

OCJENA PRIJAVE DOKTORSKE TEZE I KANDIDATA

OPŠTI PODACI O DOKTORANDU	
Titula, ime i prezime	Dr Svetlana Obrenović
Fakultet/Institut	Stomatološki fakultet
Studijski program	Stomatologija
Broj indeksa	1/06
Podaci o magistarskom radu	(naziv, naučna oblast, institucija na kojoj su završene magistarske studije, godina završetka, srednja ocjena)
NASLOV PREDLOŽENE TEME	
Na službenom jeziku	Odnos troškova i efekata genskih i ćelijskih terapija metastatskog ili neresektabilnog melanoma kože: ekonomska procjena uključujući analizu vrijednosti informacija
Na engleskom jeziku	Cost-utility of gene and cell therapies for metastatic or non-resectable cutaneous melanoma: economic evaluation including value of information analysis
Datum prihvatanja teme i kandidata na sjednici Vijeća organizacione jedinice	
Naučna oblast doktorske disertacije	Medicina, Farmakoeconomija.
Za navedenu oblast matični su sljedeći fakulteti	
Medicinski fakultet u Podgorici	
A. IZVJEŠTAJ SA JAVNE ODBRANE POLAZNIH ISTRAŽIVANJA DOKTORSKE DISERTACIJE	
Javna odbrana ciljeva, očekivanih rezultata, i istraživačkog plana doktorske disertacije na temu "Odnos troškova i efekata genskih i ćelijskih terapija metastatskog ili neresektabilnog melanoma kože: ekonomska procjena uključujući analizu vrijednosti informacija" održana je 22.1.2025. godine sa početkom u 12h u sali za sastanke (Dekanat) Medicinskog fakulteta u Podgorici, pred Komisijom u sastavu: 1. Doc.dr med.spec. Zoran Terzić, predsjednik 2. Doc.dr med.spec. Snežana Mugoša, član 3. Prof dr Slobodan Janković, redovni profesor Fakulteta medicinskih nauka, Univerziteta u Kragujevcu, Srbija,mentor- član (prisutan preko telekonferencijske platforme) U dvadesetominutnom izlaganju kandidatkinja je detaljno obrazložila temu svoje doktorske disertacije, sa osvrtom na dosadašnja saznanja i istraživanja u svijetu na sličnu temu, definisala ciljeve i hipoteze koje će biti provjerene tokom izrade rada. Kandidatkinja je Komisiju upoznala sa metodologijom, kao i očekivanim naučnim doprinosom. Nakon izlaganja, članovi Komisije su dali svoje komentare i sugestije za nastavak rada. Komisija je jednoglasno donijela odluku da je kandidatkinja Svetlana Obrenović uspješno odbranila istraživački program doktorske disertacije.	

B. OCJENA PRIJAVE TEME DOKTORSKE DISERTACIJE
B1. Obrazloženje teme

Trenutno je u evropskim zemljama jedina terapijska opcija pacijenata sa metastatskim ili neresektibilnim 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 genska i ćelijska terapija bolesnika sa rezistentnim metastatskim ili neresektibilnim melanomom (lifleucel 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 i ćelijske terapije i hemioterapije rezistentnog metastatskog melanoma, koja jedino može dati procjenu isplativosti genske i ćelijske terapije. Ovo istraživanje će dati objektivnu procjenu isplativosti primjene genske i ćelijske terapije kod pacijenata sa rezistentnim metastatskim melanomom, i omogućiti Ministarstvu zdravlja da donese optimalnu odluku u pogledu finansiranja iz sredstava zdravstvenog osiguranja.

