



UNIVERZITET U KRAGUJEVCU
FAKULTET MEDICINSKIH NAUKA

Minela Z. Vapljanin Muratović

**Farmakoekonomska analiza kauzalne terapije
cerebralne adrenoleukodistrofije**

Doktorska disertacija

Kragujevac, 2024



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Минела З. Вапљанин Муратовић

**Фармакоекономска анализа каузалне терапије
церебралне адренолеукодистрофије**

докторска дисертација

Крагујевац, 2024



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

Minela Z. Vapljanin Muratović

**Pharmacoeconomic analysis of the causal therapy
of cerebral adrenoleukodystrophy**

Doctoral Dissertation

Kragujevac, 2024

IDENTIFIKACIONA STRANICA DOKTORSKE DISERTACIJE

Autor
Ime i prezime: Minela Vapljanin Muratović
Datum i mesto rođenja: 06.10.1991. godine, Novi Pazar, Republika Srbija
Sadašnje zaposlenje: nastavnik medicinske (farmaceutske) grupe predmeta, Srednja medicinska škola „Dva heroja“, Novi Pazar, Republika Srbija
Doktorska disertacija
Naslov: Farmakoekonomska analiza kauzalne terapije cerebralne adrenoleukodistrofije
Broj stranica: 90
Broj slika: (slika 25, tabela 17, grafikona 1)
Broj bibliografskih podataka: 188
Ustanova i mesto gde je rad izrađen: Fakultet medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu;
Naučna oblast (UDK): Medicina
Mentor: Prof. dr Slobodan Janković, redovni profesor Fakulteta medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu za uže naučne oblasti Farmakologija i toksikologija; Klinička farmacija.
Broj i datum odluke Veća univerziteta o prihvatanju teme doktorske disertacije:

ИДЕНТИФИКАЦИОНА СТРАНИЦА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Аутор
Име и презиме: Минела Вапљанин Муратовић
Датум и место рођења: 06.10.1991. године, Нови Пазар, Република Србија
Садашње запослење: наставник медицинске (фармацеутске) групе предмета, средња медицинска школа „ Два хероја “, Нови Пазар, Република Србија
Докторска дисертација
Наслов: Фармакоекономска анализа каузалне терапије церебралне адренолеукодистрофије
Број страница: 90
Број слика: (слика 25, табела 17, графикана 1)
Број библиографских података: 188
Установа и место где је рад израђен: Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу;
Научна област (УДК): Медицина
Ментор: Проф. др Слободан Јанковић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија и токсикологија; Клиничка фармација.
Број и датум одлуке Већа универзитета о прихватању теме докторске дисертације:

THE DOCTORAL DISSERTATION IDENTIFICATION PAGE

Author
Name and surname: Minela Vapljanin Muratović
Date and place of birth: 06.10.1991., Novi Pazar, Republic of Serbia
Current employment: teacher of the medical (pharmaceutical) group of subjects, Secondary School of Medicine, "Two Heroes", Novi Pazar, Republic of Serbia
Doctoral Dissertation
Title: Pharmacoeconomic analysis of the causal therapy of cerebral adrenoleukodystrophy
No. of pages: 90
No. of images: (images 25, tables 17, graphs 1)
No. of bibliographic data:
Institution and place of work: Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac;
Scientific area (UDK): Medicine
Mentor: Prof. Slobodan Janković, Full professor of Faculty of Medical Sciences, Univeristy of Kragujevac, for the narrow scientific fields Pharmacology and toxicology; Clinical pharmacy.
Decision number and date of acceptance of the doctoral dissertation topic:

Sažetak

Uvod: Cerebralna adrenoleukodistrofija je težak oblik *X* vezane adrenoleukodistrofije, retke bolesti koja nastaje usled poremećaja razgradnje masnih kiselina veoma dugačkog lanca u peroksizomima. Za lečenje ove bolesti danas na raspolaganju imamo tri terapijske opcije: simptomatsku terapiju, alogenu transplantaciju hematopoetskih matičnih ćelija (*HSCT*) i gensku terapiju u vidu elivaldogen autotemcela. Cilj ovog istraživanja je bio da se utvrdi koja od ovih terapijska opcija ima najbolji farmakoekonomski profil.

Materijal i metod: Studija je sprovedena konstruisanjem farmakoekonomskih modela simulacije diskretnih događaja. Sprovedena je iz perspektive Republičkog fonda za zdravstveno osiguranje Republike Srbije kao institucije, tako da su računavani samo direktni medicinski troškovi. Efekti su izražavani kroz broj dobijenih godina života prilagođenih za kvalitet.

Rezultati: Elivaldogen autotemcel nije farmakoekonomski isplativa opcija za lečenje cerebralne adrenoleukodistrofije u odnosu na alogenu *HSCT* i simptomatsku terapiju koja se takođe koristi za lečenje ove retke metaboličke bolesti, budući da je njegova primena praćena neprihvatljivo visokim vrednostima *ICER*-a i negativnim neto novčanim benefitom. Alogena *HSCT* je farmakoekonomski isplativija terapijska opcija za lečenje pacijenata sa cerebralnom adrenoleukodistrofijom u poređenju sa simptomatskom terapijom koja se koristi za lečenje ove retke metaboličke bolesti.

Zaključak: Rezultati ove farmakoekonomske analize ukazuju da alogena *HSCT* predstavlja farmakoekonomski najisplativiju opciju za lečenje pacijenata obolelih od cerebralne adrenoleukodistrofije.

Ključne reči: cerebralna adrenoleukodistrofija, elivaldogen autotemcel, alogena transplantacija hematopoetskih matičnih ćelija, farmakoekonomija.

Abstract

Introduction: Cerebral adrenoleukodystrophy is a severe form of X-linked adrenoleukodystrophy, a rare disease that results from a disorder in the breakdown of very long-chain fatty acids in peroxisomes. For the treatment of this disease, we have three therapeutic options available today: symptomatic therapy, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) and gene therapy in the form of elivaldogen autotemcel. The aim of this research was to determine which of these therapeutic options has the best pharmacoeconomic profile.

Material and methods: The study was conducted by constructing discrete event simulation pharmacoeconomic models. It was conducted from the perspective of the Republic Health Insurance Fund of the Republic of Serbia as an institution, so only direct medical costs were included. Effects are expressed in terms of quality-adjusted life years gained.

Results: Elivaldogen autotemcel is not a cost-effective option for the treatment of cerebral adrenoleukodystrophy compared to allogeneic HSCT and symptomatic therapy that is also used for the treatment of this rare metabolic disease, since its use is accompanied by unacceptably high ICER values and a negative net monetary benefit. Allogeneic HSCT is a more cost-effective therapeutic option for treating patients with cerebral adrenoleukodystrophy compared with symptomatic therapy used to treat this rare metabolic disease.

Conclusion: The results of this pharmacoeconomic analysis indicate that allogeneic HSCT represents the most cost-effective option for the treatment of patients with cerebral adrenoleukodystrophy.

Key words: cerebral adrenoleukodystrophy, elivaldogen autotemcel, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, pharmacoeconomics.

Sadržaj

1. Uvod	1
1.1. Epidemiologija retkih bolesti.....	1
1.2. Etiologija retkih bolesti	2
1.2.1. Genetski uzročnici retkih bolesti	2
1.2.2. Infektivni agensi kao uzročnici retkih bolesti.....	2
1.2.3. Hemijske supstance kao uzročnici retkih bolesti.....	2
1.2.4. Ostali uzročnici retkih bolesti.....	2
1.3. Dijagnoza retkih bolesti	3
1.4. Lečenje retkih bolesti	3
1.4.1. Problemi koji prate lečenje bolesnika sa retkim bolestima	4
1.5. Ekonomski uticaj retkih bolesti na pacijente i društvo	6
1.6. Uticaj retkih bolesti na kvalitet života pacijenata i njihovih porodica	7
1.7. Retke metaboličke bolesti	7
1.8. Peroksizomalne bolesti skladištenja.....	8
1.8.1. Metaboličke funkcije peroksizoma.....	8
1.8.2. Biogeneza peroksizoma.....	9
1.8.3. Peroksizmalni poremećaji	10
1.8.3.1. Zelvegerov sindrom	10
1.8.3.2. Neonatalna adrenoleukodistrofija	11
1.8.3.3. Refsumova bolest.....	11
1.8.3.4. Rizomelična hondrodisplazija punktata tip 1	11
1.9. X vezana adrenoleukodistrofija	11
1.9.1. X vezana adrenoleukodistrofija kroz istoriju	11
1.9.2. Epidemiologija X vezane adrenoleukodistrofije	12
1.9.3. Patofiziologija X vezane adrenoleukodistrofije	12
1.9.4. Klinička prezentacija X vezane adrenoleukodistrofije	14
1.9.4.1. Adrenalna forma X vezane adrenoleukodistrofije	14
1.9.4.2. Cerebralna forma X vezane adrenoleukodistrofije	14
1.9.4.3. Adrenomijeloneuropatija	15
1.9.4.4. Simptomi X vezane adrenoleukodistrofije kod žena	15
1.9.5. Dijagnostika X vezane adrenoleukodistrofije	15
1.9.6. Skorovi za praćenje neurološkog statusa pacijenata sa X vezanom adrenoleukodistrofijom.....	16
1.9.7. Lečenje cerebralne adrenoleukodistrofije.....	18
1.9.7.1. Lečenje adrenalne insuficijencije kod pacijenata sa X vezanom adrenoleukodistrofijom	18

1.9.7.2.	Primena simptomatske terapije u lečenju pacijenata sa X vezanom adrenoleukodistrofijom	19
1.9.7.3.	Kauzalna terapija X vezane adrenoleukodistrofije	20
1.9.7.4.	Farmakoekonomski aspekti lečenja cerebralne adrenoleukodistrofije	23
2.	Ciljevi i hipoteze	24
2.1.	Ciljevi	24
2.2.	Hipoteze	24
3.	Materijal i metode	25
3.1.	Vrsta studija	25
3.2.	Populacija koja se istražuje	27
3.3.	Uzorkovanje	27
3.4.	Varijable koje se mere u studiji	28
3.5.	Snaga studije i veličina uzorka	28
3.6.	Statistička obrada podataka	28
4.	Rezultati	30
4.1.	Upoređenje troškova i efekata elivaldogen autotemcela sa troškovima i efektima transplantacije hematopoetskih matičnih ćelija kostne srži u lečenju cerebralne adrenoleukodistrofije	36
4.1.1.	Probabilistička analiza senzitivnosti (<i>PAS</i>) : Elivaldogen autotemcel naprema transplantaciji hematopoetskih matičnih ćelija kostne srži	41
4.1.2.	Očekivana vrednost savršene informacije (engl. „ <i>the Expected Value of Perfect Information</i> “ - <i>EVPI</i>): poređenje elivaldogen autotemcel-a i transplantacije hematopoetskih matičnih ćelija kostne srži u lečenju cerebralne adrenoleukodistrofije	45
4.2.	Upoređenje troškova i efekata elivaldogen autotemcela sa troškovima i efektima suportivne terapije cerebralne adrenoleukodistrofije	47
4.2.1.	Elivaldogen autotemcel naprema suportivnoj terapiji: <i>PAS</i>	52
4.2.2.	Očekivana vrednost savršene informacije za poređenje elivaldogen autotemcela i suportivne terapije u lečenju cerebralne adrenoleukodistrofije	56
4.3.	Upoređenje troškova i efekata transplantacije hematopoetskih matičnih ćelija kostne srži sa troškovima i efektima suportivne terapije cerebralne adrenoleukodistrofije	58
4.3.1.	Transplantacija hematopoetskih matičnih ćelija kostne srži naprema suportivnoj terapiji: <i>PAS</i>	63
4.3.2.	Očekivana vrednost savršene informacije za poređenje transplantacije hematopoetskih matičnih ćelija kostne srži i suportivne terapije u lečenju cerebralne adrenoleukodistrofije	67
5.	Diskusija	69
6.	Zaključci	78
7.	Literatura	79

1. Uvod

Retke bolesti su poremećaji koji se karakterišu značajno manjom prevalencijom u odnosu na konvencionalne bolesti (1). Širom sveta koriste se različiti kriterijumi za definisanje retkih bolesti (2). Ovi kriterijumi se mogu podeliti u dve grupe: kvalitativne (subjektivne) i kvantitativne (objektivne i merljive) kriterijume (2). Zemlje Evropske Unije (EU) koriste kombinaciju kvalitativnih i kvantitativnih kriterijuma za definisanje retkih bolesti. Tako da se prema važećoj definiciji u EU pod retkim bolestima smatraju po život opasne ili hronično iscrpljujuće bolesti, čija prevalencija je toliko niska (javljaju se kod manje od 5 osoba na populaciji od 10000) da su potrebni posebni naponi za njihovo zbrinjavanje, u cilju sprečavanja značajnog morbiditeta ili perinatalnog ili ranog mortaliteta, kao i značajnog smanjenja kvaliteta života pojedinaca (3). S druge strane, u Ujedinjenom Kraljevstvu se za definisanje retkih bolesti koristi isključivo kvantitativni kriterijum po kome se neki poremećaj smatra retkim ako je njegova prevalencija manja od 1 na 2000 ljudi (4). U Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) je 2002. godine usvojen Zakon o retkim bolestima u kojem je precizno navedeno da se neka bolest smatra retkom ako od nje boluje manje od 200000 stanovnika ove države (5). Svetska zdravstvena organizacija nudi svoju definiciju retkih bolesti, prema kojoj se neka bolest smatra retkom ako je njena prevalencija manja od 65 na 100000 ljudi (6). Sasvim posebni kriterijumi za definisanje retkih bolesti koriste se u Australiji i Japanu. Tako se u Australiji neki poremećaj smatra retkim ako pogađa maksimalno do 11 osoba u populaciji od 100000 ljudi, dok je u Japanu na snazi definicija po kojoj se bolesti svrstavaju u grupu retkih poremećaja ako pogađaju do 40 osoba u populaciji od 100000 ljudi (7). U Rusiji maksimalna prevalencija za retke bolesti iznosi 1 na 10000 ljudi (8), dok se u Turskoj neka bolest smatra retkom ako ne pogađa više od 1 osobe u populaciji od 100000 ljudi (9). S druge strane, mnoge države širom sveta nemaju svoje definicije retkih bolesti, već koriste neke od priloženih definicija (2). Tako, na primer, Brazil koristi definiciju retkih bolesti koju je ponudila Svetska zdravstvena organizacija (6), dok susedna Argentina retke bolesti definiše na osnovu kriterijuma koji se koriste u državama EU (10). Slično, Republika Srbija prati definiciju Evropske Komisije prema kojoj su retke bolesti one koje pogađaju manje od 5 osoba na populaciji od 10000 ljudi (11).

1.1. Epidemiologija retkih bolesti

Iako od svake pojedinačne retke bolesti boluje relativno mali broj pacijenata, ukupan broj pacijenata koji boluju od retkih bolesti je veoma veliki i značajan. Tako se u izveštaju Svetskog ekonomskog foruma iz 2020. godine procenjuje da između 350 i 475 miliona ljudi širom sveta boluje od retkih bolesti (12). Takođe, smatra se da polovinu od ukupnog broja pacijenata sa retkim bolestima čine deca (13). Razlog za ovako veliki broj pacijenata koji boluju od retkih bolesti treba tražiti u broju poremećaja koji se smatraju retkim. Naime, do danas je registrovano između 7 i 8 hiljada različitih retkih bolesti (14). Važno je istaći da se broj novootkrivenih i registrovanih retkih bolesti svakodnevno povećava, jer je direktno vezan za napredak u razvoju različitih molekularnih i genetskih dijagnostičkih tehnika za otkrivanje retkih bolesti (14).

Procenjuje se da najveći broj pacijenata sa retkim bolestima živi u Aziji i to pre svega u regionu Pacifika, gde prema dostupnim epidemiološkim podacima živi oko 200 miliona pacijenata sa retkim bolestima (13). Afrika je na drugom mestu kada je u pitanju ukupan broj pacijenata sa retkim bolestima, budući da se procenjuje da oko 50 miliona pacijenata sa retkim bolestima živi na ovom kontinentu (13). Epidemiološki podaci ukazuju da sličan broj pacijenata sa retkim bolestima (40-50 miliona) živi i u Južnoj Americi (13). U Evropi od

retkih bolesti boluje oko 30 miliona ljudi (13), dok se procenjuje da Sjedinjene Američke Države imaju između 25 i 30 miliona pacijenata koji boluju od retkih bolesti (13). Konačno, oko 25 miliona pacijenata sa retkim bolestima živi u području Bliskog istoka (13).

1.2. Etiologija retkih bolesti

Etiološki posmatrano razlikujemo 4 grupe uzročnika retkih bolesti. To su genetski faktori, infektivni agensi, hemijske supstance i ostali faktori (15).

1.2.1. Genetski uzročnici retkih bolesti

Bez obzira na značajne razlike koje postoje u pogledu definisanja retkih bolesti u različitim delovima sveta, eksperti koji proučavaju retke bolesti se slažu da najveći broj ovih poremećaja ima genetsko poreklo (15). Naime, procenjuje se da 80 i više procenata retkih poremećaja nastaje kao posledica mutacija određenih gena (15). Većina genetski uzrokovanih retkih bolesti nastaje kao posledica mutacije jednog gena (15). Važno je istaći da različite mutacije jednog istog gena mogu doprineti nastanku istog retkog poremećaja (15). Sem toga, za sve veći broj retkih bolesti saznajemo da mogu da se jave kao posledica mutacija većeg broja različitih gena (15). U nekim slučajevima mogu istovremeno biti prisutne mutacije različitih gena koje doprinose pojavi manifestacija ovih retkih poremećaja (15). Retke bolesti su najčešće nasledne, ali mogu da se jave i kao rezultat sporadičnih ili slučajnih mutacija (15).

1.2.2. Infektivni agensi kao uzročnici retkih bolesti

Brojne retke bolesti se javljaju kao posledica različitih infekcija. Među infektivnim agensima koji izazivaju retke bolesti danas se izdvajaju uzročnici besnila, botulizma i pegave groznice. Važno je istaći da postoje značajne geografske varijacije u pogledu zastupljenosti određenih infektivnih bolesti. Tako se neke infekcije smatraju retkim i veoma retkim u razvijenim državama sveta, dok je njihova frekvencija i dalje veoma visoka u zemljama u razvoju i naročito u nerazvijenim delovima sveta (15).

1.2.3. Hemijske supstance kao uzročnici retkih bolesti

Neke retke bolesti nastaju kao rezultat izlaganja prirodnim ili sintetskim toksičnim supstancama. Tako je, na primer, poznato da profesionalni ili akcidentalni kontakt sa azbestom značajno povećava rizik od pojave mezotelioma, retkog i teškog karcinoma plućne maramice (16). Slično, poznato je da izlaganje jedinjenjima arsena ili žive može dovesti do ispoljavanja različitih retkih akutnih ili hroničnih poremećaja (15). S druge strane, poznato je da i određena jedinjenja koja se koriste kao dodaci ishrani mogu dovesti do pojave nekih retkih poremećaja, kao što je slučaj sa sindromom eozinofilija-mijalgija, koji se povezuje sa prekomernim konzumiranjem namirnica koje sadrže triptofan kao dijetetski suplement (17).

1.2.4. Ostali uzročnici retkih bolesti

Određene retke bolesti se javljaju kao posledica dejstva nekih faktora koji se ne mogu svrstati ni u jednu od prethodno pomenutih grupa. Tako se neki retki poremećaji javljaju usled nedostatka određenih suplemenata u ishrani, kao što je primer bolesti koja je poznata pod nazivom beri-beri, do koje dolazi usled nedostatka tiamina, a koje se u razvijenim državama sveta kao što su SAD, veoma retko javlja. S druge strane, postoje i primeri određenih retkih bolesti koje se javljaju kao posledica određenih trauma ili povreda (15).

1.3. Dijagnoza retkih bolesti

Važno je istaći da su dijagnostičke tehnike za identifikaciju retkih bolesti značajno unapređene poslednjih 20-ak godina. To se naročito odnosi na metode koje omogućavaju detekciju mutacija različitih gena. Ipak, važno je istaći da postoje različite geografske, ekonomske i druge barijere koje otežavaju proces dijagnostikovanja retkih bolesti i značajno produžavaju vreme koje je potrebno za određivanje tačne dijagnoze bolesti (13).

Kada je u pitanju Evropa, rezultati epidemioloških studija ukazuju da jedan od četiri bolesnika sa retkim bolestima čeka između 5 i 30 godina na postavljanje tačne dijagnoze (18). Takođe, oko 25% bolesnika sa retkim bolestima u Evropi mora da putuje u druge regione i države u svrhu sprovođenja odgovarajućih dijagnostičkih procedura i tehnika (18). Greške prilikom postavljanja dijagnoza retkih bolesti su takođe veoma česte i značajno usporavaju i otežavaju proces lečenja ovih pacijenata. Procenjuje se da se kod oko 40% bolesnika sa retkim bolestima u Evropi najmanje jednom postavi pogrešna dijagnoza (19). Sveukupno, vreme koje je potrebno za dijagnostikovanje određenih retkih bolesti i dalje je veoma dugo. Tako, na primer, epidemiološki podaci iz Holandije ukazuju da vreme koje je potrebno za postavljanje dijagnoze mukopolisaharidoze tip I i III nije značajnije skraćeno u odnosu na period od pre 35 godina (20). Dijagnoza većine retkih bolesti je veoma kompleksna i zahteva angažovanje velikog broja zdravstvenih radnika različitih specijalnosti i kretanje pacijenata kroz veći broj institucija zdravstvenog sistema. Tako rezultati istraživanja sprovedenog u SAD-u ukazuju da je pacijentima koji boluju od retkih bolesti u ovoj državi prosečno potrebno 17 interakcija sa zdravstvenim sistemom pre nego što se odredi prava dijagnoza (21).

Važnu ulogu za rano otkrivanje retkih bolesti ima i neonatalni skrining koji se danas rutinski primenjuje za sve veći broj retkih bolesti. Cistična fibroza, fenilketonurija, tirozinemija, kongenitalni hipotireoidizam, adrenoleukodistrofija, mukopolisaharidoza tip I, citrulinemija tip I i II, galaktozemija, spinalna mišićna atrofija su samo neki od primera retkih bolesti koje se danas mogu identifikovati u okviru obaveznih neonatalnih skrininga (22).

1.4. Lečenje retkih bolesti

Lekovi za lečenje retkih bolesti zadugo nisu bili interesantni farmaceutskim kompanijama. Razlozi su svakako ekonomske prirode (23). Naime, farmaceutskim kompanijama se nije isplatilo da ulažu značajna sredstva u razvoj lekova koji će biti korišćeni od strane malobrojne populacije pacijenata, jer su mogućnosti za povratak uložениh sredstava u eventualnu zaradu u ovom slučaju poprilično ograničene (23). Zbog toga je ova grupa lekova koja se koristi za dijagnozu, prevenciju i lečenje retkih bolesti dobila karakterističan naziv: **Lekovi siročići** (eng. *Orphan drugs*) (23). U želji da podstakne farmaceutske kompanije da razvijaju lekove za lečenje retkih bolesti, američki Kongres je 1983. godine usvojio Zakon o lekovima siročićima (24). Prema ovom zakonu, farmaceutskim kompanijama koje razvijaju lekove za lečenje retkih bolesti se garantuju poreske olakšice, finansijska stimulacija i razne druge pogodnosti (24). Osnovna namera ovog zakona bila je da podstakne farmaceutske kompanije da povećaju istraživačke napore usmerene na lečenje retkih bolesti, posebno onih retkih bolesti za koje do tada nije postojala nikakva terapija (24). Do 1988. godine usvojeno je nekoliko dopuna ovog zakona (23). Prema jednoj od važnijih dopuna, farmaceutska kompanija koja je razvila lek za lečenje određene retke bolesti pre dobijanja dozvole za stavljanje leka u promet mora da podnese zahtev za dobijanje statusa leka siročeta za taj lek (23,24). Zahtev se podnosi vrhovnom regulatornom telu čija nadležnost jeste registracija i izdavanje dozvola za stavljanje lekova u promet, a to je u SAD-u Američka savezna uprava za hranu i lekove (eng. *Food and Drug Administration; FDA*) (23). Ukoliko

nakon pregledane dokumentacije *FDA* donese odluku da lek ispunjava kriterijume za status leka siročeta, farmaceutske kompaniji koja je razvila lek garantovane su beneficije koje su prikazane u Tabeli 1.

Tabela 1. Garantovane beneficije farmaceutskim kompanijama koje na teritoriji SAD-a razviju lek za lečenje određene retke bolesti (23,24)

1. Finansijski grantovi (subvencije) za istraživanja tokom razvoja leka
2. Finansijska podrška u fazama kliničkog ispitivanja leka
3. Regulatorna i pravna pomoć tokom razvoja leka
4. Poreski krediti u visini do 50% ukupnih prijavljenih troškova tokom kliničkog ispitivanja leka
5. Sedam godina tržišne ekskluzivnosti (patentne zaštite) na taj lek
6. Oslobođanje od obaveze plaćanja naknade prilikom podnošenja zahteva za dobijanje dozvole za stavljanje leka u promet
7. Oslobođanje od obaveze plaćanja godišnjih naknada <i>FDA</i>-u

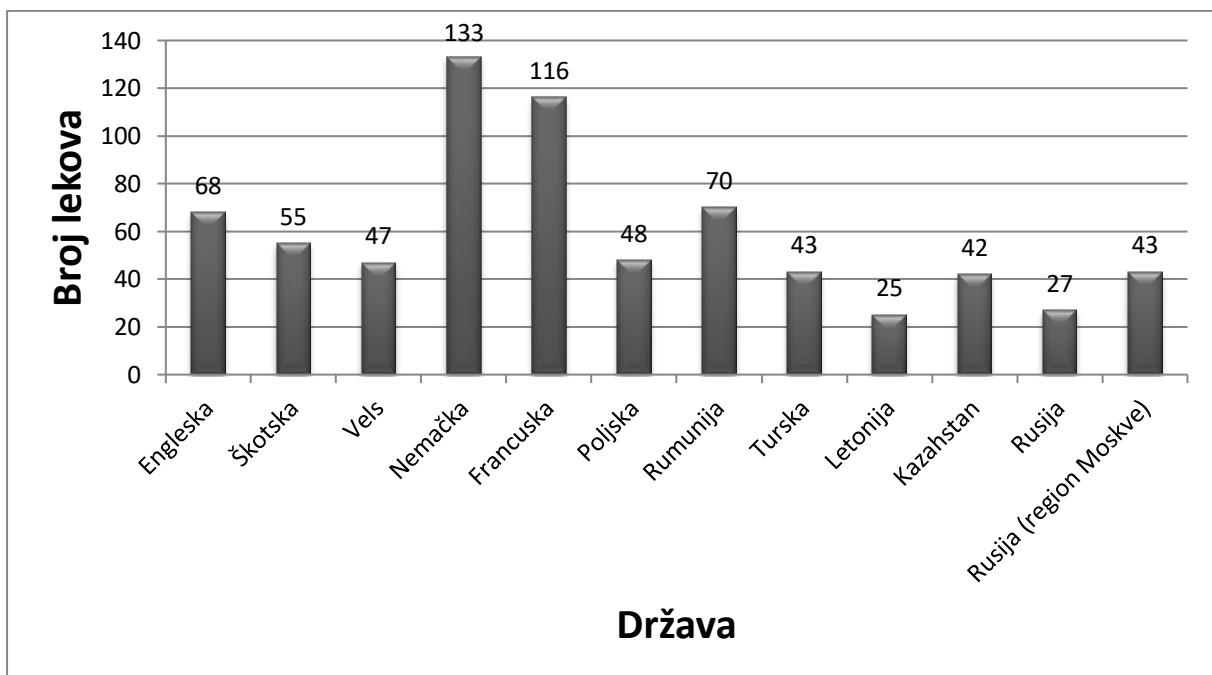
Suštinski, Zakon o lekovima siročićima za cilj je imao da smanji troškove istraživanja i razvoja lekova siročića i da podstakne razvoj lekova za lečenje retkih bolesti nudeći ubranu regulatornu proceduru, poreske kredite i proširenu tržišnu ekskluzivnost (24). Usvajanje ovog zakona bio je značajan podstrek i drugim državama u svetu da unaprede svoju zakonsku legislativu u oblasti retkih bolesti i da na taj način takođe daju svoj doprinos razvoju lekova siročića (25). Tako su slični zakonski akti usvojeni u Evropskoj Uniji, Japanu, Australiji i drugim delovima sveta (25). Ukupan doprinos ovih zakona u pogledu povećanja broja odobrenih i registrovanih lekova siročića je zaista veliki (24). Statistički podaci ukazuju da je pre donošenja Zakona o lekovima siročićima na tržištu bilo dostupno svega 10 ovakvih lekova (24). U periodu od 1983. godine do marta 2000. godine *FDA* je odobrila 201 lek za lečenje retkih bolesti (26). Razvoj lekova siročića još je izraženije ubrzan u poslednjoj deceniji i prati revolucionarni progres ostvaren na polju farmaceutske tehnologije i farmaceutske biotehnologije. Tako najnoviji statistički podaci ukazuju da je zaključno sa 2022. godinom, *FDA* odobrila finansijske povlastice za istraživanja 6340 lekova siročića koji su usmereni prema 1079 različitih retkih bolesti (27). Najveći broj potencijalno novih lekova siročića namenjen je lečenju različitih malignih oboljenja (38%), 14% ovih lekova je namenjeno za lečenje retkih neuroloških i neurodegenerativnih poremećaja, dok je 7% ovih supstanci dobilo status leka siročeta za lečenje infektivnih bolesti (27). Broj lekova siročića koji je imao zadovoljavajuće rezultate u kliničkim istraživanjima i koji je dobio dozvolu za stavljanje u promet je, naravno, značajno manji. Tako je u periodu od 1990. do 2022. godine zvanično odobren 491 novi lek za lečenje retkih bolesti (28).

1.4.1. Problemi koji prate lečenje bolesnika sa retkim bolestima

Iako je poslednjih godina uložen značajan napor u razvoj novih lekova za lečenje retkih bolesti i iako je taj napor praćen razvojem značajnog broja lekova siročića, važno je napomenuti da pacijenti sa retkim bolestima i dalje imaju značajne probleme i ograničenja u lečenju svojih bolesti (13). Prvi i najveći problem vezan za farmakoterapiju retkih bolesti odnosi se na činjenicu da je broj retkih bolesti za koje je dostupna kauzalna farmakoterapija i dalje veoma mali (13,22). Epidemiološki podaci ukazuju da je kauzalna terapija dostupna za

manje od 3% retkih bolesti, odnosno da za najmanje 97% retkih bolesti i dalje ne postoji zvanično odobrena terapija (22). Zbog toga je važno istaći da se najveći broj pacijenata sa retkim bolestima danas isključivo leči simptomatskom terapijom koja nema nikakav uticaj na progresiju bolesti. To je veoma ozbiljan problem, posebno ako se zna kakva je priroda velikog broja retkih bolesti. Naime, retke bolesti su po pravilu veoma teške i praćene su značajnim morbiditetom i mortalitetom (22). Neki epidemiološki podaci ukazuju da 30% pacijenata sa retkim bolestima umire pre 5 godine života (22).

Čak i kada za određenu retku bolest postoji kauzalna terapija, problemi u pogledu dostupnosti ovih lekova pacijentima kojima su potrebni su takođe veliki (13). Jedan od velikih problema je pitanje geografske dostupnosti lekova (13). Zbog različitog pristupa u definisanju retkih bolesti i različitih nacionalnih politika prema pacijentima sa retkim bolestima, mnogi lekovi siročići nisu registrovani, odobreni i dostupni u svim delovima sveta (13). Tako neki rezultati ukazuju da čak 43% lekova siročića koji su odobreni i dostupni u SAD-u nisu odobreni u Japanu (29). S druge strane, iako se u državama članicama Evropske Unije postupak odobravanja i registrovanja lekova siročića odvija po centralizovanom modelu preko Evropske medicinske agencije (eng. *European Medicines Agency*), države članice imaju svoje nacionalne politike po tom pitanju. Tako su postupci procene zdravstvenih tehnologija, određivanja cena lekova i nadoknade troškova u nadležnosti pojedinačnih država članica (30). To uzrokuje značajne geografske, ali i ekonomske razlike u pogledu dostupnosti lekova siročića na teritoriji Evropske Unije (13). Podaci iz 2017. godine ukazuju čak 24% bolesnika sa retkim bolestima u Evropi nije koristilo lekove za lečenje svoje bolesti zato što oni nisu bili dostupni u njihovim državama (22). Takođe, čak 15% bolesnika sa retkim bolestima u Evropi iz finansijskih razloga nisu mogli da priušte sebi dostupnu i odobrenu terapiju (22). U periodu od 2000. do 2019 godine, u Evropskoj Uniji su centralizovanim postupkom odobrena 164 leka siročeta (22). Kada su u pitanju nacionalne politike prema refundiranju troškova za lečenje retkih bolesti, u različitim državama Evrope, pa čak i Evropske Unije, postoje značajne razlike (Grafik 1).



Grafik 1. Broj lekova za lečenje retkih bolesti koje su refundirale različite države u Evropi u 2019. godini (22)

1.5. Ekonomski uticaj retkih bolesti na pacijente i društvo

Retke bolesti predstavljaju veliki ekonomski teret i njihovo lečenje praćeno je ekstremno velikim direktnim i indirektnim troškovima (13,30). Taj teret najpre trpi pacijent i njegova porodica, jer je priroda retkih bolesti veoma često nemilosrdna i onemogućava pacijente i njihove porodice da zarađuju (13,30). Sem toga, naročito kada su u pitanju deca (koja čine značajan udeo u ukupnom broju pacijenata koji boluju od retkih bolesti) nega pacijenata sa retkim bolestima zahteva gotovo 24-časovni nadzor (13,30). To praktično znači stalno odsustvo sa posla najmanje jednog roditelja ili staratelja ili angažovanje profesionalaca koji trebaju da pruže negu pacijentu (13,30). Pored toga, lečenje retkih bolesti zahteva plaćanje simptomatske terapije, odlazak i putovanja do zdravstvenih ustanova, troškove hospitalizacije i lečenja komplikacija koje prate prirodan tok hroničnih retkih bolesti (30). Međutim, ono što dodatno povećava troškove lečenja velikog broja retkih bolesti jesu ekstremno visoke cene lekova odobrenih za njihovo kauzalno lečenje (30). Uprkos finansijskim i drugim olakšicama i stimulacijama koje dobijaju, farmaceutske kompanije koje razvijaju lekove siročice veoma često određuju izuzetno visoke cene za ove lekove (30). Tako su rezultati studije iz 2016. godine koja je proučavala troškove lečenja retkih bolesti u Evropi pokazali da troškovi kupovine lekova čine skoro 90% direktnih medicinskih troškova lečenja retkih bolesti (31). Takođe, može se reći da postoji jasan trend povećanja udela koji troškovi kupovine lekova siročića imaju u okviru ukupnih sredstava utrošenih na lekove (13). Tako su ukupni troškovi za lekove u Evropi u 2017. godini iznosili 147 milijardi evra, od čega je 10,5 milijardi (7,2%) utrošeno na lekove siročice (32). Zbog činjenice da je pitanje određivanja cena lekova u nadležnosti pojedinačnih država članica Evropske Unije javljaju se značajne nejednakosti u cenama pojedinih lekova siročića između ovih država (13). Tako rezultati komparativne studije koja je proučavala razlike u cenama lekova siročića u pojedinim država zapadne i severne Evrope ukazuju da su u 2017. godini lekovi siročići bili najskuplji u Francuskoj, zatim Nemačkoj, Italiji, Španiji i Engleskoj, dok su cene ovih lekova bile nešto niže u skandinavskim državama poput Švedske i Norveške (33).

Lečenje retkih bolesti je ogroman ekonomski teret i u SAD-u, kako zbog visokih direktnih, tako i zbog visokih indirektnih troškova lečenja (13). Tako su ukupni troškovi lečenja retkih bolesti u SAD-u u 2019. godini procenjeni na ogromnih 966 milijardi dolara, pri čemu je 56,7% troškova bilo iz kategorije indirektnih medicinskih i nemedicinskih troškova, dok su direktni medicinski troškovi činili preostalih 43,3% troškova (34).

Čini se da visoke cene lekova siročića i visoki troškovi lečenja retkih bolesti naročito pogađaju zemlje u razvoju i nerazvijene zemlje, kakva je većina država u Južnoj Americi (13). Rezultati studije koja je sprovedena u Peruu, državi koja ima oko 34 miliona stanovnika, su pokazali da je na lečenje oko 42000 bolesnika sa retkim bolestima u 2019. godini utrošeno oko 33 miliona američkih dolara (35). Lečenje retkih bolesti predstavlja veliki ekonomski teret i u Ekvadoru i Kolumbiji (36,37).

Lečenje pacijenata koji boluju od retkih bolesti predstavlja veliki teret po roditelje i porodice pacijenata i u Australiji (13). Tako rezultati jedne studije ukazuju da čak 45% roditelja dece sa retkim bolestima u Australiji ne može da se nosi sa visokim troškovima lečenja njihove dece (38). Takođe, čak 29% roditelja čija deca boluju od neke retke bolesti je moralo da prihvati da radi neki drugi posao ili da produži radno vreme (38).

Sve je više podataka koji ukazuju da farmaceutske kompanije mogu da imaju enormnu zaradu od lekova siročića (39). Zahvaljujući visokim cenama lekova i zakonski zagarantovanim poreskim i administrativnim olakšicama, farmaceutske kompanije sve češće generišu tzv. blokbuster lekove među lekovima siročićima (39). To su lekovi čija ukupna godišnja prodaja iznosi više od 1 milijarde dolara (39). Troškovi lekova za lečenje bolesti

postaju skoro neodrživ teret, kako sa stanovišta pacijenta i njihovih porodica, tako i iz perspektive zdravstvenih sistema i društava nekih od najrazvijenijih država sveta, kao što su SAD (39). Sve više je navoda koji ukazuju da je pitanje zakona o lekovima siročićima veoma kontroverzno (39).

1.6. Uticaj retkih bolesti na kvalitet života pacijenata i njihovih porodica

Retke bolesti imaju značajan negativan uticaj na kvalitet života pacijenata, njihovih negovatelja i članova porodice (30). Rezultati istraživanja sprovedenog u Evropi ukazuju da više od 70% pacijenata sa retkim bolestima ima poteškoće sa svakodnevnim aktivnostima kao što su kućni poslovi, pripremanje obroka i kupovina (40). Poteškoće su još više izražene kada su u pitanju deca obolela od retkih bolesti, budući da ovakva deca često imaju probleme i zastoj u fizičkom i mentalnom razvoju (40). Zbog toga članovi porodice i negovatelji pacijenata obolelih od retkih bolesti osećaju značajne posledice na profesionalnom i privatnom planu (40). Oko 42% negovatelja provede više od 2 sata dnevno na poslovima vezanim za higijenu pacijenata obolelih od retkih bolesti i primenu lekova, dok 30% negovatelja provede više od 6 sati dnevno obavljajući aktivnosti koje su direktno povezane sa negom obolelih (40). Zbog toga čak 70% pacijenata sa retkim bolestima i njihovih negovatelja mora da smanji ili čak prekine svoju profesionalnu aktivnost (40). Retke bolesti ostavljaju značajne posledice i po mentalno zdravlje pacijenata i njihovih negovatelja (13). Kod pacijenata sa retkim bolestima veoma često dolazi do razvoja anksioznosti i depresije (14). Poremećaji mentalnog zdravlja, socijalna izolacija i finansijske poteškoće veoma često muče negovatelje pacijenata obolelih od retkih bolesti (13). Tako epidemiološki podaci iz Australije ukazuju da se čak 40% negovatelja pacijenata obolelih od retkih bolesti aktivno leči od anksioznosti i depresije (41). Oboleli od retkih bolesti su često predmet diskriminacije i stigmatizacije u društvu (13). Treba istaći da postoji globalna potreba za rešavanjem osnovnih uzroka diskriminacije i stigme ljudi koji žive sa retkim bolestima (42,43).

Sveukupno, može se reći da retke bolesti utiču na negovatelje i porodice na više različitih nivoa (13). Pružanje nege pacijentima obolelih od retkih bolesti je dugo i mukotrpno (13). Pacijenti i njihove porodice često propuštaju prilike za značajne društvene interakcije i suočavaju se sa izazovima zadržavanja posla, odnosno završetka obrazovnog puta (13). Zbog toga su čitave porodice pacijenata obolelih od retkih bolesti ekonomski ranjive (13). Gubitak radne produktivnosti pacijenata i članova njihovih porodica na kraju ima značajan negativan uticaj i na čitave ekonomske sisteme država (13).

1.7. Retke metaboličke bolesti

Retke metaboličke bolesti su urođene greške metabolizma (44). Obuhvataju veliku, heterogenu grupu genetski uzrokovanih oboljenja sa početkom najčešće već u periodu detinjstva (44). Ono što određuje težinu ovih oboljenja jeste prisustvo teških, progresivnih, neuroloških simptoma, koji su prisutni kod značajnog broja pacijenata koji pate od ovih poremećaja (44). Ovi poremećaji najčešće nastaju kao posledica mutacija određenih gena usled kojih dolazi do pojave grešaka u sintezi enzima i drugih funkcionalnih proteina koji su neophodni za normalno odvijanje metaboličkih procesa (44). Prema najčešće korišćenoj klasifikaciji (44), sva retka nasledna metabolička oboljenja se mogu svrstati u jednu od sledećih grupa:

1. Poremećaji metabolizma aminokiselina
2. Poremećaji u metaboličkom ciklusu uree

3. Poremećaji metabolizma organskih kiselina
4. Poremećaji metabolizma ugljenih hidrata
5. Kongenitalni poremećaji glikozilacije
6. Poremećaji metabolizma purina i pirimidina
7. Poremećaji oksidacije masnih kiselina
8. Poremećaji metabolizma lipoproteina i drugi oblici lipidemija
9. Poremećaji metabolizma sterolnih jedinjenja
10. Poremećaji transporta u membranama ćelija
11. Poremećaji u Krebsovom ciklusu i defekti piruvat dehidrogenaze
12. Poremećaji respiratornog lanca u mitohondrijama
13. Lizozomalne bolesti skladištenja
14. Peroksizomalne bolesti skladištenja
15. Poremećaji metabolizma metala
16. Poremećaji metabolizma porfirina i hema
17. Ostali metabolički poremećaji krvi
18. Poremećaji metabolizma vitamina
19. Poremećaji metabolizma hormona
20. Poremećaji metabolizma neurotransmitera
21. Nedostatak cerebralnog kreatina
22. Ostali nasledni metabolički poremećaji

1.8. Peroksizomalne bolesti skladištenja

Peroksizomalne bolesti skladištenja su retki, nasledni poremećaji koji nastaju kao posledica genetski uzrokovanih grešaka metaboličkih procesa koji se odvijaju u peroksizomima (45).

1.8.1. Metaboličke funkcije peroksizoma

Peroksizomi su esencijalne i ubikvitarne organele prisutne u skoro svim eukariotskim ćelijama (46,47). Obavijeni su jednostrukom ćelijskom membranom i po svojoj građi su veoma slični lizozomima (47). U zavisnosti od tipa ćelije i fizioloških uslova, mogu imati različite veličine i funkcije (46). Peroksizomi su organele u kojima se odvijaju različiti katabolički i anabolički oksidativni procesi (46). U okviru kataboličkih oksidativnih procesa u peroksizomima se odvija alfa i beta oksidacija masnih kiselina, detoksifikacija glioksilata i degradacija purina i poliamina (46,47). S druge strane, u peroksizomima se odvijaju i esencijalni anabolički procesi, kao što su biosinteza etarskih fosfolipida (plazmalogena), žučnih kiselina i dokosaheksaenoične kiseline (46,47). Takođe, peroksizomi su uključeni u proces celularnog redoks metabolizma kroz generisanje i degradaciju vodonik-peroksida u matriksu (46,47). Da bi ostvarili pomenute metaboličke funkcije, peroksizomi sisara sadrže više od 50 različitih enzima (48).

Peroksizomi i mitohondrije su ćelijske organele koje su kod sisara uključene u proces beta-oksidacije masnih kiselina (46,47). Međutim, ove organele pokazuju značajan stepen komplementarnosti u ovom metaboličkom procesu, budući da poseduju drugačije enzime i specifičnost ka različitim masnim kiselinama (46,47). Konkretno, u peroksizomima se odvija skraćivanje masnih kiselina veoma dugačkog lanca, koje se u toj formi ne mogu razgraditi u mitohondrijama (47). Tako skraćene masne kiseline bivaju transportovane do mitohondrija, gde se odvija njihova dalja degradacija uz proizvodnju energije (47). Osim početnog koraka u beta-oksidaciji masnih kiselina veoma dugačkog lanca, u peroksizomima se odvija i peroksidacija nekih masnih kiselina biljnog porekla, kao što su fitanska i pristanska kiselina (49).

Peroksizomi su neophodni i za detoksikaciju glioksilata, toksičnog metabolita koji se stvara u jetri (46). Reakcija je posredovana peroksizomalnim enzimima, kao što su alanin glioksilat aminotransferaza ili serin-piruvat aminotransferaza (50). Nedostatak enzima alanin glioksilat aminotransferaze može da dovede do nastanka hiperoksalurije tip 1 (51).

Biosinteza plazmalogena se značajnim delom odvija u peroksizomima (52). Tačnije, sinteza ovih esencijalnih glicerofosfolipida započinje u peroksizomima, a završava se u endoplazmatskom retikulumu (52). Prva 2 koraka u sintezi plazmalogena katalizovana su od strane 2 peroksizomalna enzima: dihidroksiaceton-fosfat-aciltransferaza i alkilgliceron-fosfat-sintaza (52). Plazmalogeni čine oko 18% ukupne mase fosfolipida u ljudskom organizmu (52). Pored značajne strukturne uloge, ovi etarski lipidi funkcionišu i kao endogeni antioksidansi (53). Takođe, rezultati novih studija ukazuju da su plazmalogeni uključeni i u procese ćelijske diferencijacije i signalne puteve (53).

Peroksizomalna beta-oksidacija masnih kiselina je neophodna i za sintezu žučnih kiselina i dokosaheksaenoične kiseline (46). Sinteza žučnih kiselina otpočinje u endoplazmatskom retikulumu, a početni supstrat jeste holesterol (46). U peroksizomima se odvijaju procesi beta-oksidacije i dalje modifikacije intermedijernih jedinjenja nastalih u endoplazmatskom retikulumu, sve dok se ne dobije konačna forma žučnih kiselina koje se izlučuju u žuč (46). Dokosaheksaenoična kiselina je omega-3 polinezasićena masna kiselina prisutna u mozgu i retini (54). Beta-oksidacija u peroksizomima je neophodna za pretvaranje tetrakosaheksaenske kiseline u dokosaheksaenoičnu kiselinu, što predstavlja poslednji korak u sintezi ove važne omega-3 nezasićene masne kiseline (54).

Peroksizomi sadrže enzime koji omogućavaju i sintezu i razgradnju vodonik-peroksida, zbog čega imaju važnu ulogu u metabolizmu reaktivnih kiseoničnih vrsta (46). Veći broj peroksizomalnih oksidata katalizuje sintezu vodonik-peroksida kao nusprodukta (46,55). To su, između ostalih, urat oksidaza, ksantin oksidaza, D-aspartat oksidaza, poliamin oksidaze i druge oksidaze (55). S druge strane, degradacija stvorenog vodonik-peroksida odvija se pod dejstvom peroksizomalne katalaze (46,55). Takođe, otkriveno je da peroksizomi sadrže i druge enzime koji eliminišu reaktivne kiseonične vrste, kao što su superoksid dismutaza i drugi enzimi (55). Zato se može reći da se peroksizomalni metabolizam vodonik-peroksida opisuje ravnotežom koja postoji između proizvodnje i razgradnje ovog jedinjenja (46).

1.8.2. Biogeneza peroksizoma

Membrane peroksizoma sadrže specifične proteine, koji su prvenstveno **transporteri metabolita** i **peroksini** (46). Za sada je identifikovano više od 30 različitih peroksina koji su uključeni u različite aspekte biogeneze peroksizoma, uključujući stvaranje peroksizoma, podelu i uvoz matriksnih i membranskih proteina (56). Sinteza peroksina kodirana je od strane posebnih *PEX* gena (46). Humani genom kodira sintezu 14 različitih peroksina (57).

Peroksini *Pex3*, *Pex16* i *Pex19* su esencijalni faktori za biogenezu membrana peroksizoma (46). Kada je u pitanju uvoz proteina matriksa u peroksizome, važnu ulogu imaju *PTS1* i *PTS2* signali, koji usmeravaju posttranslaciono kretanje ovih proteina iz citosola u peroksizome (58). Sam uvoz odvija se posredstvom grupacije koju čini 13 peroksina povezanih sa membranom (58). Mehanizam uvoza matriksnih proteina peroksizoma je veoma interesantan, naročito ako se zna da ove jedinstvene organele tokom biogeneze imaju sposobnost uvoza veoma velikih proteinskih oligomera (58). Nakon spajanja membrane i matriksnih proteina, multiplikacija peroksizoma odvija se kompleksnim procesom koji integriše procese elongacije, konstrikcije i fisije (46). Ključnu ulogu u deobi peroksizoma ima *Pex11β* membranski peroksin, mada je neophodno i učešće faktora kao što su dinaminu sličan protein 1, faktor mitohondrijalne fisije i drugi (46).

Peroksizomi su organele čija se struktura može opisati kao raznovrsna i dinamična. Prečnik ovih organela kreće se u opsegu od 0,1 do 1 μm (58). Peroksizomi su obično sfernog oblika, ali mogu da promene oblik i da se izduže ili čak formiraju retikule u nekim ćelijama ili u specifičnim uslovima (58). Pored toga, u koordinaciji sa morfološkim promenama u drugim organelama uključujući mitohondrije, može doći do uslovne promene veličine i broja peroksizoma (58). Prosečan broj peroksizoma u svakoj humanoj ćeliji kreće se od 100 do 1000 (59).

1.8.3. Peroksizmalni poremećaji

Peroksizmalni poremećaji se mogu klasifikovati u 2 velike grupe: **poremećaji peroksizmalne biogeneze** i **poremećaji koji nastaju usled defekata pojedinačnih peroksizmalnih enzima** (60).

Poremećaji peroksizmalne biogeneze nastaju usled autozomno recesivnih mutacija *PEX* gena koji kodiraju sintezu peroksina, proteina neophodnih za biogenezu peroksizoma (60). U ovu grupu peroksizmalnih poremećaja ubrajamo bolesti kao što su: Zelvegerov sindrom, neonatalna adrenoleukodistrofija, Refsumova bolest i rizomelična hondrodisplazija punktata (60).

S druge strane, u okviru poremećaja koji nastaju usled defekata pojedinačnih peroksizmalnih enzima razlikujemo druge autozomno recesivne poremećaje, od kojih se najčešće javlja X-vezana adrenoleukodistrofija (60).

1.8.3.1. Zelvegerov sindrom

Zelvegerov sindrom je grupa retkih klinički i genetski heterogenih bolesti koja nastaje kao posledica mutacija *PEX* gena (60). Usled mutacije ovih gena dolazi do gubitka funkcije peroksina, što za posledicu ima nedostatak ili potpuno odsustvo funkcionalnih peroksizoma u ćelijama pacijenata (60). Zato dolazi do akumulacije uobičajenih supstrata peroksizoma, kao što su masne kiseline veoma dugačkog lanca, fitanska i pristanska kiselina (61). Sem toga, razvija se nedostatak jedinjenja čija sinteza se značajnim delom odvija u peroksizomima, kao što su plazmalogeni i dokosaheksaenoična kiselina (61). Kod pacijenata sa Zelvegerovim sindromom uočava se kraniofacijalni dismorfizam koji uključuje visoko čelo, veliku prednju fontanelu, hipoplastične supraorbitalne grebene, epikantalne nabore i deformisane ušne školjke (60). Takođe, već na rođenju se uočavaju neurološke abnormalnosti koje uključuju duboku hipotoniju trupa i periferije, odsustvo reakcija na vizuelne i slušne draži, pojavu epileptičnih napada već nakon druge nedelje života (60). Veoma često su prisutni različiti defekti srca i hepatomegalija (60). Magnetnom rezonancijom na mozgu se mogu uočiti kortikalna displazija, neuronska heterotopija i dismijelinizacija (60). Novorođenčad sa Zelvegerovim sindromom ne razvijaju nikakve psihomotorne sposobnosti i najčešće umiru

tokom prve godine života (60). Ipak, opisuju se i blaži fenotipovi bolesti kod kojih je preživljavanje značajno duže (61). Procenjuje se da incidencija Zelvegerovog sindroma iznosi 1:50000 (62).

1.8.3.2. Neonatalna adrenoleukodistrofija

Novorođenčad sa neonatalnom adrenoleukodistrofijom po pravilu imaju nešto blaži fenotip u poređenju sa decom rođenom sa Zelvegerovim sindromom, ali se i kod njih već na rođenju mogu razviti teška hipotonija, odsustvo reakcija na vizuelne i slušne nadražaje i epileptički napadi (60). Za razliku od Zelvegerovog sindroma, ovde nije prisutan kraniofacijalni dismorfizam (60). Abnormalnosti mozga mogu uključiti polimikrogiriju, ali bez teške kortikalne displazije kakva se može sresti kod dece sa Zelvegerovim sindromom (60). Ipak, već nakon druge godine života dolazi do razvoja progresivne demijelinizacije koja uz već postojeću dismijelinizaciju dovodi do brzog neurološkog propadanja (60). Deca sa neonatalnom adrenoleukodistrofijom obično umiru između druge i treće godine života (60).

1.8.3.3. Refsumova bolest

Kod dece sa ovim oblikom poremećaja biogeneze peroksizoma mogu biti prisutne facijalne i druge spoljašnje deformacije kakve se sreću kod dece sa Zelvegerovim sindromom (60). Ipak, kod ovog poremećaja ne dolazi do progresivnog propadanja bele moždane materije (60). Najčešće se kao prvi simptom javlja žutica i bolest jetre koja se može uočiti već između 3. i 6. meseca života (60). Iako do spontanog oporavka jetre dolazi do druge godine života, kod ove dece dolazi do razvoja teške psihomotorne retardiranosti i pigmentoznog retinitisa koji se često završava slepilom (60,63). Iako je klinička slika ovog poremećaja u suštini veoma varijabilna, može se reći da većina dece sa ovim poremećajem doživi period adolescencije (60).

1.8.3.4. Rizomelična hondrodisplazija punktata tip 1

Deca sa rizomeličnom hondrodisplazijom punktata tip 1 imaju karakterističan izgled lica na rođenju koji se karakteriše izraženim čelom, hipoplazijom sredine lica, anvertiranim nozdrvama i dugačkim filtrumom (60,64). Takođe su prisutni hidrocefalija, kongenitalna katarakta, zastoj u rastu i teška neurološka zahvaćenost koja se karakteriše pojavom hipertenzije trupa, spastičnom tetraplegijom i epileptičkim napadima (60,64). Kod odraslih pacijenata sa teškim fenotipom bolesti prisutne su višeslojne stenoze cervikalnog kanala, teška mentalna retardacija i zastoj u rastu (60,64). S druge strane, pacijenti sa blažim fenotipom bolesti imaju normalan skeletni nalaz i umereni oblik mentalne retardacije (60,64).

1.9. X vezana adrenoleukodistrofija

X vezana adrenoleukodistrofija je redak metabolički poremećaj iz grupe peroksizmalnih bolesti skladištenja koji se karakteriše poremećajem beta-oksidacije masnih kiselina sa veoma dugačkim lancem u peroksizomima (30). Usled toga, dolazi do nakupljanja ovih masnih kiselina u plazmi i svim tkivima, uključujući belu moždanu masu, kičmenu moždinu i koru nadbubrežne žlezde (65-67). Ovaj poremećaj nastaje usled mutacije *ABCD1* gena koji je smešten na X hromozomu i koji kodira sintezu kasetnog transportnog proteina *ALDP*, koji omogućava ulazak masnih kiselina veoma dugog lanca iz citosola u peroksizome (65-67).

1.9.1. X vezana adrenoleukodistrofija kroz istoriju

Sa ove vremenske distance, čini se da su prvi slučajevi pacijenata sa X vezanom adrenoleukodistrofijom opisani još krajem 19. veka (65). Iako je ovaj termin uveden mnogo

kasnije, na osnovu informacija opisanih u literaturi pretpostavlja se da su neki pacijenti kojima je krajem 19. i početkom 20. veka postavljana dijagnoza „difuzne skleroze“ zapravo bili pacijenti sa poremećajem koji danas označavamo kao *X* vezana adrenoleukodistrofija (65). U to vreme, termin „difuzna skleroza“ korišćen je za označavanje svih pacijenata kod kojih je autopsijski utvrđen bilo koji poremećaj bele moždane mase koji je bio praćen pojavom preterene tvrdoće tkiva (65). Haberfeld i Spiler su u svom radu iz 1910. godine dali prvi prikaz pacijenta sa cerebralnom adrenoleukodistrofijom (68). U pitanju je bio dečak koji se sve do svoje 4 godine normalno razvijao (68). Prva manifestacija bolesti bila je hiperpigmentacija kože, da bi za svega par godina došlo do razvoja teškog mentalnog poremećaja, gubitka sposobnosti govora i hoda i smrtnog ishoda već u sedmoj godini (68). Autopsijski nalaz ukazao je na atrofiju nadbubrežne žlezde i ekstenzivnu demijelinizaciju sa perivaskularnom akumulacijom limfocita i plazma ćelija (68). Svega nekoliko godina kasnije, Šilder je opisao još nekoliko slučajeva pacijenata sa sličnom kliničkom slikom kod kojih je uočio lezije bele moždane materije sa perivaskularnom inflamacijom (69). Zbog toga je ovaj poremećaj dugo vremena nakon toga označavan kao Šilderova bolest (65). Semerling i Krojcfeld su 20-ih godina 20. veka prvi opisali povezanost između akutne cerebralne demijelinizacije i Adisonove bolesti kod pacijenata sa ovim poremećajem (70). Tokom narednih 30 i više godina patofiziološki mehanizmi nastanka ove bolesti i dalje nisu bili dovoljno poznati, iako se pretpostavljalo da bi bolest mogla da nastaje kao posledica poremećaja metabolizma lipida (65). Zbog prisustva lipidnih inkluzija u nadbubrežnim žlezdama i mozgu, predviđen je termin adrenoleukodistrofija (71). Fankoni i saradnici su prvi utvrdili da bi nasleđivanje ovog poremećaja moglo biti vezano za *X* hromozomom (72), zbog čega je kasnije kompletiran naziv ovog poremećaja koji se koristi i danas: *X* vezana adrenoleukodistrofija (65).

1.9.2. Epidemiologija *X* vezane adrenoleukodistrofije

X vezana adrenoleukodistrofija je najčešći poremećaj iz grupe peroksizomalnih bolesti skladištenja (73). Procenjuje se da incidencija ovog poremećaja iznosi 1 na 17000 živorođene dece (73). *X* vezana adrenoleukodistrofija pogađa oba pola (73). Nema dokaza koji ukazuju na postojanje značajnijih geografskih varijacija kada je u pitanju zastupljenost ovog poremećaja (73). S obzirom da su uzrok ovog poremećaja mutacije *ABCD1* gena koji lociran na *X* hromozomu, važno je istaći da se kod žena mutacije sreću na jednom *X* hromozomu, dok je drugi *X* hromozom najčešće normalan (74). Slučajevi gde su mutacijama zahvaćena oba *X* hromozoma kod žena su veoma retki (74). Važno je napomenuti da je zbog ovakvog oblika nasleđivanja klinička slika *X* vezane adrenoleukodistrofije po pravilu mnogo teža kod pacijenata muškog pola (74). Žene nosioci ovih mutacija su veoma često asimptomatske ili mogu biti prisutni neki blagi do umereni simptomi (74). Muškarci nosioci mutacija ovog gena ne mogu preneti bolest na svoje muške potomke, ali mogu na svoje ćerke (74). S druge strane, ukoliko je majka nosilac mutacija *ABCD1* gena na jednom *X* hromozomu, postoji verovatnoća od 50% da će ova mutacija biti prenetna na njeno muško ili žensko potomstvo (74). Ipak, ako su u pitanju muški potomci, doći će do neminovnog razvoja bolesti (74).

1.9.3. Patofiziologija *X* vezane adrenoleukodistrofije

Usled mutacija *ABCD1* gena dolazi do poremećaja u sintezi *ABCD1* transportnog proteina, koji se veoma često označava i kao *ALDP* (66). Ovaj protein je konstitutivni deo membrane peroksizoma i stimuliše transport masnih kiselina veoma dugog lanca iz citosola u peroksizome, gde se odvija prva faza beta-oksidacije ovih lipidnih komponenti (67). Usled ovih mutacija dolazi do poremećaja u sintezi *ALDP*-a, tako da masne kiseline veoma dugog lanca ne mogu da uđu u peroksizome, već se nakupljaju u citosolu ćelija (66,67). Treba napomenuti da pored *ABCD1* transportnog proteina, peroksizomi imaju još dva

peroksizomalna *ABC* transportera: to su *ABCD2* i *ABCD3* (75). Funkcija ovih transportnih proteina nije narušena kod pacijenata sa *X* vezanom adrenoleukodistrofijom, tako da oni delimično mogu da preuzmu funkciju mutiranog *ABCD1* transportera (75). Međutim, važno je naglasiti da su ovi transporteri značajno manje eksprimirani u odnosu na *ABCD1* transporter (66). To se naročito odnosi na *ABCD2* transporter (66). Zato se kod pacijenata sa *X* vezanom adrenoleukodistrofijom beta-oksidacija masnih kiselina veoma dugog lanca odvija sa maksimalno 15% u odnosu na kapacitet ovog procesa kod pacijenata sa normalnom funkcijom peroksizoma (66). To je u svakom slučaju nedovoljno, tako da neminovno dolazi do ispoljavanja simptoma bolesti (66).

Zasićene masne kiseline veoma dugog lanca čije su koncentracije povišene u krvi i tkivima pacijenata sa *X* vezanom adrenoleukodistrofijom su veoma toksične (65). U pitanju su jako hidrofobna jedinjenja čija desorpcija iz bioloških membrana je čak 10000 puta sporija u poređenju sa masnim kiselinama dugog lanca (76,77). Ove masne kiseline su u krvi i tkivima pacijenata sa *X* vezanom adrenoleukodistrofijom prisutne u formi estara sa glicerofosfolipidima, lizofosfolipidima, sfingolipidima, i acil-karnitinima (78,79). U kori nadbubrežne žlezde, mozgu i testisima pacijenata sa *X* vezanom adrenoleukodistrofijom mogu se pronaći naročito visoke količine masnih kiselina veoma dugačkog lanca koje su esterifikovane sa holestrolom (65-67). Gangliozidi u mozgu pacijenata sa *X* vezanom adrenoleukodistrofijom sadrže 28-50% masnih kiselina sa dužinom lanca većom od 21 C atoma (80). S druge strane, poznato je da gangliozidi koji sadrže masne kiseline veoma dugog lanca praktično nisu prisutni kod zdravih osoba (67). Rezultati nekih istraživanja ukazuju da bi fosfatidilholin mogao da bude značajan okidač za pojavu demijelinizacije kod pacijenata sa *X* vezanom adrenoleukodistrofijom (66). Fosfatidilholin modifikovan esterifikacijom sa masnim kiselinama veoma dugog lanca u mijelinskoj membrani može dovesti do promena u strukturnom integritetu mijelina i dovesti do imunološki posredovanog uništenja mijelina koje je karakteristično za *X* vezanu adrenoleukodistrofiju. (66)

Za razumevanje uloge holestrola u patofiziologiji cerebralnog oštećenja koje se sreće kod nekih fenotipova *X* vezane adrenoleukodistrofije potrebno je poznavati osnovne fiziološke osobine ovog složenog lipida u mozgu. Većina holestrola koji je prisutan u mozgu se i sintetiše u centralnom nervnom sistemu, s obzirom da holestrol vezan za lipoproteine u cirkulaciji ne može da prođe krvno-moždanu barijeru (81-83). Od ukupne količine holestrola koji je prisutan u mozgu, 70% se taloži u mijelinu kao slobodni holestrol sa dugim vremenom polueliminacije, dok se preostala količina taloži u membranama neurona (10%) i glija ćelija (20%) (81-83). Višak holestrola se u neuronima i glija ćelijama taloži u obliku estara (66). Zato kod pacijenata sa cerebralnom adrenoleukodistrofijom usled demijelinizacije bele moždane mase u mozgu postoji izraženi višak estara holestrola koji sadrže masne kiseline veoma dugog lanca i manjak slobodnog holestrola (66). Višak masnih kiselina veoma dugog lanca u centralnom nervnom sistemu prouzrokuje oksidativni stres i oksidativno oštećenje (66). Dečaci i devojčice sa cerebralnom adrenoleukodistrofijom rađaju se sa normalnom funkcijom mozga (84). U početku, mijelinizacija se normalno odvija i nema nikakvog zastoja u razvoju (84). Ipak, važno je istaći da se kod oko 60% muškaraca sa ovim poremećajem brzo razvija fatalna demijelinizirajuća bolest (66). Kod oko 35% dečaka sa cerebralnom adrenoleukodistrofijom, demijelinizacija se javlja već u periodu detinjstva, između 3. i 10. godine života (66). Adolescentna forma bolesti se sreće kod oko 5% muških pacijenata, dok se kod 20% bolesnika muškog pola demijelinizacija bele moždane mase javlja u odrasloj dobi (66).

Kada su u pitanju nadbubrežne žlezde, tačan mehanizam kojim povećani nivoi masnih kiselina veoma dugog lanca dovode do toksičnosti nije sasvim jasan (67). Ipak, primećeno je da se holestrol zajedno sa masnim kiselinama veoma dugog lanca nakuplja u zonama

fascikulata i retikularis ovih žlezda (67). Postoje dokazi da ova akumulacija započinje još u periodu fetalnog razvoja (85). Ove zone nadbubrežnih žlezda su odgovorne za proizvodnju glukokortikoida i androgena (67). Veruje se da vremenom ovo hronično nakupljanje holesterola i masnih kiselina veoma dugog lanca dovodi do apoptoze ćelija i atrofije kore nadbubrežne žlezde, što je praćeno smanjenom sekrecijom kortizola i razvojem adrenalne insuficijencije (67).

1.9.4. Klinička prezentacija X vezane adrenoleukodistrofije

X vezana adrenoleukodistrofija se može manifestovati u vidu više različitih fenotipova (66). Po pravilu, značajno teža klinička slika ovog poremećaja prisutna je kod pacijenata muškog pola (65,66). U zavisnosti od organa koji je predominantno zahvaćen, razlikujemo sledeće fenotipove bolesti: adrenalna forma bolesti (kod koje su zahvaćene samo nadbubrežne žlezde), cerebralna forma bolesti (kod koje imamo snažnu zahvaćenost mozga), forma bolesti kod koje je dominantno zahvaćena kičmena moždina i periferni nervi (adrenomijeloneuropatija) (65,66).

1.9.4.1. Adrenalna forma X vezane adrenoleukodistrofije

Kod određenog broja pacijenata sa X vezanom adrenoleukodistrofijom muškog pola, adrenalna insuficijencija može biti prvi simptom bolesti koji prethodi pojavi neuroloških simptoma (66). Istraživanja pokazuje da X vezana adrenoleukodistrofija može da bude uzrok adrenokortikalne insuficijencije ili Adisonove krize kod dečaka ili muškaraca odrasle dobi (86,87), naročito kada su odsutna cirkulišuća adrenokortikalna autoantitela (88). Iako je dominantno ugrožena sekrecija glikokortikoida i androgena nadbubrežne žlezde, kod oko polovine bolesnika sa X vezanom adrenoleukodistrofijom može se sresti i deficit u sekreciji mineralokortikoida (86). S druge strane, kada su u pitanju pacijenti sa X vezanom adrenoleukodistrofijom ženskog pola, treba istaći da se Adisonova bolest veoma retko sreće i da ne prethodi pojavi neuroloških simptoma, kao što je to slučaj kod pacijenata muškog pola (66).

1.9.4.2. Cerebralna forma X vezane adrenoleukodistrofije

Cerebralna forma X vezane adrenoleukodistrofije predstavlja najteži oblik bolesti (65,66). U zavisnosti od vremena početka ispoljavanja simptoma, razlikujemo tri fenotipa cerebralne adrenoleukodistrofije (65-67). To su oblik koji se javlja već u detinjstvu, zatim oblik koji počinje u adolescentnom dobu i oblik koji se ispoljava tek u odrasloj dobi (65-67). Najčešće se ovaj oblik ispoljava već u detinjstvu, ali obično tek nakon 2 ipo godine (66). Bolest se javlja podmuklo i najčešće se manifestuje deficitima u kognitivnim sposobnostima koji uključuju vizuelno-prostorne funkcije i poremećaj pažnje i rasudjivanja (65). Zbog toga se često ovaj poremećaj u početku pogrešno dijagnostikuje kao hiperkinetski poremećaj (65). Kako bolest napreduje, tako se kod obolelih dečaka sve više primećuju ozbiljniji neurološki poremećaji, kao što su oštećenje sluha, slabljenje oštine vida, apraksija, hemipareza, cerebralna ataksija i različiti oblici epileptičkih napada (89). Kada se jave neurološki simptomi, progresija bolesti je veoma brza i nemilosrdna, tako da ovi dečaci veoma brzo potpuno gube sposobnost kretanja i razumevanja jezika (89). Smrt se obično javlja nakon 2 do 4 godine od početka ispoljavanja simptoma, mada se uz upotrebu suportivne terapije preživljavanje može produžiti (65).

Ukoliko se simptomi bolesti jave kasnije, u adolescentnom periodu ili u odrasloj dobi, progresija neurološkog propadanja je blaža i sporija (65-67). Kod ovih pacijenata najpre se primećuju promene u ponašanju, poremećaji koordinacije i hoda i pad kognitivnih funkcija (65,89). Mogu biti prisutni i određeni senzorni poremećaji (65,89). Adolescentski oblik

cerebralne adrenoleukodistrofije se javlja u uzrastu od 11 do 21 godine i ovom fenotipu pripada 4-7% svih muških pacijenata sa *X* vezanom adrenoleukodistrofijom (66). S druge strane, adultni oblik cerebralne adrenoleukodistrofije se pre svega karakteriše pojavom demencije, bihevioralnim poremećajima i fokalnim neurološkim deficitima (66). Procenjuje se da 20% muških pacijenata sa *X* vezanom adrenoleukodistrofijom pripada ovom fenotipu (66).

1.9.4.3. Adrenomijeloneuropatija

Adrenomijeloneuropatija je najčešći oblik *X* vezane adrenoleukodistrofije kod odraslih pacijenata (67). Karakteriše se zahvaćenošću kičmene moždine, usled čega dolazi do progresivne motoričke disfunkcije i različitih senzornih deficita (67). Od simptoma najčešće su prisutni slabost, ukočenost mišića, otežano hodanje, disfunkcija mokraćne bešike i seksualna disfunkcija (65,89). Fertilitet je takođe značajno narušen (65,89). Ovaj fenotip se po pravilu odlikuje sporom progresijom simptoma, tako da se teška motorička invalidnost donjih ekstremiteta u potpunosti razvija tek nakon 10 do 20 godina od početka ispoljavanja simptoma (65). Tipično vreme početka ovog fenotipa bolesti je u trećoj i četvrtoj deceniji života kod pacijenata muškog pola (66). Kognitivni status obično je sasvim normalan na početku ispoljavanja simptoma, ali se može javiti i cerebralna zahvaćenost tokom progresije bolesti (65). Rezultati određenih istraživanja ukazuju da oko 20% bolesnika sa adrenomijeloneuropatijom kasnije razvije cerebralnu demijelinizaciju (90). Takođe, oko 70% bolesnika sa ovim fenotipom *X* vezane adrenoleukodistrofije ima razvijene simptome adrenokortikalne insuficijencije (91). Kosa ovih pacijenata je tanka i retka i naročito oskudna u predelu skalpa (65).

1.9.4.4. Simptomi *X* vezane adrenoleukodistrofije kod žena

Dugo vremena se pogrešno smatralo da žene nosioci mutacija *ABCD1* gena ostaju asimptomatske tokom čitavog života (65). Međutim, danas znamo da se i kod žena sa *X* vezanom adrenoleukodistrofijom mogu javiti neurološki simptomi bolesti u sklopu adrenomijeloneuropatije, ali su oni u odnosu na muškarce nešto blaži i imaju kasniji početak (92). Vreme početka ispoljavanja ovih simptoma je najčešće tokom četvrte i pete decenije života (65,66). Najčešće se javljaju senzorna ataksija, fekalna inkontinencija i bol u nogama (65). Cerebralna adrenoleukodistrofija i adrenokortikalna insuficijencija kod žena su zaista veoma retke (66,93,94).

1.9.5. Dijagnostika *X* vezane adrenoleukodistrofije

Pre razvoja sofisticiranih biohemijskih i genetskih metoda, za postavljanje dijagnoze *X* vezane adrenoleukodistrofije kod dece ili odraslih pacijenata korišćene su metode neuroimidžinga, kao što su funkcionalna magnetna rezonanca i kompjuterizovana tomografija (95). Na taj način je potvrđivano prisustvo demijelinizacije bele moždane mase (95). Tokom 80-ih godina 20. veka razvijene su prve biohemijske tehnike za merenje koncentracije masnih kiselina veoma dugog lanca u krvi, koje su kasnije usavršavane (95). Merenje koncentracije masnih kiselina veoma dugog lanca se smatra pouzdanim dijagnostičkim testom kod pacijenata sa adrenoleukodistrofijom, iako je poznato da je ovaj test lažno negativan u 20% slučajeva (96). Danas su takođe dostupni genetski testovi sekvencioniranja *ABCD1* gena koji su postupak dijagnostike *X* vezane adrenoleukodistrofije učinile još preciznijim (66).

Važan element ranog dijagnostikovanja *X* vezane adrenoleukodistrofije je skrining koji se sprovodi kod novorođenčadi (97). Ovaj skrining test se zasniva na merenju koncentracije C26:0 lizofosfatidilholina u osušenoj mrlji krvi novorođenčadi (97). Na taj način se mogu identifikovati presimptomatski pacijenti sa *X* vezanom adrenoleukodistrofijom (65). Primena i

zastupljenost ovog dijagnostičkog testa razlikuje se na nacionalnom nivou i direktno zavisi od zdravstvene politike i etičkih razmatranja (65).

Kod novorođenčadi kod kojih se skriningom utvrdi prisustvo *X* vezane adrenoleukodistrofije savetuje se sprovođenje različitih periodičnih testova radi adekvatnog praćenja progresije bolesti i blagovremenog uključivanja suportivne terapije (66). Funkcija nadbubrežne žlezde treba da se redovno procenjuje kod svih pacijenata muškog pola kako bi se blagovremenom primenom supstitucione hormonske terapije ublažila težina bolesti (98). Takođe, kod presimptomatskih pacijenata muškog pola savetuje se praćenje eventualne zastupljenosti lezija bele moždane mase primenom tehnike magnetne rezonance (99).

Kada su u pitanju odrasli pacijenti sa *X* vezanom adrenoleukodistrofijom, najčešće su prisutni simptomi hronične mijelopatije (65). Zato se u prošlosti, pre pojave biohemijskih i genetskih testova, kod ovih pacijenata pogrešno postavljala dijagnoza multiple skleroze (65). Pored multiple skleroze, brojna druga patološka stanja mogu dati kliničku sliku hronične mijelopatije koja inicijalno može biti veoma slična adrenomijeloneuropatiji (65). Zbog toga je kod ovih pacijenata potrebno isključiti stanja kao što su: deficit vitamina *B12* i folne kiseline, primarnu lateralnu sklerozu, metahromatsku leukodistrofiju, radijacionu mijelopatiju, hereditarnu spastičnu paraparezu sa amiotrofijom i neke druge poremećaje (65).

1.9.6. Skorovi za praćenje neurološkog statusa pacijenata sa *X* vezanom adrenoleukodistrofijom

Za kliničku procenu neurološkog statusa kod pacijenata sa *X* vezanom adrenoleukodistrofijom koristi se poseban instrument pod nazivom Skala neurološke funkcije kod cerebralne adrenoleukodistrofije (eng. *The cerebral adrenoleukodystrophy neurologic function scale*) (100). Ovom skalom obuhvaćeno je 15 različitih neuroloških poremećaja koji se mogu javiti kod pacijenata sa *X* vezanom cerebralnom adrenoleukodistrofijom (Tabela 2) (100). Ukoliko neki od simptoma ili znakova nije prisutan, na skali mu se dodeljuje vrednost 0 (100). Ukupan skor na ovoj skali iznosi 25. Što je skor veći, to je težina kliničke slike teža i obrnuto (100).

Tabela 2. Skala neurološke funkcije kod cerebralne adrenoleukodistrofije

Neurološki poremećaj	Broj poena
Problemi sa sluhom ili obradom slušnih informacija	1
Afazija i/ili apraksija	1
Gubitak sposobnosti za komuniciranje	3
Oštećenja vida ili vidnog polja	1
Kortikalno slepilo	2
Otežano gutanje ili drugi poremećaji centralnog nervnog sistema	2
Hranjenje nazogastričnom sondom	2
Poteškoće sa trčanjem/hiperrefleksija	1
Poteškoće pri hodanju/spastičnost/spastičan hod (bez pomoći)	1
Spastičan hod (neophodna pomoć)	2
Neophodnost invalidskih kolica	2
Odsustvo dobrovoljnih pokreta	3
Epizode urinarne ili fekalne inkontinencije	1
Potpuna urinarna ili fekalna inkontinencija	2
Nefebrilni napadi	1

Pored Skale neurološke funkcije kod cerebralne adrenoleukodistrofije, za procenu toka cerebralne adrenoleukodistrofije može se koristiti još jedan instrument (100). U pitanju je Loesov skor koji je zasnovan na imidžingu i upotrebi magnetne rezonance (Tabela 3) (101,102). Ova skala zasniva se na lokaciji i obimu neuroanatomske zahvaćenosti centralnog nervnog sistema i prisustvu fokalne ili globalne atrofije kod pacijenata sa cerebralnom adrenoleukodistrofijom (101,102). Prema ovom skoru, bela moždana materija je podeljena na 3 teritorije: prednju temporalnu, frontalnu i parijetalno-okcipitalnu belu materiju (koja uključuje zadnju temporalnu belu materiju koja leži iza prednje ivice srednjeg mozga) (101,102). Fokalna atrofija se identifikuje kvalitativnim metodama, dok se globalna atrofija procenjuje kombinacijom kvalitativne i kvantitativne mere (101,102).

Tabela 3. Loesov *MRI* skor za praćenje toka cerebralne adrenoleukodistrofije

Parijetalno-okcipitalna bela moždana materija (maksimalno 4 poena)
Prednja temporalna bela moždana materija (maksimalno 4 poena)
Frontalna bela moždana materija (maksimalno 4 poena) (Periventrikularna; Centralna; Subkortikalna; Lokalna atrofija)
Korpus kalozum (maksimalno 5 poena) (Splenijum, Genu, Telo, Atofija splenijuma, Atofija genua)
Globalna atrofija (maksimalno 4 poena) (Blaga, Umerena, Teška, Moždano stablo)
Bazalna ganglija (maksimalno 1 poen)
Vizuelni put (maksimalno 4 poena) (Optička radijacija, Mejerova petlja, Lateralno genikulatno telo, Optički trakt)
Slušni put (maksimalno 4 poena) (Medijalno genikulatno telo, Brahijum inferiornog kolikulusa, Lateralni lemniskus, Pons)
Mali mozak (maksimalno 2 poena)
Bela masa
Atrofija
Projekciona vlakna (maksimalno 2 poena)

Maksimalna vrednost Loesovog skora je 34 (102). Svaki region dobija po 0 poena za normalan nalaz, 0,5 poena za unilateralnu zahvaćenost i 1 poen za bilateralnu zahvaćenost (102). Na osnovu ukupnog broja poena, pacijente sa cerebralnom adrenoleukodistrofijom možemo podeliti u 3 grupe: ≤ 4 poena, 5-10 poena i > 10 poena (102).

Prvi pregled magnetnom rezonancom treba uraditi tokom druge godine života dece sa *X* vezanom adrenoleukodistrofijom. Kada su u pitanju dečaci sa ovim poremećajem, magnetnu rezonancu mozga treba sprovoditi na svakih 6 meseci u periodu od 2. do 12. godine života. Nakon navršene 12. godine, procenu neurološkog statusa magnetnom rezonancom treba vršiti na svakih godinu dana.

1.9.7. Lečenje cerebralne adrenoleukodistrofije

1.9.7.1. Lečenje adrenalne insuficijencije kod pacijenata sa *X* vezanom adrenoleukodistrofijom

Kod pacijenata sa *X* vezanom adrenoleukodistrofijom kod kojih postoji adrenalna insuficijencija potrebno je što pre započeti supstitucionu terapiju hormonima nadbubrežne žlezde (67). Kada je u pitanju nadoknada glikokortikoida, kod odraslih bolesnika sa ovim poremećajem treba primeniti hidrokortizon u dozi od 15-25 mg/dan ili kortizon acetat u dozi

od 20-35 mg/dan, podeljeno u 2 do 3 doze (67). Kada su u pitanju deca sa adrenalnom insuficijencijom koja prati *X* vezanu adrenoleukodistrofiju, takođe treba primeniti hidrokortizon za nadoknadu glikokortikoida, ali je preporučena doza 10 mg/m² telesne površine (103). Kod dece treba izbegavati upotrebu sintetskih glikokortikoida ili glikokortikoida dugog dejstva, zato što imaju dokazani negativan efekat na rast (67).

S druge strane, produkcija mineralokortikoida je veoma često neoštećena kod bolesnika sa *X* vezanom adrenoleukodistrofijom, pa se supstitucionna mineralokortikoidna terapija uvodi tek nakon merenja koncentracije renina i aldosterona u serumu i elektrolita u serumu (104). U slučaju da je supstitucionna terapija mineralokortikoidnih preparata neophodna, lek izbora je fludrokortizon, koji se kod odraslih pacijenata primenjuje u dozi od 50-100 µg dnevno, dok je preporučena početna doza ovog leka kod dece 100 µg (105).

Adrenalna insuficijencija kod pacijenata sa *X* vezanom adrenoleukodistrofijom pogađa i zonu retikularis, pa je i produkcija androgena nadbubrežne žlezde značajno smanjena (67). Ipak, za sada nema dokaza koji nedvosmisleno ukazuju da je kod ovih pacijenata potrebno primenjivati preparate dehidroepiandrosterona (67).

Specifičan oblik terapije kod pacijenata sa adrenalnom insuficijencijom koja nastaje usled *X* vezane adrenoleukodistrofije je Lorencovo ulje (67). Lorencovo ulje je dodatak ishrani i predstavlja mešavinu gliceril trioleata i gliceril trierukata u odnosu 4:1 (106). Ovaj dodatak ishrani prvi je otkrio Augusto Odone, koji je imao sina Lorenca koji bolovao od *X* vezane adrenoleukodistrofije (107). Ovaj dodatak ishrani značajno je produžio život Lorencu Odoneu, koji je poživio do tridesete godine, ali u paralizovanom stadijumu (107). Lorencovo ulje treba koristiti u kombinaciji sa strogom dijetom koja podrazumeva ograničeni unos hrane koja je bogata masnim kiselinama veoma dugog lanca (106). Pokazalo se da ova kombinacija može da normalizuje nivo C26:0 lizofosfatidilholina za manje od mesec dana (106). Ipak, Lorencovo ulje ne može da zaustavi progresiju neuroloških simptoma bolesti (104). Kada je u pitanju efikasnost ovog terapijskog pristupa u lečenju adrenalne insuficijencije koja se javlja kod pacijenata sa adrenoleukodistrofijom, pokazalo se da Lorencovo ulje može da stimuliše klirens masnih kiselina veoma dugog lanca, kao i da obnovi aktivnost receptora za *ACTH* u ranoj fazi bolesti (67).

1.9.7.2. Primena simptomatske terapije u lečenju pacijenata sa *X* vezanom adrenoleukodistrofijom

Kod pacijenata sa *X* vezanom adrenoleukodistrofijom neophodno je primenjivati različite oblike suportivne terapije, koja podrazumeva učešće većeg broja lekara i drugih medicinskih radnika različitih specijalnosti (67). Suportivna terapija naročito je neophodna kod pacijenata koji razviju cerebralnu formu bolesti (67). Cerebralna forma bolesti naročito je teška ukoliko se razvije u dečjem uzrastu (67).

Kod pacijenata kod kojih postoji mijeloneuropatija potrebno je primenjivati adekvatne lekove za smanjenje bola, kao i lekove za lečenje spastičnosti (104). Za smanjenje ovog neuropatskog bola nije moguće koristiti nesteroidne antiinflamatorne lekove i druge klasične analgetike, jer su oni ovde neefikasni (104). Zato su lekovi izbora za smanjenje bola kod pacijenata sa mijeloneuropatijom koja prati *X* vezanu adrenoleukodistrofiju gabapentin ili pregabalin (104).

S druge strane, kada je u pitanju lečenje spastičnosti, neophodna je primena spazmolitika kao što je baklofen (104).

Kod pacijenata sa *X* vezanom adrenoleukodistrofijom mogu se javiti različite vrste epileptičkih napada. Izbor antiepiletika dominantno treba da bude prilagođen tipu epileptičkog napada koji se javio kod pacijenta (108). Najčešće se javljaju toničko-klonički napadi, pa je lek izbora obično valproična kiselina (108). Ipak, treba naglasiti da su epileptički napadi kod pacijenata sa *X* vezanom adrenoleukodistrofijom često farmakorezistentni (109). Zato pacijenti sa adrenoleukodistrofijom i razvijenom epilepsijom po pravilu imaju lošiju prognozu u poređenju sa pacijentima kod kojih nije došlo do pojave epileptičkih napada (110).

Kod dečjih formi *X* vezane adrenoleukodistrofije može se razviti i gonadalna insuficijencija (104). Za terapiju gonadalne insuficijencije kod pacijenata sa *X* vezanom adrenoleukodistrofijom potrebno je primeniti transdermalne ili dugodelujuće preparate testosterona (104).

Kod odraslih pacijenata sa *X* vezanom adrenoleukodistrofijom usled oštećenja kičmene moždine može doći do pojave impotencije (111). Za lečenje *X* vezane adrenoleukodistrofije kod ovih bolesnika indikovana je primena sildenafil i drugih inhibitora fosfodiesteraze 5 (111).

U lečenju pacijenata sa *X* vezanom adrenoleukodistrofijom veoma je važna i fizikalna terapija (111). Takođe, u podmaklim stadijumima bolesti neophodna je parenteralna ishrana pacijenata koja zahteva plasiranje nazogastrične sonde (111).

1.9.7.3. Kauzalna terapija *X* vezane adrenoleukodistrofije

Danas su nam na raspolaganju 2 oblika kauzalne terapije *X* vezane adrenoleukodistrofije (112). To su alogena transplantacija hematopoetskih matičnih ćelija (eng. *hematopoietic stem cell transplantation- HSCT*) i genska terapija u vidu leka pod nazivom elivaldogen autotemcel (112).

Kao prva bolest-modifikujuća terapija cerebralne adrenoleukodistrofije odobrena je alogena *HSCT*, pri čemu se ovaj vid terapije i danas smatra standardom lečenja cerebralne adrenoleukodistrofije (112). Postupak alogene transplantacije hematopoetskih matičnih ćelija podrazumeva intenzivan tretman kojim se transplantiraju tuđe matične ćelije, tj. matične ćelije dobijene od odgovarajućeg donora. Može se reći da se postupak alogene *HSCT* odvija kroz četiri faze (113):

- 1) Najpre je potrebno da se izvrši kolekcija hematopoetskih matičnih ćelija iz krvi kompatibilnog donora. Ove ćelije su normalno prisutne u koštanoj srži i potrebno je izvršiti njihovu mobilizaciju u perifernu krv iz koje se ekstrahuju. Za mobilizaciju hematopoetskih matičnih ćelija primenjuje se faktor stimulacije granulocitnih kolonija. Hematopoetske matične ćelije se zatim izdvajaju iz krvi postupkom leukafereze i kriokonzerviraju do transplantacije, koja se obično zakazuje 30 do 40 dana nakon mobilizacije hematopoetskih matičnih ćelija.
- 2) Pre transplantacije hematopoetskih matičnih ćelija potrebno je izvršiti pripremu pacijenta. To se pre svega odnosi na pripremanje koštane srži pacijenta za prijem novih hematopoetskih matičnih ćelija, dobijenih od kompatibilnog donora. Potrebno je izvršiti mijeloablativno kondicioniranje, za šta se može koristiti neki od sledećih citostatika: busulfan (sam ili u kombinaciji sa antitimocitnim imunoglobulinima), ciklofosamid (sam ili u kombinaciji sa antitimocitnim imunoglobulinima), kombinacija karmustin+etopozid+citarabin+melfalan. Postupak mijeloablativnog kondicioniranja ima nekoliko ciljeva: eradicacija bolesti, stvaranje prostora u koštanoj

srži za prihvatanje novih, transplantiranih hematopoetskih matičnih ćelija i smanjenje rizika za odbacivanje ćelija donora od strane ćelija domaćina.

- 3) Nakon mijeloablativnog kondicioniranja vrši se postupak reinfuzije ili intravenske primene hematopoetskih matičnih ćelija donora koje se prethodno moraju blagovremeno odmrznuti.
- 4) Hematološki oporavak pacijenata. Nakon transplantacije hematopoetskih matičnih ćelija, pacijenti moraju da dobiju suportivne tretmane i antimikrobnu terapiju za prevenciju pojave oportunističkih i drugih infekcija. Takođe, neophodna je produžena upotreba imunosupresiva kako bi se smanjio rizik od pojave “*graft-versus-host*” reakcije.

Alogena *HSCT* može da zaustavi progresiju neuroloških simptoma bolesti pod uslovom da se sprovede što ranije u detinjstvu kod dece sa cerebralnom formom *X* vezane adrenoleukodistrofije (112). Međutim, tačan mehanizam kojim alogena *HSCT* zaustavlja neurološku progresiju cerebralne adrenoleukodistrofije sa početkom u detinjstvu nije sasvim jasan (112). Dominantnost ovog oblika lečenja u odnosu na simptomatsku terapiju dece sa cerebralnom adrenoleukodistrofijom potvrdili su rezultati retrospektivne studije koji su pokazali da je u grupi pacijenata kod kojih je izvršena *HSCT* bilo čak 95% dece sa predviđenim 5-godišnjim preživljavanjem naspram 54% dece u netransplantiranoj grupi (114).

Ipak, važno je istaći da alogena *HSCT* nije efikasna kod dece sa uznapredovalom cerebralnom adrenoleukodistrofijom (112). Zato je pre odabira kandidata za *HSCT* potrebno proceniti težinu i stadijum bolesti primenom Skale neurološke funkcije kod cerebralne adrenoleukodistrofije i Loesovog skora (112). Rezultati epidemioloških studija ukazuju da je ukupno preživljavanje i preživljavanje bez pojave velikog funkcionalnog invaliditeta nakon *HSCT* značajno bolje kod pacijenata sa nižim vrednostima ova 2 skora (112).

Alogena *HSCT* takođe može da se primeni i kod odraslih pacijenata sa cerebralnom formom *X* vezane adrenoleukodistrofije, pod uslovom da bolest nije previše uznapredovala i da je ukupna vrednost Loesovog *MRI* skora ≤ 10 (115). Takođe, važno je istaći da se efekat *HSCT* može primetiti tek nakon više meseci od početka primene (112). Naime, *HSCT* ne stabilizuje neurološku progresiju adrenoleukodistrofije 3 do 24 meseci nakon infuzije hematopoetskih matičnih ćelija, tako da za vreme ovog perioda neurološki simptomi bolesti mogu napredovati (112). Takođe, izgleda da *HSCT* nema nikakav uticaj na nadbubrežne simptome bolesti i smatra se da ne utiče na razvoj mijeloneuropatije kod odraslih bolesnika sa *X* vezanom adrenoleukodistrofijom (112).

Iako efikasna, *HSCT* je i veoma komplikovana procedura čija primena je praćena pojavom veoma ozbiljnih neželjenih dejstava i potencijalnih komplikacija (112). Pre svega, možda i najveće ograničenje ove terapijske metode odnosi se na izbor komplementarnog donora (112). Česte su situacije kada se među porodicom i najbližim srodnicima ne mogu pronaći komplementarni donori, pa je neophodno donora pronaći među nedovoljno poznatim osobama (112). Ovaj proces može dugo da potraje, a u pojedinim slučajevima se završava neuspešno (112). Takođe, poznato je da je alogena *HSCT* praćena i rizikom od pojave akutnog mortaliteta koji se kod oko 10% pacijenata javlja tokom prvih 100 dana od transplantacije (116). Kod oko 5% pacijenata može se očekivati da će *HSCT* biti praćena neuspešnim presađivanjem hematopoetskih matičnih ćelija donora, dok kod 10-40% slučajeva dolazi do razvoja “*graft-versus-host*” reakcije (117-120). Važno je napomenuti da i primena citostatika i imunosupresiva, kao lekova koji se koriste u sklopu standardne procedure alogene *HSCT*, može dovesti do pojave brojnih ozbiljnih neželjenih dejstava (112).

Kod pacijenata sa cerebralnom adrenoleukodistrofijom u ranom stadijumu, mlađih od 18 godina, kod kojih nije moguće pronaći kompatibilnog donora među najbliđim srođnicima od pre nekoliko godina moguće je primeniti gensku terapiju u vidu leka pod nazivom elivaldogen autotemcel. Elivaldogen autotemcel je pre svega indikovao kod dece sa cerebralnom adrenoleukodistrofijom kod koje je Loesov skor između 0,5 i 9. Elivaldogen autotemcel predstavlja populaciju genetski modifikovanih autolognih *CD34+* ćelija koje sadrže hematopoetske matične ćelije transdukovane *ex vivo* sa lentivirusnim vektorom koji kodira komplementarnu *DNK* za *ABCD1* gen. Nakon infuzije elivaldogen autotemcela, transdukovane *CD34+* hematopoetske matične ćelije se usađuju u koštanu srđ i diferenciraju u različite vrste ćelija. Među ovim ćelijama nalaze se *CD14+* monociti, koji se premeštaju u mozak gde se dalje diferenciraju u makrofage i cerebralne mikroglije koje mogu proizvoditi funkcionalni *ABCD1* transportni protein. Taj funkcionalni *ABCD1* transportni protein sada može omogućiti razgradnju akumuliranih masnih kiselina veoma dugačkog lanca u mozgu, usled čega dolazi do stabilizacije bolesti i zaustavljanja dalje inflamacije i demijelinizacije (30,121,122).

Elivaldogen autotemcel se za lečenje cerebralne adrenoleukodistrofije primenjuje samo jednom, u vidu intravenske infuzije. Međutim, postupak dobijanja preparata i pripreme pacijenta za primenu ove genske terapije veoma je kompleksan. Najpre je kod pacijenta potrebno sprovesti mobilizaciju hematopoetskih matičnih ćelija iz koštane srđi u krv. Za ovaj postupak se slično kao i kod *HSCT* koristi faktor rasta granulocitnih kolonija. Nakon mobilizacije, sprovodi se postupak afereze autolognih *CD34+* hematopoetskih matičnih ćelija. Tako izdvojene matične ćelije se zatim transdukuju sa lentivirusnim vektorom, koji ubacuje jednu ili više kopija komplementarne *DNK ABCD1* transportnog proteina u genom ovih ćelija. Ovako genetski modifikovane hematopoetske matične ćelije postaju sposobne za ekspresiju funkcionalnog enzima. Ovaj preparat se nakon toga zamrzava i u tom stanju čuva sve do infuzije. Kako bi se pospešila ugradnja genetski modifikovanih *CD34+* hematopoetskih matičnih ćelija elivaldogen autotemcela u koštanu srđ pacijenta, nekoliko dana pre infuzione primene ove genske terapije pacijent se podvrgava postupku mijeloablativnog kondicioniranja. Za mijeloablativno kondicioniranje najčešće se koristi citostatici busulfan/ciklofosamid ili busulfan/fludarabin. Elivaldogen autotemcel treba primeniti u roku od 4 sata nakon odmrzavanja. S obzirom da ova genska terapija sadrži autologne ćelije, elivaldogen autotemcel se nikako ne sme primeniti drugim bolesnicima sa cerebralnom adrenoleukodistrofijom (30,121,122).

Elivaldogen autotemcel ne treba primenjivati u trudnoći i laktaciji. Pacijenti kod kojih je indikovana primena ovog leka ne smeju koristiti antiretrovirusne lekove najmanje mesec dana pre mobilizacije (30,121,122).

Najteže neželjeno dejstvo elivaldogen autotemcela je pancitopenija. Česta neželjena dejstva koja prate mobilizaciju hematopoetskih matičnih ćelija kao obavezni postupak u sklopu primene elivaldogen autotemcela su hipokalijemija, hipomagnezijemija, glavobolja, hipertenzija, povraćanje, mučnina, pruritus, bolovi u kostima i ekstremitetima. Mijeloablativno kondicioniranje je takođe postupak koji može da izazove pojavu nekih veoma ozbiljnih neželjenih dejstava. Pre svega, na ovaj način se značajno povećava rizik od pojave različitih teških sistemskih infekcija, a mogu se javiti i simptomi i znakovi toksičnosti busulfana ili drugih citostatika koji se koriste za mijeloablativno kondicioniranje. Kada je u pitanju sam elivaldogen autotemcel, pokazalo se da su najčešća neželjena dejstva koja prate primenu ovog leka povraćanje, pancitopenija i pojava virusnog cistitisa (121,122). Potrebno je, međutim, istaći da je na primeru nekih drugih bolesti pokazano da genska terapija može da

izazove pojavu teških odloženih komplikacija, kao što je pojava hematoloških maligniteta (123).

Elivaldogen autotemcel je odobren za primenu na osnovu rezultata kliničkih studija koji su pokazali da je 2 godine nakon primene ovog leka kod 27 od 30 pacijenata bila očuvana motorna funkcija i sposobnost komuniciranja (124). Ova genska terapija značajno produžava preživljavanje pacijenata sa cerebralnom adrenoleukodistrofijom (124).

1.9.7.4. Farmakoekonomski aspekti lečenja cerebralne adrenoleukodistrofije

HSCT i elivaldogen autotemcel su terapijske opcije koje imaju značajnih prednosti u odnosu na simptomatsku terapiju cerebralne adrenoleukodistrofije (123). To su, pre svega, neuporedivo efikasnije opcije, koje produžavaju preživljavanje i kvalitet života pacijenata sa najtežim formama ove bolesti (123). Sem toga, *HSCT* i elivaldogen autotemcel su terapijske opcije koje se primenju samo jednom, dok se simptomatska terapija mora primenjivati doživotno (123). Međutim, i *HSCT* i genska terapija za lečenje cerebralne adrenoleukodistrofije imaju i svojih značajnih ograničenja, pre svega kada je u pitanju farmakoekonomski aspekt njihove primene (121). To se naročito odnosi na elivaldogen autotemcel, čija cena za jednokratnu primenu iznosi oko 3 miliona američkih dolara (123). To elivaldogen autotemcel čini četvrtim najskupljim lekom na tržištu (125).

Nažalost, jasno je da upotrebu svakog novog leka na tržištu značajno određuje i njegova potencijalna farmakoekonomska isplativost (126). Iako se retke bolesti značajno razlikuju od konvencionalnih bolesti od kojih pati značajno veći broj pacijenata, da bi fondovi zdravstvenih osiguranja pokrili troškove lekova siročića koji se koriste za njihovo lečenje potrebno je dokazati i farmakoekonomsku superiornost ovih terapijskih opcija u odnosu na simptomatsku terapiju (126). Lekovi za lečenje retkih bolesti nažalost su po pravilu veoma skupi (126). To je glavni razlog zašto su farmakoekonomske studije pokazale da inovativna kauzalna terapija za lečenje Pompeove bolesti (127), Niman-Pikove bolesti tip C (126), alfa-manozidoze (128) i neuronske ceroidne lipofuscinoze tip 2 (129) nije farmakoekonomski isplativa. Kauzalna terapija retkih bolesti je sve veće opterećenje za fondove zdravstvenih osiguranja (130,131), pa je od velikog značaja ispitati potencijalnu farmakoekonomsku isplativost elivaldogen autotemcela, kao novog, revolucionarnog oblika genske terapije za lečenje cerebralne adrenoleukodistrofije.

2. Ciljevi i hipoteze

2.1. Ciljevi

Upoređenje troškova i efekata elivaldogen autotemcela sa troškovima i efektima transplantacije hematopotskih matičnih ćelija (engleski: *hematopoietic stem cell transplantation - HSCT* terapija) u lečenju pacijenata sa cerebralnom adrenoleukodistrofijom koja se javlja u dečjem uzrastu.

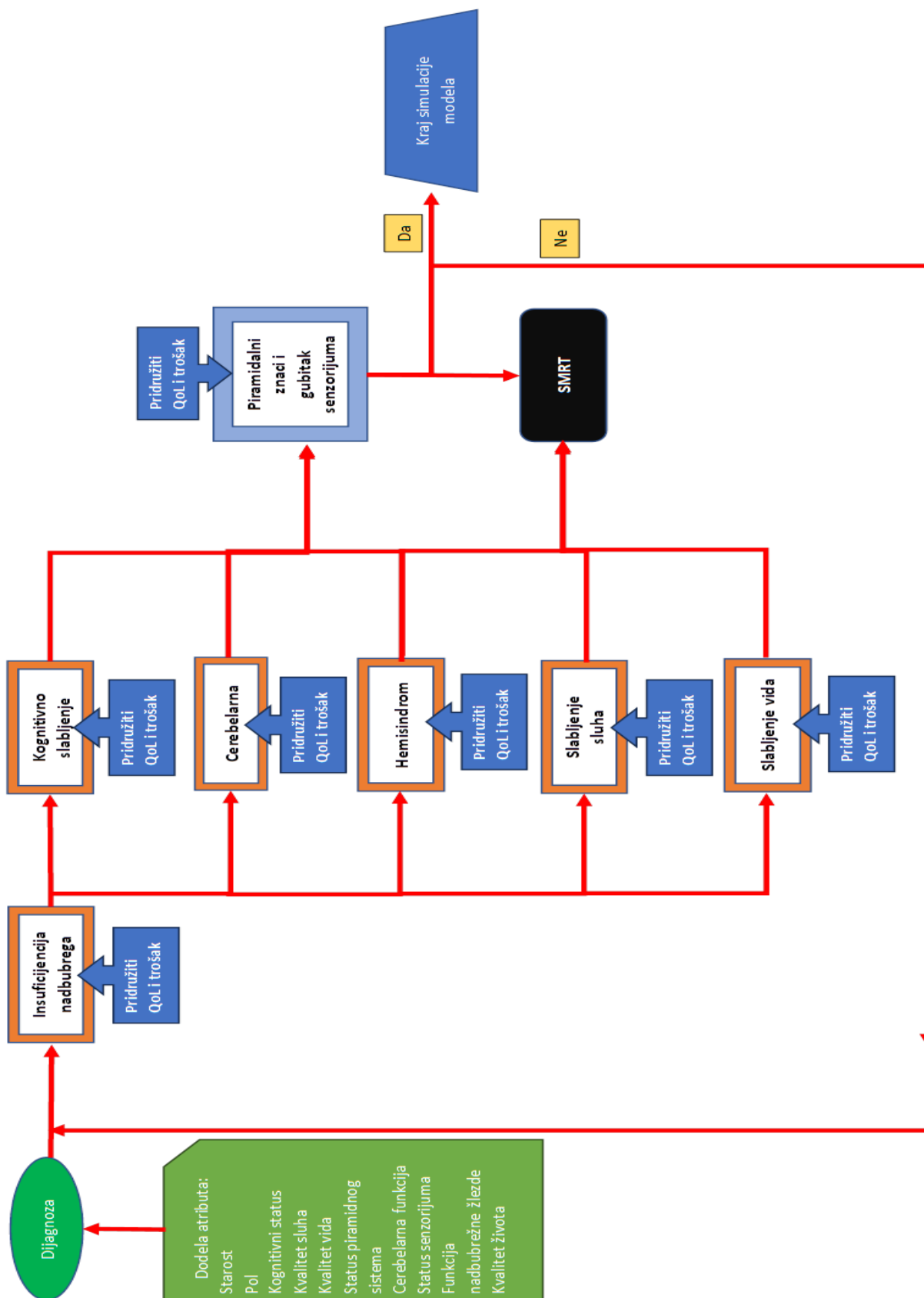
2.2. Hipoteze

Elivaldogen autotemcel ima povoljniji odnos troškova i efekata nego transplantacija hematopoetskih matičnih ćelija (engleski: *hematopoietic stem cell transplantation - HSCT* terapija) u lečenju pacijenata sa cerebralnom adrenoleukodistrofijom koja se javlja u dečjem uzrastu.

3. Materijal i metode

1.1. Vrsta studija

Ova teza je zasnovana na izgradnji farmakoekonomskeg modela, koji je potom simuliran kako bi se dobili rezultati koji uključuju nesigurnost prvog i drugog reda (tj. rezidualnu i sistematsku varijabilnost). Izabrana je vrsta modela koja omogućava opis relativno retkih događaja u životu bolesnika sa cerebralnom adrenoleukodistrofijom za koje nam je poznato orijentaciono vreme nastanka na osnovu podataka iz prethodno publikovanih serija slučajeva. Takav model se naziva „model simulacije diskretnih događaja“ (eng. „*Discrete Event Simulation*„ ili skraćeno „*DES*“) (126,132), i opisuje tok cerebralne adrenoleukodistrofije sa nepovoljnim događajima (pogoršanjima ili komplikacijama) koji nastaju u određenim vremenskim tačkama. Entiteti modela su pacijenti sa cerebralnom adrenoleukodistrofijom, koji imaju određene osobine (atribute) poput uzrasta na početku bolesti, težine bolesti, mogućih komplikacija i lečenja koje se primenjuje sa očekivanim korisnim efektima i neželjenim dejstvima. Događaji koji se opisuju u modelu su uglavnom pogoršanja zdravstvenog stanja pacijenata ili komplikacije; događaji dovode do stvaranja troškova i utiču na kvalitet života pacijenta, bilo privremeno ili trajno. Sledeći događaji su uključeni u *DES* model konstruisan u okviru ove teze: hepatomegalija, teška insuficijencija bubrega, infarkt miokarda, fibroza pluća, gubitak vida, demencija i smrt. Vreme u modelu se meri simulacionim satom čiji je jedan „otkucaj“ dug mesec dana života pacijenta. Na Slici 1 je model simulacije diskretnih događaja prikazan šematski.



Slika 1. Šema modela diskretnih događaja korišćenog u analizi odnosa troškova i efekata elivaldogen autotemcela i transplantacije hematopoeznih matičnih ćelija u lečenju pacijenata sa cerebralnom adrenoleukodistrofijom koja se javlja u dečjem uzrastu.

Model je konstruisan iz perspektive Republičkog fonda zdravstvenog osiguranja (RFZO), tako da su zaračunati samo direktni troškovi koje RFZO prepoznaje: troškovi dijagnostičkih procedura, troškovi lekova, troškovi pregleda, hospitalizacije, hirurških intervencija, troškovi lečenja neželjenih dejstava lekova. Ukoliko su korišćeni lekovi navedeni na Listi lekova koji se propisuju i izdaju na teret sredstava obaveznog zdravstvenog osiguranja (133), onda je u modelu zaračunata njihova cena sa te Liste. Ako pak određeni lek nije prisutan na Listi lekova RFZO-a, ali ima određenu maksimalnu cenu u Odluci o maksimalnim cenama lekova Vlade Republike Srbije (134), onda je u modelu zaračunata njegova maksimalna cena. Najzad, ako lek nije na Listi lekova RFZO-a, a nema ni određenu maksimalnu cenu, u modelu je zaračunata njegova najniža cena određena u Grčkoj, Sloveniji ili Italiji, preračunata u dinare po važećem referentnom kursu dinara za evro (1 evro = 117.5836 dinara) na dan 12.10.2020 iz Uredbe o kriterijumima za formiranje cena lekova (135). Efekti lečenja su mereni dobijenim godinama života prilagođenim za kvalitet (eng. *Quality-adjusted Life Years - QALYs*). I efekti, i troškovi su diskontovani od druge godine po jedinstvenoj godišnjoj stopi od 5,25% (prosečna referentna kamatna stopa Narodne banke Republike Srbije u 2023. godini) (136). Za izradu modela je upotrebljen tabelarni softver sa ugrađenim formulama za matematičke i statističke operacije.

Simulacija konstruisanog modela je sprovedena pomoću metoda „Monte Karlo“ za koji je napisan poseban Makro u programu „*Virtual Basic*“. Slučajnim izborom verovatnoće između 0 i 1 pomoću uniformne distribucije za svakog virtuelnog pojedinca iz kohorte od 1000 članova dobijena je osnova za inverznu normalnu distribuciju vremena u kome se odigrava predefinisani događaj modela. Zatim su za celu kohortu izračunati sledeći parametri: dobijene godine života prilagođene za kvalitet za svaku od terapijskih mogućnosti, troškovi svake od terapijskih mogućnosti, razlika u dobijenim godinama života prilagođenim za kvalitet, razlika u troškovima, diferencijalni (inkrementalni) odnos troškova i efekata (eng. *Incremental Cost-Effectiveness Ratio - ICER*) i neto novčana korist (eng. *Net Monetary Benefit - NMB*). Navedeni parametri su izraženi kao srednja vrednost, uvećana i umanjena za standardnu devijaciju, uz intervale poverenja na nivou verovatnoće od 99%. Na graficima su prikazani svi virtuelni pacijenti u koordinatnom sistemu gde je na y-osi razlika u troškovima nove terapijske opcije (elivaldogen autotemcel) u odnosu na staru (transplantacija hematopoeznih matičnih ćelija), a na x-osi razlika u broju dobijenih godina života sa novom terapijskom opcijom u odnosu na staru.

1.2. Populacija koja se istražuje

Istraživanu populaciju ove teze čine osobe oba pola sa progresivnom cerebralnom adrenoleukodistrofijom, kod kojih se bolest prvi put manifestovala u uzrastu između 2 i 10 godina. U modelu je izvršeno upoređenje dve opcije lečenja: elivaldogen autotemcel i transplantacija hematopoeznih matičnih ćelija. Horizont modela iznosi 80 godina, pri čemu se pojava događaja proverava svakog meseca. Svi troškovi i efekti lečenja su posmatrani iz perspektive Republičkog fonda za zdravstveno osiguranje Srbije.

1.3. Uzorkovanje

Budući da se u tezi koristi matematički model, proces uzorkovanja iz studijeske populacije se ne sprovodi. Umesto uzorkovanja jedinica posmatranja, uzima se kohorta virtuelnih pacijenata (njih hiljadu), na kojoj se sprovodi simulacija modela i izračunavanje predefinisanih ishoda. Virtuelni pacijenti obuhvataju decu kod koje bolest (cerebralna adrenoleukodistrofija) počinje u uzrastu između 2 i 10 godina.

1.4. Varijable koje se mere u studiji

Glavne zavisne varijable u ovom istraživanju su efekti terapije (broj dobijenih godina života prilagođenih za kvalitet) i troškovi terapije (izraženi u dinarima Republike Srbije – RSD). Prilagođavanje dobijenih godina života za kvalitet se obavlja njihovim množenjem sa indeksom kvaliteta života u određenom stanju izraženim na skali od 0 do 1 (engleski: health state utility). Vrednosti indeksa kvaliteta života za svako od stanja u modelu su preuzete iz studija koje su ispitivale kvalitet života pacijenata sa cerebralnom adrenoleukodistrofijom.

Kao što je već rečeno, troškovi lečenja obuhvataju samo direktne medicinske troškove: troškovi dijagnostičkih procedura, troškovi lekova, troškovi pregleda, hospitalizacije, hirurških intervencija i troškovi lečenja neželjenih dejstava lekova. Izračunavanje obima utrošenih resursa se sprovodi na osnovu podataka iz prethodno objavljenih studija troškova na pacijentima sa cerebralnom adrenoleukodistrofijom, kao i na osnovu preporuka vodiča dobre prakse za lečenje cerebralne adrenoleukodistrofije u slučajevima kada nema objavljenih studija. Obim utrošenih resursa se množi sa jediničnim cenama zdravstvenih usluga i lekova prema tarifama Republičkog fonda za zdravstveno osiguranje.

Vreme koje protekne od početka bolesti do pojave određenih komplikacija je preuzimano iz opservacionih studija koje su se bavile prirodnim tokom cerebralne adrenoleukodistrofije. Zapravo, iz takvih studija su preuzimane srednja vrednost vremena i standardna devijacija, da bi potom te vrednosti bile unete u inverznu normalnu distribuciju (kumulativnu) gustine verovatnoće, koja je onda korišćena kao ulazni podatak za model.

1.5. Snaga studije i veličina uzorka

Vrednost inkrementalnog odnosa troškova i efekata (*ICER*) elivaldogen autotemcela i transplantacije hematopoeznih matičnih ćelija u lečenju cerebralne adrenoleukodistrofije je najvažniji ishod ove teze. *ICER* je skalarna promenljiva, pa se veličina potrebnog uzorka virtuelnih pacijenata izračunava na osnovu Studentovog T-testa. Na osnovu prethodnih procena iz literature, jedna više dobijena godina života prilagođena za kvalitet u odnosu na terapiju transplantacijom hematopoeznih ćelija kostne srži bi koštala preko 100 miliona dinara Republike Srbije (RSD). Ako pretpostavimo standardnu devijaciju od 30% (121), i ako želimo da ostvarimo statističku snagu studije od 95% i verovatnoću greške prvog tipa manju od 0,01, uz pomoć *G-power* softvera (137,138) proizlazi da je potrebno imati najmanje 4 virtuelna pacijenta po grupi. Pošto je u ovoj studiji korišćeno 1000 virtuelnih pacijenata po grupi, ona ima znatno veću statističku snagu od prvobitno planirane snage od 95%.

1.6. Statistička obrada podataka

Za svaku od terapijskih alternativa u modelu kao rezultat simulacije dobijeni su sledeći ishodi, i opisani srednjim vrednostima, standardnim devijacijama i 99-postotnim granicama poverenja: ukupni troškovi po pacijentu, broj dobijenih godina prilagođenih za kvalitet po pacijentu, razlika između ukupnih troškova po pacijentu, razlika između broja dobijenih godina prilagođenih za kvalitet po pacijentu, inkrementalni odnos troškova i efekata terapijskih alternativa i neto monetarni benefit. Statistička značajnost razlika u navedenim ishodima među terapijskim grupama je ispitivana Studentovim T-testom za velike nezavisne uzorke. Razlike su smatrane statistički značajnim ukoliko je verovatnoća nulte hipoteze bila manja od 0,01. Inkrementalni odnos troškova i efekata elivaldogen autotemcela i transplantacije hematopoeznih matičnih ćelija u lečenju cerebralne adrenoleukodistrofije je prikazan u koordinatnom sistemu gde je na x-osi razlika u efektima, a na y-osi razlika u troškovima. Prikaz obuhvata kako svakog pojedinačnog virtuelnog pacijenta, tako i srednju vrednost sa 99%-tnim granicama poverenja. Granicu povoljnog odnosa troškova i efekata

određuju linije koje prolaze kroz koordinatni početak, a predstavljaju volju RFZO-a da plati za jednu više dobijenu godinu života prilagođenu za kvalitet. Na graficima su korišćene tri linije koje označavaju volju da se plati 1, 3 ili 9 bruto nacionalnih dohodaka po glavi stanovnika po dobijenoj godini života prilagođenoj za kvalitet. Na posebnom grafiku je prikazana kriva prihvatljivosti; ova kriva predstavlja verovatnoću da će elivaldogen autotemcel biti prihvatljiv za RFZO (u poređenju sa transplantacijom hematopoetskih ćelija kostne srži) u zavisnosti od spremnosti da se plati za jednu godinu života prilagođenu za kvalitet. Za svaki od analiziranih inkrementalnih odnosa troškova i efekata (elivaldogen autotemcel : transplantacija hematopoeznih matičnih ćelija, elivaldogen autotemcel : suportivna terapija i transplantacija hematopoeznih matičnih ćelija : suportivna terapija) izračunata je i vrednost savršene informacije (engl. *Estimated Value of Perfect Information - EVPL*), a zatim prikazana u tabeli i na grafiku.

Pouzdanost dobijenih rezultata je ispitana analizom senzitivnosti. Najpre je sprovedena deterministička, jednofaktorska analiza osetljivosti. U okviru ove analize, najvažniji ulazni faktori u modelu su varirani $\pm 50\%$, a zatim je dobijen neto monetarni benefit za svaku od variranih vrednosti pojedinačno. Rezultati jednofaktorske analize senzitivnosti su prikazani na Tornado dijagramu, gde je na x-osi neto monetarni benefit, a na y-osi su varirani ulazni faktori. Posle jednofaktorske analize senzitivnosti sprovedena je probablistička analiza senzitivnosti (*PSA*). *PSA* je sprovedena zamenu ulaznih parametara koji su bili konkretne vrednosti sa reverznim distribucijama gustine verovatnoće tih vrednosti. Za troškove kao ulazne parametre korišćena je reverzna gama distribucija, za indekse kvaliteta života reverzna beta distribucija, a za vremena do nastanka događaja u modelu reverzna normalna distribucija. Po simulaciji modela sa unetim reverznim distribucijama ponovo su izračunati ukupni troškovi po pacijentu, broj dobijenih godina prilagođenih za kvalitet po pacijentu, razlika između ukupnih troškova po pacijentu, razlika između broja dobijenih godina prilagođenih za kvalitet po pacijentu, inkrementalni odnos troškova i efekata terapijskih alternativa i neto monetarni benefit. Rezultati probablističke analize senzitivnosti su prikazani u tabeli.

2. Rezultati

U modelu su korišćeni ulazni parametri dobijeni posle sistematskog pregleda literature, koristeći elektronske baze publikovanih naučnih radova *SCOPUS*, *MEDLINE* i *GOOGLE SCHOLAR*. Prilikom pretraživanja ovih baza nisu bili postavljeni vremenski, niti drugi filteri. Sledeća kombinacija ključnih reči je bila korišćena za pretraživanje svih pomenutih baza: „*cerebral adrenoleukodystrophy*“ AND „*costs*“ AND („*elivaldogene autotemcel*“ OR „*hematopoietic stem cell transplantation*“ OR „*supportive therapy*“ OR „*quality of life*“ OR „*survival*“). U Tabeli 4 su prikazani ulazne varijable u modele i njihovi iznosi, dok su reference tih podataka navedene u legendi i odeljku „Literatura“.

Tabela 4. Ulazne varijable u model i njihove vrednosti (112, 139-166).

VARIJABLA	IZNOS
Kliničke forme adrenoleukodistrofije: samo Adisonova bolest, cerebralna adrenoleukodistrofija, adrenomijeloneuropatija i asimptomatska forma	
Maksimalno preživljavanje najblaže forme bolesti (godine)	80
Tehnologija koja se ispituje u tezi: Elivaldogen autotemcel (eli-cel, Lenti-D): autologe CD34+ ćelije u koje je unesen Lenti-D lentivirusni vektor koji nosi ispravan gen ABCD1. Komparatori su transplantacija hematopoeznih matičnih ćelija kostne srži i suportivna terapija.	
Efekat elivaldogen autotemcel-a: odlaže nastanak krupnih nesposobnosti usled napredovanja bolesti za oko 30 meseci (opseg 9.1 do 70.9 meseci).	32.25
Bruto nacionalni dohodak po glavi stanovnika, 2021	RSD 1,064,998.60
Početni direktni troškovi za obezbeđenje slušnih aparata u Srbiji	RSD 78,000.00
Direktni troškovi na mesečnom nivou za lečenje oštećenja sluha u Srbiji.	RSD 5,134.18
Smanjenje kvaliteta života zbog oštećenja sluha	0.027
Direktni troškovi na mesečnom nivou za tretman slepe osobe.	RSD 15,498.06
Smanjenje kvaliteta života zbog gubitka vida	0.244
Mesečni troškovi za tretiranje mentalnog zaostajanja dece: 9% bruto nacionalnog dohotka po glavi stanovnika na godišnjem nivou	RSD 7,987.49
Smanjenje kvaliteta života zbog mentalnog zaostajanja	0.048
Smanjenje kvaliteta života zbog motorne inkoordinacije koja dovodi do pada	0.042

Direktni mesečni troškovi za tretman pada u Srbiji: 2.56 pregleda lekara specijaliste, 0.3 hospitalizacije prosečne dužine 14 dana, 0.38 laboratorijskih testova.	RSD 7,274.03
Direktni mesečni troškovi lečenja deteta sa spastičnošću zbog oštećenja piramidalnog trakta	RSD 16,063.64
Smanjenje kvaliteta života zbog spastičnosti	0.276
Direktni mesečni troškovi za tretman hemiplegije kod dece i adolescenata	RSD 1,095.93
Smanjenje kvaliteta života zbog hemiplegije	0.12
Direktni mesečni troškovi lečenja neuropatije	RSD 36,914.42
Smanjenje kvaliteta života zbog neuropatije	0.08
Početni kvalitet života osobe sa cerebralnom adrenoleukodistrofijom, pre nastanka nesposobnosti	1
Smanjenje kvaliteta života zbog gubitka senzibiliteta	0.08
Direktni mesečni troškovi tretiranja osobe sa gubitkom senzibiliteta	RSD 6,959.38
Smanjenje kvaliteta života zbog poremećaja funkcije malog mozga	0.22
Broj pacijenata sa cerebralnom adrenoleukodistrofijom u Srbiji	53
Prevalencija cerebralne adrenoleukodistrofije: 0.8 na 100,000 stanovnika	0.000008
Broj stanovnika Srbije 31.12.2022.	6,641,197

Koristeći ulazne podatke formirana je tabela sa komplikacijama i drugim nepovoljnim događajima u modelu tokom života pacijenta. Svakom od navedenih događaja su pridruženi troškovi i smanjenje kvaliteta života; ukoliko se nepovoljni događaj ne završava posle akutne epizode, već zaostaje određeni stepen nesposobnosti, pridruživanje troškova i smanjenja kvaliteta života se nastavlja u narednim ciklusima sve do kraja života pacijenta (Tabela 5).

Tabela 5. Komplikacije i nepovoljni događaji tokom života pacijenta sa cerebralnom adrenoleukodistrofijom i njima pridodati troškovi i smanjenje kvaliteta života.

	Dekrement kvaliteta života - epizoda	Stalni dekrement kvaliteta života	Trošak epizode	Stalni mesečni trošak
Oštećenje sluha	0.027	0.027	RSD 83,134.18	RSD 5,134.18
Hemisindrom (hemipareza, hemihipestezija, hemianopsija)	0.12	0.12	RSD 1,095.93	RSD 1,095.93
Kognitivno slabljenje	0.048	0.048	RSD 7,987.49	RSD 7,987.49
Oštećenje funkcije malog mozga i padovi	0.22	0.22	RSD 74,756.34	RSD 74,756.34
Simetrični piramidalni znaci	0.276	0.276	RSD 7,274.03	RSD 16,063.64
Gubitak vida	0.244	0.244	RSD 15,498.06	RSD 15,498.06
Distalni bilateralni gubitak senzibiliteta	0.08	0.08	RSD 6,959.38	RSD 6,959.38
Periferna neuropatija	0.08	0.08	RSD 36,914.42	RSD 36,914.42
Insuficijencija nadbubrega	0.1	0.1	RSD 0.00	RSD 6,475.41
Smrt	0	0	RSD 0.00	RSD 0.00

Za svaku od terapijskih alternativa (elivaldogen autotemcel, transplantacija hematopoeznih matičnih ćelija i suportivna terapija) su na osnovu podataka iz literature postavljeni satovi koji prema podeocima od mesec dana otkucavaju život bolesnika sa cerebralnom adrenoleukodistrofijom, označavajući momente nastanka komplikacija ili drugih nepovoljnih događaja (Tabele 6-8).

Tabela 6. Vreme pojave komplikacija i drugih nepovoljnih događaja u životu pacijenta sa cerebralnom adrenoleukodistrofijom koji su lečeni elivaldogen autotemcel-om.

Vreme u mesecima	Normalna distribucija (inverzna)	Prosek	SD
Vreme do nastanka slabljenja sluha	175.27	179.58	20.00
Vreme do nastanka hemisindroma (hemipareza, hemihipoesteziya, hemianopsija)	161.56	169.58	20.00
Vreme do kognitivnog propadanja	159.52	157.58	24.00
Vreme do oštećenja funkcije malog mozga i padova	162.59	161.58	24.00
Vreme do pojave simetričnih piramidalnih znakova	210.24	219.58	20.00
Vreme do gubitka vida	218.28	214.5805155	25
Vreme do distalnog bilateralnog gubitka senzibiliteta	212.24	209.58	20.00
Vreme do periferne neuropatije	188.71	174.58	20.00
Vreme do nastanka insuficijencije nadbubrega	92.05	96	18
Vreme do smrti	302.42	259.9740771	45

SD – standardna devijacija

Tabela 7. Vreme pojave komplikacija i drugih nepovoljnih događaja u životu pacijenta sa cerebralnom adrenoleukodistrofijom koji su lečeni transplantacijom hematopoetskih ćelija kostne srži.

Vreme u mesecima	Normalna distribucija (inverzna)	Prosek	SD
Vreme do nastanka slabljenja sluha	152.39	140.00	20.00
Vreme do nastanka hemisindroma (hemipareza, hemihipoesteziya, hemianopsija)	133.80	130.00	20.00
Vreme do kognitivnog propadanja	108.56	118.00	24.00
Vreme do oštećenja funkcije malog mozga i padova	159.54	122.00	24.00
Vreme do pojave simetričnih piramidalnih znakova	208.59	180.00	20.00
Vreme do gubitka vida	224.07	175	25
Vreme do distalnog bilateralnog gubitka senzibiliteta	131.95	170.00	20.00
Vreme do periferne neuropatije	113.29	135.00	20.00
Vreme do nastanka insuficijencije nadbubrega	130.73	96	18
Vreme do smrti	261.51	253.32	45

SD – standardna devijacija

Tabela 8. Vreme pojave komplikacija i drugih nepovoljnih događaja u životu pacijenta sa cerebralnom adrenoleukodistrofijom koji su lečeni samo suportivno.

Vreme u mesecima	Normalna distribucija (inverzna)	Prosek	SD
Vreme do nastanka slabljenja sluha	54.08	48.00	8.00
Vreme do nastanka hemisindroma (hemipareza, hemihipoestezija, hemianopsija)	45.93	41.00	4.00
Vreme do kognitivnog propadanja	49.36	42.00	6.00
Vreme do oštećenja funkcije malog mozga i padova	57.67	51.00	7.00
Vreme do pojave simetričnih piramidalnih znakova	51.50	52.00	10.00
Vreme do gubitka vida	52.35	48	12
Vreme do distalnog bilateralnog gubitka senzibiliteta	67.75	54.00	11.00
Vreme do periferne neuropatije	39.82	50.00	9.00
Vreme do nastanka insuficijencije nadbubrega	47.87	46	4
Vreme do smrti	74.37	92	12

SD – standardna devijacija

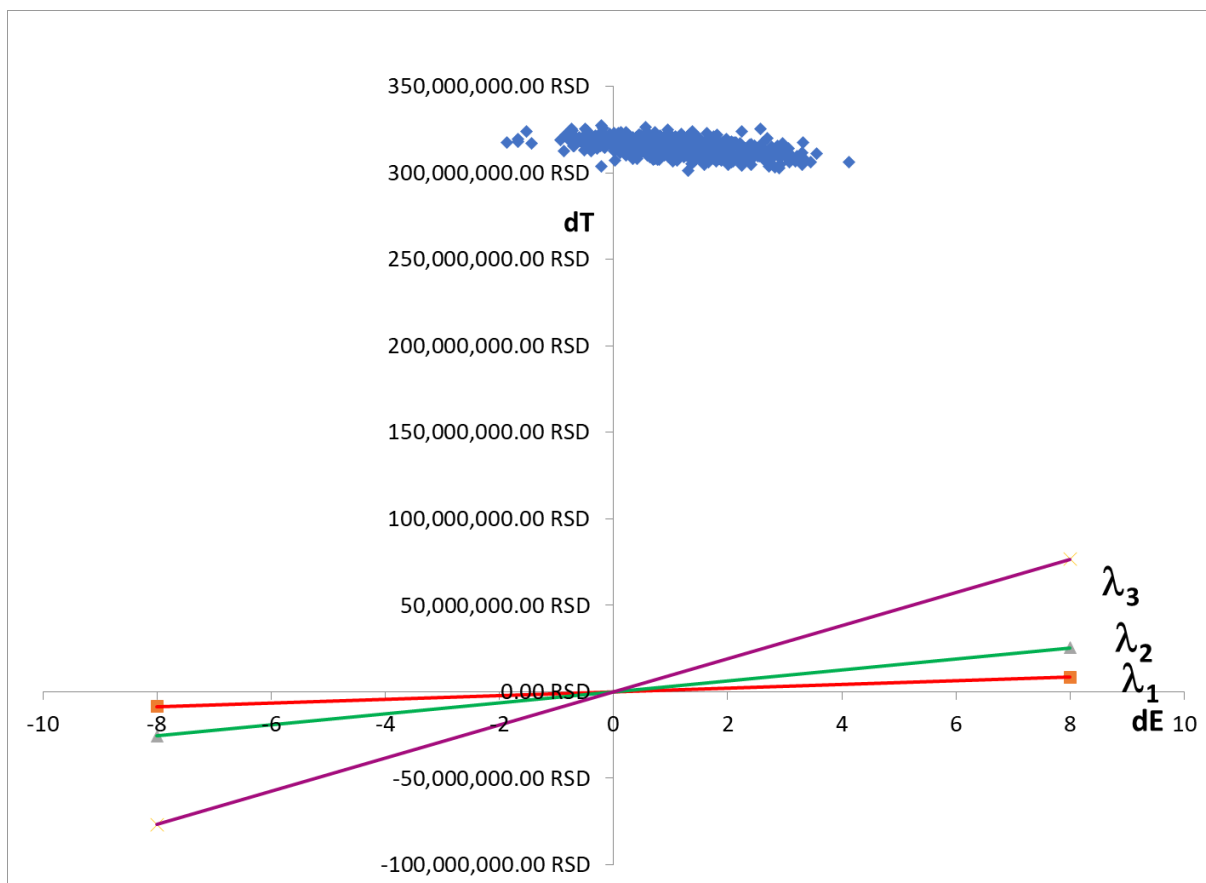
2.1. Upoređenje troškova i efekata elivaldogen autotemcela sa troškovima i efektima transplantacije hematopoetskih matičnih ćelija kostne srži u lečenju cerebralne adrenoleukodistrofije

Uzimajući u obzir nesigurnost prvog reda, simulacija modela na 1000 virtuelnih pacijenata sa cerebralnom adrenoleukodistrofijom lečenih ili elivaldogen autotemcel-om, ili transplantacijom hematopoetskih matičnih ćelija kostne srži, daje rezultate koje nazivamo „osnovnim slučajem“ (eng. „*base case*“). U narednim tabelama i na slikama su prikazani rezultati osnovnog slučaja modela elivaldogen autotemcel/ transplantacija hematopoetskih ćelija kostne srži.

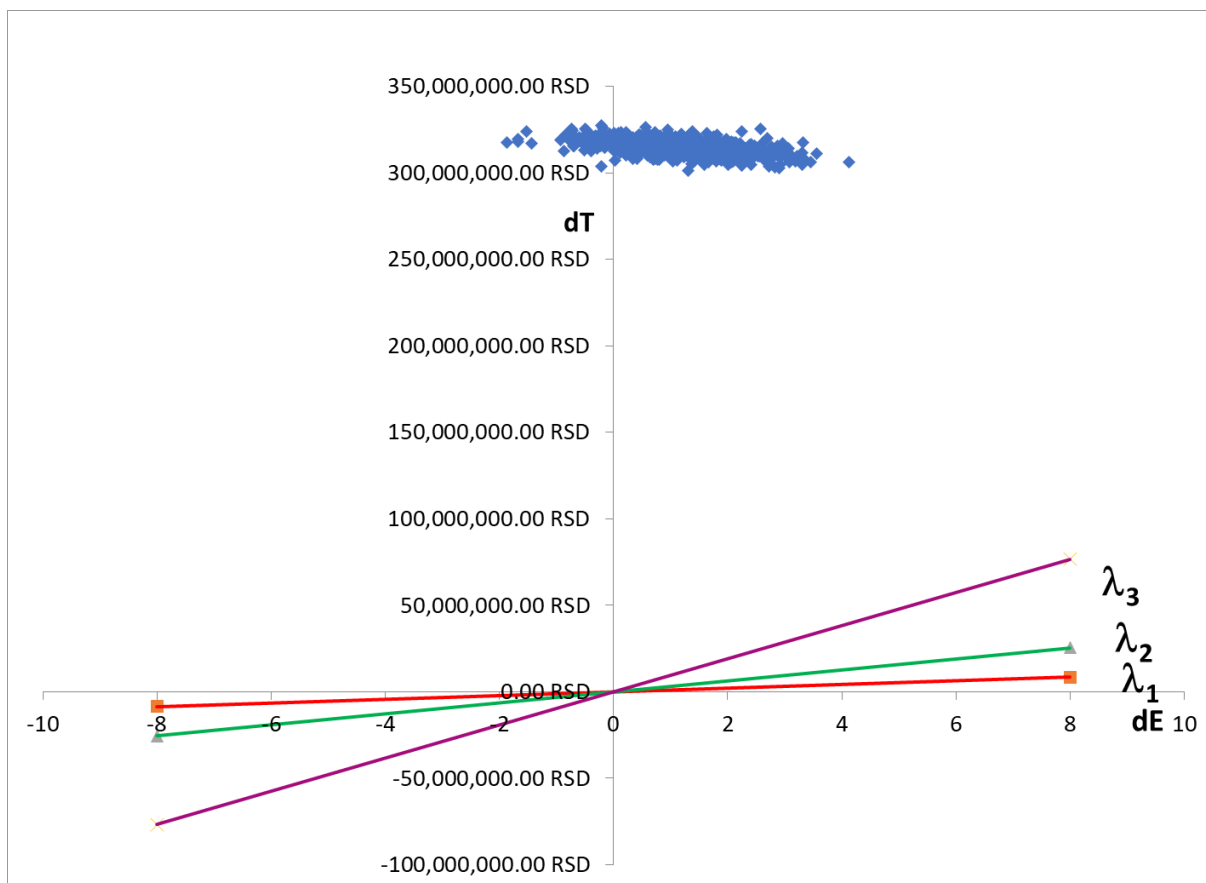
Tabela 9. Ishodi modela simulacije diskretnih događaja kod cerebralne adrenoleukodistrofije gde su pacijenti lečeni ili elivaldogen autotemcelom, ili transplantacijom hematopoetskih ćelija kostne srži.

	Troškovi po pacijentu sa elivaldogen autotemcel-om	Troškovi po pacijentu sa transplantacijom	Dobijene QALY sa elivaldogen autotemcel-om	Dobijene QALY sa transplantacijom	ΔE^*	ΔT^{**}	ICER***	NETO MONETARNI BENEFIT
Srednja vrednost	332,772,09 0.25 RSD	18,240,649.57 RSD	9.66	8.43	1.23	314,531,44 0.68 RSD	328,676,397 .18 RSD	- 313,222,22 3.41 RSD
CI (96%)	228,086.40 RSD	232,212.88 RSD	0.06	0.04	0.07	318,718.79 RSD	206,467,280 .72 RSD	365,563.12 RSD

* ΔE – razlika u dobijenim godinama života prilagođenim za kvalitet po pacijentu; ΔT^{**} – razlika u troškovima po pacijentu; ICER*** – inkrementalni odnos troškova i efekata; CI – interval poverenja



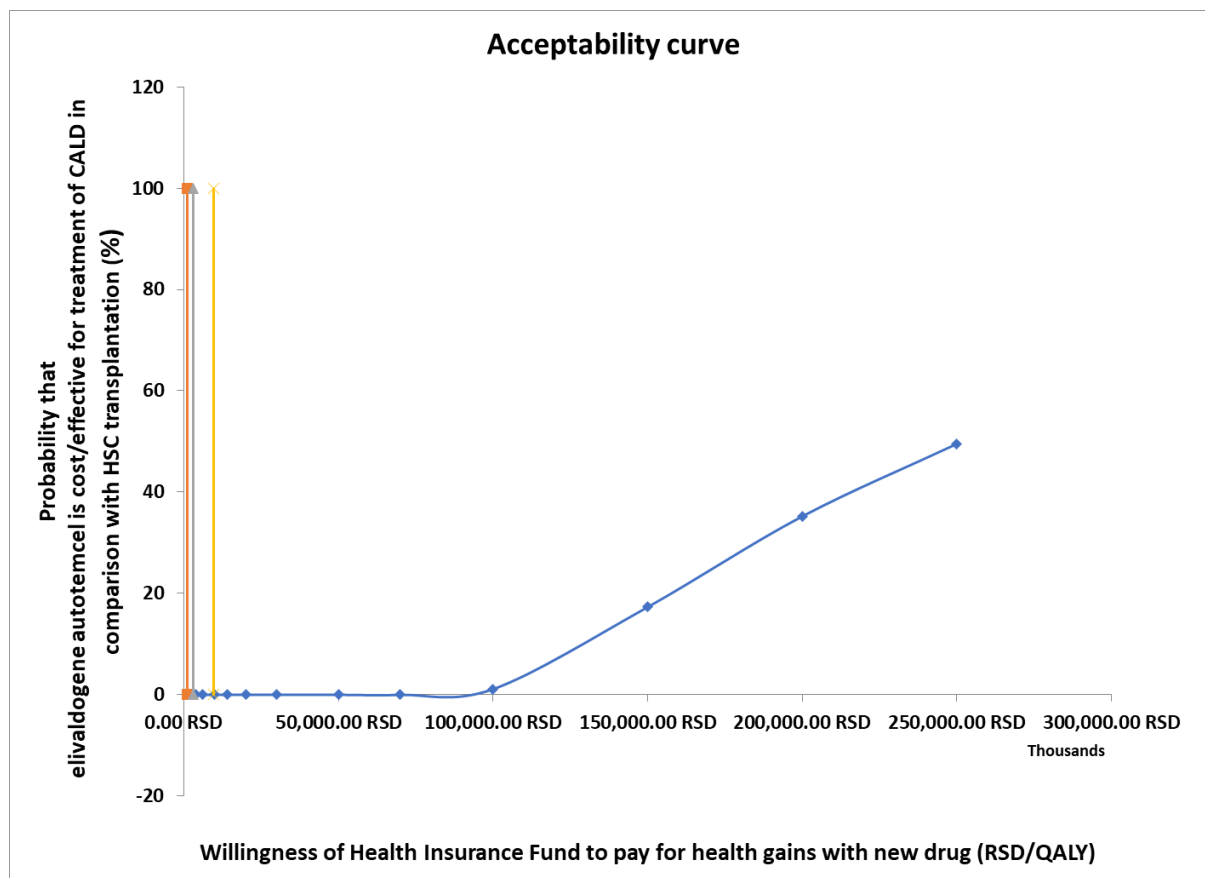
Slika 2. Prikaz inkrementalnog odnosa troškova i efekata između elivaldogen autotemcel-a i transplantacije hematopoetskih ćelija kostne srži kod pacijenata sa cerebralnom adrenoleukodistrofijom. Y-osa: razlika u troškovima lečenja po pacijentu; X-osa: razlika u godinama života prilagođenim za kvalitet (eng. *Quality-Adjusted Life Year – QALY*) dobijenih po pacijentu lečenjem cerebralne adrenoleukodistrofije elivaldogen autotemcel-om i godina života prilagođenih za kvalitet dobijenih lečenjem transplantacijom hematopoetskih ćelija kostne srži. Tačke na grafiku predstavljaju virtualne pacijente. Linije koje prolaze kroz koordinatni početak predstavljaju volju Republičkog fonda zdravstvenog osiguranja da plati za jednu dodatnu godinu života prilagođenu za kvalitet: linija lambda 1 – jedan bruto nacionalni dohodak u Republici Srbiji po glavi stanovnika za 1 *QALY*; linija lambda 2 – tri bruto nacionalna dohotka u Republici Srbiji po glavi stanovnika za 1 *QALY*; lambda 3 – devet bruto nacionalnih dohodaka u Republici Srbiji po glavi stanovnika za 1 *QALY*.



Slika 3. Prikaz inkrementalnog odnosa troškova i efekata između elivaldogen autotemcel-a i transplantacije hematopoetskih ćelija kostne srži kod pacijenata sa cerebralnom adrenoleukodistrofijom. Y-osa: razlika u troškovima lečenja po pacijentu; X-osa: razlika u godinama života prilagođenim za kvalitet (eng. *Quality-Adjusted Life Year – QALY*) dobijenih po pacijentu lečenjem cerebralne adrenoleukodistrofije elivaldogen autotemcel-om i godina života prilagođenih za kvalitet dobijenih lečenjem transplantacijom hematopoetskih ćelija kostne srži. U okviru plavog pravougaonika na grafiku nalaze se vrednosti *ICER*-a sa 96% verovatnoće (granice poverenja 96%). Linije koje prolaze kroz koordinatni početak predstavljaju volju Republičkog fonda zdravstvenog osiguranja da plati za jednu dodatnu godinu života prilagođenu za kvalitet: linija lambda 1 – jedan bruto nacionalni dohodak u Republici Srbiji po glavi stanovnika za 1 *QALY*; linija lambda 2 – tri bruto nacionalna dohotka u Republici Srbiji po glavi stanovnika za 1 *QALY*; lambda 3 – devet bruto nacionalnih dohodaka u Republici Srbiji po glavi stanovnika za 1 *QALY*.

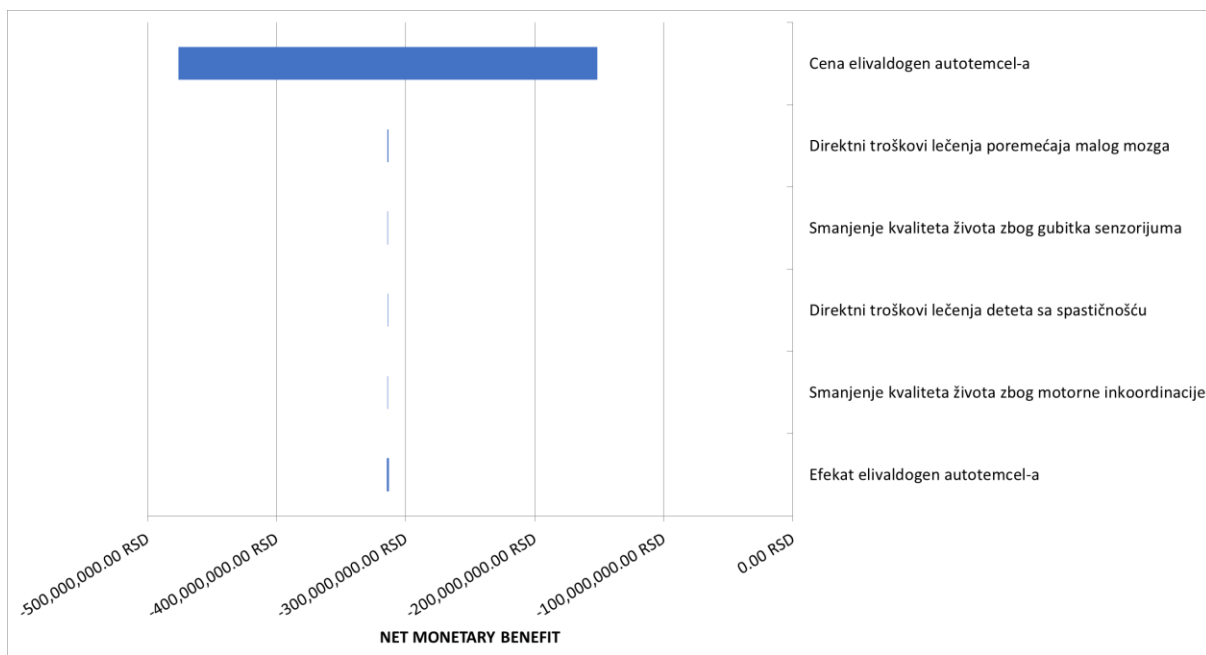
Sa Slika 4 i 5 se može videti da elivaldogen autotemcel nije farmakoeкономski isplativa terapijska opcija za cerebralnu adrenoleukodistrofiju u poređenju sa transplantacijom hematopoetskih ćelija kostne srži, tj. inkrementalni odnos troškova i efekata nije lociran ispod linija koje označavaju volju RFZO-a da plati dodatnu *QALY*.

Kriva prihvatljivosti (eng. „*acceptability curve*“) prikazuje zavisnost verovatnoće da je novi lek prihvatljiv za finansiranje od strane Republičkog fonda zdravstvenog osiguranja od volje tog fonda da plati određenu sumu novca za jednu dodatnu godinu života prilagođenu za kvalitet. Kriva prihvatljivosti elivaldogen autotemcela u odnosu na transplantaciju hematopoetskih ćelija kostne srži je prikazana na sledećoj slici. Vidljivo je sa grafika da tek ekstremna volja da se plati dodatna *QALY* sa preko 100 – 250 miliona dinara značajno povećava verovatnoću isplativosti elivaldogen autotemcela.



Slika 4. Kriva prihvatljivosti elivaldogen autotemcela za RFZO.

Tornado dijagram je grafički prikaz jednofaktorske analize senzitivnosti rezultata modela diskretnih događaja, u kojoj se svaki od ulaznih parametara varira pojedinačno ($\pm 50\%$) i prati efekat tih varijacija na neto monetarni benefit. Jednofaktorska analiza senzitivnosti upoređenja elivaldogen autotemcela i transplantacije hematopoetskih ćelija kostne srži je vidljiva na sledećem grafiku. Na X-osi se nalazi neto novčani benefit, a na Y-osi su varirani ulazni parametri u model: efekat elivaldogen autotemcela, smanjenje kvaliteta života zbog motorne inkoordinacije, direktni troškovi lečenja deteta sa spastičnošću, smanjenje kvaliteta života zbog gubitka senzorijuma, direktni troškovi lečenja poremećaja malog mozga i cena elivaldogen autotemcela. Sa narednog grafika je vidljivo da varijacije ulaznih parametara u model nemaju uticaj na procenu isplativosti elivaldogen autotemcela, jer neto novčani benefit ostaje negativan i sa ekstremnim vrednostima ulaznih parametara.



Slika 5. Tornado dijagram.

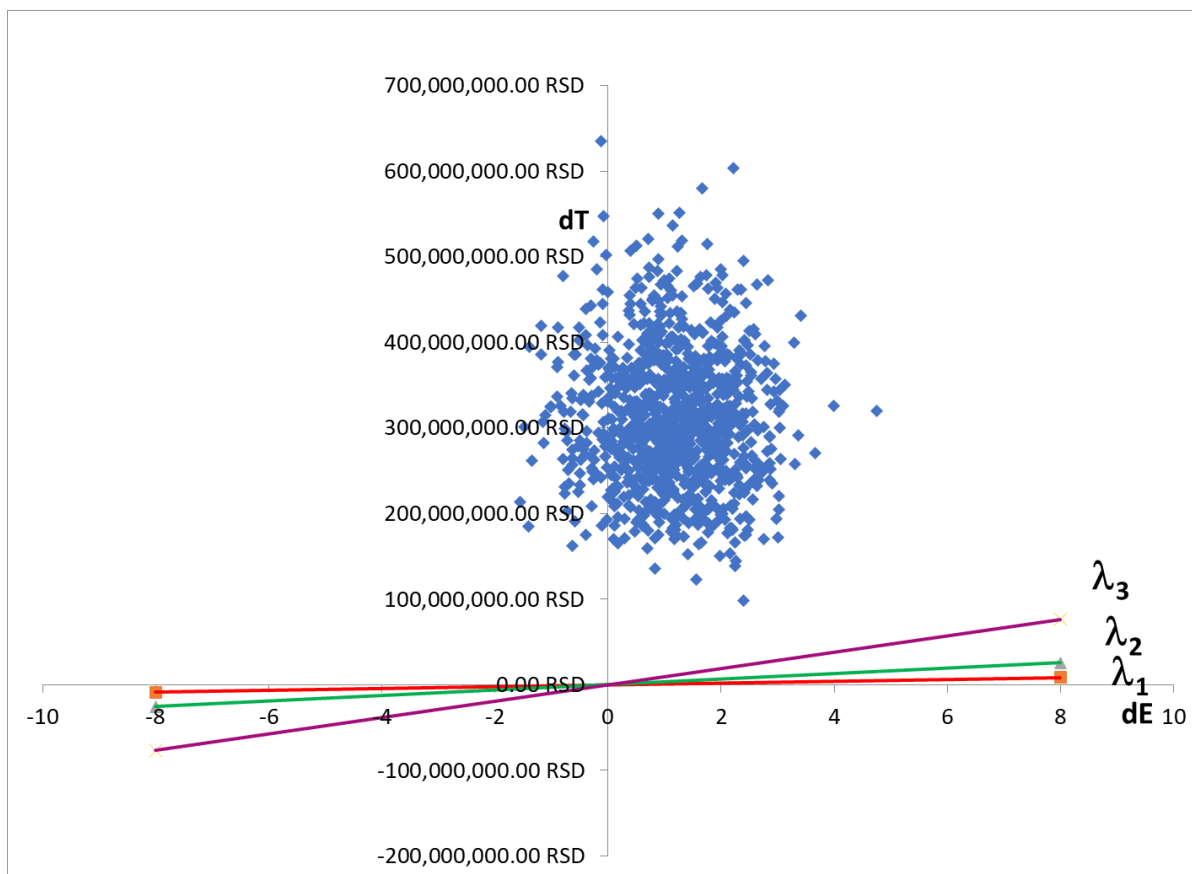
2.1.1. Probabilistička analiza senzitivnosti (PAS) : Elivaldogen autotemcel naprema transplantaciji hematopoetskih matičnih ćelija kostne srži

Posle formiranja ulaznih parametara u modele u obliku reverznih distribucija verovatnoće određenih vrednosti, ishodi modela imaju značajno veću varijabilnost, jer probabilistička analiza senzitivnosti uzima u obzir pored primarne nesigurnosti usled rezidualne varijabilnosti i sekundarnu nesigurnost usled varijabilnosti ulaznih parametara. Ulazni troškovi u modele su formirani kao reverzna gama distribucija sa parametrom alfa = 16, indeksi kvaliteta života kao reverzna beta distribucija, a vremena do nastanka događaja u modelima kao reverzna normalna distribucija. Probabilistička analiza senzitivnosti sprovedena na modelu koji upoređuje troškove i efekte elivaldogen autotemcela sa troškovima i efektima transplantacije hematopoeznih ćelija kostne srži je dala rezultate koji su prikazani u narednim tabelama i na slikama.

Tabela 10. Ishodi probabilističke analize senzitivnosti modela simulacije diskretnih događaja. U modelu su kao komparatori ispitani elvaldogen autotemcel i transplantacija hematopoetskih matičnih ćelija kostne srži, pri čemu populaciju čine pacijenti sa cerebralnom adrenoleukodistrofijom.

	Troškovi po pacijentu sa elivaldogen autotemcel-om	Troškovi po pacijentu sa transplantacijom	Dobijene QALY sa elivaldogen autotemcel-om	Dobijene QALY sa transplantacijom	ΔE^*	ΔT^{**}	ICER***	NETO MONETARNI BENEFIT
Srednja vrednost	328,948.12 1.66 RSD	18,077,124.84 RSD	9.62	8.47	1.15	310,870.99 6.82 RSD	41,027,855.98 RSD	- 309,646.05 7.18 RSD
CI (96%)	6,447,055.97 RSD	269,129.96 RSD	0.07	0.06	0.07	6,462,373.43 RSD	2,700,343.5 53.13 RSD	6,466,054.86 RSD

* ΔE – razlika u dobijenim godinama života prilagođenim za kvalitet po pacijentu; ΔT^{**} – razlika u troškovima po pacijentu; ICER*** – inkrementalni odnos troškova i efekata; CI – interval poverenja.



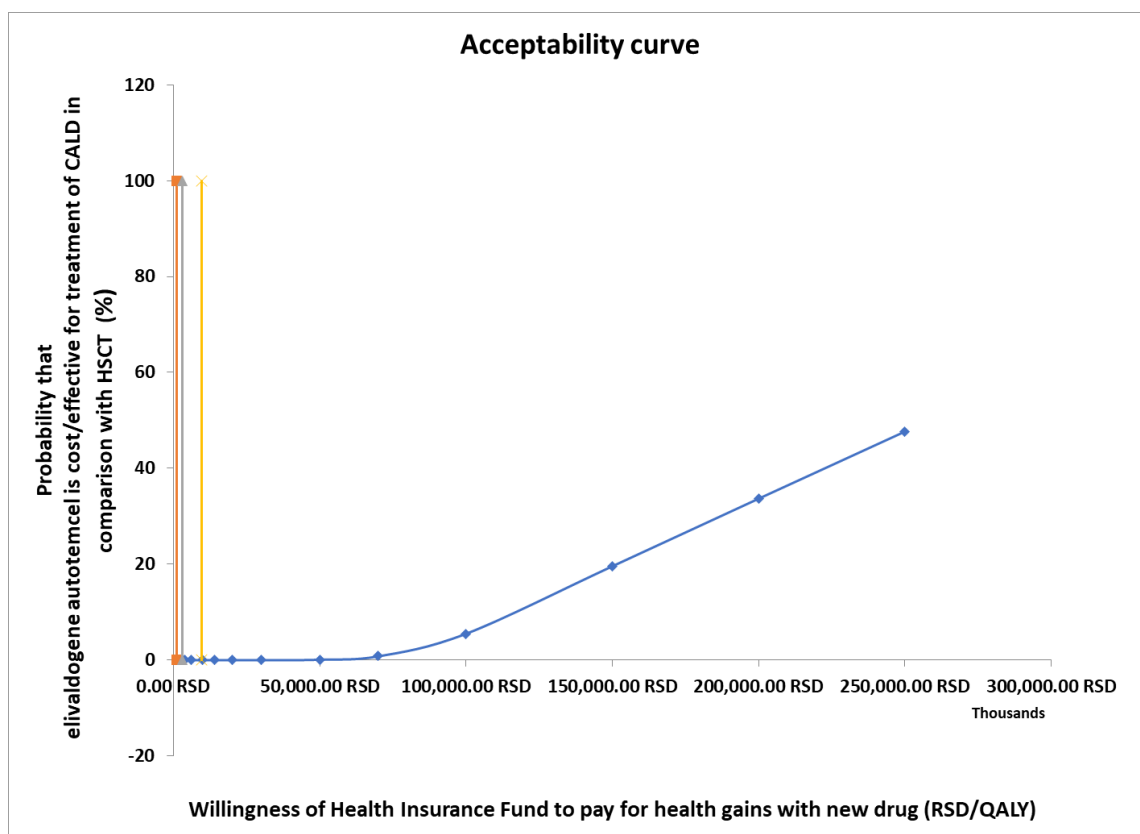
Slika 6. Prikaz inkrementalnog odnosa troškova i efekata između elivaldogen autotemcel-a i transplantacije hematopoeznih matičnih ćelija kostne srži kod pacijenata sa cerebralnom adrenoleukodistrofijom. Y-osa: razlika u troškovima lečenja po pacijentu; X-osa: razlika u godinama života prilagođenim za kvalitet (eng. *Quality-Adjusted Life Year – QALY*) dobijenih po pacijentu lečenjem cerebralne adrenoleukodistrofije elivaldogen autotemcelom i godina života prilagođenih za kvalitet dobijenih transplantacijom hematopoeznih matičnih ćelija kostne srži. Tačke na grafiku predstavljaju virtualne pacijente. Linije koje prolaze kroz koordinatni početak predstavljaju volju Republičkog fonda zdravstvenog osiguranja da plati za jednu dodatnu godinu života prilagođenu za kvalitet: linija lambda 1 – jedan bruto nacionalni dohodak u Republici Srbiji po glavi stanovnika za 1 *QALY*; linija lambda 2 – tri bruto nacionalna dohotka u Republici Srbiji po glavi stanovnika za 1 *QALY*; lambda 3 – devet bruto nacionalnih dohodaka u Republici Srbiji po glavi stanovnika za 1 *QALY*.



Slika 7. Prikaz inkrementalnog odnosa troškova i efekata između elivaldogen autotemcel-a i transplantacije hematopoeznih matičnih ćelija kostne srži kod pacijenata sa cerebralnom adrenoleukodistrofijom. Y-osa: razlika u troškovima lečenja po pacijentu; X-osa: razlika u godinama života prilagođenim za kvalitet (eng. *Quality-Adjusted Life Year – QALY*) dobijenih po pacijentu lečenjem cerebralne adrenoleukodistrofije elivaldogen autotemcel-om i godina života prilagođenih za kvalitet dobijenih transplantacijom hematopoeznih matičnih ćelija kostne srži. U okviru plavog pravougaonika na grafiku nalaze se vrednosti ICER-a sa 96% verovatnoće (granice poverenja 96%). Linije koje prolaze kroz koordinatni početak predstavljaju volju Republičkog fonda zdravstvenog osiguranja da plati za jednu dodatnu godinu života prilagođenu za kvalitet: linija lambda 1 – jedan bruto nacionalni dohodak u Republici Srbiji po glavi stanovnika za 1 *QALY*; linija lambda 2 – tri bruto nacionalna dohotka u Republici Srbiji po glavi stanovnika za 1 *QALY*; lambda 3 – devet bruto nacionalnih dohodaka u Republici Srbiji po glavi stanovnika za 1 *QALY*.

Sa prethodnih slika se može videti da elivaldogen autotemcel nije farmakoekonomski isplativa terapijska opcija za cerebralnu adrenoleukodistrofiju u poređenju sa transplantacijom hematopoetskih matičnih ćelija kostne srži, tj. inkrementalni odnos troškova i efekata je lociran iznad linije koja označava volju RFZO-a da plati 9 bruto nacionalnih dohodaka po glavi stanovnika za dodatnu *QALY*.

Kriva prihvatljivosti (eng. „*acceptability curve*“) prikazuje zavisnost verovatnoće da je novi lek prihvatljiv za finansiranje od strane Republičkog fonda zdravstvenog osiguranja od volje tog fonda da plati određenu sumu novca za jednu dodatnu godinu života prilagođenu za kvalitet kod bolesnika sa cerebralnom adrenoleukodistrofijom. Kriva prihvatljivosti elivaldogen autotemcel-a u odnosu na transplantaciju hematopoetskih matičnih ćelija kostne srži je prikazana na narednom grafiku. Vidljivo je sa grafika da je verovatnoća isplativosti i prihvatljivosti za RFZO elivaldogen autotemcela preko 50% tek sa voljom da se plati 250 miliona dinara po glavi stanovnika za dodatnu *QALY*.



Slika 8. Kriva prihvatljivosti elivaldogen autotemcel-a od strane Republičkog fonda za zdravstveno osiguranje: *PAS*.

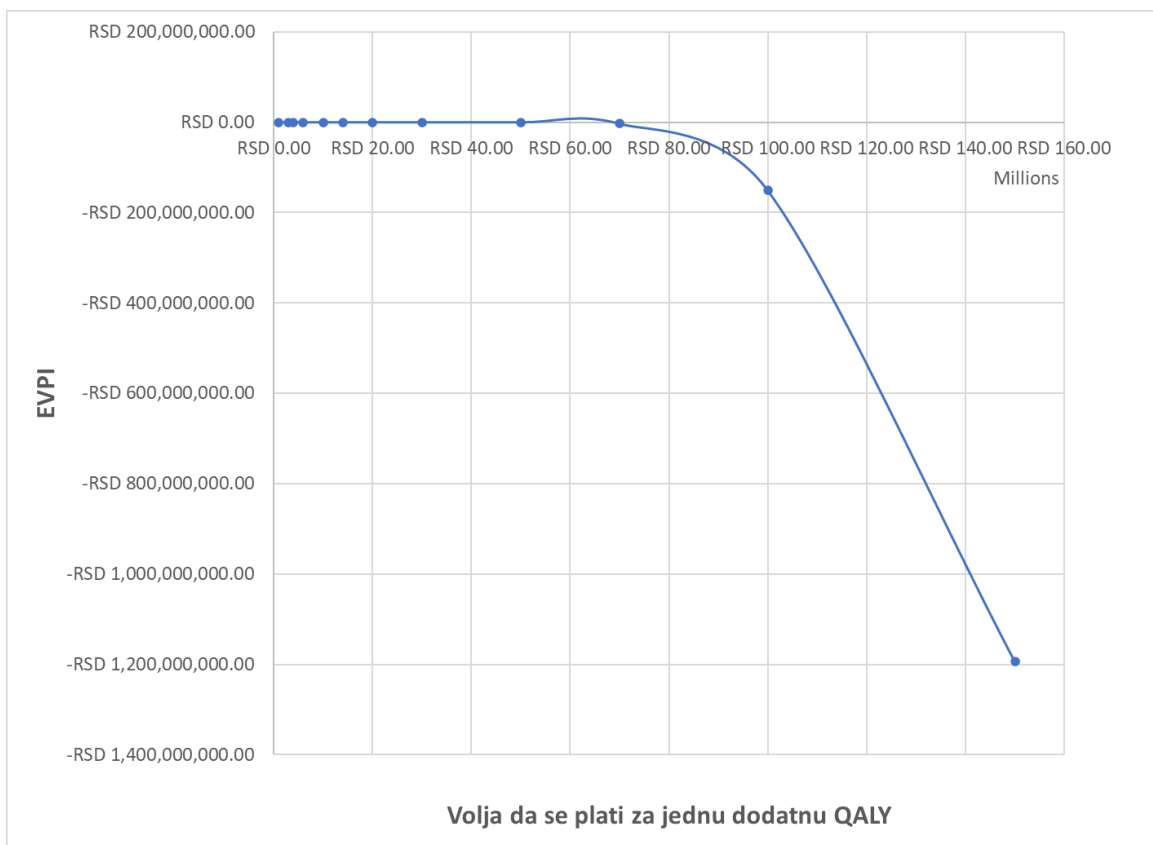
2.1.2. Očekivana vrednost savršene informacije (engl. „*the Expected Value of Perfect Information*“ - *EVPI*): poređenje elivaldogen autotemcel-a i transplantacije hematopoetskih matičnih ćelija kostne srži u lečenju cerebralne adrenoleukodistrofije

Koliko je neophodno uložiti u novo istraživanje kako bi se dobila kompletna slika o odnosu troškova i efekata alternativnih terapijskih opcija može se proceniti na osnovu izračunate očekivane vrednosti savršene informacije. U ovom slučaju modela cerebralne adrenoleukodistrofije potrebno je proceniti ulaganje u istraživanje odnosa troškova i efekata elivaldogen autotemcela i transplantacije hematopoetskih matičnih ćelija kostne srži. *EVPI* je jednaka proizvodu verovatnoće gubitka ako se donese odluka da se novi lek finansira i prosečne vrednosti nepovoljnih posledica koje nastaju usled odluke da se novi lek finansira (gubitak drugih mogućnosti, tj. engl. „*the opportunity loss*“). Verovatnoća gubitka ako se donese odluka da se novi lek finansira se izračunava kao kumulativnoj verovatnoća da je neto monetarni benefit manji ili veći od nule, u zavisnosti od toga da li je u analizi dobijeno da je neto monetarni benefit pozitivan ili negativan, po redosledu.

Tabela 11. *EVPI* kada se poredi elivaldogen autotemcel sa transplantacijom hematopoetskih matičnih ćelija kostne srži.

λ	<i>NMB</i>	<i>SD</i>	<i>CI</i>	<i>EVPI</i>
RSD 1,000,000.00	-RSD 313,380,411.20	RSD 4,388,608.90	RSD 357,473.59	RSD 0.00
RSD 3,000,000.00	-RSD 310,703,026.84	RSD 5,989,374.54	RSD 487,863.75	RSD 0.00
RSD 4,000,000.00	-RSD 309,744,853.22	RSD 6,583,542.89	RSD 536,261.66	RSD 0.00
RSD 6,000,000.00	-RSD 307,616,481.65	RSD 7,984,503.83	RSD 650,376.76	RSD 0.00
RSD 10,000,000.00	-RSD 302,114,039.00	RSD 11,209,836.18	RSD 913,095.80	RSD 0.00
RSD 14,000,000.00	-RSD 297,969,159.15	RSD 15,433,686.46	RSD 1,257,149.00	RSD 0.00
RSD 20,000,000.00	-RSD 291,587,949.66	RSD 20,702,424.48	RSD 1,686,313.39	RSD 0.00
RSD 30,000,000.00	-RSD 277,050,707.13	RSD 29,532,767.60	RSD 2,405,587.88	RSD 0.00
RSD 50,000,000.00	-RSD 253,655,457.16	RSD 44,636,506.90	RSD 3,635,861.07	-RSD 89.34
RSD 70,000,000.00	-RSD 228,244,585.38	RSD 65,909,060.69	RSD 5,368,614.28	-RSD 3,238,652.50
RSD 100,000,000.00	-RSD 195,981,924.23	RSD 89,812,024.14	RSD 7,315,627.17	-RSD 151,498,875.51
RSD 150,000,000.00	-RSD 130,464,760.43	RSD 137,988,968.40	RSD 11,239,874.12	-RSD 1,193,672,284.69

λ – volja RFZO-a da plati za jednu više dobijenu *QALY* usled primene velmanaze alfa umesto transplantacije kostne srži; *NMB* – neto monetarni benefit; *SD* – standardna devijacija neto monetarnog benefita; *CI* – 96%-tne granice poverenja za srednju vrednost neto monetarnog benefita; *EVPI* – očekivana vrednost savršene informacije.



Slika 9. *EVPI* u grafičkom prikazu kada se poredi elivaldogen autotemcel sa transplantacijom hematopoetskih matičnih ćelija kostne srži.

EVPI je jednaka nuli sve do volje RFZO-a da plati dodatnu *QALY* oko 60 miliona dinara, a pri većim vrednostima volje da se plati *EVPI* postaje negativna, što znači da nije isplativo (ni potrebno) da se ulaže u dodatna istraživanja, već se može verovati rezultatima sprovedene analize (elivaldogen autotemcel nije isplativa terapijska alternativa transplantaciji hematopoetskih matičnih ćelija kostne srži).

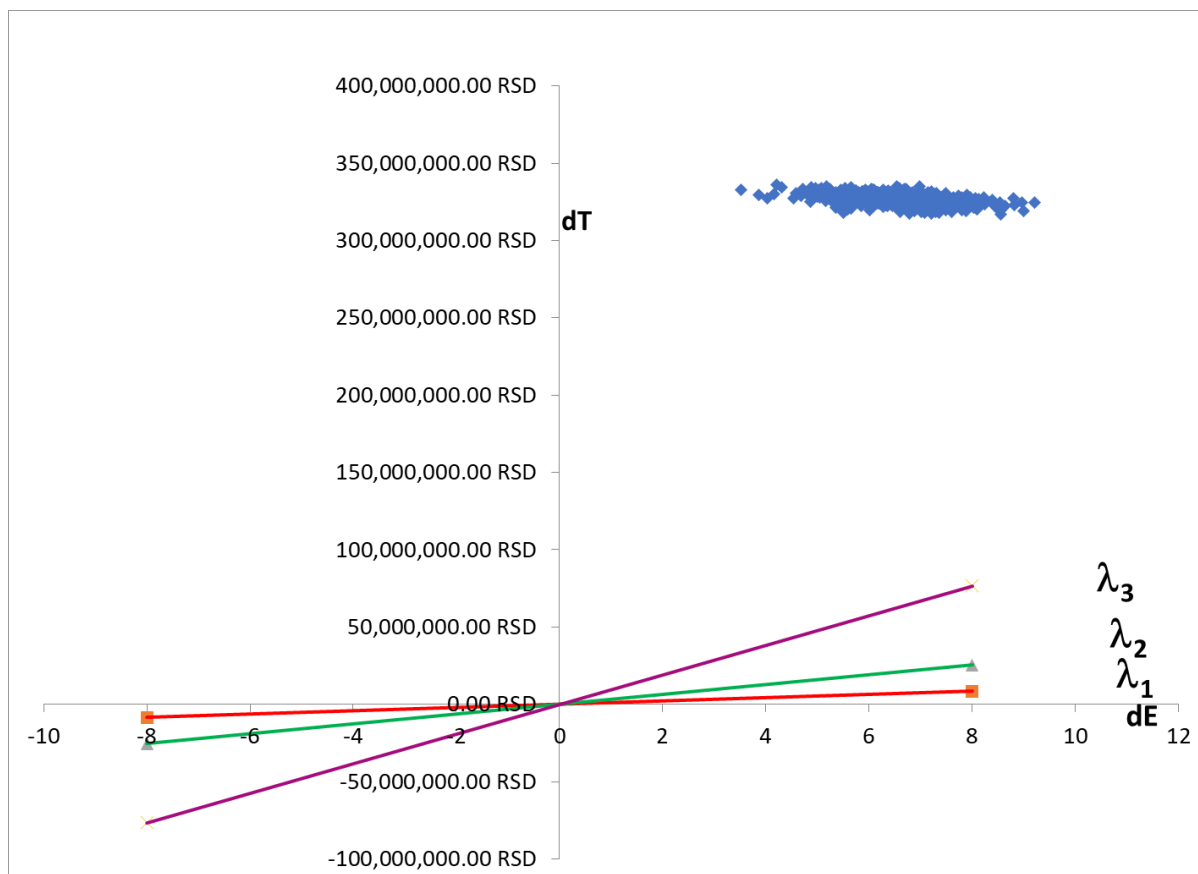
2.2. Upoređenje troškova i efekata elivaldogen autotemcela sa troškovima i efektima suportivne terapije cerebralne adrenoleukodistrofije

Uzimajući u obzir nesigurnost prvog reda, simulacija modela na 1000 virtuelnih pacijenata sa cerebralnom adrenoleukodistrofijom lečenih ili elivaldogen autotemcelom, ili suportivnom terapijom, daje rezultate koje nazivamo „osnovnim slučajem“ (eng. „*base case*“). U narednim tabelama i na slikama su prikazani rezultati osnovnog slučaja modela elivaldogen autotemcel / suportivna terapija.

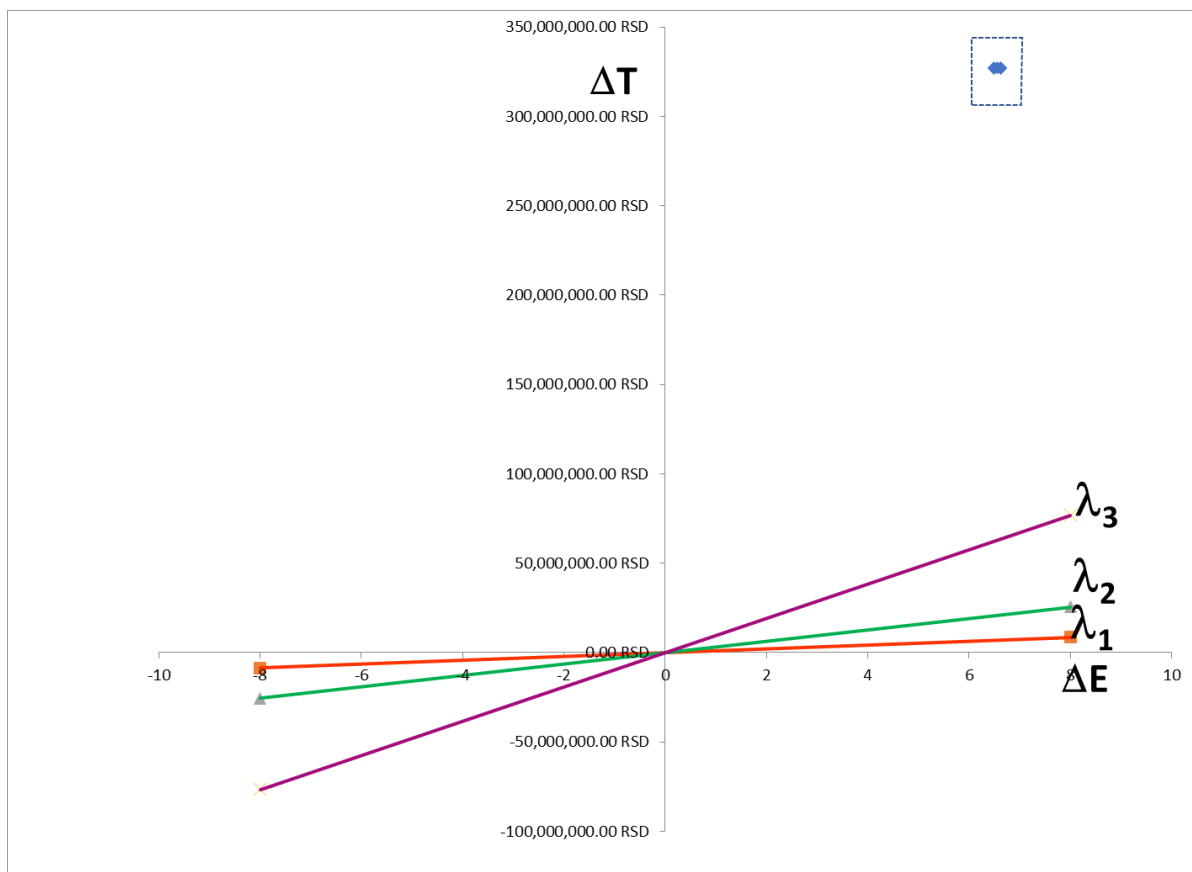
Tabela 12. Ishodi modela simulacije diskretnih događaja kod cerebralne adrenoleukodistrofije gde su pacijenti lečeni ili elivaldogen autotemcel-om, ili suportivnom terapijom.

	Troškovi po pacijentu sa elivaldogen autotemcel-om	Troškovi po pacijentu sa suportivnom terapijom	Dobijene QALY sa elivaldogen autotemcel-om	Dobijene QALY sa suportivnom terapijom	ΔE^*	ΔT^{**}	ICER***	NETO MONETARNI BENEFIT
Srednja vrednost	332,781.69 0.68 RSD	5,703,714.82 RSD	9.64	3.09	6.56	327,077.97 5.86 RSD	50,731,733. 79 RSD	- 320,092,64 3.38 RSD
CI (96%)	217,450.23 RSD	128,664.69 RSD	0.06	0.03	0.07	253,469.63 RSD	577,668.66 RSD	295,969.95 RSD

* ΔE – razlika u dobijenim godinama života prilagođenim za kvalitet po pacijentu; ΔT^{**} – razlika u troškovima po pacijentu; ICER*** – inkrementalni odnos troškova i efekata; CI – interval poverenja.



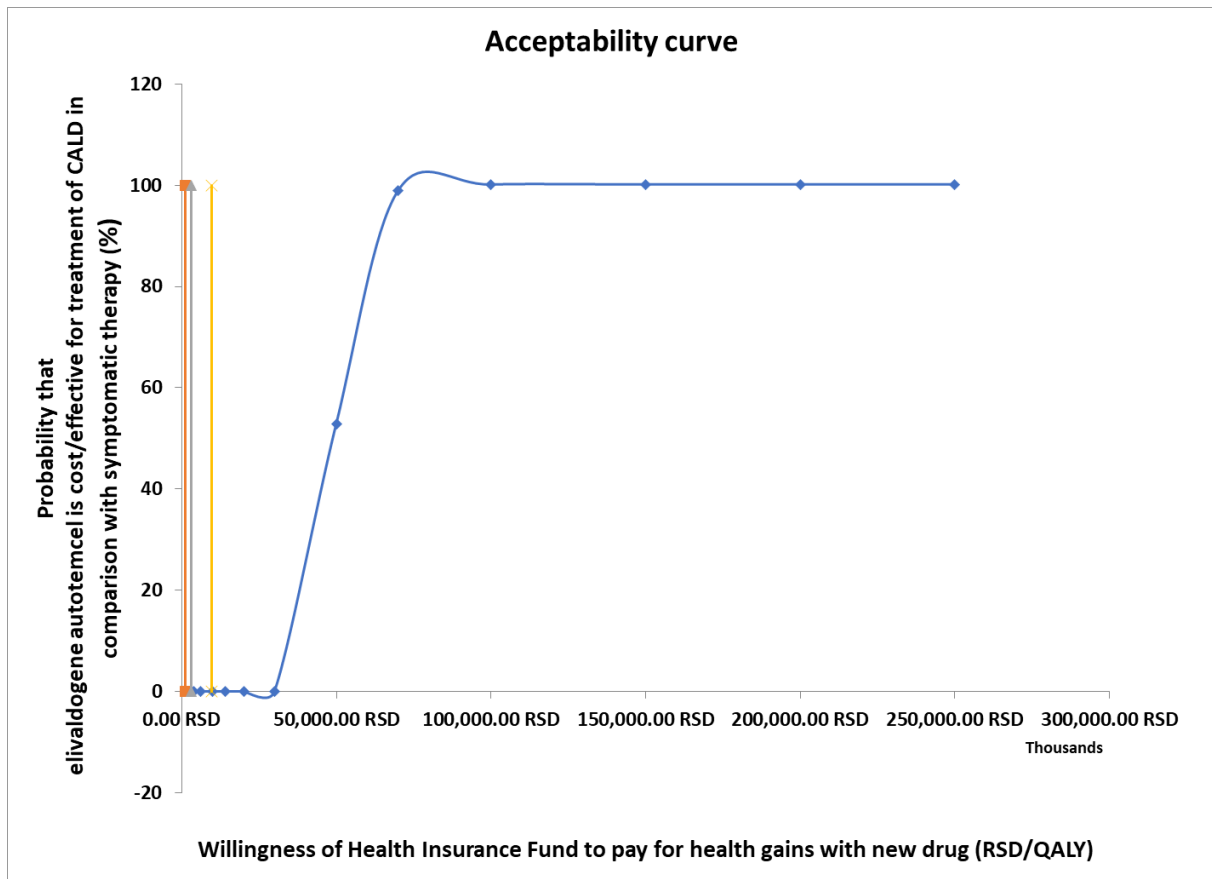
Slika 10. Prikaz inkrementalnog odnosa troškova i efekata između elivaldogen autotemcela i suportivne terapije kod pacijenata sa cerebralnom adrenoleukodistrofijom. Y-osa: razlika u troškovima lečenja po pacijentu; X-osa: razlika u godinama života prilagođenim za kvalitet (eng. *Quality-Adjusted Life Year – QALY*) dobijenih po pacijentu lečenjem cerebralne adrenoleukodistrofije elivaldogen autotemcel-om i godina života prilagođenih za kvalitet dobijenih suportivnom terapijom. Tačke na grafiku predstavljaju virtualne pacijente. Linije koje prolaze kroz koordinatni početak predstavljaju volju Republičkog fonda zdravstvenog osiguranja da plati za jednu dodatnu godinu života prilagođenu za kvalitet: linija lambda 1 – jedan bruto nacionalni dohodak u Republici Srbiji po glavi stanovnika za 1 *QALY*; linija lambda 2 – tri bruto nacionalna dohotka u Republici Srbiji po glavi stanovnika za 1 *QALY*; lambda 3 – devet bruto nacionalnih dohodaka u Republici Srbiji po glavi stanovnika za 1 *QALY*.



Slika 11. Prikaz inkrementalnog odnosa troškova i efekata između elivaldogen autotemcela i suportivne terapije kod pacijenata sa cerebralnom adrenoleukodistrofijom. Y-osa: razlika u troškovima lečenja po pacijentu; X-osa: razlika u godinama života prilagođenim za kvalitet (eng. *Quality-Adjusted Life Year – QALY*) dobijenih po pacijentu lečenjem cerebralne adrenoleukodistrofije elivaldogen autotemcel-om i godina života prilagođenih za kvalitet dobijenih suportivnom terapijom. U okviru plavog pravougaonika na grafiku nalaze se vrednosti *ICER*-a sa 96% verovatnoće (granice poverenja 96%). Linije koje prolaze kroz koordinatni početak predstavljaju volju Republičkog fonda zdravstvenog osiguranja da plati za jednu dodatnu godinu života prilagođenu za kvalitet: linija lambda 1 – jedan bruto nacionalni dohodak u Republici Srbiji po glavi stanovnika za 1 *QALY*; linija lambda 2 – tri bruto nacionalna dohotka u Republici Srbiji po glavi stanovnika za 1 *QALY*; lambda 3 – devet bruto nacionalnih dohodaka u Republici Srbiji po glavi stanovnika za 1 *QALY*.

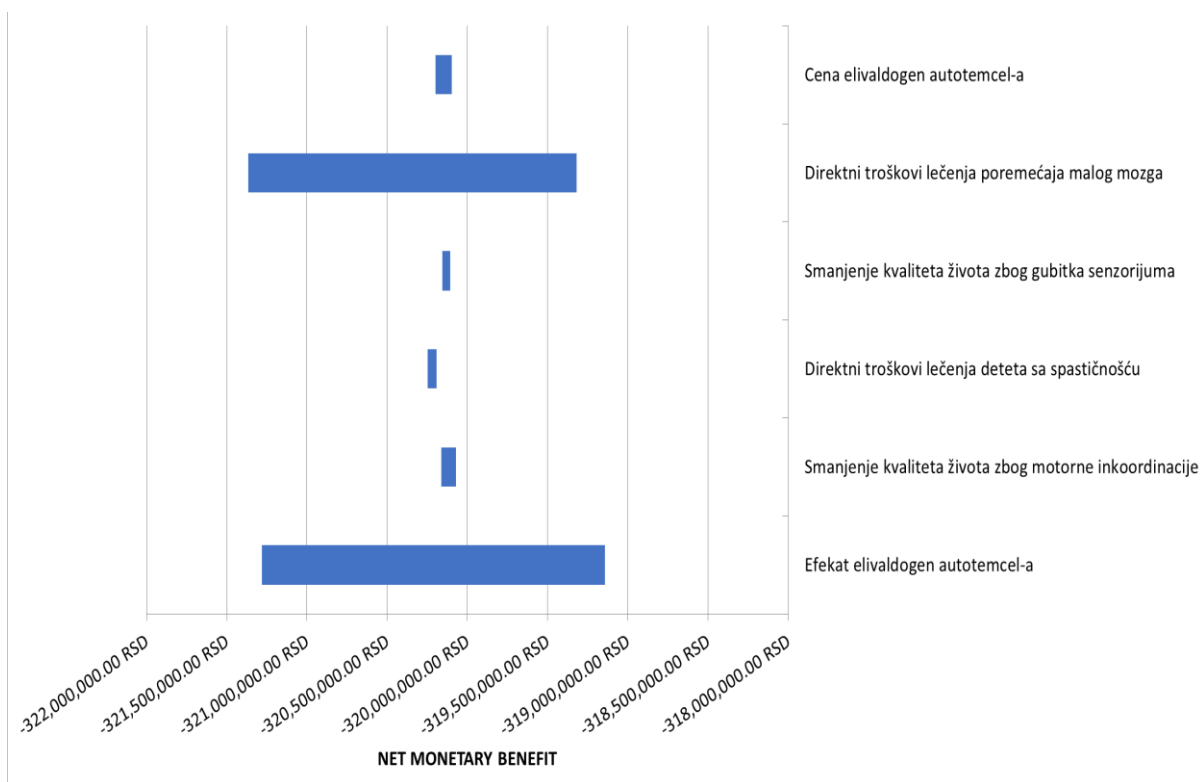
Sa Slika 10 i 11 se može videti da elivaldogen autotemcel nije farmakoekonomski isplativa terapijska opcija za cerebralnu adrenoleukodistrofiju u poređenju sa suportivnom terapijom, tj. inkrementalni odnos troškova i efekata nije lociran ispod linija koje označavaju volju RFZO-a da plati dodatnu *QALY*.

Kriva prihvatljivosti (eng. „*acceptability curve*“) prikazuje zavisnost verovatnoće da je novi lek prihvatljiv za finansiranje od strane Republičkog fonda zdravstvenog osiguranja od volje tog fonda da plati određenu sumu novca za jednu dodatnu godinu života prilagođenu za kvalitet. Kriva prihvatljivosti elivaldogen autotemcela u odnosu na suportivnu terapiju je prikazana na sledećoj slici. Vidljivo je sa grafika da tek volja da se plati dodatna *QALY* sa preko 50 miliona dinara značajno povećava verovatnoću isplativosti elivaldogen autotemcela.



Slika 12. Kriva prihvatljivosti elivaldogen autotemcel-a za RFZO.

Tornado dijagram je grafički prikaz jednofaktorske analize senzitivnosti rezultata modela diskretnih događaja, u kojoj se svaki od ulaznih parametara varira pojedinačno ($\pm 50\%$) i prati efekat tih varijacija na neto monetarni benefit. Jednofaktorska analiza senzitivnosti upoređenja elivaldogen autotemcel-a i suportivne terapije je vidljiva na sledećem grafiku. Na X-osi se nalazi neto novčani benefit, a na Y-osi su varirani ulazni parametri u model: efekat elivaldogen autotemcela, smanjenje kvaliteta života zbog motorne inkoordinacije, direktni troškovi lečenja deteta sa spastičnošću, smanjenje kvaliteta života zbog gubitka sensorijuma, direktni troškovi lečenja poremećaja malog mozga i cena elivaldogen autotemcela. Sa sledećeg grafika je vidljivo da varijacije ulaznih parametara u model nemaju uticaj na procenu isplativosti elivaldogen autotemcela, jer neto novčani benefit ostaje negativan i sa ekstremnim vrednostima ulaznih parametara.



Slika 13. Tornado dijagram.

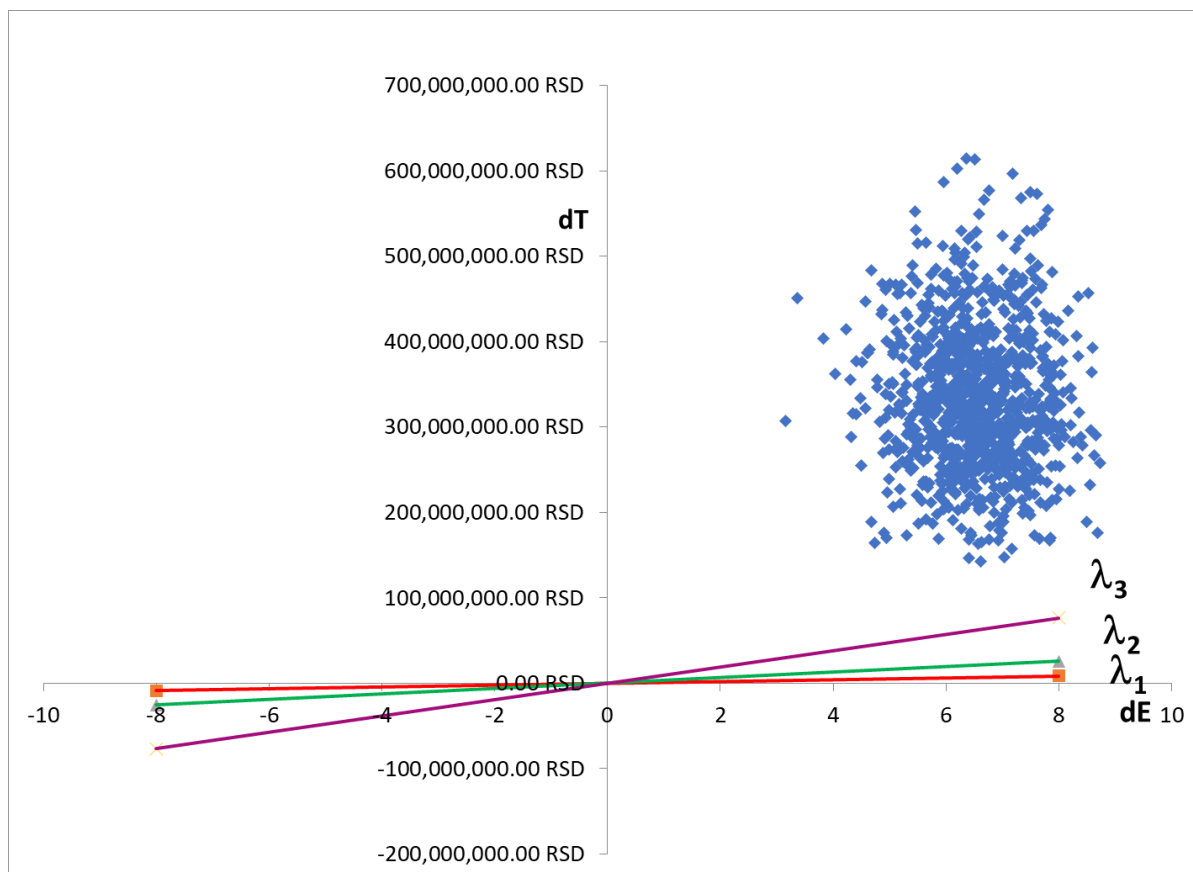
2.2.1. Elivaldogen autotemcel naprema suportivnoj terapiji: PAS

Posle formiranja ulaznih parametara u modele u obliku reverznih distribucija verovatnoće određenih vrednosti, ishodi modela imaju značajno veću varijabilnost, jer probabilistička analiza senzitivnosti uzima u obzir pored primarne nesigurnosti usled rezidualne varijabilnosti i sekundarnu nesigurnost usled varijabilnosti ulaznih parametara. Ulazni troškovi u modele su formirani kao reverzna gama distribucija sa parametrom alfa = 16, indeksi kvaliteta života kao reverzna beta distribucija, a vremena do nastanka događaja u modelima kao reverzna normalna distribucija. Probabilistička analiza senzitivnosti sprovedena na modelu koji upoređuje troškove i efekte elivaldogen autotemcela sa troškovima i efektima suportivne terapije je dala rezultate koji su prikazani u narednim tabelama i na slikama.

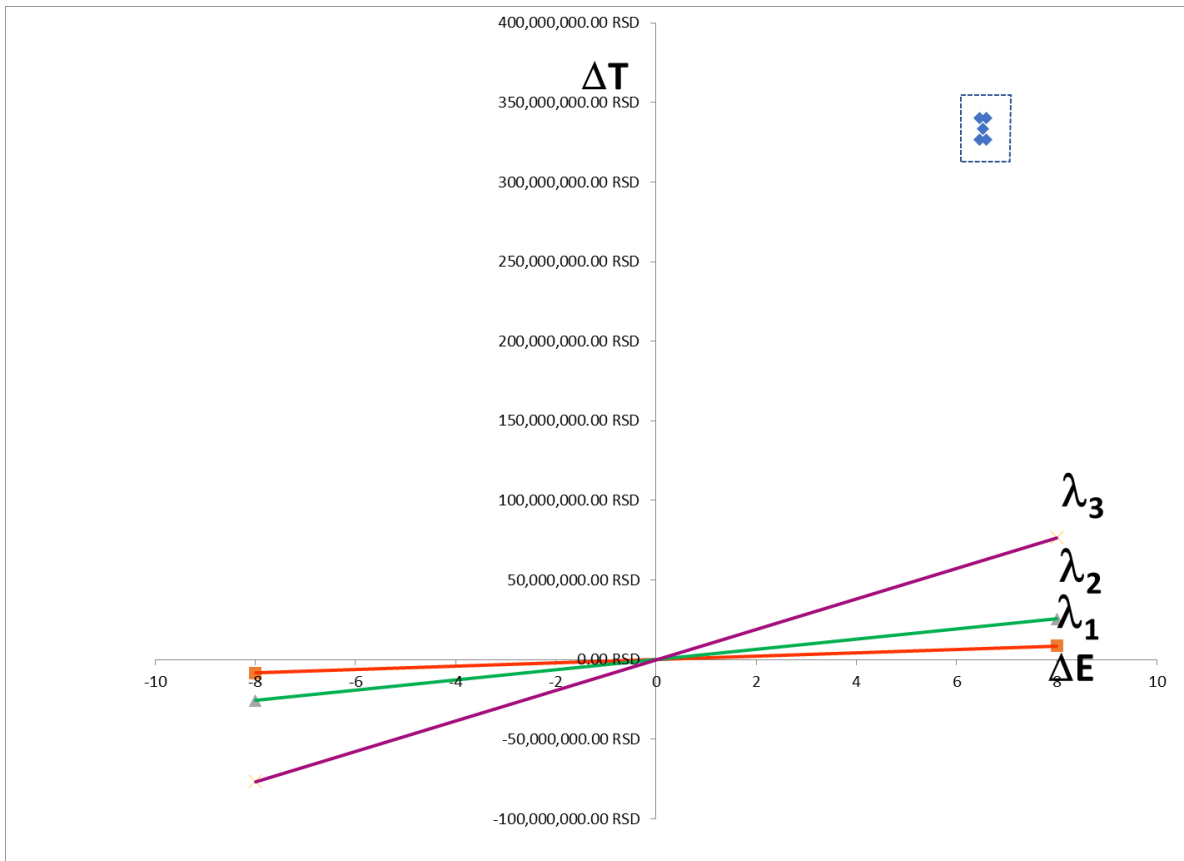
Tabela 13. Ishodi probabilističke analize senzitivnosti modela simulacije diskretnih događaja. U modelu su kao komparatori ispitani elivaldogen autotemcel i suportivna terapija, pri čemu populaciju čine pacijenti sa cerebralnom adrenoleukodistrofijom.

	Troškovi po pacijentu sa elivaldog en autotemc el-om	Troškovi po pacijentu sa suportivno m terapijom	Dobijene <i>QALY</i> sa elivaldogen n autotemcel-om	Dobijene <i>QALY</i> sa suportivn om terapijom	ΔE^*	ΔT^{**}	<i>ICER</i> ***	NETO MONET ARNI BENEFIT
Srednja vrednost	339,156,04 7.27 RSD	5,582,590.05 RSD	9.63131495 8	3.10723693 9	6.524 0780 19	333,573,45 7.21 RSD	52,178,828. 83 RSD	- 326,625,32 3.26 RSD
CI (96%)	6,787,640. 89 RSD	135,676.45 RSD	0.069	0.036	0.07	6,786,537. 27 RSD	1,258,271.3 8 RSD	6,790,817. 53 RSD

* ΔE – razlika u dobijenim godinama života prilagođenim za kvalitet po pacijentu; ΔT^{**} – razlika u troškovima po pacijentu; *ICER**** – inkrementalni odnos troškova i efekata; *CI* – interval poverenja.



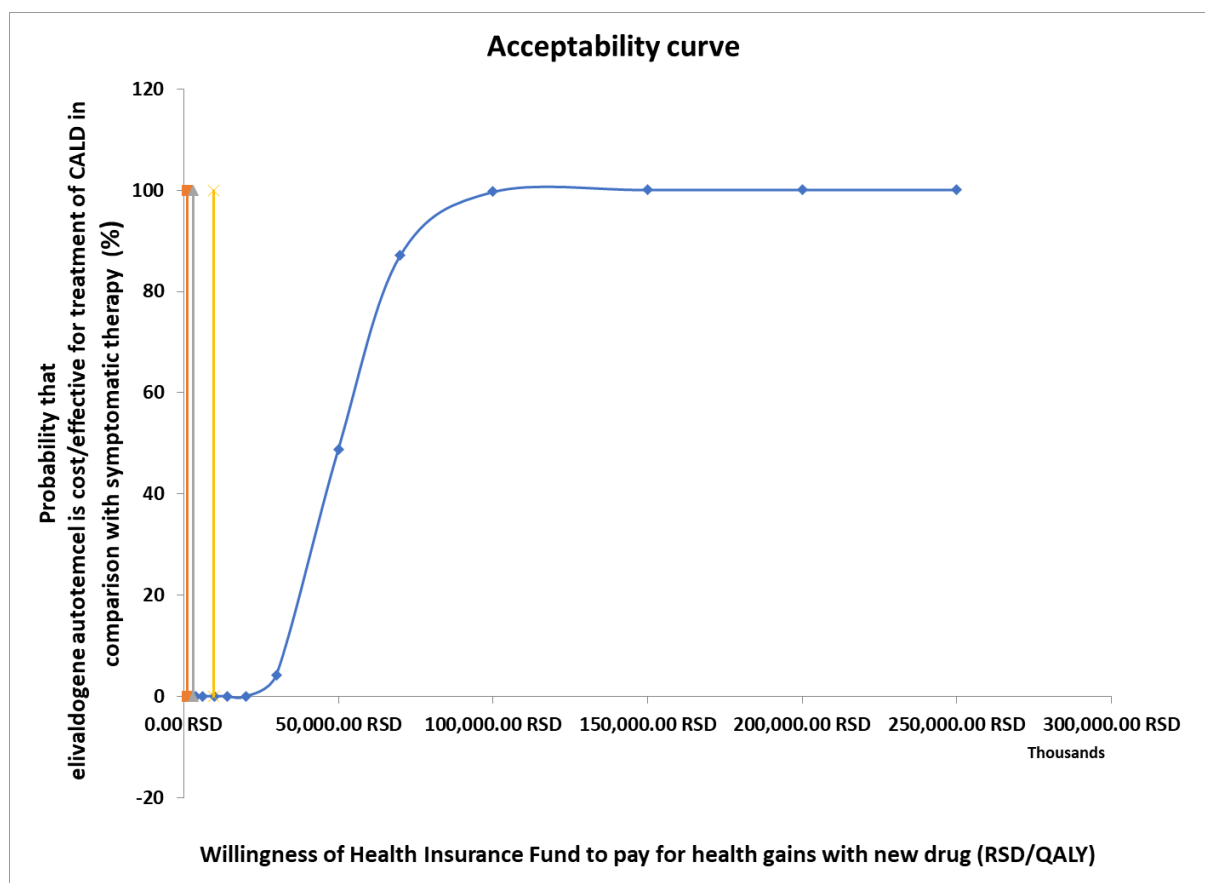
Slika 14. Prikaz inkrementalnog odnosa troškova i efekata između elivaldogen autotemcela i suportivne terapije kod pacijenata sa cerebralnom adrenoleukodistrofijom. Y-osa: razlika u troškovima lečenja po pacijentu; X-osa: razlika u godinama života prilagođenim za kvalitet (eng. *Quality-Adjusted Life Year – QALY*) dobijenih po pacijentu lečenjem cerebralne adrenoleukodistrofije elivaldogen autotemcelom i godina života prilagođenih za kvalitet dobijenih suportivnom terapijom. Tačke na grafiku predstavljaju virtuelne pacijente. Linije koje prolaze kroz koordinatni početak predstavljaju volju Republičkog fonda zdravstvenog osiguranja da plati za jednu dodatnu godinu života prilagođenu za kvalitet: linija lambda 1 – jedan bruto nacionalni dohodak u Republici Srbiji po glavi stanovnika za 1 *QALY*; linija lambda 2 – tri bruto nacionalna dohotka u Republici Srbiji po glavi stanovnika za 1 *QALY*; lambda 3 – devet bruto nacionalnih dohodaka u Republici Srbiji po glavi stanovnika za 1 *QALY*.



Slika 15. Prikaz inkrementalnog odnosa troškova i efekata između elivaldogen autotemcela i suportivne terapije kod pacijenata sa cerebralnom adrenoleukodistrofijom. Y-osa: razlika u troškovima lečenja po pacijentu; X-osa: razlika u godinama života prilagođenim za kvalitet (eng. *Quality-Adjusted Life Year* – *QALY*) dobijenih po pacijentu lečenjem cerebralne adrenoleukodistrofije elivaldogen autotemcelom i godina života prilagođenih za kvalitet dobijenih suportivnom terapijom. U okviru plavog pravougaonika na grafiku nalaze se vrednosti *ICER*-a sa 96% verovatnoće (granice poverenja 96%). Linije koje prolaze kroz koordinatni početak predstavljaju volju Republičkog fonda zdravstvenog osiguranja da plati za jednu dodatnu godinu života prilagođenu za kvalitet: linija lambda 1 – jedan bruto nacionalni dohodak u Republici Srbiji po glavi stanovnika za 1 *QALY*; linija lambda 2 – tri bruto nacionalna dohotka u Republici Srbiji po glavi stanovnika za 1 *QALY*; lambda 3 – devet bruto nacionalnih dohodaka u Republici Srbiji po glavi stanovnika za 1 *QALY*.

Sa prethodnih slika se može videti da elivaldogen autotemcel nije farmakoekonomski isplativa terapijska opcija za cerebralnu adrenoleukodistrofiju u poređenju sa suportivnom terapijom, tj. inkrementalni odnos troškova i efekata je lociran iznad linije koja označava volju RFZO-a da plati 9 bruto nacionalnih dohodaka po glavi stanovnika za dodatnu *QALY*.

Kriva prihvatljivosti (eng. „*acceptability curve*“) prikazuje zavisnost verovatnoće da je novi lek prihvatljiv za finansiranje od strane Republičkog fonda zdravstvenog osiguranja od volje tog fonda da plati određenu sumu novca za jednu dodatnu godinu života prilagođenu za kvalitet kod bolesnika sa cerebralnom adrenoleukodistrofijom. Kriva prihvatljivosti elivaldogen autotemcela u odnosu na suportivnu terapiju je prikazana na narednoj slici. Vidljivo je sa grafika da je verovatnoća isplativosti i prihvatljivosti za RFZO elivaldogen autotemcela preko 50% tek sa voljom da se plati 50 miliona dinara po glavi stanovnika za dodatnu *QALY*.



Slika 16. Kriva prihvatljivosti elivaldogen autotemcela od strane Republičkog fonda za zdravstveno osiguranje: PAS.

2.2.2. Očekivana vrednost savršene informacije za poređenje elivaldogen autotemcela i suportivne terapije u lečenju cerebralne adrenoleukodistrofije

Koliko je neophodno uložiti u novo istraživanje kako bi se dobila kompletna slika o odnosu troškova i efekata alternativnih terapijskih opcija može se proceniti na osnovu izračunate očekivane vrednosti savršene informacije. U ovom slučaju modela cerebralne adrenoleukodistrofije potrebno je proceniti ulaganje u istraživanje odnosa troškova i efekata elivaldogen autotemcela i suportivne terapije. *EVPI* je jednaka proizvodu verovatnoće gubitka ako se donese odluka da se novi lek finansira i prosečne vrednosti nepovoljnih posledica koje nastaju usled odluke da se novi lek finansira (gubitak drugih mogućnosti, tj. engl. „*the opportunity loss*“). Verovatnoća gubitka ako se donese odluka da se novi lek finansira se izračunava kao kumulativnoj verovatnoća da je neto monetarni benefit manji ili veći od nule, u zavisnosti od toga da li je u analizi dobijeno da je neto monetarni benefit pozitivan ili negativan, po redosledu.

Tabela 14. *EVPI* kada se poredi elivaldogen autotemcel sa suportivnom terapijom.

λ	<i>NMB</i>	<i>SD</i>	<i>CI</i>	<i>EVPI</i>
RSD 1,000,000.00	-RSD 320,502,022.61	RSD 3,592,894.70	RSD 292,658.79	RSD 0.00
RSD 3,000,000.00	-RSD 307,378,014.83	RSD 4,732,113.64	RSD 385,453.72	RSD 0.00
RSD 4,000,000.00	-RSD 301,233,448.89	RSD 5,575,114.31	RSD 454,120.24	RSD 0.00
RSD 6,000,000.00	-RSD 287,792,536.40	RSD 7,102,207.27	RSD 578,509.40	RSD 0.00
RSD 10,000,000.00	-RSD 261,461,945.23	RSD 9,977,436.03	RSD 812,710.80	RSD 0.00
RSD 14,000,000.00	-RSD 234,949,326.10	RSD 13,321,486.17	RSD 1,085,099.99	RSD 0.00
RSD 20,000,000.00	-RSD 195,925,107.85	RSD 17,792,804.29	RSD 1,449,310.64	RSD 0.00
RSD 30,000,000.00	-RSD 130,042,533.68	RSD 25,691,041.41	RSD 2,092,660.56	-RSD 1,434.84
RSD 50,000,000.00	-RSD 1,123,572.15	RSD 43,363,776.75	RSD 3,532,191.00	-RSD 29,230,473.61
RSD 70,000,000.00	RSD 133,078,170.76	RSD 59,046,386.31	RSD 4,809,615.99	RSD 6,984,801,998.64
RSD 100,000,000.00	RSD 325,294,596.42	RSD 83,625,573.74	RSD 6,811,710.62	RSD 17,281,897,355.14
RSD 150,000,000.00	RSD 656,851,432.45	RSD 124,385,263.83	RSD 10,131,786.07	RSD 34,898,235,856.35

λ – volja RFZO-a da plati za jednu više dobijenu *QALY* usled primene velmanaze alfa umesto suportivne terapije; *NMB* – neto monetarni benefit; *SD* – standardna devijacija neto monetarnog benefita; *CI* – 96%-tne granice poverenja za srednju vrednost neto monetarnog benefita; *EVPI* – očekivana vrednost savršene informacije



Slika 17. *EVPI* u grafičkom prikazu kada se poredi elivaldogen autotemcel sa suportivnom terapijom.

EVPI je jednaka nuli sve do volje RFZO-a da plati dodatnu *QALY* oko 50 miliona dinara, a pri većim vrednostima volje da se plati *EVPI* prevazilazi iznos od 5 milijardi dinara, što znači da nije isplativo (ni potrebno) da se ulaže u dodatna istraživanja, već se može verovati rezultatima sprovedene analize (elivaldogen autotemcel nije isplativa terapijska alternativa suportivnoj terapiji).

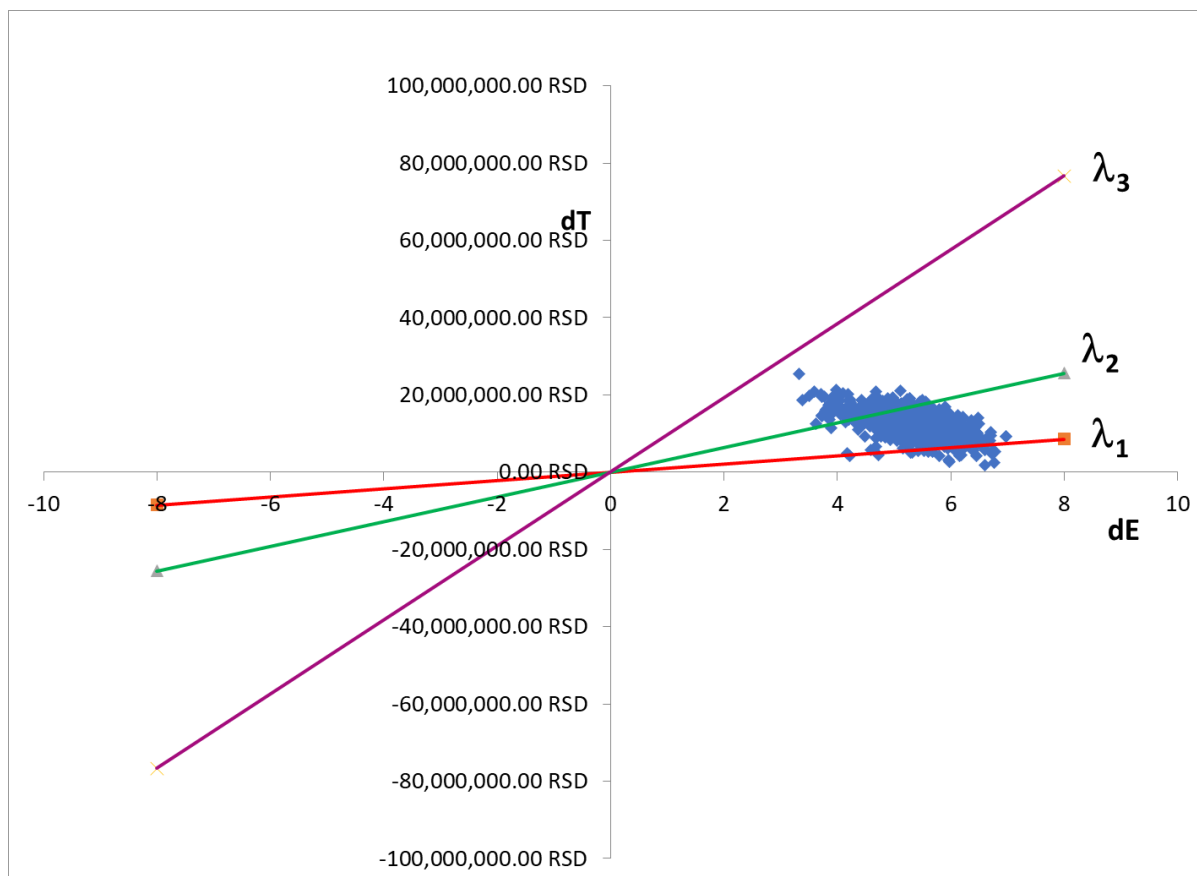
2.3. Upoređenje troškova i efekata transplantacije hematopoetskih matičnih ćelija kostne srži sa troškovima i efektima suportivne terapije cerebralne adrenoleukodistrofije

Uzimajući u obzir nesigurnost prvog reda, simulacija modela na 1000 virtuelnih pacijenata sa cerebralnom adrenoleukodistrofijom lečenih ili transplantacijom hematopoetskih matičnih ćelija kostne srži, ili suportivnom terapijom, daje rezultate koje nazivamo „osnovnim slučajem“ (eng. „base case“). U narednim tabelama i na slikama su prikazani rezultati osnovnog slučaja modela transplantacija hematopoetskih matičnih ćelija kostne srži / suportivna terapija.

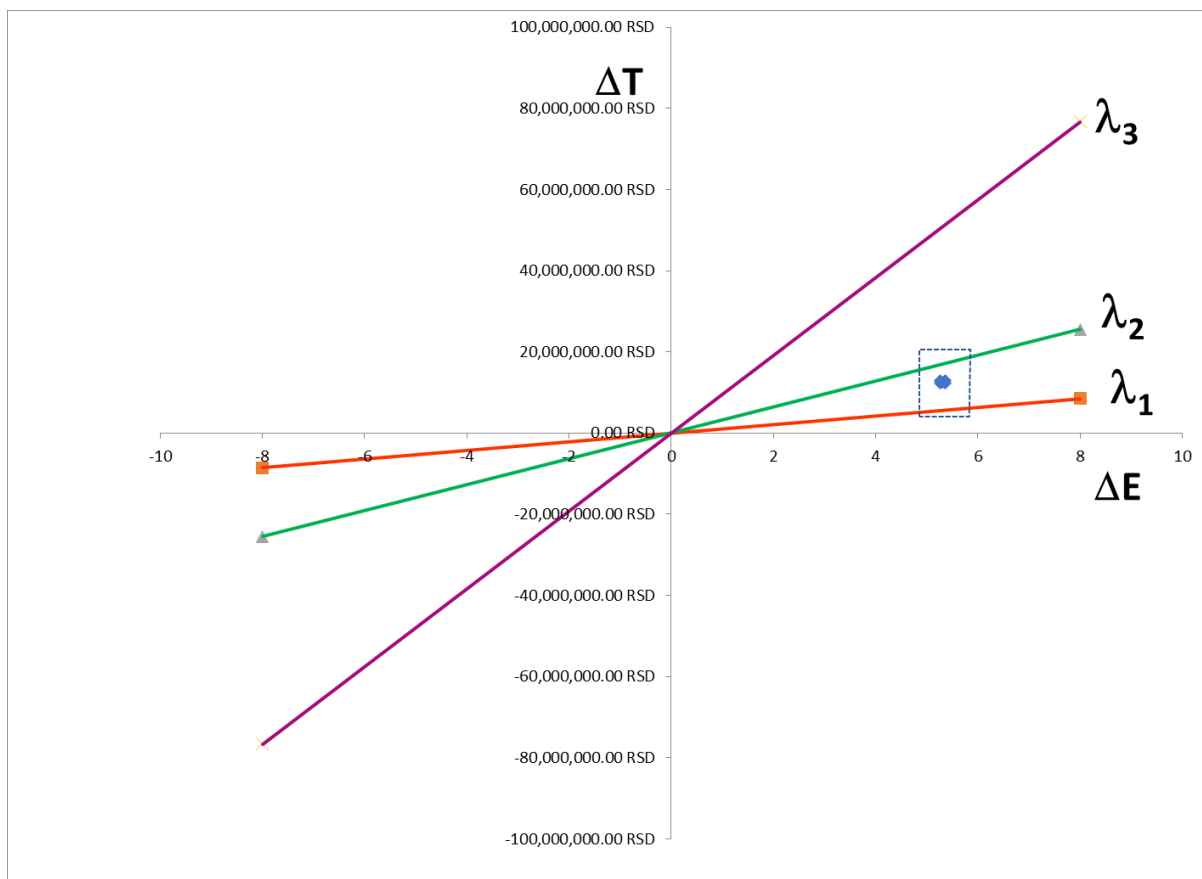
Tabela 15. Ishodi modela simulacije diskretnih događaja kod cerebralne adrenoleukodistrofije gde su pacijenti lečeni ili transplantacijom hematopoetskih matičnih ćelija kostne srži, ili suportivnom terapijom.

	Troškovi po pacijentu sa transplantacijom	Troškovi po pacijentu sa suportivnom terapijom	Dobijene QALY sa transplantacijom	Dobijene QALY sa suportivnom terapijom	ΔE^*	ΔT^{**}	ICER****	NETO MONETARNI BENEFIT
Srednja vrednost	18,206,508.51 RSD	5,633,199.14 RSD	8.41916947	3.105563488	5.313605983	12,573,309.36 RSD	2,445,020.58 RSD	-6,914,326.43 RSD
CI (96%)	235,161.37 RSD	125,196.36 RSD	0.042	0.029	0.05	264,464.45 RSD	69,853.48 RSD	299,311.23 RSD

* ΔE – razlika u dobijenim godinama života prilagođenim za kvalitet po pacijentu; ΔT^{**} – razlika u troškovima po pacijentu; ICER**** – inkrementalni odnos troškova i efekata; CI – interval poverenja.



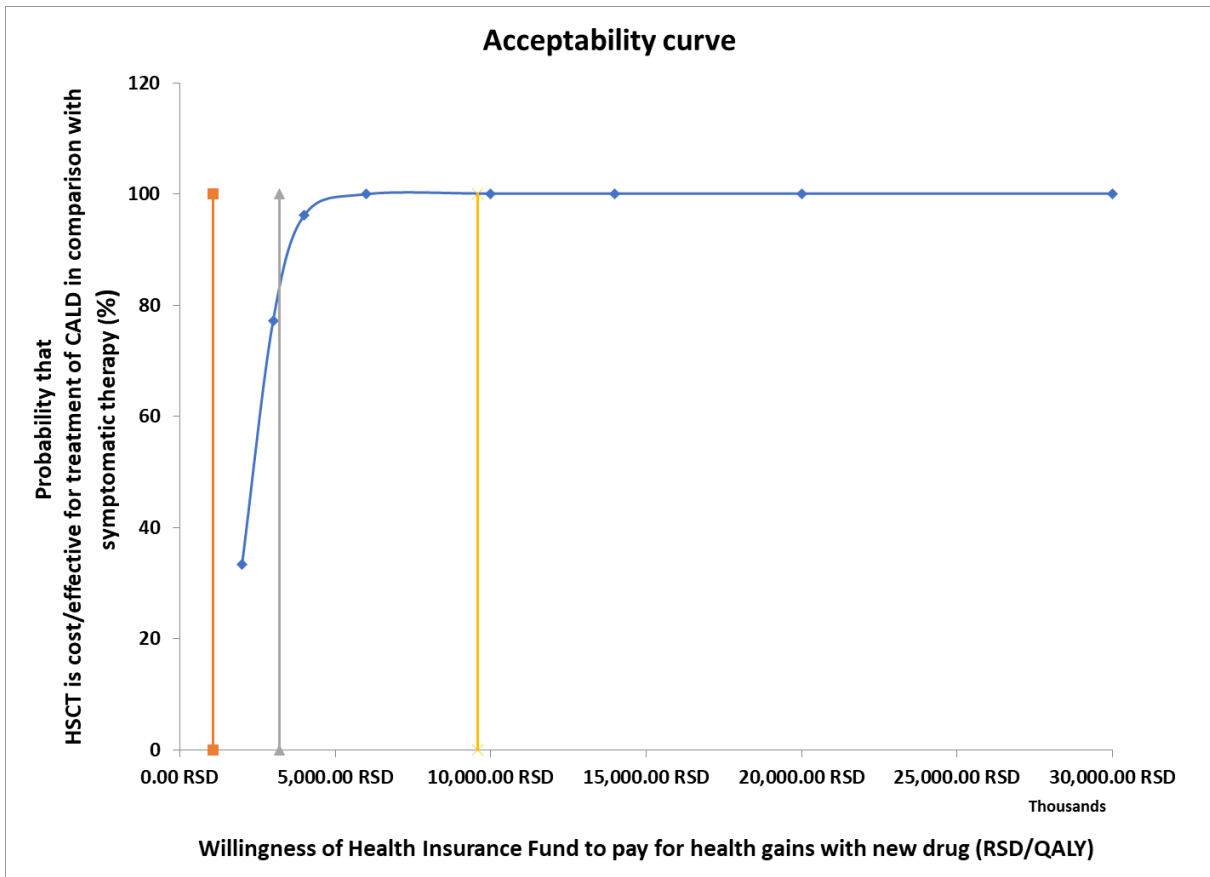
Slika 18. Prikaz inkrementalnog odnosa troškova i efekata između transplantacije hematopoetskih matičnih ćelija kostne srži i suportivne terapije kod pacijenata sa cerebralnom adrenoleukodistrofijom. Y-osa: razlika u troškovima lečenja po pacijentu; X-osa: razlika u godinama života prilagođenim za kvalitet (eng. *Quality-Adjusted Life Year – QALY*) dobijenih po pacijentu lečenjem cerebralne adrenoleukodistrofije transplantacijom hematopoetskih matičnih ćelija kostne srži i godina života prilagođenih za kvalitet dobijenih suportivnom terapijom. Tačke na grafiku predstavljaju virtuelne pacijente. Linije koje prolaze kroz koordinatni početak predstavljaju volju Republičkog fonda zdravstvenog osiguranja da plati za jednu dodatnu godinu života prilagođenu za kvalitet: linija lambda 1 – jedan bruto nacionalni dohodak u Republici Srbiji po glavi stanovnika za 1 *QALY*; linija lambda 2 – tri bruto nacionalna dohotka u Republici Srbiji po glavi stanovnika za 1 *QALY*; lambda 3 – devet bruto nacionalnih dohodaka u Republici Srbiji po glavi stanovnika za 1 *QALY*.



Slika 19. Prikaz inkrementalnog odnosa troškova i efekata između transplantacije hematopoetskih matičnih ćelija kostne srži i suportivne terapije kod pacijenata sa cerebralnom adrenoleukodistrofijom. Y-osa: razlika u troškovima lečenja po pacijentu; X-osa: razlika u godinama života prilagođenim za kvalitet (eng. *Quality-Adjusted Life Year – QALY*) dobijenih po pacijentu lečenjem cerebralne adrenoleukodistrofije transplantacijom hematopoetskih matičnih ćelija kostne srži i godina života prilagođenih za kvalitet dobijenih suportivnom terapijom. U okviru plavog pravougaonika na grafiku nalaze se vrednosti ICER-a sa 96% verovatnoće (granice poverenja 96%). Linije koje prolaze kroz koordinatni početak predstavljaju volju Republičkog fonda zdravstvenog osiguranja da plati za jednu dodatnu godinu života prilagođenu za kvalitet: linija lambda 1 – jedan bruto nacionalni dohodak u Republici Srbiji po glavi stanovnika za 1 *QALY*; linija lambda 2 – tri bruto nacionalna dohotka u Republici Srbiji po glavi stanovnika za 1 *QALY*; lambda 3 – devet bruto nacionalnih dohodaka u Republici Srbiji po glavi stanovnika za 1 *QALY*.

Sa Slika 18 i 19 se može videti da je transplantacija hematopoetskih matičnih ćelija kostne srži farmakoekonomski isplativa terapijska opcija za cerebralnu adrenoleukodistrofiju u poređenju sa suportivnom terapijom, tj. inkrementalni odnos troškova i efekata je lociran ispod linije koja označava volju RFZO-a da plati 3 bruto nacionalna dohotka po glavi stanovnika za dodatnu *QALY*.

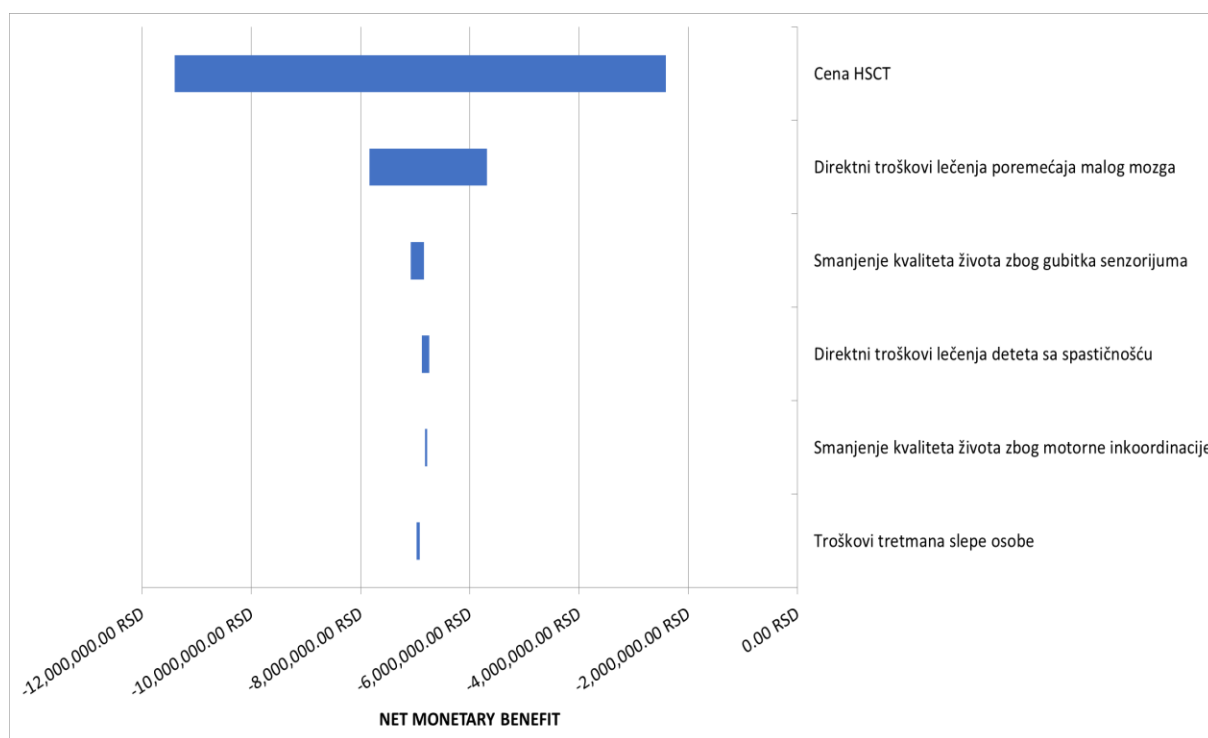
Kriva prihvatljivosti (eng. „*acceptability curve*“) prikazuje zavisnost verovatnoće da je novi lek prihvatljiv za finansiranje od strane Republičkog fonda zdravstvenog osiguranja od volje tog fonda da plati određenu sumu novca za jednu dodatnu godinu života prilagođenu za kvalitet kod bolesnika sa cerebralnom adrenoleukodistrofijom. Kriva prihvatljivosti transplantacije hematopoetskih matičnih ćelija kostne srži u odnosu na suportivnu terapiju je prikazana na sledećoj slici. Vidljivo je sa grafika da je verovatnoća isplativosti i prihvatljivosti za RFZO transplantacije hematopoetskih matičnih ćelija kostne srži preko 80% već sa voljom da se plati tri bruto nacionalna dohotka po glavi stanovnika za dodatnu *QALY*.



Slika 20. Kriva prihvatljivosti transplantacije hematopoeznih matičnih ćelija kostne srži za RFZO.

**HSCT* – transplantacija hematopoetskih matičnih ćelija kostne srži; *CALD* – cerebralna adrenoleukodistrofija

Tornado dijagram je grafički prikaz jednofaktorske analize senzitivnosti rezultata modela diskretnih događaja, u kojoj se svaki od ulaznih parametara varira pojedinačno ($\pm 50\%$) i prati efekat tih varijacija na neto monetarni benefit. Jednofaktorska analiza senzitivnosti upoređenja transplantacije hematopoetskih matičnih ćelija kostne srži i suportivne terapije je vidljiva na sledećem grafiku. Na X -osi se nalazi neto novčani benefit, a na Y -osi su varirani ulazni parametri u model: troškovi tretmana slepe osobe, smanjenje kvaliteta života zbog motorne inkoordinacije, direktni troškovi lečenja deteta sa spastičnošću, smanjenje kvaliteta života zbog gubitka sensorijuma, direktni troškovi lečenja poremećaja malog mozga i cena transplantacije hematopoetskih matičnih ćelija kostne srži. Sa sledećeg grafika je vidljivo da varijacije ulaznih parametara u model nemaju uticaj na procenu isplativosti transplantacije hematopoetskih matičnih ćelija kostne srži, jer neto novčani benefit ostaje negativan i sa ekstremnim vrednostima ulaznih parametara.



Slika 21. Tornado dijagram.

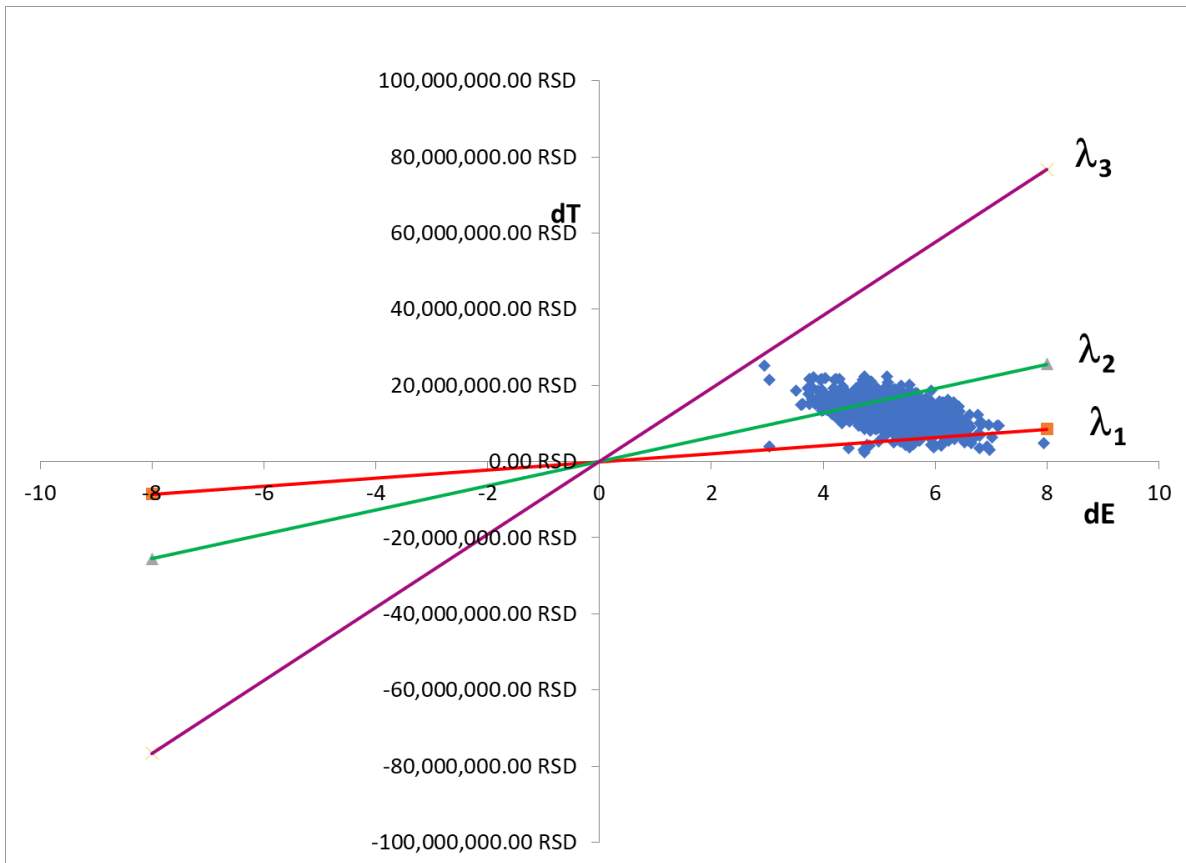
2.3.1. Transplantacija hematopoetskih matičnih ćelija kostne srži naprema suportivnoj terapiji: PAS

Posle formiranja ulaznih parametara u modele u obliku reverznih distribucija verovatnoće određenih vrednosti, ishodi modela imaju značajno veću varijabilnost, jer probabilistička analiza senzitivnosti uzima u obzir pored primarne nesigurnosti usled rezidualne varijabilnosti i sekundarnu nesigurnost usled varijabilnosti ulaznih parametara. Ulazni troškovi u modele su formirani kao reverzna gama distribucija sa parametrom alfa = 16, indeksi kvaliteta života kao reverzna beta distribucija, a vremena do nastanka događaja u modelima kao reverzna normalna distribucija. Probabilistička analiza senzitivnosti sprovedena na modelu koji upoređuje troškove i efekte transplantacije hematopoetskih matičnih ćelija kostne srži sa troškovima i efektima suportivne terapije je dala rezultate koji su prikazani u narednim tabelama i na slikama.

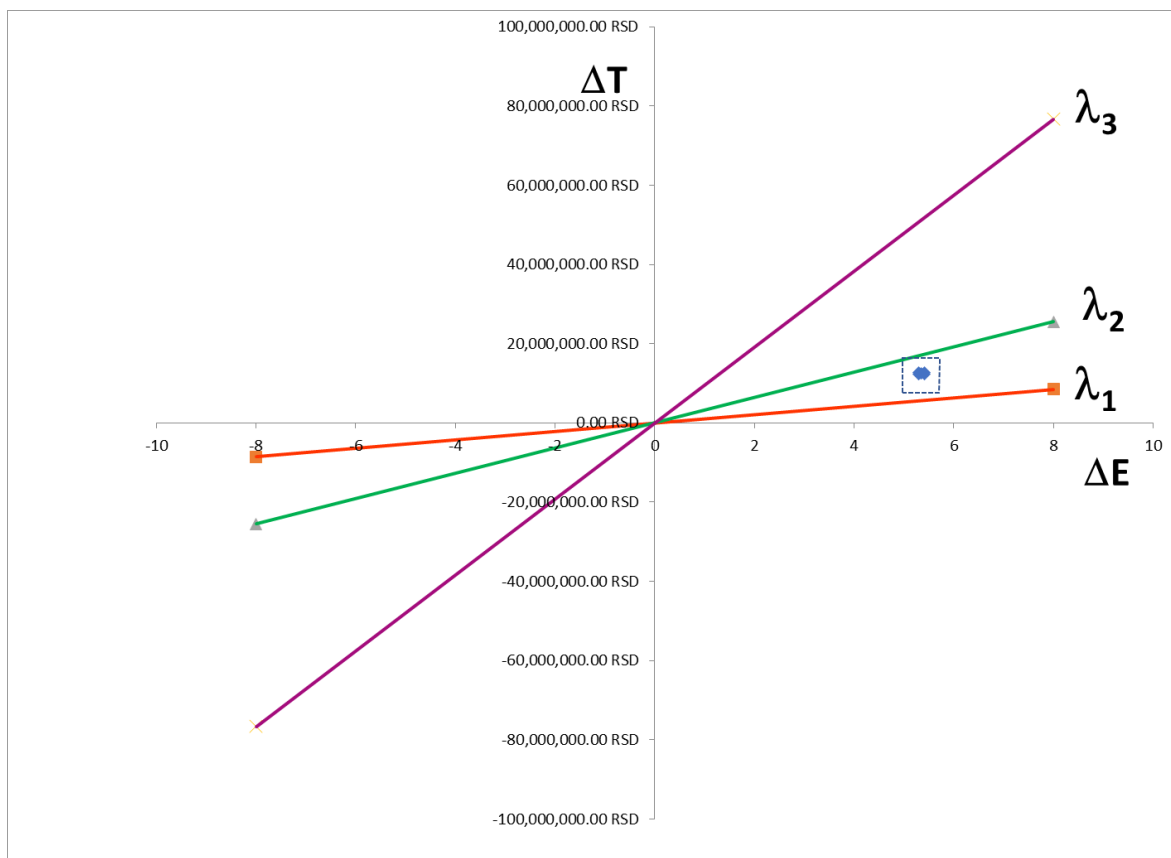
Tabela 16. Ishodi probabilističke analize senzitivnosti modela simulacije diskretnih događaja. U modelu su kao komparatori ispitani transplantacija hematopoetskih matičnih ćelija kostne srži i suportivna terapija, pri čemu populaciju čine pacijenti sa cerebralnom adrenoleukodistrofijom.

	Troškovi po pacijentu sa transplantacijom	Troškovi po pacijentu sa suportivnom terapijom	Dobijene QALY sa transplantacijom	Dobijene QALY sa suportivnom terapijom	ΔE^*	ΔT^{**}	ICER***	NETO MONETARNI BENEFIT
Srednja vrednost	18,100,180.29 RSD	5,591,458.13 RSD	8.47	3.12	5.35	12,508,722.16 RSD	2,419,263.98 RSD	-6,808,723.14 RSD
CI (96%)	261,936.95 RSD	135,478.69 RSD	0.05	0.04	0.05	279,689.28 RSD	73,187.01 RSD	313,779.97 RSD

* ΔE – razlika u dobijenim godinama života prilagođenim za kvalitet po pacijentu; ΔT^{**} – razlika u troškovima po pacijentu; ICER*** – inkrementalni odnos troškova i efekata; CI – interval poverenja.



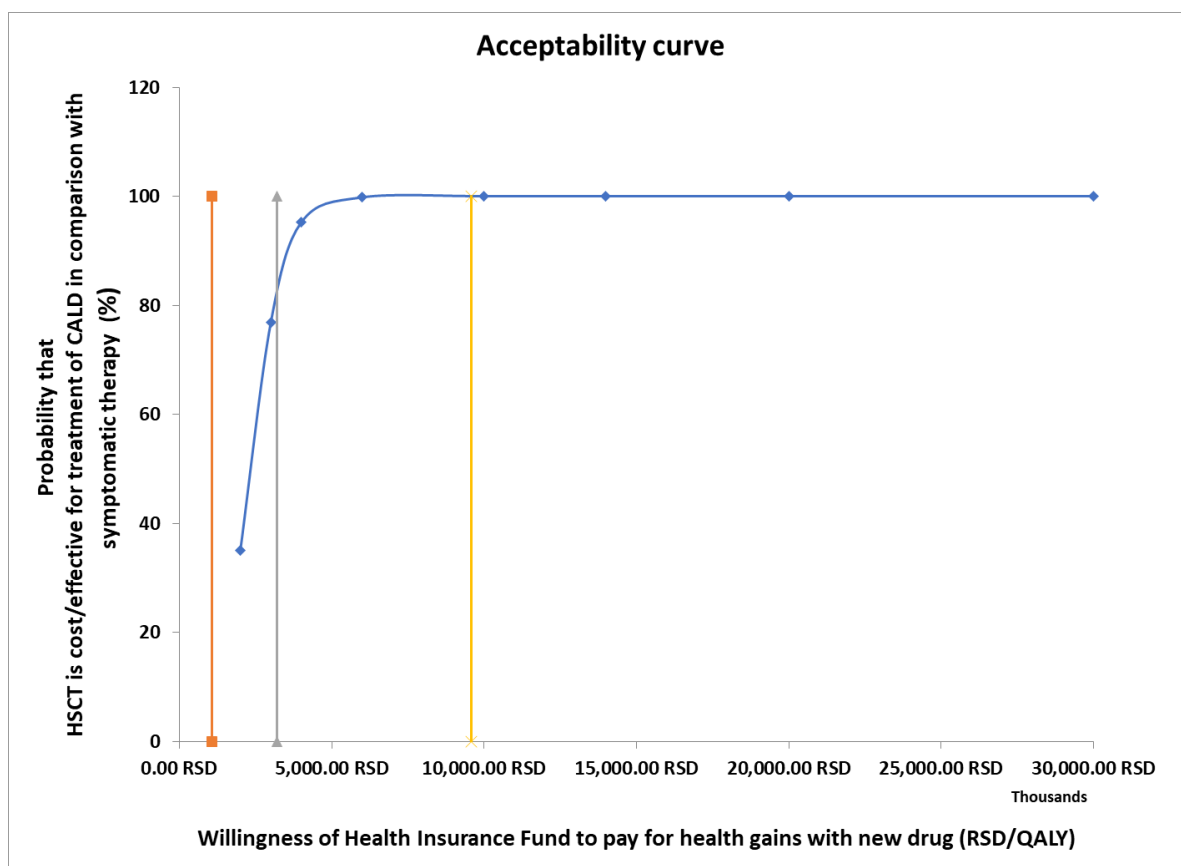
Slika 22. Prikaz inkrementalnog odnosa troškova i efekata između transplantacije hematopoetskih matičnih ćelija kostne srži i suportivne terapije kod pacijenata sa cerebralnom adrenoleukodistrofijom. Y-osa: razlika u troškovima lečenja po pacijentu; X-osa: razlika u godinama života prilagođenim za kvalitet (eng. *Quality-Adjusted Life Year – QALY*) dobijenih po pacijentu lečenjem cerebralne adrenoleukodistrofije transplantacijom hematopoetskih matičnih ćelija kostne srži i godina života prilagođenih za kvalitet dobijenih suportivnom terapijom. Tačke na grafiku predstavljaju virtuelne pacijente. Linije koje prolaze kroz koordinatni početak predstavljaju volju Republičkog fonda zdravstvenog osiguranja da plati za jednu dodatnu godinu života prilagođenu za kvalitet: linija lambda 1 – jedan bruto nacionalni dohodak u Republici Srbiji po glavi stanovnika za 1 *QALY*; linija lambda 2 – tri bruto nacionalna dohotka u Republici Srbiji po glavi stanovnika za 1 *QALY*; lambda 3 – devet bruto nacionalnih dohodaka u Republici Srbiji po glavi stanovnika za 1 *QALY*.



Slika 23. Prikaz inkrementalnog odnosa troškova i efekata između transplantacije hematopoetskih matičnih ćelija kostne srži i suportivne terapije kod pacijenata sa cerebralnom adrenoleukodistrofijom. Y-osa: razlika u troškovima lečenja po pacijentu; X-osa: razlika u godinama života prilagođenim za kvalitet (eng. *Quality-Adjusted Life Year – QALY*) dobijenih po pacijentu lečenjem cerebralne adrenoleukodistrofije transplantacijom hematopoetskih matičnih ćelija kostne srži i godina života prilagođenih za kvalitet dobijenih suportivnom terapijom. U okviru plavog pravougaonika na grafiku nalaze se vrednosti ICER-a sa 96% verovatnoće (granice poverenja 96%). Linije koje prolaze kroz koordinatni početak predstavljaju volju Republičkog fonda zdravstvenog osiguranja da plati za jednu dodatnu godinu života prilagođenu za kvalitet: linija lambda 1 – jedan bruto nacionalni dohodak u Republici Srbiji po glavi stanovnika za 1 *QALY*; linija lambda 2 – tri bruto nacionalna dohotka u Republici Srbiji po glavi stanovnika za 1 *QALY*; lambda 3 – devet bruto nacionalnih dohodaka u Republici Srbiji po glavi stanovnika za 1 *QALY*.

Sa prethodnih slika se može videti da je transplantacija hematopoetskih matičnih ćelija kostne srži farmakoekonomski isplativa terapijska opcija za cerebralnu adrenoleukodistrofiju u poređenju sa suportivnom terapijom, tj. inkrementalni odnos troškova i efekata je lociran ispod linije koja označava volju RFZO-a da plati 3 bruto nacionalna dohotka po glavi stanovnika za dodatnu *QALY*.

Kriva prihvatljivosti (eng. „*acceptability curve*“) prikazuje zavisnost verovatnoće da je novi lek prihvatljiv za finansiranje od strane Republičkog fonda zdravstvenog osiguranja od volje tog fonda da plati određenu sumu novca za jednu dodatnu godinu života prilagođenu za kvalitet kod bolesnika sa cerebralnom adrenoleukodistrofijom. Kriva prihvatljivosti transplantacije hematopoetskih matičnih ćelija kostne srži u odnosu na suportivnu terapiju je prikazana na narednoj slici. Vidljivo je sa grafika da je verovatnoća isplativosti i prihvatljivosti za RFZO transplantacije hematopoetskih matičnih ćelija kostne srži preko 80% već sa voljom da se plati 3 bruto nacionalna dohotka po glavi stanovnika za dodatnu *QALY*.



Slika 24. Kriva prihvatljivosti transplantacije hematopoetskih matičnih ćelija kostne srži od strane Republičkog fonda za zdravstveno osiguranje: *PAS*.

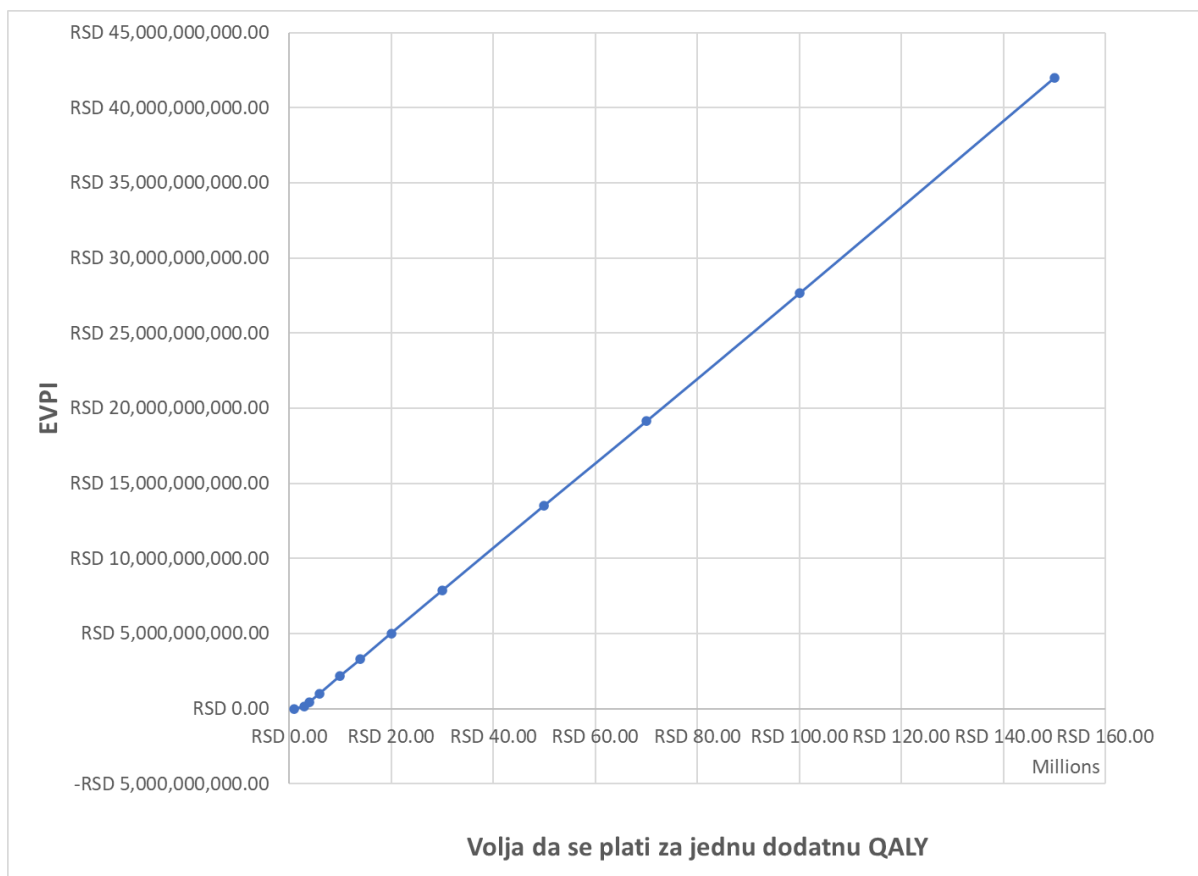
2.3.2. Očekivana vrednost savršene informacije za poređenje transplantacije hematopoetskih matičnih ćelija kostne srži i suportivne terapije u lečenju cerebralne adrenoleukodistrofije

Koliko je neophodno uložiti u novo istraživanje kako bi se dobila kompletna slika o odnosu troškova i efekata alternativnih terapijskih opcija može se proceniti na osnovu izračunate očekivane vrednosti savršene informacije. U ovom slučaju modela cerebralne adrenoleukodistrofije potrebno je proceniti ulaganje u istraživanje odnosa troškova i efekata transplantacije hematopoetskih matičnih ćelija kostne srži i simptomatske terapije. *EVPI* je jednaka proizvodu verovatnoće gubitka ako se donese odluka da se novi lek finansira i prosečne vrednosti nepovoljnih posledica koje nastaju usled odluke da se novi lek finansira (gubitak drugih mogućnosti, tj. engl. „*the opportunity loss*“). Verovatnoća gubitka ako se donese odluka da se novi lek finansira se izračunava kao kumulativnoj verovatnoća da je neto monetarni benefit manji ili veći od nule, u zavisnosti od toga da li je u analizi dobijeno da je neto monetarni benefit pozitivan ili negativan, po redosledu.

Tabela 17. *EVPI* kada se poredi transplantacija hematopoetskih matičnih ćelija kostne srži sa suportivnom terapijom.

λ	<i>NMB</i>	<i>SD</i>	<i>CI</i>	<i>EVPI</i>
RSD 1,000,000.00	-RSD 7,211,712.59	RSD 3,849,951.88	RSD 313,597.35	-RSD 11,694,164.29
RSD 3,000,000.00	RSD 3,930,696.95	RSD 4,564,135.76	RSD 371,771.11	RSD 168,205,050.71
RSD 4,000,000.00	RSD 9,028,478.55	RSD 5,035,357.78	RSD 410,154.44	RSD 462,178,063.96
RSD 6,000,000.00	RSD 19,400,480.70	RSD 6,588,523.54	RSD 536,667.36	RSD 1,029,072,680.34
RSD 10,000,000.00	RSD 41,220,336.78	RSD 8,220,536.89	RSD 669,602.80	RSD 2,190,018,432.97
RSD 14,000,000.00	RSD 62,123,500.68	RSD 10,837,676.22	RSD 882,781.56	RSD 3,300,595,234.22
RSD 20,000,000.00	RSD 94,748,422.97	RSD 14,393,236.16	RSD 1,172,399.25	RSD 5,033,943,539.18
RSD 30,000,000.00	RSD 148,238,523.83	RSD 21,037,375.39	RSD 1,713,596.77	RSD 7,875,849,917.96
RSD 50,000,000.00	RSD 254,760,611.93	RSD 32,679,166.63	RSD 2,661,877.42	RSD 13,535,323,293.40
RSD 70,000,000.00	RSD 360,245,362.89	RSD 46,428,029.41	RSD 3,781,789.31	RSD 19,139,683,386.22
RSD 100,000,000.00	RSD 520,512,664.32	RSD 62,071,899.12	RSD 5,056,058.76	RSD 27,654,617,158.04
RSD 150,000,000.00	RSD 790,859,206.69	RSD 91,068,883.97	RSD 7,418,004.53	RSD 42,018,014,327.17

λ – volja RFZO-a da plati za jednu više dobijenu *QALY* usled primene transplantacije hematopoetskih matičnih ćelija kostne srži umesto simptomatske terapije; *NMB* – neto monetarni benefit; *SD* – standardna devijacija neto monetarnog benefita; *CI* – 96%-tne granice poverenja za srednju vrednost neto monetarnog benefita; *EVPI* – očekivana vrednost savršene informacije.



Slika 25. *EVPI* u grafičkom prikazu kada se poredi transplantacija hematopoetskih matičnih ćelija kostne srži sa suportivnom terapijom.

EVPI postaje pozitivna kada je volja RFZO-a da se plati dodatna *QALY* između 1 i 3 miliona dinara. To znači da je (ako bi RFZO bio spreman da plati oko 3 bruto nacionalna dohotka po glavi stanovnika za jednu dodatnu *QALY*) potrebno ulaganje u dodatna istraživanja oko 150 miliona dinara.

3. Diskusija

Cilj ove doktorske disertacije je bilo upoređivanje dostupnih terapijskih opcija za lečenje cerebralne adrenoleukodistrofije sa aspekta njihove farmakoekonomske isplativosti. Dostupna terapija za lečenje ove retke bolesti može se klasifikovati u tri grupe. To su suportivna (simptomatska) terapija, alogena transplantacija hematopoetskih matičnih ćelija (*HSCT*) i genska terapija u vidu leka pod nazivom elivaldogen autotemcel. Farmakoekonomska evaluacija je sprovedena iz perspektive Republičkog fonda za zdravstveno osiguranje Republike Srbije (RFZO), kao dominantnog nosioca zdravstvenog osiguranja u našoj zemlji, tako da su u obzir uzeti samo direktni troškovi lečenja cerebralne adrenoleukodistrofije. U prvom delu istraživanja poređena je farmakoekonomska isplativost genske terapije u odnosu na alogenu *HSCT* u lečenju bolesnika sa cerebralnom adrenoleukodistrofijom. Rezultati istraživanja su pokazali da elivaldogen autotemcel nije farmakoekonomski isplativa opcija za lečenje cerebralne adrenoleukodistrofije u Republici Srbiji u odnosu na *HSCT*. Ova genska terapija postaje farmakoekonomski isplativija opcija za lečenje cerebralne adrenoleukodistrofije tek kada se spremnost RFZO-a da plati jednu dobijenu *QALY* poveća na ekstremnih 100-250 miliona dinara, što je značajno više u odnosu na uobičajenih 9 bruto nacionalnih dohodaka po glavi stanovnika za dodatnu *QALY*. Rezultati jednofaktorske i probabalističke analize senzitivnosti su pokazali da je elivaldogen autotemcel klinički efikasnija opcija za lečenje cerebralne adrenoleukodistrofije u poređenju sa *HSCT*. Međutim, ove analize su pokazale i da genska terapija nije farmakoekonomski isplativija za lečenje cerebralne adrenoleukodistrofije u odnosu na *HSCT* jer je genska terapija značajno skuplja i praćena negativnim neto monetarnim benefitom u odnosu na *HSCT*. Vrednosti izračunate očekivane vrednosti savršene informacije (*EVPI*) su pokazale da nije isplativo niti potrebno ulagati u dodatna istraživanja ovog tipa. U drugom delu istraživanja poređena je farmakoekonomska isplativost elivaldogen autotemcela za lečenje cerebralne adrenoleukodistrofije u odnosu na simptomatsku terapiju. Iako je elivaldogen autotemcel nesumnjivo značajno klinički efikasniji od simptomatske terapije, farmakoekonomska evaluacija je pokazala da elivaldogen autotemcel nije farmakoekonomski isplativija opcija u odnosu na simptomatsku terapiju. Takođe, pokazalo se da varijacije ulaznih parametara nemaju značajan uticaj na konačnu procenu isplativosti ove terapijske opcije za lečenje cerebralne adrenoleukodistrofije. Jednofaktorska i probabalistička analiza senzitivnosti su potvrdile da elivaldogen autotemcel nije farmakoekonomski isplativ u poređenju sa simptomatskom terapijom za lečenje cerebralne adrenoleukodistrofije budući da je njegova primena praćena značajnim negativnim neto monetarnim benefitom u odnosu na simptomatsku terapiju ove retke bolesti. Elivaldogen autotemcel postaje farmakoekonomski isplativ tek kada se spremnost RFZO-a da plati jednu dobijenu *QALY* poveća na vrednosti veću od 50 miliona dinara. Slično kao i na prethodnom primeru, vrednosti *EVPI* ukazuju da nije isplativo niti potrebno sprovoditi slična istraživanja. Konačno, u trećem delu istraživanja poređena je farmakoekonomska isplativost *HSCT* i simptomatske terapije u lečenju cerebralne adrenoleukodistrofije. Rezultati farmakoekonomske evaluacije su pokazali da je *HSCT* isplativija terapijska opcija za lečenje cerebralne adrenoleukodistrofije u odnosu na simptomatsku terapiju, što su potvrdile i jednofaktorska i probabalistička analiza senzitivnosti. Takođe, pokazano je da varijacije ulaznih parametara nemaju značajan uticaj na konačnu procenu isplativosti ove terapijske opcije.

Rezultati sprovedenih kliničkih istraživanja su nedvosmisleno ukazali na značajnu superiornost koju elivaldogen autotemcel ima u lečenju cerebralne adrenoleukodistrofije u odnosu na alogenu *HSCT*. Pre svega, pokazalo se da elivaldogen autotemcel pruža period od najmanje 2 godine bez pojave velikih funkcionalnih smetnji kod oko 90% bolesnika sa cerebralnom adrenoleukodistrofijom (167,168). To govori u prilog značajno veće efikasnosti

elivaldogen autotemcela, budući da su rezultati kliničkih istraživanja pokazali da je udeo komparabilnih bolesnika sa cerebralnom adrenoleukodistrofijom lečenih *HSCT* kod kojih nakon najmanje 24 meseci ne dolazi do pojave velikih funkcionalnih smetnji 66,7% (167,168). Kada je u pitanju sveukupno preživljavanje bolesnika, elivaldogen autotemcel je takođe značajno efikasniji od *HSCT*. Pokazalo se da je 96,6% pacijenata sa cerebralnom adrenoleukodistrofijom bilo živo najmanje 48 meseci nakon primene genske terapije, dok je alogena *HSCT* četvorogodišnje preživljavanje obezbedila kod 75,5% sa komparabilnom težinom bolesti (169). Sveukupno, elivaldogen autotemcel smanjuje rizik od pojave smrtnog ishoda kod pacijenata sa cerebralnom adrenoleukodistrofijom za 88,2% (169). Kada je u pitanju uticaj terapije na stepen progresije bolesti, može se reći da elivaldogen autotemcel ima približno isti efekat kao *HSCT*. Naime, alogena *HSCT* obezbeđuje stabilne vrednosti skora na skali neurološke funkcije kod 100% pacijenata sa cerebralnom adrenoleukodistrofijom 2 godine nakon sprovođenja terapijskog postupka, dok je taj procenat tek neznatno manji u grupi pacijenata lečenih genskom terapijom (96,4%) (167,168). Slično, rezultati kliničkih ispitivanja su pokazali da vrednosti Loesovog skora ostaju stabilne kod 77,8% pacijenata lečenih elivaldogen autotemcelom 2 godine nakon primene ove genske terapije (167). Važno je napomenuti da elivaldogen autotemcel ima i značajno bolji bezbedonosni profil u odnosu na postupak alogene *HSCT* kod pacijenata sa cerebralnom adrenoleukodistrofijom (167). Rezultati kliničkog istraživanja su pokazali da se kod 52% pacijenata sa cerebralnom adrenoleukodistrofijom lečenih *HSCT*-om može očekivati pojava akutne ili hronične „*graft-versus-host*” reakcije, dok se kod čak 26,3% pacijenata sa cerebralnom adrenoleukodistrofijom 2 godine nakon *HSCT* registruje neuspešna transplantacija grafta (168). Kod pacijenata sa cerebralnom adrenoleukodistrofijom lečenih elivaldogen autotemcelom ne postoji rizik od pojave ovakvih neželjenih dejstava i komplikacija (167). Takođe, tokom kliničkog ispitivanja nije registrovana pojava mortaliteta povezanog sa primenom elivaldogen autotemcela, dok je u jednom kliničkom istraživanju 17,8% pacijenata sa cerebralnom adrenoleukodistrofijom lečenih *HSCT*-om umrlo zbog posledica uzroka povezanih sa terapijom (169). Očekuje se da će elivaldogen autotemcel obezbediti dugotrajan efekat lečenja, zahvaljujući stabilnoj integraciji funkcionalne *DNK* koja kodira sintezu *ABCD1* transportnog proteina u hematopoetske matične ćelije (169). Nakon jednokratne primene elivaldogen autotemcela, modifikovane matične ćelije mogu poslužiti kao dugoročni rezorvar monocita koji migriraju u mozak i diferenciraju se u makrofage i cerebralne mikroglije koje proizvode funkcionalni *ABCD1* protein, obezbeđujući na taj način trajnu i doživotnu efikasnost (169). *HSCT* je značajno kompleksniji terapijski postupak u odnosu na pripremu i primenu elivaldogen autotemcela kao genske terapije. Pre svega, alogena *HSCT* zahteva primenu mijeloablative hemoterapije (169). Zbog toga je neophodno da pacijenti budu hospitalizovani nekoliko nedelja (169). Rezultati određenih studija ukazuju da pacijenti koji se podvrgnu *HSCT* i njihovi negovatelji moraju da pauziraju svoje životne aktivnosti na period od skoro 2 godine, jer je postupak *HSCT* veoma kompleksan i dugotrajan (169). Kako bi se smanjio rizik od odbacivanja transplantiranih hematopoetskih matičnih ćelija, pacijenti moraju da koriste dugotrajnu imunosupresivnu terapiju (168). Sem toga, stopa neuspešnih postupaka *HSCT* kod pacijenata sa cerebralnom adrenoleukodistrofijom je veoma velika (26,3%) (168). Pacijentima sa cerebralnom adrenoleukodistrofijom kod kojih je prvi postupak alogene *HSCT* bio neuspešan neophodna je druga transplantacija kako bi preživeli, što dodatno povećava troškove lečenja (169). Sem toga, zbog činjenice da bolest napreduje nemilosrdnom brzinom, često se dešava da pacijenti sa cerebralnom adrenoleukodistrofijom kod kojih alogena *HSCT* nije bila uspešna u prvom aktu u međuvremenu izgube status kandidata za *HSCT*, zbog čega neminovno brzo dolazi do pojave smrtnog ishoda (169). „*Graft-versus-host*“ (GVH) reakcija je ozbiljna komplikacija koja prati postupak *HSCT*. Češće se javlja kada donor hematopoetskih matičnih ćelija nije iz grupe bliskih srodnika, ali

se može javiti i u slučaju da je donor najbliži srodnik pacijenta sa cerebralnom adrenoleukodistrofijom (170). Ukoliko se *GVH* reakcija javi tokom prvih 100 dana od transplantacije, smatra se akutnom i karakteriše se pojavom blagog do umerenog kožnog osipa (170). Kod najteže pogođenih pacijenata može doći do teškog oštećenja jetre i drugih organa u gastrointestinalnom traktu (170). S druge strane, hronična *GVH* reakcija karakteriše se inflamacijom i fibrozom zahvaćenih organa, među kojima se izdvajaju koža, oči, jetra i drugi organi u gastrointestinalnom traktu (171). Ipak, najvažnije ograničenje *HSCT* u odnosu na elivaldogen autotemcel odnosi se na činjenicu da ovaj postupak zahteva pronalazak i učešće komplementarnog donora (169). Pronalaženje komplementarnog donora često je veoma težak posao koji zahteva ozbiljno vreme i energiju (169). S druge strane, cerebralna adrenoleukodistrofija je bolest koja se odlikuje brзом progresijom, tako da je vreme koje pacijenti i njihove porodice imaju na raspolaganju za pronalazak adekvatnog donora veoma kratko (169). Rezultati kliničkih istraživanja ukazuju da je efekat *HSCT* u lečenju cerebralne adrenoleukodistrofije veći ukoliko se komplementarni donor pronađe među srođnicima (172). Ipak, statistički podaci ukazuju da više od 70% pacijenata sa cerebralnom adrenoleukodistrofijom lečenih alogenom *HSCT* nema kompatibilne donore među najbližim srođnicima (169).

Postojanje efikasne kauzalne terapije za lečenje cerebralne adrenoleukodistrofije važno je ne samo zbog samih pacijenata, već i zbog njihovih porodica, koje su izložene velikom psihofizičkom i emocionalnom stresu (169). To se pogotovo odnosi na roditelje, koji snose najveći teret u lečenju i nezi obolele dece i trpe velike socijalne i ekonomske pritiske (169). Nekoliko studija je sprovedeno sa ciljem da se testira psihološko i somatsko zdravlje roditelja čija su deca obolela od cerebralne adrenoleukodistrofije. *Kuratsubo* i saradnici su sprovedeli studiju sa ciljem da ispituju psihološki status roditelja čija deca su imala oblik cerebralne adrenoleukodistrofije sa početkom u detinjstvu (173). U istraživanju je učestvovalo 16 očeva i 21 majka dece obolele od rane cerebralne adrenoleukodistrofije u Japanu (173). Rezultati ovog istraživanja ukazali su na ozbiljne psihičke i fizičke probleme sa kojima se suočavaju roditelji dece obolele od ove retke bolesti (173). Pre svega, pokazalo se da su među roditeljima ove dece često prisutni mentalni poremećaji, pre svega depresija i neuroze. Isto tako, pokazalo se da je kod mnogih roditelja došlo do pojave različitih somatskih bolesti i poremećaja koji su se javili usled nagomilanog stresa, kao što su duodenalni ulkus, sindrom iritabilnog kolona, lumbalna diskus hernija i drugi poremećaji (173). Rezultati ovog istraživanja su pokazali da su naročito pogođene majke obolele dece, budući da je kod čak 47,4% zabeležena pojava umerene do teške depresije (173). Postoji nekoliko objašnjenja zašto su majke dece obolele od cerebralne adrenoleukodistrofije značajno više pogođene od očeva. Podrazumeva se da su majke uglavnom više uključene u aktivnosti koje se odnose na ishranu, primenu suportivne terapije i negu obolele dece od očeva (173). Međutim, rezultati ovog i nekih drugih istraživanja su pokazali da majke dečaka obolelih od cerebralne adrenoleukodistrofije osećaju jak osećaj krivice zbog prenošenja mutiranog gena koji je uzrok pojave bolesti kod njihovih sinova. To je potvrđeno i u kvalitativnoj studiji koja je sprovedena u Tajvanu, a koja je uključila 8 majki čija su muška deca bolovala od rane forme cerebralne adrenoleukodistrofije (174). Rezultati ovog istraživanja su pokazali da kod ovih majki postoji snažan osećaj krivice i nemoći koji se dominantno javlja usled nepostojanja adekvatnog tretmana za lečenje njihove dece (174). Roditelji dece obolele od retkih bolesti često se suočavaju i sa pojedinim tradicionalnim ubeđenjima i predrasudama da su njihova deca bolesna zbog njihovih pogrešnih dela iz prošlosti (175). Porodice dece koja su obolela od rane cerebralne adrenoleukodistrofije susreću se i sa velikim finansijskim poteškoćama, koje delom proizilaze zbog troškova koji su potrebni za kupovinu lekova i pomagala za simptomatsku terapiju, a delom usled sprečenosti roditelja da rade punim radnim vremenom (173). Psihološki, socijalni i ekonomski teret je veliki čak i u slučaju roditelja čija deca sa

cerebralnom adrenoleukodistrofijom su lečena postupkom *HSCT*, zato što je kod značajnog dela takve deca neophodno ponavljanje postupka *HSCT* zbog odbacivanja grafta (169).

Svakako da nepovoljnom farmakoekonomskom profilu elivaldogen autotemcela najviše doprinosi izuzetno visoka cena ovog leka. Sa troškovima jednokratne primene koji se procenjuju na oko 3 miliona američkih dolara, elivaldogen autotemcel je četvrti najskuplji lek na tržištu SAD-a u momentu pisanja ove doktorske disertacije (125). Od elivaldogen autotemcela trenutno su skuplja samo još tri leka koja takođe pripadaju revolucionarnoj genskoj terapiji za lečenje retkih bolesti (125). To su atidarsagen autotemcel, lek koji se koristi za lečenje metahromatske leukodistrofije i košta 4,25 miliona \$, zatim etranakogen dezaparvovek, koji je odobren za lečenje hemofilije B, a za čiju jednokratnu primenu je potrebno izdvojiti 3,5 miliona \$ i delandistrogen mokseparvovek, oblik genske terapije za lečenje Dišenove mišićne distrofije, čija cena iznosi 3,2 miliona \$ (125). Ekstremno visoka cena elivaldogen autotemcela svakako da otežava mogućnost da nosioci zdravstvenog osiguranja obezbede sredstva za finasiranje ovog leka. Zbog toga je elivaldogen autotemcel veoma brzo povučen sa tržišta u Evropi na zahtev proizvođača (176). Farmakoekonomski profil elivaldogen autotemcela utoliko je gori ukoliko se evaluacija sprovodi iz perspektive nosioca zdravstvenih osiguranja u nerazvijenim zemljama i zemljama u razvoju, kao što je Republika Srbija. Pre svega, važno je istaći da su troškovi lečenja komplikacija koje prate progresiju cerebralne adrenoleukodistrofije znatno niži u Republici Srbiji u poređenju sa visokorazvijenim zemljama. Tako je poznato da prosečni mesečni troškovi lečenja oštećenog sluha u Republici Srbiji iznose oko 48 \$ ili 44 € (Tabela 4). Pod pretpostavkom da je maksimalni životni vek pacijenata 80 godina, prosečni doživotni troškovi lečenja oštećenog sluha u Republici Srbiji koštaju oko 46,000 \$. To je skoro deset puta manje od prosečnih doživotnih troškova lečenja oštećenja sluha u SAD-u koji iznose oko 417,000 \$ (177). Slično, prosečni mesečni troškovi lečenja slepih osoba u Republici Srbiji iznose oko 144 \$ (Tabela 4). Pod pretpostavkom da je maksimalni životni vek pacijenata 80 godina, prosečni doživotni troškovi lečenja slepih osoba iznose oko 138,000 \$, što je značajno niža vrednost od 566,000 \$ koliko iznose procenjeni prosečni doživotni troškovi lečenja oštećenja vida u SAD-u (177). Konačno, prosečni mesečni troškovi lečenja mentalnog zaostajanja dece u Republici Srbiji iznose nešto više od 74 \$ (Tabela 4). Ako pretpostavimo da maksimalni životni vek pacijenata iznosi 80 godina, možemo izračunati da prosečni doživotni troškovi lečenja mentalnog zaostajanja dece u Republici Srbiji iznose nešto više od 71,000 \$. To su mnogostruko puta niži troškovi u odnosu na doživotne troškove lečenja mentalne retardacije u SAD-u koji se procenjuju na više od 1 milion \$ (177). Elivaldogen autotemcel je lek koji dokazano sprečava ili odlaže pojavu navedenih komplikacija cerebralne adrenoleukodistrofije (169). Zbog toga su ekonomski benefiti nastali usled uštede troškova neophodnih za lečenje ovih poremećaja cerebralne adrenoleukodistrofije, a koji se mogu ostvariti primenom elivaldogen autotemcela, mnogo izraženiji u razvijenim državama poput SAD-a u odnosu na Republiku Srbiju, gde su cene zdravstvenih usluga neuporedivo niže u odnosu na visokorazvijene države sveta. Direktni medicinski troškovi lečenja rane cerebralne adrenoleukodistrofije dobro su proučeni u SAD-u (178). Prosečni troškovi sprovođenja alogene *HSCT* i troškovi lečenja pacijenata sa cerebralnom adrenoleukodistrofijom u prvoj godini nakon sprovođenja *HSCT* u periodu od 2012. do 2018. godine procenjeni su na oko 588,233\$ (178). Najniži pojedinačni trošak iznosio je 118,912 \$, dok je najviši ovakav trošak kod pojedinačnog pacijenta iznosio čak 2,327,603\$ (178).

Farmakoekonomske analize su pokazale da u Republici Srbiji nisu isplativi ni neki drugi lekovi koji se koriste kao kauzalna terapija retkih metaboličkih oboljenja. To su miglustat, koji se koristi za lečenje Niman-Pikove bolesti tip C (126), cerliponaza alfa koja se

koristi za lečenje neuronske ceroidne lipofuscinoze tip 2 (129) i velmanaza alfa koja je registrovana za kauzalno lečenje alfa manozidoze (128).

Studija odnosa troškova i kliničkog efekta terapijskih opcija za lečenje Niman-Pikove bolesti tip C takođe je sprovedena iz perspektive RFZO-a (126). Kao studijska populacija korišćeni su virtuelni pacijenti sa Niman-Pikovom bolešću tip C oba pola i svih starosti. Na osnovu vremena početka ispoljavanja simptoma, pacijenti su svrstavani u četiri grupe: rana infantilna kohorta, kasna infantilna kohorta, juvenilna kohorta i kohorta adolescenata ili odraslih pacijenata. U studiji je poređen odnos troškova i kliničkog efekta miglustata kao predstavnika kauzalne terapije Niman-Pikove bolesti tip C i simptomatske terapije ove bolesti. Vremenski horizont je obuhvatao period od 80 godina. Kao ishodi proučavani su direktni medicinski troškovi s jedne strane, odnos broj dobijenih *QALY* s druge strane. Za potrebe istraživanja generisan je model simulacije diskretnih događaja. Za procenu stabilnosti rezultata farmakoekonomske evaluacije sprovedene su jednofaktorska i probabalistička analiza senzitivnosti. Rezultati ovog istraživanja su pokazali da miglustat nije farmakoekonomski isplativija opcija u poređenju sa simptomatskom terapijom ni u jednoj kohorti ispitivanih bolesnika sa Niman-Pikovom bolešću tip C. Vrednost neto novčanog benefita je bila negativna u svakoj od ispitivanih kohorti virtuelnih pacijenata sa Niman-Pikovom bolešću tip C. Ipak, primetno je da je vrednost neto novčanog benefita bila utoliko više negativna ukoliko je vreme početka ispoljavanja simptoma ove retke metaboličke bolesti bilo kasnije. