

Na osnovu Odluke Vijeća Medicinskog fakulteta o formiranju Komisije za doktorske studije, broj: 392/7 od 21.02.2019. godine a u skladu sa tačkom 6 Vodiča za doktorske studije UCG-Centar za doktorske studije, nakon razmatranja ispunjavanja uslova za prijavu teme doktorske disertacije i poštujući princip kopetentnosti, Komisija za doktorske studije dostavlja Vijeću Medicinskog fakulteta

**INICIJALNI PRIJEDLOG**  
sastava Komisije za ocjenu prijave doktorske disertacije

1. Kandidat: **dr stom Svetlana Obrenović**

2. Tema istraživanja: **«Odnos troškova i efekata genskih terapija metastatskog ili neresektabilnog malignog melanoma kože: ekonomska procjena uključujući analizu vrijednosti informacija»**

3. Komisija za ocjenu prijave doktorske disertacije:

- **Doc. dr Zoran Terzić**, docent Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore, predsjednik
- **Prof. dr Slobodan Janković**, redovni profesor Fakulteta medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu, mentor
- **Doc. dr Snežana Mugoša**, docentkinja Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore, član

**MEDICINSKI FAKULTET**  
**Komisija za doktorske studije**

Prof. dr  **Vukmirović**

## PRIJAVA TEME DOKTORSKE DISERTACIJE

| OPŠTI PODACI O DOKTORANDU                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Titula, ime i prezime                                                                                                                                                           | Dr Svetlana Obrenović                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Fakultet                                                                                                                                                                        | Stomatološki fakultet                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Studijski program                                                                                                                                                               | Stomatologija                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Broj indeksa                                                                                                                                                                    | 1/06                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Ime i prezime roditelja                                                                                                                                                         | Đuro Obrenović                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Datum i mjesto rođenja                                                                                                                                                          | 24.07.1976.god., Podgorica                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Adresa prebivališta                                                                                                                                                             | Dalmatinska 43, Podgorica                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Telefon                                                                                                                                                                         | 069326589                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| E-mail                                                                                                                                                                          | ljubiseka@t-com.me                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| BIOGRAFIJA I BIBLIOGRAFIJA                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Obrazovanje                                                                                                                                                                     | Polazna istraživanja iz oblasti Menadžment u zdravstvu<br>21.10.2020.god., (A)<br>MBA in management, finance and agribusiness (MA pp),<br>25.06.2014<br>VIII Stomatološki fakultet Univerziteta u Beogradu,<br>09.07.2003.god., (7,09)                                                                                                            |
| Radno iskustvo                                                                                                                                                                  | Od 2020 direktor „Zentiva Pharmer DOO DSD Podgorica“<br>2019 direktor „Alvogen“-a<br>2017 Stručni saradnik u „Farmegra DOO“<br>2016 Stručni saradnik u „Amicus“-u<br>2014 KAM u „Novartis“-u<br>2008 Stručni saradnik u „MSD“-u<br>2005 doktor stomatologije u JU DZ Podgorica<br>2004 profesor u JU SMS<br>2003 pripravnički staž u DZ Podgorica |
| Popis radova                                                                                                                                                                    | The use of Ozosep-R gel in therapy of gingivitis, Zelić O.,<br>Obrenović S., Book of abstracts of 7 th Congress of the BaSS, pp.<br>266,2002                                                                                                                                                                                                      |
| NASLOV PREDLOŽENE TEME                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Na službenom jeziku                                                                                                                                                             | ODNOS TROŠKOVA I EFEKATA GENSKIH TERAPIJA<br>METASTATSKOG ILI NERESEKTABILNOG MALIGNOG<br>MELANOMA KOŽE: EKONOMSKA PROCJENA<br>UKLJUČUJUĆI ANALIZU VRIJEDNOSTI INFORMACIJA                                                                                                                                                                        |
| Na engleskom jeziku                                                                                                                                                             | COST-UTILITY OF GENE THERAPIES OF METASTATIC<br>OR NON-RESECTABLE CUTANEOUS MALIGNANT<br>MELANOMA: ECONOMIC EVALUATION INCLUDING<br>VALUE OF INFORMATION ANALYSIS                                                                                                                                                                                 |
| <b>Obrazloženje teme</b>                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Trenutno je u evropskim zemljama jedina terapijska opcija pacijenata sa metastatskim ili neresektabilnim malignim melanomom kože koji je rezistentan na ciljanu i imunoterapiju |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

