

## 1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-423/36 од 14.06.2023. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата **Минеле Вапљанин Муратовић** под називом:

### “Фармакоекономска анализа каузалне терапије церебралне адренолеукодистрофије”.

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 Горана Недин Ранковић**, доцент Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Фармакологија са токсикологијом, члан;
3. **др Радиша Павловић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Клиничка фармација, 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 **Минела Вапљанин Муратовић** 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

Адренолеукодистрофија је болест која настаје услед поремећаја пероксизома који се манифестује дисфункцијом *ATP*-везујућег касетног транспортера (*ATP-binding cassette transporter*) *ABCD1*. Услед дисфункције овог транспортера, засићене и разгранате масне киселине веома дугог ланца не могу да уђу у пероксизома у довољној количини, чиме избегавају бета-оксидацију и акумулирају се у цитоплазми. Иако се липиди накупљају у скоро свим деловима организма, најтеже последице трпе

надбубрежне жлезде и глијалне ћелије у нервном систему, па се као последица ове акумулације липида јављају надбубрежна инсуфицијенција и оштећење мијелинског омотача. Узрок ове наследне болести јесу мутације гена који кодира синтезу *ABCD1* транспортера, а који је лоциран на *X* хромозому. Аденолеукодистрофија је поремећај који се значајно чешће јавља код особа мушког пола. Постоји неколико клиничких облика аденолеукодистрофије: (1) асимптоматска форма, (2) форма код које се региструје само дисфункција надбубрежне жлезде, (3) церебрална аденолеукодистрофија и (4) аденомијелонеуропатија. Церебрална аденолеукодистрофија која се јавља у дечјем узрасту је најтежи облик болести. Клиничке манифестације болести постају видљиве код дечака узраста од 6-8 година. Овај облик болести карактерише се рапидним и прогресивним клиничким током, са неуролошким погоршањем и преласком у готово вегетативно стање за само 4-5 година.

Као прва болест-модификујућа терапија церебралне аденолеукодистрофије одобрена је алогена трансплантација хематопоетских матичних ћелија (*hematopoietic stem cell transplantation- HSCT*), при чему се овај вид терапије и данас сматра стандардом лечења церебралне аденолеукодистрофије. Иако тачан механизам дејства *HSCT* у лечењу церебралне аденолеукодистрофије није познат, резултати клиничких испитивања су показали да је рана примена *HSCT* праћена значајним продужетком преживљавања и одлагањем неуролошког пропадања. Ипак, *HSCT* не може да доведе до потпуног излечења болести нити да дужину преживљавања деце оболеле од церебралне аденолеукодистрофије приближи дужини живота деце која нису погођена овом болешћу. Недавно је побољшање у терапији церебралне аденолеукодистрофије постигнуто применом генске терапије у виду аутологих *CD34+* ћелија трансдукованих са лентивирусним вектором под називом еливалдоген тавалентивец, који кодира комплементарну дезоксирибонуклеинску киселину *ABCD1* гена. Нова варијанта ове терапије под називом еливалдоген аутотемцел показала је још боље резултате, тако да је 2021. године америчка савезна управа за храну и лекове (*U.S. Food and Drug Administration*) одобрила еливалдоген аутотемцел за лечење раног облика церебралне аденолеукодистрофије. Ипак, велики проблем у лечењу церебралне аденолеукодистрофије еливалдоген аутотемцелом представља изузетно висока цена овог лека која износи око 3 милиона америчких долара (\$) за комплетан једнократни третман, као и слаба доступност ове терапије, посебно у земљама у развоју.

## 2.2. Процена научног доприноса крајњег исхода рада

Да би се иновативна каузална терапија церебралне аденолеукодистрофије 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 церебралне аденолеукодистрофије остаје отворено; чак и у најразвијеним земљама света исплативост еливалдоген аутотемцела није потврђена. Каузална терапија ретких болести представља велико оптерећење за фондове здравственог осигурања, па је од великог значаја тачно

утврдити колико се за уложен новац добија на здрављу популације са церебралном адренолеукодистрофијом, и да ли је могуће поднети такве трошкове с обзиром на расположиве буџете.

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

**Наслов:** “Фармакоекономска анализа каузалне терапије церебралне адренолеукодистрофије”.

#### **Циљеви:**

1. Упоређивање трошкова и ефикасности еливалдоген аутотемцела са трошковима и ефикасношћу *HSCT* терапије у лечењу пацијената са церебралном адренолеукодистрофијом која се јавља у дечјем узрасту.

#### **Хипотезе:**

1. Еливалдоген аутотемцел има повољнији однос трошкова и ефеката него *HSCT* терапија церебралне адренолеукодистрофије која се јавља у дечјем узрасту.

