

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

		02. 06. 2023	
Организација	Број	Иницијал	Вредност
01	5892		1

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, одржаној 13.04.2023. године, одлуком IV-03-226/13 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „**Фармакоекономска анализа каузалне терапије неуролошких манифестација болести услед поремећаја разградње и депоновања макромолекула у лизозомима**“ кандидата Меда Гутића, у следећем саставу:

1. др **Слободан Јанковић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија и токсикологија; Клиничка фармација, председник;
2. др **Владимир Јањић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија, члан;
3. др **Ивана Сташевић Карличић**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Приштини са привременим седиштем у Косовској Митровици за ужу научну област Психијатрија, члан.

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију кандидата Меда Гутића и подноси Наставно-научном већу следећи

2. Извештај комисије о оцени и одбрани завршене докторске дисертације

2.1. Опис докторске дисертације

Докторска дисертација кандидата Меда Гутића, под називом: „**Фармакоекономска анализа каузалне терапије неуролошких манифестација болести услед поремећаја разградње и депоновања макромолекула у лизозомима**“, урађена је под менторством доц. др Милоша Милосављевића, доцента Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија.

У уводном делу и теоретском разматрању, кандидат је веома детаљно, на јасан и прецизан начин, цитирајући релевантну и најновију литературу, најпре пружио приказ најважнијих клиничких карактеристика тешких поремећаја из групе болести услед поремећаја разградње и депоновања макромолекула у лизозомима (*BRDL*). Након тога, кандидат је детаљно приказао клиничке карактеристике ретких болести из групе *BRDL* чији фармакоекономски аспекти лечења су били у фокусу ове докторске дисертације: Ниман-Пикова болест тип Ц (*NP-C*), Касна инфантилна неуронска цероидна липофусциноза тип 2 (*CLN2*) и Гошеова болест тип 2 (*GD2*). Кандидат је навео савремене

дефиниције ових поремећаја, њихову етиологију и патогенезу, епидемиолошке карактеристике, клиничку слику, дијагнозу и савремене могућности лечења, са посебним освртом на однедавно доступну, каузалну терапију ових поремећаја, коју представљају миглустат (за лечење *NP-C*), церлипоназа алфа (за лечење *CLN2*) и амброксол (за лечење *GD2*). Коначно, у завршном делу уводног поглавља, кандидат је приказао фармакоекономске аспекте лечења *BRDL* и изазове са којима се у лечењу ових поремећаја суочавају пацијенти, њихове породице, здравствени системи и друштво у целини.

Циљеви и хипотезе истраживања јасно су изложени и дефинисани у складу са одобреним приликом пријаве тезе. Главни циљеви ове докторске дисертације били су упоређивање трошкова и ефикасности нове каузалне терапије *NP-C*, *CLN2* и *GD2* са трошковима и ефикасношћу супортивне или старе каузалне терапије ових поремећаја.

Материјал и методе истраживања су прецизно формулисани и подударају се са одобреним приликом пријаве докторске дисертације. Студија је спроведена помоћу изградње и анализе фармакоекономских модела. За анализу трошкова и ефеката терапијских опција за лечење *NP-C* и *CLN2* коришћен је Модел симулације дискретних догађаја, док је Марковљев модел дизајниран за анализу трошкова и ефеката упоређиваних терапијских опција за лечење *GD2*. У моделима су коришћени само директни трошкови, који су, као и ефекти, били дисконтовани од друге године јединственом годишњом стопом од 1 до 5% (износи одговарају референтим каматним стопама Народне банке Републике Србије у 2021. и 2022. години). Анализирани су укупни директни трошкови који обухватају трошкове набавке лекова, трошкове здравствених услуга пружених приликом лечења основне болести, трошкове дијагностике и трошкове лечења нежељених дејстава. Ефекти лечења су били изражени кроз добијене године живота прилагођене за квалитет (*QALY*). Модели за све три болести обрађене у овој тези су били рађени из перспективе Републичког фонда за здравствено осигурање Републике Србије. Модели су били симулирани помоћу Монте Карло симулације (користећи посебно написан Макро у *Excel*-у), за кохорте од по 1000 виртеулних 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) су били израчунати средња вредност, стандардна девијација и интервали поверења на нивоу вероватноће од 99%.

