за избор ефикасне, безбедне и економски оправдане терапије реуматоидног артритиса у клиничкој пракси.

4. Комисија са задовољством предлаже Изборном већу Медицинског факултета у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата др мед. **Марине Костић** под називом **"Упоређење односа трошкова и ефеката тоцилизумаба и стандардне терапије реуматоидног артритиса у Србији помоћу Марковљевог модела"**, и одобри њену израду.

## Предлог ментора

За ментора ове докторске тезе Комисија предлаже проф. др Слободана Јанковића, редовног професора Медицинског факултета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија са токсикологијом и Клиничка фармација.

### Председник комисије

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

---

проф. др Зоран Тодоровић, члан, редовни професор Медицинског факултета у Београду за ужу научну област фармакологија и токсикологија

---

доц. др Михајло Јаковљевић, члан, доцент Медицинског факултета у Крагујевцу за ужу научну област фармакологија са токсикологијом

---

У Крагујевцу, 14.12.2009.