

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КРАГУЈЕВАЦ**

1. Одлука Изборног већа

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

**„УПОРЕЂЕЊЕ ОДНОСА ТРОШКОВА И ЕФИКАСНОСТИ
ФИДАКСОМИЦИНА И ВАНКОМИЦИНА У ЛЕЧЕЊУ КОЛИТИСА
ИЗАЗВАНОГ СА *Clostridium difficile* ПОМОЋУ МАРКОВЉЕВОГ
МОДЕЛА”**

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 Драган Миловановић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, члан
- 3. проф. др Викторија Драгојевић Симић**, члан, ванредни професор Војномедицинске академије у Београду за ужу научну област Фармакологија

2.1 Кратка биографија кандидата

Мр пх Верољуб Марковић рођен је 21.08.1952. године у Крагујевцу. Дипломирао је 1976. године на Фармацеутском факултету Универзитета у Београду са просечном оценом 8,94. Специјализацију из Медицинске биохемије уписао је 1979. године на Фармацеутском факултету у Београду и завршио 1982. године, са врло добрим успехом, стекавши назив специјалисте медицинске биохемије. Студент је докторских студија на Медицинском факултету у Крагујевцу. Специјализацију из Фармацеутске здравствене заштите уписао је 2005. Године на Фармацеутском факултету у Београду, завршио 2006. године и стекао стручни назив специјалиста фармацеутске здравствене заштите. Од 1976. године па до 1977. године радио је у АУ "Крагујевац", у апотеци "Шумадија". Од 1977. године до 1978. године радио је у Заводу за медицну рада. Од 1987. године до 1991. године радио је у КЦ "Крагујевац", као директор централне лабораторије. Од 1991. године до 2004. године ради као директор и власник у апотеци "Марковић". Од 2004. до 2006. године био је ангажован повремено као истакнути стручњак на Медицинском факултету у Крагујевцу, на струковним студијама. Од 2006. године

запослен је на Медицинском факултету у Крагујевцу у статусу асистента за ужу научну област „фармацеутска технологија“.

2.2 Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

Наслов: „УПОРЕЂЕЊЕ ОДНОСА ТРОШКОВА И ЕФИКАСНОСТИ ФИДАКСОМИЦИНА И ВАНКОМИЦИНА У ЛЕЧЕЊУ КОЛИТИСА ИЗАЗВАНОГ СА *Clostridium difficile* ПОМОЋУ МАРКОВЉЕВОГ МОДЕЛА”

Предмет: Ова студија ће се бавити упоређењем односа трошкова и ефеката фидаксомицина и ванкомицина у лечењу колитиса изазваног бактеријом *Clostridium difficile* код пацијената у Србији.

Хипотезе:

- Фидаксомицин има повољнији однос трошкова и ефеката у лечењу колитиса изазваног са *Clostridium difficile* него ванкомицин.
- Трошкови лечења колитиса изазваног са *Clostridium difficile* фидаксомицином у Србији по једном спасеном животу не прелазе цену коју земља са горње-средњим приходом по глави становника (између 3976 и 12275 америчких долара бруто националног дохотка по глави становника) може да плати (1-3 x бруто национални доходак по глави становника)(10)
- Трошкови лечења колитиса изазваног са *Clostridium difficile* фидаксомицином у Србији по једној избегнутој субтоталној колектомији не прелазе цену коју земља са горње-средњим приходом по глави становника (између 3976 и 12275 америчких долара бруто националног дохотка по глави становника) може да плати (1-3 x бруто национални доходак по глави становника)

2.3 Подобност кандидата

Кандидат је објавио један рад у целини у домаћем часопису са рецензијом, у коме је први аутор, чиме је испунио услов за пријаву докторске тезе:

- **Верољуб М.** Епидемијски трендови нелегалног самолечења. Медицински часопис, 2009; 43(2): 54-5. Часопис те године није био категорисан, има рецензије, 0 бодова.