primjena hemioterapije i hirurgije. Međutim, hemioterapija i hirurgija kod ovih bolesnika ne produžavaju život. Nedavno su odobrene za primjenu u praksi dvije genske terapije bolesnika sa rezistentnim malignim ili neresektabilnim melanomom (lfileucel i talimogene laherparepvec) koje značajno produžavaju život i usporavaju progresiju. Zbog visoke cijene ovih inovativnih terapija postavlja se pitanje njihove isplativosti i dostupnosti, tj. opravdanosti finansiranja od strane fondova zdravstvenog osiguranja. Do sada nije sprovedena analiza odnosa troškova i efekata genske terapije, hemioterapije i trostruke terapije (dvostruka ciljana + imunoterapija) rezistentnog metastatskog melanoma, koja jedino može dati procjenu isplativosti genske terapije. Ovo istraživanje će dati objektivnu procjenu isplativosti primjene genske terapije kod pacijenata sa rezistentnim metastatskim melanomom, i omogućiti Fondu zdravstvenog osiguranja da donese optimalnu odluku u pogledu finansiranja iz sredstava zdravstvenog osiguranja.

#### Pregled istraživanja

Melanom je maligni tumor koji potiče od melanocita; starosno-standardizovana incidencija melanoma iznosi 3.8/100,000 kod muškaraca i 3.0/100,000 kod žena. Mada melanom čini svega 1% svih malignih tumora kože, čak 80% svih smrti zbog malignih tumora kože je uzrokovano melanomom (1). I pored velikog broja terapijskih opcija za liječenje melanoma, iz godine u godinu se povećava stopa smrtnosti od metastatskog ili lokalno uznapredovalog melanoma, posebno kod muškaraca (2).

Veliki napredak u liječenju metastatskog ili lokalno uznapredovalog melanoma je učinjen posljednje decenije uvođenjem nekoliko ciljanih terapija, koje blokiraju određene signalne puteve u malignoj ćeliji uključene u nekontrolisani rast i diobu malignih ćelija (npr. inhibitori proto-onkogene B-Raf (BRAF) i mitogen-aktivirane protein kinaze (MEK)). Nažalost, kod čak 20% pacijenata je tumor primarno rezistentan na ciljanu terapiju, a kod značajnog broja pacijenata nastaje stečena rezistencija (3). Prema važećem Evropskom vodiču za liječenje malignog melanoma (4), kod metastatskog ili lokalno uznapredovalog melanoma najprije se primjenjuje kombinacija BRAF i MEK inhibitora (dabrafenib + trametinib, vemurafenib + cobimetinib ili encorafenib + binimetinib) ukoliko je tumor BRAF600 pozitivan. Kod pacijenata koji su BRAF600 negativni primjenjuje se imunoterapija sa lijekovima koji blokiraju PD-1 ili CTLA-4 receptore na limfocitima, i sprečavaju njihovu deaktivaciju. PD-1 (nivolumab, pembrolizumab) i CTLA-4 (ipilimumab) blokatori se mogu primijeniti samostalno ili u kombinaciji. Ako je tumor rezistentan na ciljanu terapiju BRAF/MEK inhibitorima, u drugoj liniji se može primijeniti imunoterapija, dok je posle imunoterapije posljednja terapijska linija hemoterapija (dakarbazin, temozolomid, karboplatin, paklitaksel, fortomustin, sami ili u kombinaciji) i trostruka terapija BRAF/MEK inhibitorima + PD-1 blokatorom.