Резултати истраживања су систематично и детаљно приказани, текстуално и кроз табеле и слике. Показало се да лечење пацијената оболелих од *NP-C* миглустатом као каузалном терапијом није исплативо у односу на лечење ове болести симптоматском терапијом. Слично, резултати ове докторске дисертације су показали да лечење пацијената оболелих од *CLN2* церлипоназом алфа као каузалном терапијом није исплативо у односу на лечење *CLN2* симптоматском терапијом. Коначно, у овој докторској дисертацији је показано да је комбинована примена амброксола и ензимске супституционе терапије исплативија терапијска опција за лечење пацијената оболелих од *GD2* у односу на монотерапију ензимском супституционом терапијом.

У поглављу Дискусија детаљно су анализирани добијени резултати истраживања и упоређивани са литературним подацима из исте области. Добијени резултати су дискутовани у контексту сличних, различитих и супротстављених резултата других аутора. Коментари добијених резултата су адекватни, а начин приказивања их чини прегледним и разумљивим. Такође, у посебном делу овог поглавља наведена су и најважнија ограничења ове студије.

После сумирања главних закључака спроведеног истраживања у поглављу Закључци, кандидат је у поглављу Литература на адекватан начин навео сву литературу коришћену у припреми и реализацији овог истраживања. Коришћена литература је адекватна по обиму, садржају, релевантности и ажурности. Укупно је цитирано 218 библиографских јединица из домаћих и иностраних научних публикација.

На основу изнетих резултата изведени су бројни закључци и потврђене хипотезе студије.

2.2. Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области

Због своје хроничне и прогресивне природе, као и неоправдано високих цена каузалне терапије, ретке болести представљају велики економски и клинички терет за пацијенте, њихове породице, системе здравственог осигурања и друштво у целини. Како се повећава број идентификованих ретких болести и како се повећава број лекова сирочића за њихово лечење, тако се повећава притисак на економију. Са оваквим растућим трендом трошкова лечења ретких болести тешко се боре и економски најразвијеније државе света. Ипак, високе цене лекова сирочића нарочито погађају неразвијене и земље у развоју, тако да ови лекови често остају недоступни пацијентима и њиховим неговатељима. Политика високих цена лекова сирочића коју креирају фармацеутске компаније могла би значајно да повреди многе основне принципе здравствене заштите и медицине уопште. Када се примењују традиционални фармакоекономски принципи процене исплативости лекова, лекови за лечење ретких болести углавном нису исплативи. Ипак, с друге стране, постоје јасни хуманитарни и егалитарни принципи, по којима сви пацијенти имају право на здравствену заштиту, док лекари имају обавезу да пацијенте лече најбољим доступним лековима. Имајући то у виду, јасно је да 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 с једне стране, и принципа напуштања таквих појединачних пацијената с друге стране. Да би се донеле исправне одлуке у погледу надокнаде за каузалну терапију ретких болести, неопходне су даље свеобухватне анализе исплативости свих до сада одобрених лекова сирочића, које треба да буду прилагођене регионалним и националним варијацијама које постоје у различитим социоекономским окружењима.

Резултати ове докторске дисертације су указали на превисоке цене миглустата и церлипоназе алфа због којих ови ефикасни лекови за лечење *NP-C* и *CLN2* нису фармакоекономски исплативе опције у поређењу са симптоматском терапијом. Оригинални научни допринос овог истраживања огледа се и у томе што је овим путем указано на потребу да здравствене организације подрже напоре које, различита национална и међународна удружења пацијената који болују од ретких болести, улажу како би се побољшао статус ових пацијената у друштву и како би проблеми са којима се они суочавају постали видљивији. Такође, резултати ове докторске дисертације показују да је очигледно потребно да фармацеутске компаније размотре принцип диференцијалног одређивања цена лекова сирочића, који подразумева одређивање различитих цена лекова за земље са различитим степеном економске развијености. Према овом принципу, цене лекова сирочића би требало да буду више у економски развијеним земљама, док се у неразвијеним и земљама у развоју цене ових лекова требају смањити. Тиме би се обезбедила глобална доступност лекова и обезбедило поштовање основних хуманитарних и егалитарних принципа. Надасве, фармацеутске компаније које производе лекове за лечење ретких болести би требало да преиспитају политику одређивања изузетно високих цена лекова сирочића, с обзиром на значајне повластице које уживају од стране регулаторних тела приликом развоја ових лекова. Допринос ове докторске дисертације огледа се и у томе што су њени резултати показали да је фармакоекономски аспект лечења *GD2* који подразумева примену ензимске супституционе терапије у комбинацији са амброксолом повољнији у односу на монотерапију у виду ензимске супституционе терапије. То би, уз охрабрујуће иницијалне резултате по питању ефикасности и безбедности амброксола као фармаколошког шаперона у лечењу ове тешке болести, могло да подстакне фармацеутске компаније да наставе са клиничким студијама у којима се испитује потенцијална примена амброксола у лечењу *GD2*.

2.3. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области

Претрагом доступне литературе прикупљене детаљним и систематским претраживањем биомедицинских база података "*PubMed*", "*EBSCO*", "*Scopus*", "*SCIndeks*" и "*Google Scholar*", уз коришћење одговарајућих кључних речи: "*lysosome storage diseases*", "*miglustat*", "*cerliponase alfa*", "*ambroxol*" и "*cost-effectiveness ratio*" нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког приступа. Комисија је претрагом релевантних научних база утврдила да је фармакоекономска анализа спроведна у оквиру ове докторске дисертације прва таквог типа када је у питању испитивање исплативости најновије каузалне терапије за лечење *NP-C*, *CLN2* и *GD2*.

На основу наведеног, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата Меда Гутића под називом „Фармакоекономска анализа каузалне терапије неуролошких манифестација болести услед поремећаја разградње и депоновања макромолекула у лизозомима“, представља резултат оригиналног научног рада.

2.4. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А. Лични подаци

Медо (Шемсо) 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.

Б. Списак објављених радова

1. **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. **M23**
2. Safiye T, Vukčević B, Milidrag A, Dubljanin J, Gutić Cikotić A, Dubljanin D, Lačković M, Rodić I, Nikolić M, Čolaković G, Mladenović T, **Gutić M**. Relationship between mentalizing and teacher burnout: A cross sectional study. *PLoS One.* 2023;18(1):e0279535. **M22**
3. Safiye T, Vukčević B, **Gutić M**, Milidrag A, Dubljanin D, Dubljanin J, Radmanović B. Resilience, Mentalizing and Burnout Syndrome among Healthcare Workers during the COVID-19 Pandemic in Serbia. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(11):6577. **M21**

2.5. Оцена о испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему

Сprovedено истраживање у потпуности је ускалђено са пријављеном темом докторске дисертације. Циљеви истраживања и примењена методологија идентични су са одобреним у пријави тезе. Докторска дисертација кандидата Меда Гутића садржи следећа поглавља: Увод, Циљеви и хипотезе студије, Материјал и метод, Резултати, Дискусија, Закључци и Литература. Написана је на 91 страни и има 22 слике и 7 табела. Поглавље Литература садржи 218 цитираних библиографских јединица из иностраних и домаћих стручних публикација.

На основу претходно наведених чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертације кандидата Меда Гутића под називом „**Фармакоекономска анализа каузалне терапије неуролошких манифестација болести услед поремећаја разградње и депоновања макромолекула у лизозомима**“, по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми докторске дисертације.

2.6. Научни резултати докторске дисертације

- Лечење Ниман-Пикове болести тип Ц миглустатом није фармакоекономски исплатива опција у поређењу са симптоматском терапијом и праћено је негативним вредностима нето новчане користи у раној инфантилној кохорти пацијената код којих болест почиње пре навршене 2. године живота.
- Лечење Ниман-Пикове болести тип Ц миглустатом није фармакоекономски исплатива опција у поређењу са симптоматском терапијом и праћено је негативним вредностима нето новчане користи у касној инфантилној кохорти пацијената код којих болест почиње између 2. и 6. године живота.
- Лечење Ниман-Пикове болести тип Ц миглустатом није фармакоекономски исплатива опција у поређењу са симптоматском терапијом и праћено је негативним вредностима нето новчане користи у јувенилној кохорти пацијената код којих болест почиње између 7. и 15. године живота.
- Лечење Ниман-Пикове болести тип Ц миглустатом није фармакоекономски исплатива опција у поређењу са симптоматском терапијом и праћено је негативним вредностима нето новчане користи у кохорти адолесцената/одраслих пацијената код којих болест почиње после 15. године живота.
- Према садашњој цени коју потражује произвођач, миглустат није фармакоекономски исплатива опција за лечење Ниман-Пикове болести тип Ц чак ни ако се спремност Републичког фонда за здравствено осигурање Републике Србије да плати за једну више добијену годину прилагођену за квалитет повећа са 200.000,00 на 25.000.000,00 динара.
- С обзиром на недвосмислену клиничку ефикасност миглустата у успоравању неуролошких манифестација Ниман-Пикове болести тип Ц, фармацеутске компаније, фондови здравственог осигурања и националне организације за лечење ретких болести треба да пронађу начине да овај лек учине доступним свим

пацијентима са Ниман-Пиковом болешћу тип Ц код којих је индикована његова примена.

- Лечење касне инфантилне неуронске цероидне липофусцинозе тип 2 церлипоназом алфа није фармакоекономски исплатива опција у поређењу са симптоматском терапијом и праћено је негативним вредностима нето новчане користи, без обзира на то када се болест први пут манифестује код пацијената.
- Према садашњој цени коју потражује произвођач, церлипоназа алфа није фармакоекономски исплатива опција за лечење касне инфантилне неуронске цероидне липофусцинозе тип 2 чак ни ако се спремност Републичког фонда за здравствено осигурање Републике Србије да плати за једну више добијену годину прилагођену за квалитет повећа са 200.000,00 на 25.000.000,00 динара.
- С обзиром на недвосмислену клиничку ефикасност церлипоназе алфа у лечењу неуролошких манифестација касне инфантилне неуронске цероидне липофусцинозе тип 2, фармацеутске компаније, фондови здравственог осигурања и националне организације за лечење ретких болести треба да пронађу начине да овај лек учине доступним свим пацијентима са касном инфантилном неуронском цероидном липофусцинозом тип 2 код којих је индикована његова примена.
- Лечење Гошеове болести тип 2 комбинованом терапијом амброксола и имиглуцеразе је фармакоекономски исплатива опција у поређењу са лечењем ове болести имиглуцеразом као монотерапијом и праћено је позитивним вредностима нето новчане користи у кохорти пацијената код којих болест почиње на рођењу.
- Лечење Гошеове болести тип 2 комбинованом терапијом амброксола и имиглуцеразе је фармакоекономски исплатива опција у поређењу са лечењем ове болести имиглуцеразом као монотерапијом и праћено је позитивним вредностима нето новчане користи у кохорти пацијената код којих болест почиње у доба одојчета.
- С обзиром на обећавајуће резултате пилот студија и ниску цену лека која је праћена повољним фармакоекономским профилем, потребно је подробније испитати ефикасност и безбедност амброксола као фармаколошког шаперона за лечење Гошеове болести тип 2.

2.7. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Упркос неповољном фармакоекономском профилу који прати тренутне цене миглустата и церлипоназе алфа, фармацеутске компаније, фондови здравственог осигурања и националне организације за лечење ретких болести морају да пронађу начине да ове лекове учине доступним свим пацијентима који болују од *NP-C*, односно *CLN2*, због доказане и недвосмислене ефикасности ових лекова. С друге стране, с обзиром на охрабрујуће иницијалне податке о ефикасности амброксола и добром фармакоекономском профилу овог лека, потребно је спровести одговарајућа клиничка испитивања у којима би

се испитала ефикасност амброксола као фармаколошког шаперона и дела комбиноване терапије пацијената који болују од *GD2*.

2.8. Начин презентовања резултата научној јавности

Резултати ове студије публиковани су као оригинално истраживање у часопису индексираном на *SCI* листи (категорија M23):

1. **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.

ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата Меда Гутића под називом **“Фармакоекономска анализа каузалне терапије неуролошких манифестација болести услед поремећаја разградње и депоновања макромолекула у лизозомима”**, на основу претходно изнетих чињеница, сматра да је истраживање у оквиру ове тезе базирано на актуелним сазнањима и валидној методологији и да је прецизно и адекватно постављено и спроведено.

Комисија сматра да докторска дисертација кандидата Меда Гутића, урађена под менторством доц. др Милоша Милосављевића, пружа оригинални научни и практични допринос разумевању фармакоекономских аспеката лечења неуролошких манифестација ретких болести услед поремећаја разградње и депоновања макромолекула у лизозомима.

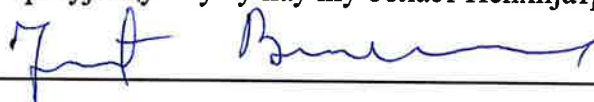
Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, да докторска дисертација под називом **“Фармакоекономска анализа каузалне терапије неуролошких манифестација болести услед поремећаја разградње и депоновања макромолекула у лизозомима”** кандидата Меда Гутића буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

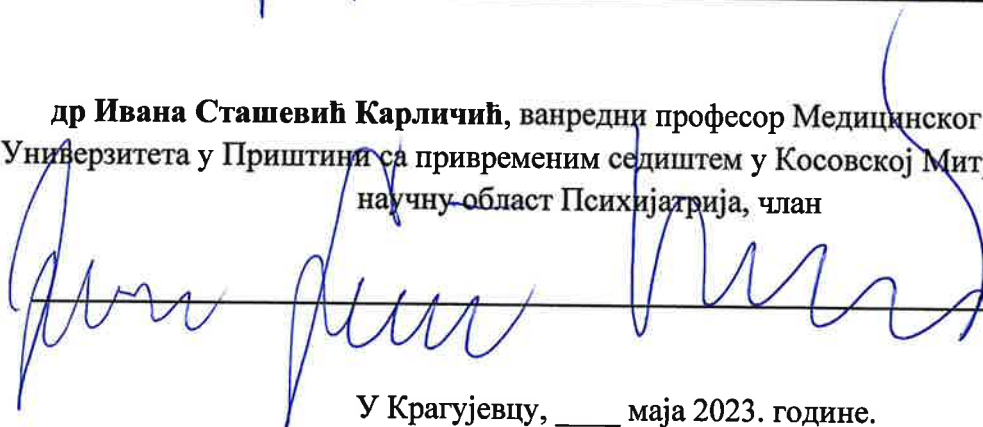
др Слободан Јанковић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија и токсикологија; Клиничка фармација, председник



др Владимир Јањић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија, члан



др Ивана Сташевић Карличкић, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Приштини са привременим седиштем у Косовској Митровици за ужу научну област Психијатрија, члан



У Крагујевцу, ____ маја 2023. године.