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Инфекција са *Clostridium difficile* настаје после излагања пацијената антибиотицима широког спектра. Због све шире употребе таквих антибиотика учесталост и тежина инфекције овом бактеријом расту, посебно због појаве хипервирулентног соја ове бактерије који се позначава са NAP1/BI/027. Посебно забрињава чињеница да расте смртност услед колитиса изазваног токсинима ове бактерије, чак и код млађих особа. С друге стране, проценат рецидива колитиса после антибиотске терапије се креће и до 25%, а чак 5% пацијената има и до 5 рецидива.

Фидаксомицин је макроциклични антибиотик, који је око 8 пута активнији од ванкомицина против *Clostridium-a difficile* у *in vitro* условима, укључујући и хипервирулентни сој. Фидаксомицин се готово не апсорбује из гастроинтестиналног тракта, и не ремети много нормалну бактеријску флору у колону. Ванкомицин је гликопептидни антибиотик који се више од деценије са успехом користи у лечењу колитиса изазваног са *Clostridium difficile*, али је проценат рецидива релативно висок, виши него после примене фидаксомицина. У рандомизираној, контролисаној студији показано је да је проценат рецидива после примене фидаксомицина око 13%, док је проценат рецидива после примене ванкомицина чак 25%.

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

Циљ.

Циљ ове докторске дисертације је да покаже да ли је са аспекта односа трошкова и ефикасности оправдано финансирање коришћења фидаксомицина у лечењу колитиса изазваног са *Clostridium difficile* од стране фонда здравственог осигурања у Србији.

Значај.

Значај ове студије је у одређивању фармакоекономске исплативости примене фидаксомицина за лечење колитиса изазваног са *Clostridium difficile* код пацијената у Србији. С обзиром да би РФЗО требао да сноси трошкове третмана који коштају мање од 50 милиона динара по спасеном животу, финансирање фидаксомицина од стране РФЗО-а ће највероватније бити фармакоекономски оправдано. Ова студија ће допринети да РФЗО прихвати да сноси трошкове лечења *Clostridium difficile* колитиса фидаксомицином, што ће омогућити бољу терапију овог тешког обољења за пацијенте у Србији.

2.6 Веза са досадашњим истраживањима

С обзиром да рецидиви колитиса изазваног са *Clostridium difficile* носе велике трошкове и смртност, примена антибиотика какав је фидаксомицин би потенцијално довела до смањења смртности, а можда и трошкова, посебно у подгрупи пацијената са блажом болешћу. Међутим, то је немогуће проценити без одговарајуће фармакоекономске студије, пошто је цена третмана фидаксомицином као новим, оригиналним леком под патентном заштитом, изузетно висока: око 2800 америчких долара по пацијенту. У бази публикованих радова Медлајн за сада још нема фармакоекономских студија фидаксомицина, тако да питање његове фармакоекономске исплативости ***остаје отворено***.

Фидаксомицин у Србији још увек није регистрован, с обзиром да је добио дозволу за коришћење у Сједињеним Америчким Државама тек у априлу ове године, али се његова регистрација може очекивати и код нас за најдаље две године. Тада ће се поставити питање да ли Републички фонд за здравствено осигурање треба да сноси трошкове

примене фидаксомицина у лечењу колитиса изазваног са *Clostridium difficile* или не, с обзиром на његов однос трошкова и ефикасности. Ова докторска дисертација треба да одговори на то питање, **и упореди трошкове и ефикасност фидаксомицина и до сада најефикасније алтернативе, ванкомицина, у лечењу колитиса изазваног са *Clostridium difficile*.**