Melanom je maligni tumor koji potiče od melanocita; starosno-standardizovana incidencija melanoma u SAD iznosi 3.8/100,000 kod muškaraca i 3.0/100,000 kod žena, dok je prema podacima iz registra u Crnoj Gori starosno-standardizovana incidencija melanoma 9.9/100,000 kod muškaraca i 5.9/100,000 kod žena. Prema proceni Globocan-a ukupna incidencija u Crnoj Gori je 7.4/100,000 stanovnika. Mada melanom čini svega 1% svih malignih tumora kože, čak 80% svih smrti zbog malignih tumora kože je uzrokovano melanomom. Stopa smrtnosti od melanoma na godišnjem nivou u Crnoj Gori je 2.4/100,000 stanovnika prema podacima Globocan-a, odnosno 4.9/100,000 kod muškaraca i 3.1/100,000 prema podacima iz registra u Crnoj Gori. 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.

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. Prema važećem Evropskom vodiču za liječenje melanoma, 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, fortemustin, sami ili u kombinaciji).

Nedavno su od strane američke Agencije za hranu i lijekove odobrene genska i ćelijska terapija metastatskog melanoma: Lifleucel (odobrena indikacija: „Liječenje odraslih pacijenata sa neresektibilnim 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 (odobrena indikacija: „Za lokalni tretman neresektibilnih kožnih, potkožnih i nodalnih lezija kod pacijenata sa rekurentnim melanomom nakon inicijalne operacije.“). Lifleucel 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. 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. T-VEC se primjenjuje intralezijski. Efikasnost genske i ćelijske terapije melanoma je dokazana u kontrolisanim kliničkim studijama. Lifleucel 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).

Iako ima kliničkih studija koje su se bavile genskom i ćelijskom terapijom melanoma, do sada nema publikovanih studija koji bi ispitali odnos troškova i efekata genske i ćelijske terapije melanoma, posebno u poređenju sa hemioterapijom kao poslednjom linijom terapije. Cijene genske i ćelijske terapije su više od cijena hemioterapije, ciljane ili imunoterapije melanoma. Veleprodajna cijena jednokratne terapije lifileucelom je 515.000 dolara po pacijentu, 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. S druge strane, i efikasnost genske i ćelijske terapije kod pacijenata sa tumorima rezistentnim na ciljanu i imunoterapiju je značajno veća od efikasnosti hemioterapije. Od odnosa troškova i efikasnosti genske terapije i hemioterapije kod rezistentnih oblika melanoma zavisi odluka o finansiranju genske i ćelijske terapije od strane Ministarstva zdravlja i Fonda zdravstvenog osiguranja, a time i dostupnost ove inovativne terapije pacijentima

B2. Cilj i hipoteze

Cilj ovog istraživanja je utvrđivanje odnosa troškova i efekata genske i ćelijske terapije metastatskog ili neresektabilnog melanoma u poređenju sa hemioterapijom ili hirurškom intervencijom.

Hipoteze:

1. Lifleucel ima povoljniji odnos troškova i efekata od hemioterapije u liječenju metastatskog melanoma rezistentnog na ciljanu i imunoterapiju.
2. Talimogene laherparepvec ima povoljniji odnos troškova i efekata od palijativne hirurške intervencije u liječenju neresektabilnog melanoma rezistentnog na ciljanu i imunoterapiju.

B3. Metode i plan istraživanja

STUDIJSKA POPULACIJA

Ispitivana populacija će biti sastavljena od pacijenata sa melanomom kože, koji imaju metastatsku ili neresektabilnu bolest, i koji su otporni na ciljanu i na imunoterapiju. Prema podacima iz registra u Crnoj Gori starosno-standardizovana incidencija melanoma je 9.9/100,000 kod muškaraca i 5.9/100,000 kod žena). Prema podacima iz SAD incidencija melanoma iznosi 3.8/100,000 kod muškaraca i 3.0/100,000 kod žena. Oko 30% svih pacijenata sa melanomom razvije metastaze, tako da je godišnja stopa incidencije pacijenata sa melanomom III/IV stadijuma, odnosno neresektabilnog i metastatskog, 2,5 – 4,5 slučajeva na 100.000 stanovnika. Oko 50% metastatskih ili neresektabilnih melanoma je otporno na ciljanu i imunoterapiju.