### **2.4. Методе истраживања**

#### **2.4.1. Врста студије**

Ова студија ће се спровести помоћу изградње и анализе фармакоекономских модела. Биће коришћен модел симулације дискретних догађаја (*Discrete Event Simulation (DES)* модел). *DES* модел описује ток церебралне адренолеукодистрофије чији услови (стања) могу да се мењају само у дискретним временским тачкама. Ентитети модела су пацијенти са церебралном адренолеукодистрофијом, а њихови атрибути укључују старост на почетку болести, знакове и симптоме погоршања болести и примењено лечење са очекиваним корисним и нежељеним ефектима. Догађаји у моделу су промене здравственог стања пацијента, које покрећу активности што даље повезују трошкове и промене квалитета живота са догађајима и ажурираним стањима: хемисиндроми (хемипарезије, хемихипостезије, хемианопсије), когнитивно погоршање (афазиије, акалкулије, агнозије, апраксија, итд.), аксијални и апендикуларни церебеларни синдроми и лезије кранијалних нерава – пад, симетрични пирамидални знаци, губитак дисталне осетљивости са билатералним симетричним и неуропатским узорком, губитак вида, периферна неуропатија или лезија асцендентног тракта, инсуфицијенција надбубрежне жлезде и смрт. Симулирано време ће бити подељено на једнаке кораке, а време са фиксним инкрементом ће бити коришћено као механизам симулираног напретка пацијента у времену. Симулациони сат ће користити кораке у трајању од једног месеца.

У моделу ће бити коришћени само директни трошкови, који ће, као и ефекти, од друге године бити дисконтовани по јединственој годишњој стопи од 5,25% (износ одговара референтној каматној стопи Народне банке Републике Србије за 2023. годину). У обзир ће се узети 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 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 симулирани помоћу Монте Карло симулације (користећи посебно написан Макро у *Excel*-у), за кохорте од по 1,000 виртуелних пацијената, 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.

#### **2.4.2. Популација која се истражује**

Модел ће бити дизајниран да анализира лечење деце оболеле од церебралне адренолеукодистрофије оба пола. У моделу ће се поредити две опције лечења церебралне адренолеукодистрофије: еливалдоген аутотемцел и *HSCT* терапија. Модел ће имати хоризонт од 80 година са временским циклусима од једног месеца. Истраживање ће бити рађено из перспективе Републичког фонда за здравствено осигурање Републике Србије.

#### **2.4.3. Узорковање**

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 дечјег узраста оба пола са дијагнозом церебралне адренолеукодистрофије.

#### **2.4.4. Варијабле које се мере у студији**

Ефекти терапије (зависне варијабле) у моделима ће бити изражени кроз број добијених година живота прилагођеног за квалитет (*QALYs*). *QALYs* ће бити израчунате множењем животних година које је пацијент провео у одређеном здравственом стању са корисношћу тог здравственог стања. Подаци о корисности одређеног здравственог стања ће бити преузети из студија које су проучавале квалитет живота пацијената који болују од церебралне адренолеукодистрофије.

У трошкове терапије ће бити урачунати само директни медицински трошкови, који обухватају трошкове набавке 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 церебралне адренолеукодистрофије и већ спроведених студија трошкова односно коришћења здравствене заштите.

Време које протекне до одређених догађаја ће бити израчунато на основу објављених контролисаних клиничких или опсервационих студија које су проучавале лечење пацијената оболелих од церебралне аденолеукокодистрофије и биће унето у модел као инверзна вредност кумулативне дистрибуције густине вероватноће.

#### **2.4.5. 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 је израчуната према Студентовом Т-тесту. Цена терапије церебралне аденолеукокодистрофије еливалдоген аутотемцелом износи око 3 милиона америчких долара. Ако се узме стандардна девијација од 30%, уз очекивану снагу студије од 95% и вероватноћу грешке првог типа алфа = 0,01, 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%.

#### **2.4.6. Статистичка анализа**

Након извршене симулације сваког од модела, биће добијени резултати 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 *HSCT* 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 Републички фонд за здравствено осигурање 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. Такође ће бити спроведена и пробабилистичка анализа сензитивности, а резултати приказани табеларно.

### **2.5. Значај истраживања за развој науке**

С обзиром на основна хуманитарна и егалитарна начела, као и на принцип здравствене заштите по којем сви пацијенти имају права на најбољу доступну терапију и негу, очекује се да ће резултати ове студије помоћи у одабиру најповољније терапијске опције за церебралну аденолеукокодистрофију, која ће уз најмање оптерећење буџета фондова здравственог осигурања пружити највећи клинички ефекат, тј. најдужи и најквалитетнији живот оболелих.

## **2.6. Образложење теме докторске дисертације и оригиналност идеје**

Лечење пацијената који болују од ретких болести представља велики економски и клинички терет који погађа пацијенте, њихове неговатеље, породице и друштво у целини, будући да третман оваквих пацијената по правилу захтева мултидисциплинаран приступ и ангажовање здравствених радника различитих специјалности. Последњих година сведоци смо значајног напретка на пољу проналаска различитих лекова који представљају каузалну терапију ових ретких, али веома тешких поремећаја. Ово се нарочито односи на ретке неуролошке болести, за које је одобрено више од 200 различитих лекова сирочића. Иако ефикасност ових лекова није упитна, све чешће се поставља питање њихове фармакоекономске исплативости. Наиме, у покушају да брзо поврате средства уложена у њихов развој, фармацеутске компаније одређују екстремно високе цене лекова за каузално лечење ретких болести. Високе цене лекова сирочића значајно оптерећују здравствене системе чак и у високо развијеним државама света. С друге стране, основна хуманитарна и егалитарна начела налажу да сви пацијенти имају право на најбољу доступну терапију. Имајући то у виду, јасно је зашто фондови здравственог осигурања имају тежак задатак да одреде границу између принципа доделе значајног дела ограничених средстава веома малом броју појединаца који болују од неке ретке болести и принципа напуштања таквих појединачних пацијената.

Предложено истраживање представља прву анализу фармакоекономске исплативости еливалдоген аутотемцела као представника каузалне терапије церебралне адренолеукодистрофије, што недвосмислено указује на његову оригиналност.

## **2.7. Кратка биографија и научно-истраживачки рад кандидата**

Минела Вапљанин Муратовић, рођена је 06.10.1991. године у Новом Пазару. Основну школу „Меша Селимовић“ завршила је у Новом Пазару као носилац Вукове дипломе. Гимназију у Новом Пазару, друштвено-језички смер, завршила је 2010. године такође као носилац Вукове дипломе. Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, смер интегрисане академске студије фармације, уписала је школске 2010/2011. године. Дипломирала је 17.07.2015. са просечном оценом 8.63 (8 и 63/100) и темом завршног рада „Стрес код будућих лекара“. Стручни испит за магистра фармације положила је 26.05.2016. године пред испитном комисијом Министарства здравља.

Докторске студије- докторска школа- медицинске науке, смер Клиничка и експериментална фармакологија, уписала је 08.10.2015. године на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу.

Од фебруара 2016. године запослена је у средњој медицинској школи „Два хероја“ у Новом Пазару као наставник медицинске (фармацеутске) групе предмета. Испит за дозволу за рад наставника, васпитача и стручних сарадника положила је 27.11.2022. године пред Комисијом за полагање испита за лиценцу Министарства просвете.

Говори течно енглески и шпански језик и познаје основе италијанског језика. Поседује знање из различитих области рада на персоналним рачунарима.

Кандидат Минела Вапљанин Муратовић је објавила рад у целини у часопису категорије M51 који се публикује на једном од водећих светских језика, у коме је први аутор, чиме је испунила услов за пријаву теме докторске дисертације:

1. **Vapljanin ZM**, Kočović AG, Milosavljević MN, Stefanović SM. Factors influencing hookah smoking in high school students. Acta Fac Med Naiss. 2018;35(2):114-124. **M51**

### 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, **Janković 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. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Radoičić MJ, Božović BV, Ilić KD, **Janković SM**, Anđelković JZ, Kostić MJ. Pharmacoeconomic Aspects of Low Back Pain Treatment: Cost of Illness Study in the Republic of Serbia. Acta Med Port. 2019;32(4):272-278.
7. **Janković SM**, Tešić D, Anđelković J, Kostić M. Profile of evolocumab and its cost-effectiveness in patients with high cardiovascular risk: literature review. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2018;18(5):461-474.

8. Dabanović V, Kostić M, **Janković S**. Cost effectiveness comparison of dutasteride and finasteride in patients with benign prostatic hyperplasia--The Markov model based on data from Montenegro. *Vojnosanit Pregl.* 2016;73(1):26-33.
9. Tesic D, Kostic M, Paunovic D, **Jankovic SM**. Analysis of the cost-effectiveness of dronedarone versus amiodarone, propafenone, and sotalol in patients with atrial fibrillation: results for Serbia. *Kardiol Pol.* 2015;73(4):287-95.
10. Kostić M, Jovanović S, Tomović M, Milenković MP, **Janković SM**. Cost-effectiveness analysis of tocilizumab in combination with methotrexate for rheumatoid arthritis: a Markov model based on data from Serbia, country in socioeconomic transition. *Vojnosanit Pregl.* 2014;71(2):144-8.

#### **4. Научна област дисертације**

Научна област: Медицина.

Предмет истраживања, циљеви, постављене хипотезе и методолошки приступ истраживању су међусобно усклађени, а предложени ментор има научне компетенције подударне са предметом истраживања.

#### **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 Горана Недин Ранковић**, доцент Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Фармакологија са токсикологијом, члан;

3. **др Радиша Павловић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Клиничка фармација, члан.

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



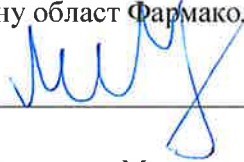
## ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

На основу увида у резултате досадашњег научно-истраживачког рада кандидата, Минеле Вапљанин Муратовић, 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 **Минеле Вапљанин Муратовић** под називом „**Фармакоекономска анализа каузалне терапије церебралне адренолеукодистрофије**“ 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 Горана Недин Ранковић, доцент Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Фармакологија са токсикологијом, члан



др Радиша Павловић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Клиничка фармација, члан



У Крагујевцу, јун 2023. године