2.7 Методе истраживања

А. Врста студије

Ова студија спада у групу фармакоекономских модела Марковљевог типа. Марковљев модел има широку употребу у науци, јер се заснива на смењивању одређеног броја циклуса кроз које пролази пацијент који је на одређеној терапији. У сваком од циклуса, пацијент може бити у одређеном броју дефинисаних стања, са одговарајућом вероватноћом. Такође, прелазак из једног у друго стање има одговарајућу вероватноћу. Ако се сваком стању додели одговарајућа вредност (трошкови и ефекат), онда се Марковљевим моделом може са добром прецизношћу предвидети висина трошкова и ефеката после реализације свих циклуса, тј. може се симулирати ситуација из стварности. Укупни трошкови за јединку се израчунавају по формули:

$$C = c_0 + \sum_{(t=1 \text{ до } T)} \pi_t * c' / (1 + \delta_c)^{t-1}$$

где је c_0 почетни трошак, T број циклуса, π_t линијски вектор који представља дистрибуцију вероватноће на почетку, δ_c дисконтна стопа за трошкове у будућности а c' инкрементациони трошак. Укупни ефекат се израчунава по сличној формули :

$$E = \sum_{(t=1 \text{ до } T)} \pi_t * b' / (1 + \delta_b)^{t-1}$$

где је δ_b дисконтна стопа за ефекат, а b' инкрементациони ефекат.

Б. Популација која се истражује

Модел ће бити конструисан за лечење пацијената са колитисом изазваним *Clostridium-om difficile* који су у првом акту били лечени метронидазолом, али није дошло до излечења. Биће конструисане две опције лечења које се упоређују: 10 дана терапије фидаксомицином, 200 мг на 12 сати, орално, и 10 дана терапије ванкомицином, 125 мг на 6 сати, орално, сходно водичима добре праксе у лечењу *Clostridium difficile* колитиса. Модел ће имати 6 циклуса у трајању од 15 дана сваки, који одговарају терапијским периодима. С обзиром да се целокупан модел одвија у периоду од око 3 месеца, неће бити примењено дисконтовање трошкова и ефеката. Студија ће бити рађена из перспективе Републичког фонда за здравствено осигурање Србије.

В. Узорковање

Пошто се модел конструише, биће спроведена симулација модела по кохортном принципу. Студијска кохорта ће се састојати од 1000 одраслих виртуелних пацијената са колитисом изазваним *Clostridium-om difficile*, који није реаговао на примену метронидазола, тако да ће и трошкови и ефекти бити израчунати на 1000 пацијената.

Г. Варијабле које се мере у студији

Ефекти терапије у моделу ће бити изражени кроз (1) број спашених живота и (2) број спречених субтоталних колектомија.

У трошкове терапије ће бити урачунати само директни медицински трошкови, који обухватају трошкове набавке лекова, 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 *Clostridium difficile* колитиса и већ спроведених студија трошкова. Цене здравствених услуга ће бити преузете из тарифне књиге РФЗО-а, а цене лекова из Листе лекова РФЗО-а и из изјава произвођача фидаксомицина.

Транзиционе вероватноће ће бити преузете из публикованих контролисаних клиничких студија *Clostridium difficile* колитиса.

Д. Снага студије и величина узорка

Најважнији исход ове студије јесу трошкови по једном спасеном животу; пошто се ради о континуалној варијабли, величина узорка ће се одређивати према Студентовом Т-тесту. Уколико је очекивана разлика између група у трошковима по спасеном животу око 50 милиона динара, а стандардна девијација мерења трошкова 25 милиона динара, уз очекивану снагу студије од 80% и вероватноћу грешке првог типа алфа = 0.05, може се израчунати уз помоћ софтвера Г-пауер да је потребно најмање 6 виртуелних пацијената 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%.

Ђ. Статистичка обрада података

Када се модел активира, тј. изврши симулација, он генерише резултате за виртуелне пацијенте, чијом обрадом се добија процена инкременталног односа трошкови/ефекат, за једну терапијску алтернативу у односу на другу. За добијене инкременталне односе из сваког корака симулације биће урађена дескриптивна статистика, са средњим вредностима и стандардним девијацијама. Разлике у трошковима по спасеном животу и по избегнутој субтоталној колектомији између кохорте лечене фидаксомицином и кохорте лечене ванкомицином 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.

2.8 Очекивани резултати докторске дисертације

Очекује се да ће употреба фидаксомицина у лечењу *Clostridium difficile* колитиса коштати РФЗО око 35 милиона динара по једном спасеном животу више у односу на употребу ванкомицина у истој индикацији.

С обзиром да би РФЗО требао да сноси трошкове третмана који коштају мање од 50 милиона динара по спасеном животу, финансирање фидаксомицина од стране РФЗО-а ће највероватније бити фармакоекономски оправдано. Ова студија ће допринети да РФЗО прихвати да сноси трошкове лечења *Clostridium difficile* колитиса фидаксомицином, што ће омогућити бољу терапију овог тешког обољења за пацијенте у Србији.

2.9 Оквирни садржај дисертације

Колитис изазван токсином бактерије *Clostridium difficile* настаје после употребе антибиотика и представља тешко обољење са високим морбидитетом и морталитетом.

Нови макроциклични антибиотик фидаксомицин је 8 пута активнији *in vitro* од ванкомицина против *Clostridium-a difficile*, али је око 30 пута скупљи. Циљ ове студије је да покаже да ли је са аспекта односа трошкова и ефикасности оправдано финансирање коришћења фидаксомицина у пракси од стране фонда здравственог осигурања у Србији.

Студија ће се спровести кроз израду фармакоекономског Марковљевог модела, који ће упоредити однос трошкова и ефикасности фидаксомицина и ванкомицина за оралну употребу. Подаци о ефикасности оба лека ће бити преузети из публикованих клиничких студија која се методолошки валидно урађене, док ће трошкови бити израчунати на основу водича за лечење колитиса изазваног са *Clostridium difficile* и цена лекова и услуга које признаје Републички фонд за здравствено осигурање у Србији (РФЗО). У обзир ће бити узети само директни трошкови лечења, из перспективе РФЗО-а. Модел ће имати 6 циклуса у трајању од 15 дана сваки. За израду модела ће бити коришћен програм Микрософт Ексцел 2007.

Трошкови лечења са фидаксомицином и ванкомицином ће бити прерачунати по спасеном животу и по избегнутој субтоталној колектомији. Улазне варијабле ће се варирати упретпостављеним опсезима, по бета дистрибуцији. Очекује се да ће употреба фидаксомицина у лечењу *Clostridium difficile* колитиса коштати РФЗО око 35 милина динара по једном спасеном животу више у односу на употребу ванкомицина у истој индикацији.

С обзиром да би РФЗО требао да сноси трошкове третмана који коштају мање од 50 милиона динара по спасеном животу, финансирање фидаксомицина од стране РФЗО-а ће највероватније бити фармакоекономски оправдано. Ова студија ће допринети да РФЗО прихвати да сноси трошкове лечења *Clostridium difficile* колитиса фидаксомицином, што ће омогућити бољу терапију овог тешког обољења за пацијенте у Србији.

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 Драган Миловановић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, члан **3. проф. др Викторија Драгојевић Симић**, члан, ванредни професор Војномедицинске академије у Београду за ужу научну област Фармакологија

Закључак и предлог комисије

1. На основу досадашњег успеха на докторским студијама и публикованих радова, мр пх Верољуб Марковић 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 фидаксомицина у лечењу колитиса изазваног бактеријом *Clostridium difficile*.

3. Комисија сматра да ће предложена докторска теза мр пх Верољуба Марковића бити од великог научног и практичног значаја, да се сагледа фармакоекономска исплативост фидаксомицина у лечењу колитиса изазваног бактеријом *Clostridium difficile*.

4. Комисија предлаже Изборном већу Медицинског факултета у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата **мр пх Верољуба Марковића** под називом „УПОРЕЂЕЊЕ ОДНОСА ТРОШКОВА И ЕФИКАСНОСТИ ФИДАКСОМИЦИНА И ВАНКОМИЦИНА У ЛЕЧЕЊУ КОЛИТИСА ИЗАЗВАНОГ СА *Clostridium difficile* ПОМОЋУ МАРКОВЉЕВОГ МОДЕЛА” 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 Драган Миловановић, редовни професор Медицинског факултета
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, члан

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

У Крагујевцу, 26.1.2012.