Rezultati ovog istraživanja će biti primjenjeni na populaciju pacijenata u Crnoj Gori kroz

dodatnu analizu, primenjujući dobijene troškove i efekte po pacijentu na aktuelni procijenjeni broj pacijenata u sa melanomom III/IV stadijuma, neresektabilnim ili metastatskim, koji je otporan na ciljanu i imunoterapiju.

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 i ćelijska terapija melanoma otpornog na ciljanu i imunoterapiju primjenjuju se kao jedina alternativa palijaciji sa klasičnim režimima hemoterapije ili hirurškim zahvatom, jer je hemoterapija ono što se daje pacijentima sa metastatskim melanomom i terapijskom rezistencijom prema savremenim smjernicama, a operacija se preduzima za lokalno uznapredovale tumore. Prema tome, komparator za lifileucel će biti hemoterapija, a komparator za Talimogene laherparepvec će biti palijativna hirurgija.

PERSPEKTIVA

Za ovu analizu biće izabrane perspektive Ministarstva zdravlja i Fonda za zdravstveno osiguranje Crne Gore (FZOOG), jer ovaj fond pokriva 60% svih troškova zdravstvene zaštite stanovništva Crne Gore, dok ostatak od 40% pokrivaju sami pacijenti.

VREMENSKI HORIZONT

Biće odabran vremenski horizont od 10 godina, pošto je uz ciljanu i imunoterapiju uznapredovalog metastatskog melanoma u kombinaciji trogodišnje ukupno preživljavanje već dostiglo 58,4%, a kriva preživljavanja posle 3-4 godine teži platou.

DISKONTNA STOPA

Troškovi i efekti u ovoj analizi će biti različito diskontovani: godišnja diskontna stopa za troškove će biti jednaka 6,6% godišnje kamatne stope banaka koju je odredila Centralna banka Crne Gore u maju 2024, dok će diskontna stopa za efekte biti 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.

ISHODI

Ishodi ove analize će biti 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) će biti 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. Kriva preživljavanja bez progresije i kumulativne krive progresije i smrtnog ishoda će biti konstruisane korišćenjem podataka objavljenih kliničkih ispitivanja, a zatim će jednačine ovih krivih biti određene postupkom fitovanja. Na osnovu jednačina krivih biće izračunat neodređeni integral svake krive, a zatim i 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 će vjerovatnoće svakog stanja biti određene kao frakcija zbira površina ispod krivih koju čini

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) će biti izračunate analitičkom metodom uz pretpostavku normalne distribucije podataka, koristeći formule objavljene u radu od strane Vilsona. Tačnost rezultata biće provjerena preračunavanjem EVPI, EVPPI i EVSI numeričkom (simulacionom) metodom i poređenjem rezultata dobijenih dvijema metodama.

ANALITIKA I PRETPOSTAVKE

Ulazni podaci će biti unijeti u PSM ili kao brojevi (kada je nesigurnost podataka minimalna), ili kao inverzne distribucije (kada je neizvjesnost značajna). Stope i korisnosti će biti unijete kao inverzne beta distribucije, a troškovi kao inverzne gama distribucije; inverzne normalne ili uniformne distribucije će biti korišćene za druge tipove podataka, prema potrebi. Stope će takođe biti 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 će biti 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 će biti 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 će biti procijenjeni kao zbirne vrijednosti iz više izvora pronađenih u literaturi, ponderisane veličinom uzorka studije. Troškovi kao ulazni parametri će biti kalibrisani 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) će validirati tročlana komisija sastavljena od specijaliste onkologije, hirurga i specijaliste kliničke farmakologije, zaposlenih u Univerzitetnoj bolnici u Kragujevcu, Srbija. Neizvjesnost prvog reda će biti uzeta u obzir primjenom Monte Karlo simulacije u osnovnom modelu. Neizvjesnost drugog reda će biti uzeta u obzir u probabilističkoj 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) će biti izračunata 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) će biti izračunata 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.

B4. Naučni doprinos

Naučni doprinos ove teze će se ogledati 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 i ćelijske terapije metastatskog i neresektabilnog melanoma rezistentnog na ciljanu i imunoterapiju; (2) veliki značaj za kliničku praksu, jer će omogućiti Ministarstvu zdravlja da donese pravu odluku u pogledu finansiranja genske i ćelijske terapije, a time omogućiti produžetak života pacijentima ili ih zaštititi od neefikasnih i potencijalno štetnih terapijskih opcija.

B5. Finansijska i organizaciona izvodljivost istraživanja

Ovo istraživanje se izvodi postupkom matematičkog modeliranja farmakoekonomskih pokazatelja uz korišćenje softvera za tabelarne kalkulacije. Pošto kandidatkinja raspolaže softverom, a ulazne podatke u modele preuzima iz baza podataka na internetu kojima se pristupa ne naplaćuje, istraživanje ne zahteva finansijsko ulaganje. Takođe, kandidatkinja izvodi kompletno istraživanje sama, uz usmeravanje od strane mentora, tako da nema potencijalnih organizacionih problema koji bi mogli omesti izvođenje istraživanja. Zaključeno je da je istraživanje finansijski i organizaciono izvodljivo.

Mišljenje i prijedlog komisije

Nakon uvida u priloženu dokumentaciju, izlaganja kandidatkinje i diskusije, Komisija je zaključila da:

1. Predložena tema doktorske disertacije odgovara nivou doktorskih studija;
2. Izloženi ciljevi i postavljene hipoteze su jasno definisani;
3. Plan istraživanja doktorske teze je dobro osmišljen, metodologija istraživanja je precizno objašnjena;
4. Tema doktorske disertacije ima prepoznatljiv naučni doprinos.

Na osnovu gore navedenog, Komisija predlaže Vijeću Medicinskog fakulteta i Senatu Univerziteta Crne Gore da prihvate ovaj izvještaj i odobre kandidatkinji nastavak istraživačkog rada na doktorskoj disertaciji.

Prijedlog izmjene naslova

Komisija je sugerirala korekciju predloženog naslova teme doktorske disertacije, tako da je korigovani naslov naveden na početku ovog obrasca D1.

Prijedlog promjene mentora i/ili imenovanje drugog mentora

-

Planirana odbrana doktorske disertacije

Do kraja studijske 2025/26 godine

Izdvojeno mišljenje

Nije bilo izdvojenih mišljenja.

Ime i prezime

Napomena		
-		
ZAKLJUČAK		
Predložena tema po svom sadržaju odgovara nivou doktorskih studija.	DA	NE
Tema je originalan naučno-istraživački rad koji odgovara međunarodnim kriterijumima kvaliteta disertacije.	DA	NE
Kandidat može na osnovu sopstvenog akademskog kvaliteta i stečenog znanja da uz adekvatno mentorsko vođenje realizuje postavljeni cilj i dokaže hipoteze.	DA	NE
Komisija za ocjenu podobnosti teme i kandidata		
Doc.dr med.spec. Zoran Terzić, docent Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore, Crna Gora		
Doc.dr med.spec. Snežana Mugoša, docentkinja Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore, Crna Gora		
Prof dr Slobodan Janković, redovni profesor Fakulteta medicinskih nauka, Univerziteta u Kragujevcu, Srbija		
(Titula, ime i prezime, ustanova i država člana komisije)	(Potpis)	
(Titula, ime i prezime, ustanova i država člana komisije)	(Potpis)	
U Podgorici, DEKAN, _____ MP		

PRILOG

PITANJA KOMISIJE ZA OCJENU PRIJAVE DOKTORSKE TEZE I KANDIDATA	
Doc.dr med.spec Zoran Terzić	Da li postoji informacija kad bi mogao biti objavljen Nacionalni vodič za liječenje melanoma?
Doc.dr med.spec Snežana Mugoša	Da li postoji mogućnost da u rad uključimo podatke iz nacionalnog vodiča ako bude objavljen u toku istraživanja?
Prof dr Slobodan Janković, redovni profesor Fakulteta medicinskih nauka,	Koja institucija u Crnoj Gori odlučuje o uvođenju novih lijekova na listu koja se finansira iz sredstava obaveznog zdravstvenog osiguranja?
(Titula, ime i prezime člana komisije)	
(Titula, ime i prezime člana komisije)	
PITANJA PUBLIKE DATA U PISANOJ FORMI	
(Ime i prezime)	
(Ime i prezime)	
(Ime i prezime)	
ZNAČAJNI KOMENTARI	

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	ljuboiska@t-com.me
BIOGRAFIJA I BIBLIOGRAFIJA	
Obrazovanje	Polazna istraživanja iz oblasti Menadžment u zdravstvu 2020.god. MBA studije 2012 god. VIII Stomatološki fakultet Univerziteta u Beogradu, 09.07.2003.god., (7,09)
Radno iskustvo	Od 2020 direktor „Zentiva Pharme DOO DSD Podgorica“ 2019 direktor „Alvogen“-a 2017 Stručni saradnik u „Farmegra DOO“ 2016 Stručni saradnik u „Amicus“-u 2014 KAM u „Novartis“-u 2008 Stručni saradnik u „MSD“-u 2005 doktor stomatologije u JU DZ Podgorica 2004 profesor u JU SMS 2003 pripravnički staž u DZ Podgorica
Popis radova	
NASLOV PREDLOŽENE TEME	
Na službenom jeziku	ODNOS TROŠKOVA I EFEKATA GENSKIH I ČELIJSKIH TERAPIJA METASTATSKOG ILI NERESEKTABILNOG MELANOMA KOŽE: EKONOMSKA PROCJENA UKLJUČUJUĆI ANALIZU VRIJEDNOSTI INFORMACIJA
Na engleskom jeziku	COST-UTILITY OF GENE AND CELL THERAPIES FOR METASTATIC OR NON-RESECTABLE CUTANEOUS MELANOMA. ECONOMIC EVALUATION INCLUDING VALUE OF INFORMATION ANALYSIS
Obrazloženje teme	
Trenutno je u evropskim zemljama jedina terapijska opcija pacijenata sa metastatskim ili neresektabilnim 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 genska i ćelijska terapija bolesnika sa rezistentnim ili neresektabilnim melanomom (litičnucima 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 i ćelijske terapije i hemioterapije rezistentnog metastatskog melanoma, koja jedino može dati procjenu isplativosti genske i ćelijske terapije. Ovo istraživanje će dati objektivnu procjenu isplativosti primjene genske i ćelijske terapije kod pacijenata sa rezistentnim metastatskim melanomom, i omogućiti Ministarstvu zdravlja 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 u SAD iznosi 3.8/100,000 kod muškaraca i 3.0/100,000 kod žena (1), dok je prema podacima iz registra u Crnoj Gori starosno-standardizovana incidencija melanoma 9.9/100,000 kod muškaraca i 5.9/100,000 kod žena (2). Prema proceni Globocan-a ukupna incidencija u Crnoj Gori je 7.4/100,000 stanovnika (1,3). Mada melanom čini svega 1% svih malignih tumora kože, čak 80% svih smrti zbog malignih tumora kože je uzrokovano melanomom (1). Stopa smrtnosti od melanoma na godišnjem nivou u Crnoj Gori je 2.4/100,000 stanovnika prema podacima Globocan-a (3), odnosno 4.9/100,000 kod muškaraca i 3.1/100,000 prema podacima iz registra u Crnoj Gori (2). 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 (4).

Veliki napredak u liječenju metastatskog ili lokalno uznapredovalog melanoma je učinjen poslednje decenije uvođenjem nekoliko ciljanih terapija, koje blokiraju određene signalne puteve u malignoj ćeliji uključene u nekontrolisani rast i diobu malignih ćelija (npr. inhibitori proto-onkogena 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 (5). Prema važećem Evropskom vodiču za liječenje melanoma (6), 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 poslednja terapijska linija hemoterapija (dakarbazin, temozolomid, karboplatin, paklitaksel, fortomustin, sami ili u kombinaciji).

Nedavno su od strane američke Agencije za hranu i lijekove odobrene genska i ćelijska terapija metastatskog melanoma: Lifleucel (7) (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 (8) (odobrena indikacija: „Za lokalni tretman neresektabilnih kožnih, potkožnih i nodalnih lezija kod pacijenata sa rekurentnim melanomom nakon inicijalne operacije.“). Lifleucel 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 (9). 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 (10). T-VEC se primjenjuje intralezionalno. Efikasnost genske i ćelijske terapije melanoma je dokazana u kontrolisanim kliničkim studijama (11) (12). Lifleucel 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) (13).

Iako ima kliničkih studija koje su se bavile genskom i ćelijskom terapijom melanoma, do sada nema publikovanih studija koji bi ispitali odnos troškova i efekata genske i ćelijske terapije melanoma, posebno u poređenju sa hemioterapijom kao poslednjom linijom terapije. Cijene genske i ćelijske terapije su više od cijena hemioterapije, ciljane ili imunoterapije melanoma. Veleprodajna cijena jednokratne terapije lifileucelom je 515.000 dolara po pacijentu (14), 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 (15) (16). S druge strane, i efikasnost genske i ćelijske terapije kod pacijenata sa tumorima rezistentnim na ciljanu i imunoterapiju je značajno veća od efikasnosti hemioterapije. Od odnosa troškova i efikasnosti genske terapije i hemioterapije kod rezistentnih oblika melanoma zavisi odluka o finansiranju genske i ćelijske terapije od strane Ministarstva zdravlja i Fonda zdravstvenog osiguranja, a time i dostupnost ove inovativne terapije pacijentima.

Cilj i hipoteze

Cilj ovog istraživanja je utvrđivanje odnosa troškova i efekata genske i ćelijske terapije metastatskog ili neresektabilnog malignog melanoma u poređenju sa hemioterapijom ili hirurškom intervencijom.

Hipoteze:

1. Lifileucel ima povoljniji odnos troškova i efekata od hemioterapije u liječenju metastatskog melanoma rezistentnog na ciljanu i imunoterapiju.
2. 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 će biti sastavljena od pacijenata sa melanomom kože, koji imaju metastatsku ili neresektabilnu bolest, i koji su otporni na ciljanu i na imunoterapiju. Prema podacima iz registra u Crnoj Gori starosno-standardizovana incidencija melanoma je 9.9/100,000 kod muškaraca i 5.9/100,000 kod žena (2,17). Prema podacima iz SAD incidencija melanoma iznosi 3.8/100,000 kod muškaraca i 3.0/100,000 kod žena. Oko 30% svih pacijenata sa melanomom razvije metastaze (18), tako da je godišnja stopa incidencije pacijenata sa melanomom III/IV stadijuma, odnosno neresektabilnog i metastatskog, 2,5 – 4,5 slučajeva na 100.000 stanovnika. (19)). Oko 50% metastatskih ili neresektabilnih melanoma je otporno na ciljanu i imunoterapiju (20).

Rezultati ovog istraživanja će biti primjenjeni na populaciju pacijenata u Crnoj Gori kroz dodatnu analizu, primenjujući dobijene troškove i efekte po pacijentu na aktuelni procijenjeni broj pacijenata u sa melanomom III/IV stadijuma, neresektabilnim ili metastatskim, koji je otporan na ciljanu i imunoterapiju.

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 i ćelijska terapija melanoma otpornog na ciljanu i imunoterapiju primjenjuju se kao jedina alternativa palijaciji sa klasičnim režimima hemoterapije ili hirurškim zahvatom, jer je hemoterapija ono što se daje pacijentima sa metastatskim melanomom i terapijskom rezistencijom prema savremenim smjernicama (21,22), a operacija se preduzima za lokalno uznapredovale tumore. Prema tome, komparator za lifileucel će biti hemoterapija, a komparator za Talimogene laherparepvec će biti palijativna hirurgija.

PERSPEKTIVA

Za ovu analizu biće izabrane perspektive Ministarstva zdravlja i Fonda za zdravstveno osiguranje Crne Gore (FZOOG), jer ovaj fond pokriva 60% svih troškova zdravstvene zaštite stanovništva Crne Gore, dok ostatak od 40% pokrivaju sami pacijenti (23).

VREMENSKI HORIZONT

Biće odabran vremenski horizont od 10 godina, pošto je uz ciljanu i imunoterapiju uznapredovalog metastatskog melanoma u kombinaciji trogodišnje ukupno preživljavanje već dostiglo 58,4% (24), a kriva preživljavanja posle 3-4 godine teži platou (25).

DISKONTNA STOPA

Troškovi i efekti u ovoj analizi će biti različito diskontovani: godišnja diskontna stopa za troškove će biti jednaka 6,6% godišnje kamatne stope banaka koju je odredila Centralna banka Crne Gore u maju 2024 (26), dok će diskontna stopa za efekte biti 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 (28,29).

ISHODI

Ishodi ove analize će biti 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) će biti 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 (30). Kriva preživljavanja bez progresije i kumulativne krive progresije i smrtnog ishoda će biti konstruisane korišćenjem podataka objavljenih kliničkih ispitivanja, a zatim će jednačine ovih krivih biti određene postupkom fitovanja. Na osnovu jednačina krivih biće izračunat neodređeni integral svake krive, a zatim i 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 će vjerovatnoće svakog stanja biti određene kao frakcija zbira površina ispod krivih koju čini površina koja opisuje samo to stanje. Model će biti 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) će biti izračunate analitičkom metodom uz pretpostavku normalne distribucije podataka, koristeći formule objavljene u radu od strane Vilsona (31). Tačnost rezultata biće provjerena preračunavanjem EVPI, EVPPI i EVSI numeričkom (simulacionom) metodom i poređenjem rezultata dobijenih dvijema metodama (32).

ANALITIKA I PRETPOSTAVKE

Ulazni podaci će biti unijeti u PSM ili kao brojevi (kada je nesigurnost podataka minimalna), ili kao inverzne distribucije (kada je neizvjesnost značajna). Stope i korisnosti će biti unijete kao inverzne beta distribucije, a troškovi kao inverzne gama distribucije; inverzne normalne ili uniformne distribucije će biti korišćene za druge tipove podataka, prema potrebi. Stope će takođe biti 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 će biti 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 će biti 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 će biti procijenjeni kao zbirne vrijednosti iz više izvora pronađenih u literaturi, ponderisane veličinom uzorka studije. Troškovi kao ulazni parametri će biti kalibrisani 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) će validirati tročlana komisija sastavljena od specijaliste onkologije, hirurga i specijaliste kliničke farmakologije, zaposlenih u Univerzitetskoj bolnici u Kragujevcu, Srbija. Neizvjesnost prvog reda će biti uzeta u obzir primjenom Monte Karlo simulacije u osnovnom modelu. Neizvjesnost drugog reda će biti 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) će biti izračunata odvojeno za skup parametara uključenih u određivanje efikasnosti terapijskih alternativa (EVPPIAE) i za skup parametara uključenih u određivanje troškova terapijskih alternativa (EVPPIAC). EVSI (očekivana vrijednost informacija o uzorku) će biti izračunata 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 će se ogledati 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 i ćelijske terapije metastatskog i neresektabilnog melanoma rezistentnog na ciljanu i imunitetoterapiju; (2) veliki značaj za kliničku praksu, jer će omogućiti Ministarstvu zdravlja da donese pravu odluku u pogledu finansiranja genske i ćelijske terapije, a time omogućiti produžetak života pacijentima ili ih zaštititi od neefikasnih i potencijalno štetnih terapijskih opcija.

Spisak objavljenih radova kandidata

Popis literature

1. Saginala K, Barsouk A, Aluru JS, Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of Melanoma. Med Sci. 2021;9(4):63.
2. Strahinja RM. Maligne neoplazme u Crnoj Gori 2013. Podgorica: Institut za javno zdravlje Crne Gore, Centar za kontrolu i prevenciju nezaraznih bolesti, Registar malignih neoplazmi Crne Gore, 2018. Dostupno na: <https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/web.repository/ijzcg-media/files/1573571155-maligne-neoplazme-u-crnoj-gori-2013.pdf#page=40.13>
3. Global Cancer Observatory: Montenegro. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. Statistics at a glance, 2022. Dostupno na: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/499-montenegro-factsheet.pdf#page=2.62>
4. 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.
5. Czarnecka AM, Bartnik E, Fiedorowicz M, Rutkowski P. Targeted Therapy in Melanoma and Mechanisms of Resistance. Int J Mol Sci. 2020;21(13):4576.
6. Garbe C, Amaral T, Peris K, Hauschild A, Arenberger P, Basset-Seguin N, et al; European Association of Dermato-Oncology (EADO), the European Dermatology Forum (EDF), and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment - Update 2024. Eur J Cancer. 2025;215:115153.
7. 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>
8. 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>
9. 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.
10. 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.
11. Jimeno A, Papa S, Haigentz M, Rodriguez-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
12. 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.
13. 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.
 14. 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>
 15. Drugs.com [Internet]. [cited 2024 May 9]. Imlygic Prices, Coupons, Copay & Patient Assistance. Available from: <https://www.drugs.com/price-guide/imlygic>
 16. Imlygic - Summary of Product Characteristics (SmPC) - (emc) [Internet]. [cited 2024 May 9]. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/5117/smpc>
 17. 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.
 18. 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.
 19. 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.
 20. Fateeva A, Eddy K, Chen S. Current State of Melanoma Therapy and Next Steps: Battling Therapeutic Resistance. *Cancers*. 2024;16(8):1571.
 21. Statistical Office of Montenegro - MONSTAT [Internet]. [cited 2024 May 15]. Available from: <https://www.monstat.org/eng/page.php?id=234&pageid=48>
 22. 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.
 23. Montenegro health system information [Internet]. [cited 2024 May 15]. Available from: <https://eurohealthobservatory.who.int/countries/montenegro>
 24. 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.
 25. 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.
 26. CBCG [Internet]. [cited 2024 May 15]. Kamatne stope. Available from: <https://www.cbcb.me>
 27. Attema AE, Brouwer WBF, Claxton K. Discounting in Economic Evaluations. *Pharmacoeconomics*. 2018;36(7):745–58.
 28. 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*.
 29. Cjenovnici – FZOCC [Internet]. [cited 2024 May 15]. Available from: <https://fzocg.me/cjenovnici/>
 30. 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.
 31. Wilson ECF. A practical guide to value of information analysis. *Pharmacoeconomics*. 2015;33(2):105–21.

32. 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	<i>C. Janković</i>
Drugi mentor	(Ime i prezime)	(Potpis)
Doktorand	dr Svetlana Obrenović	<i>S. Obrenović</i>

IZJAVA

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

U Podgorici,
(navesti datum)

Ime i prezime doktoranda
dr Svetlana Obrenović

S. Obrenović