Nedavno su od strane američke Agencije za hranu i lijekove odobrene dvije genske terapije metastatskog melanoma: Lfileucel (5) (odobrena indikacija: „Liječenje odraslih pacijenata sa neresektabilnim ili metastatskim melanomom koji su prethodno liječeni PD-1 blokirajućim antitijelom, a ako je BRAF V600 mutacija pozitivna, BRAF inhibitorom sa ili bez MEK inhibitora.“) i Talimogene laherparepvec (6) (odobrena indikacija: „Za lokalni tretman neresektabilnih kožnih, potkožnih i nodalnih lezija kod pacijenata sa rekurentnim melanomom nakon inicijalne operacije.“). Lfileucel je preparat limfocita koji prepoznaju antigene melanoma; ovi limfociti se preuzimaju iz okoline tumora pacijenta, zatim umnožavaju ex vivo, i vraćaju u organizam pacijenta pošto je izvršena limfodeplecija (7). Talimogene laherparepvec (T-VEC) je genetskim inženjeringom izmijenjen onkolitički herpesvirus koji sadrži dvije kopije humanog GM-CSF gena i ima deleciju ICP47 i ICP34.5 gena, što olakšava regrutaciju antigen-prezentujućih ćelija, a time i prezentaciju antigena tumorskih ćelija limfocitima oboljele osobe (8). T-VEC se primjenjuje intralezionalno. Efikasnost genske terapije melanoma je dokazana u kontrolisanim kliničkim studijama (9) (10). Lfileucel dovodi do objektivnog odgovora kod 31 -

44% bolesnika, a kontrola bolesti se uspostavi kod čak 89% pacijenata koji su rezistentni na prethodno primijenjene BRAF/MEK inhibitore ili imunoterapiju. Neželjena dejstva lifileucel-a su uglavnom drhtavica, hipotenzija, anemija, trombocitopenija, pireksija, umor i tahikardija, dok se od neželjenih dejstava kategorije 3 i 4 javljaju trombocitopenija, anemija i leukopenija. Stopa trajnog odgovora (duže od 6 mjeseci) na T-VEC u kliničkim studijama se kreće oko 16%, dok je jedino ozbiljnije neželjeno dejstvo celulitis (u 2% pacijenata) (11).

Iako ima kliničkih studija koje su se bavile genskom terapijom melanoma, do sada nema publikovanih studija koji bi ispitali odnos troškova i efekata genske terapije melanoma, posebno u poređenju sa hemioterapijom kao poslednjom linijom terapije. Cijene genske terapije su više od cijena hemioterapije, ciljane ili imunoterapije melanoma. Veleprodajna cijena jednokratne terapije lifileucelom je 515.000 dolara po pacijentu (12), dok je cijena Talimogene laherparepvec 80\$ za bocu sa 1 milion jedinica za formiranje plaka (pfu), i 7,015\$ za bocu sa 100 miliona pfu (13) (14). S druge strane, i efikasnost genske terapije kod pacijenata sa tumorima rezistentnim na ciljanu i imunoterapiju je značajno veća od efikasnosti hemioterapije ili trostruke terapije BRAF/MEK inhibitorima + PD-1 blokatorom. Od odnosa troškova i efikasnosti genske terapije i hemioterapije kod rezistentnih oblika melanoma zavisi odluka o finansiranju genske terapije od strane Fonda zdravstvenog osiguranja, a time i dostupnost ove inovativne terapije pacijentima.

#### Cilj i hipoteze

Cilj ovog istraživanja je utvrđivanje odnosa troškova i efekata genske terapije metastatskog ili neresektabilnog malignog melanoma u poređenju sa hemioterapijom, trostrukom terapijom BRAF/MEK inhibitorima + PD-1 blokatorom ili hirurškom intervencijom.

#### Hipoteze:

1. Lifileucel ima povoljniji odnos troškova i efekata od hemioterapije u liječenju metastatskog melanoma rezistentnog na ciljanu i imunoterapiju.
2. Lifileucel ima povoljniji odnos troškova i efekata od trostrukom terapijom BRAF/MEK inhibitorima + PD-1 blokatorom u lečenju metastatskog melanoma rezistentnog na ciljanu i imunoterapiju
3. Talimogene laherparepvec ima povoljniji odnos troškova i efekata od palijativne hirurške intervencije u liječenju neresektabilnog melanoma rezistentnog na ciljanu i imunoterapiju.

#### Materijali, metode i plan istraživanja

##### STUDIJSKA POPULACIJA

Ispitivana populacija je sastavljena od pacijenata sa malignim melanomom kože (u SAD tokom 2019. godine godišnja stopa incidencije bila je 17 na 100.000 stanovnika, a stopa prevalencije 138 na 100.000 stanovnika) (15), koji imaju metastatsku ili neresektabilnu bolest (oko 30% svih pacijenata sa melanomom razvije metastaze (16), a godišnja stopa incidencije pacijenata sa melanomom III/IV stadijuma, odnosno neresektabilnog i metastatskog, iznosi 2,5 – 4,5 slučajeva na 100.000 stanovnika. (17)), i koji su otporni i na ciljanu i na imunoterapiju (oko 50% metastatskog ili neresektabilnog melanoma) (18).

##### POSTAVKA I LOKACIJA

Studija će biti sprovedena uzimajući u obzir socio-ekonomske uslove u Crnoj Gori, tranzicionoj zemlji Zapadnog Balkana (prelazak sa planske na slobodnu tržišnu ekonomiju).

**KOMPARATORI**

Genska terapija melanoma otpornog na ciljanu i imunoterapiju primjenjuje se kao jedina alternativa palijaciji sa klasičnim režimima hemoterapije, trostrukom terapijom BRAF/MEK inhibitorima + PD-1 blokatorom ili hirurškim zahvatom, jer su hemoterapija ili trostruka terapija BRAF/MEK inhibitorima + PD-1 blokatorom ono što se daje pacijentima sa metastatskim melanomom i terapijskom rezistencijom prema savremenim smernicama (19,20), a operacija se preduzima za lokalno uznapredovale tumore. Prema tome, komparatori za lifileucel su hemoterapija i trostruka terapija BRAF/MEK inhibitorima + PD-1 blokatorom, a komparator za Talimogene laherparepvec je palijativna hirurgija.

**PERSPEKTIVA**

Za ovu analizu izabrana je perspektiva Fonda za zdravstveno osiguranje Crne Gore (FZOCCG), jer ovaj fond pokriva 60% svih troškova zdravstvene zaštite stanovništva Crne Gore, dok ostatak od 40% pokrivaju sami pacijenti (21).

**VREMENSKI HORIZONT**

Odabran je vremenski horizont od 3 godine, jer iako je uz ciljanu i imunoterapiju uznapredovalog metastatskog melanoma u kombinaciji trogodišnje ukupno preživljavanje već dostiglo 58,4% (22), a kriva preživljavanja posle 3-4 godine teži platou (23), pacijenti sa metastatskim ili neresektabilnim melanomom koji je rezistentan na ciljanu i imunoterapiju imaju ukupno preživljavanje od svega 10% posle 2 godine.

**DISKONTNA STOPA**

Troškovi i efekti u ovoj analizi su različito diskontovani: godišnja diskontna stopa za troškove je izabrana da bude jednaka 6,6% godišnje kamatne stope banaka koju je odredila Centralna banka Crne Gore u maju 2024 (24), dok je diskontna stopa za efekte izračunata na 2,35% po Remzijevoj formuli: diskontna stopa je jednaka zbiru stope društvene vremenske preferencije i proizvoda elastičnosti granične korisnosti i stope rasta potrošnje po glavi stanovnika u Crnoj Gori (25) (26).

**ISHODI**

Ishodi ove analize su troškovi i dobijene godine života prilagođene kvalitetu (QALY) po pacijentu, odnosno godine života prilagođene za kvalitet stečene sa opcijama liječenja. Ishodi su kreirani (mjereni) Monte Karlo simulacijom Modela razdvojenog preživljavanja (MRP) izgrađenog za upoređivanje terapijskih opcija.

**MODEL**

Model razdvojenog preživljavanja (MRP) je korišćen u ovoj analizi jer su krajnje tačke ispitivanja tretmana melanoma sveukupno preživljavanje i preživljavanje bez progresije, koje se mogu direktno prenijeti na model, bez potrebe za ekstrapolacijama i unosom dodatne nesigurnosti (28). Kriva preživljavanja bez progresije i kumulativne krive progresije i smrtnog ishoda konstruisane su korišćenjem podataka objavljenih kliničkih ispitivanja, a zatim su jednačine ovih krivih određene postupkom fitovanja. Na osnovu jednačina krivih izračunat je neodređeni integral svake krive, a zatim je izračunata površina ispod svake krive u svakom intervalu ciklusa modela kroz razliku neodređenih integrala za vremena  $t + 3$  i  $t$ . Zbir površina ispod svih krivih u svakom intervalu ciklusa modela predstavlja ukupnu vjerovatnoću od 1, a zatim su vjerovatnoće svakog stanja određene kao frakcija zbira površina ispod krivih koju čini površina koja opisuje samo to stanje. Model je kreiran pomoću softvera za tabelarne kalkulacije.

#### METODE PROCJENE VRIJEDNOSTI INFORMACIJA (VOI)

Očekivana vrijednost savršenih informacija (EVPI), očekivana vrijednost savršenih informacija o parametrima (EVPPI) i očekivana vrijednost informacija o uzorku (EVSI) izračunate su analitičkom metodom uz pretpostavku normalne distribucije podataka, koristeći formule objavljene u radu od strane Vilsona (29). Tačnost rezultata provjerena je preračunavanjem EVPI, EVPPI i EVSI numeričkom (simulacionom) metodom i poređenjem rezultata dobijenih dvijema metodama (30).

#### ANALITIKA I PRETPOSTAVKE

Ulazni podaci su unijeti u PSM ili kao brojevi (kada je nesigurnost podataka bila minimalna), ili kao inverzne distribucije (kada je neizvjesnost bila značajna). Stope i korisnosti su unijete kao inverzne beta distribucije, a troškovi kao inverzne gama distribucije; inverzne normalne ili uniformne distribucije su korišćene za druge tipove podataka, prema potrebi. Stope su takođe transformisane u vjerovatnoće, koristeći formulu  $p=1-e^{-(r \cdot t)}$ , gdje je „r“ stopa, a „t“ je količnik dužine ciklusa modela i vremenskog perioda u kome je stopa zabilježena. Rezultati simulacija modela su prikazani pomoću srednjih vrijednosti, standardnih devijacija i 95% ili 99% intervala povjerenja. S obzirom na to da Fond za zdravstveno osiguranje Crne Gore zvanično ne navodi pragove isplativosti, preporuke Svjetske zdravstvene organizacije i Svjetske banke su bile korišćene u modelu, tj. jedan bruto domaći proizvod (BDP) po stanovniku po dobijenoj QALY kao apsolutni, a tri BDP po glavi stanovnika po dobijenoj QALY kao relativni prag troškova/efikasnosti.

Ulazni parametri su procijenjeni kao zbirne vrijednosti iz više izvora pronađenih u literaturi, ponderisane veličinom uzorka studije. Troškovi kao ulazni parametri kalibrisani su množenjem sa odnosom BDP po paritetu kupovne moći (PKM) po stanovniku u Crnoj Gori i BDP(PKM) po stanovniku u zemlji koja je izvor podataka, a odnosi se na godinu prikupljanja podataka.

#### KARAKTERIZACIJA NESIGURNOSTI

Glavnu strukturu modela (stanja modela, dužina ciklusa, horizont i komparatori) validira tročlana komisija sastavljena od specijaliste onkologije, hirurga i specijaliste kliničke farmakologije, zaposlenih u Univerzitetskoj bolnici u Kragujevcu, Srbija. Neizvjesnost prvog reda je uzeta u obzir primjenom Monte Karlo simulacije u osnovnom modelu. Neizvjesnost drugog reda je uzeta u obzir u probablističkoj analizi osjetljivosti (PSA), gdje su ulazni parametri unijeti u model prema inverznim distribucijama vjerovatnoće (beta za stope i korisnosti, gama za troškove, normalne i uniformne za druge vrste podataka, po potrebi).

#### PARAMETRI OD INTERESA ZA ANALIZU VRIJEDNOSTI INFORMACIJA (VOI)

EVPPI (Očekivana vrijednost savršene informacije o parametru) se izračunava odvojeno za skup parametara uključenih u određivanje efikasnosti terapijskih alternativa (EVPPIΔE) i za skup parametara uključenih u određivanje troškova terapijskih alternativa (EVPPIΔC). EVSI (očekivana vrijednost informacija o uzorku) se izračunava na osnovu inkrementalne neto monetarne koristi (iNMB), zbira varijansi iNMB u uzorku studije (ili zbira varijansi troškova terapijskih alternativa), broja opservacija po terapijskoj alternativni, i normalizovane jedinice gubitka.

#### Očekivani naučni doprinos

Naučni doprinos ove teze se ogleda u dva aspekta: (1) donošenje novog saznanja, jer će rezultati teze odgovoriti na pitanje za koje do danas nije dat odgovor u naučnoj literaturi – da li

je ekonomski i klinički opravdana primjena genske terapije metastatskog i neresektabilnog melanoma rezistentnog na ciljanu i imunoterapiju; (2) veliki značaj za kliničku praksu, jer će omogućiti fondovima zdravstvenog osiguranja da donesu pravu odluku u pogledu finansiranja genske terapije, a time omogućiti produžetak života pacijentima ili ih zaštititi od nefikasnih i potencijalno štetnih terapijskih opcija.

**Spisak objavljenih radova kandidata**

The use of Ozosep-R gel in therapy of gingivitis, Zelić O., Obrenović S., Book of abstracts of 7 th Congress of the BaSS, pp. 266, 2002.

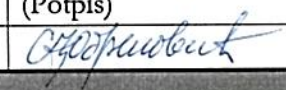
**Popis literature**

1. Saginala K, Barsouk A, Aluru JS, Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of Melanoma. Med Sci. 2021;9(4):63.
2. Yang DD, Saliccioli JD, Marshall DC, Sheri A, Shalhoub J. Trends in malignant melanoma mortality in 31 countries from 1985 to 2015\*. Br J Dermatol. 2020;183(6):1056–64.
3. Czarnecka AM, Bartnik E, Fiedorowicz M, Rutkowski P. Targeted Therapy in Melanoma and Mechanisms of Resistance. Int J Mol Sci. 2020;21(13):4576.
4. Garbe C, Amaral T, Peris K, Hauschild A, Arenberger P, Basset-Seguín N, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment - Update 2022. Eur J Cancer. 2022;170:256–84.
5. Research C for BE and. AMTAGVI. FDA [Internet]. 2024 Mar 11 [cited 2024 May 8]; Available from: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/approved-blood-products/amtagvi>
6. Research C for BE and. IMLYGIC. FDA [Internet]. 2023 Feb 15 [cited 2024 May 8]; Available from: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/imlygic>
7. Parums DV. Editorial: First Regulatory Approval for Adoptive Cell Therapy with Autologous Tumor-Infiltrating Lymphocytes (TILs) - Lifileucel (Amtagvi). Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res. 2024;30:e944927.
8. Zhang T, Jou THT, Hsin J, Wang Z, Huang K, Ye J, et al. Talimogene Laherparepvec (T-VEC): A Review of the Recent Advances in Cancer Therapy. J Clin Med. 2023;12(3):1098.
9. Jimeno A, Papa S, Haigentz M, Rodríguez-Moreno J, Schardt J, Fardis M, et al. 353 Safety and efficacy of tumor infiltrating lymphocytes (TIL, LN-145) in combination with pembrolizumab for advanced, recurrent or metastatic HNSCC. J Immunother Cancer [Internet]. 2020;8(Suppl 3). Available from: [https://jitc.bmj.com/content/8/Suppl\\_3/A215](https://jitc.bmj.com/content/8/Suppl_3/A215)
10. Chesney J, Lewis KD, Kluger H, Hamid O, Whitman E, Thomas S, et al. Efficacy and safety of lifileucel, a one-time autologous tumor-infiltrating lymphocyte (TIL) cell therapy, in patients with advanced melanoma after progression on immune checkpoint inhibitors and targeted therapies: pooled analysis of consecutive cohorts of the C-144-01 study. J Immunother Cancer. 2022;10(12):e005755.
11. Andtbacka RHI, Kaufman HL, Collichio F, Amatruda T, Senzer N, Chesney J, et al. Talimogene Laherparepvec Improves Durable Response Rate in Patients With Advanced Melanoma. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2015;33(25):2780–8.
12. Liu A. FDA approves first T-cell therapy for a solid tumor [Internet]. 2024 [cited 2024 May 8]. Available from: <https://www.fiercepharma.com/pharma/fda-approves-iovances-amtagvi-first-cell-therapy-solid-tumor>
13. Drugs.com [Internet]. [cited 2024 May 9]. Imlygic Prices, Coupons, Copay & Patient Assistance. Available from: <https://www.drugs.com/price-guide/imlygic>
14. Imlygic - Summary of Product Characteristics (SmPC) - (emc) [Internet]. [cited 2024 May 9]. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/5117/smpc>

15. Aggarwal P, Knabel P, Fleischer AB. United States burden of melanoma and non-melanoma skin cancer from 1990 to 2019. *J Am Acad Dermatol*. 2021;85(2):388–95.
16. Sandru A, Voinea S, Panaitescu E, Blidaru A. Survival rates of patients with metastatic malignant melanoma. *J Med Life [Internet]*. 2014;7(4):572–6.
17. Herbert A, Koo MM, Barclay ME, Greenberg DC, Abel GA, Levell NJ, et al. Stage-specific incidence trends of melanoma in an English region, 1996–2015: longitudinal analyses of population-based data. *Melanoma Res [Internet]*. 2020;30(3):279.
18. Fateeva A, Eddy K, Chen S. Current State of Melanoma Therapy and Next Steps: Battling Therapeutic Resistance. *Cancers*. 2024;16(8):1571.
19. Statistical Office of Montenegro - MONSTAT [Internet]. [cited 2024 May 15]. Available from: <https://www.monstat.org/eng/page.php?id=234&pageid=48>
20. Swetter SM, Thompson JA, Albertini MR, Barker CA, Baumgartner J, Boland G, et al. NCCN Guidelines® Insights: Melanoma: Cutaneous, Version 2.2021: Featured Updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021;19(4):364–76.
21. Montenegro health system information [Internet]. [cited 2024 May 15]. Available from: <https://eurohealthobservatory.who.int/countries/montenegro>
22. Ugurel S, Röhm J, Ascierto PA, Becker JC, Flaherty KT, Grob JJ, et al. Survival of patients with advanced metastatic melanoma: The impact of MAP kinase pathway inhibition and immune checkpoint inhibition - Update 2019. *Eur J Cancer*. 2020;130:126–38.
23. Michielin O, Atkins MB, Koon HB, Dummer R, Ascierto PA. Evolving impact of long-term survival results on metastatic melanoma treatment. *J Immunother Cancer*. 2020;8(2):e000948.
24. CBCG [Internet]. [cited 2024 May 15]. Kamatne stope. Available from: <https://www.cbcbg.me>
25. Attema AE, Brouwer WBF, Claxton K. Discounting in Economic Evaluations. *Pharmacoeconomics*. 2018;36(7):745–58.
26. Moore MA, Vining AR. The Social Rate of Time Preference and the Social Discount Rate. *Mercatus Symposium, Mercatus Center at George Mason University, Arlington, VA, November 2018*.
27. Cjenovnici – FZOCG [Internet]. [cited 2024 May 15]. Available from: <https://fzocg.me/cjenovnici/>
28. Bullement A, Cranmer HL, Shields GE. A Review of Recent Decision-Analytic Models Used to Evaluate the Economic Value of Cancer Treatments. *Appl Health Econ Health Policy*. 2019;17(6):771–80.
29. Wilson ECF. A practical guide to value of information analysis. *Pharmacoeconomics*. 2015;33(2):105–21.
30. Ades AE, Lu G, Claxton K. Expected value of sample information calculations in medical decision modeling. *Med Decis Mak Int J Soc Med Decis Mak*. 2004;24(2):207–27.

**SAGLASNOST PREDLOŽENOG/IH MENTORA I DOKTORANDA SA PRIJAVOM**

Odgovorno potvrđujem da sam saglasan sa temom koja se prijavljuje.

|              |                            |                                                                                       |
|--------------|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Prvi mentor  | prof. dr Slobodan Janković |  |
| Drugi mentor | (Ime i prezime)            | (Potpis)                                                                              |
| Doktorand    | dr Svetlana Obrenović      |   |

**IZJAVA**

Odgovorno izjavljujem da doktorsku disertaciju sa istom temom nisam prijavio/la ni na jednom drugom fakultetu.

U Podgorici,

Ime i prezime doktoranda  
dr Svetlana Obrenović

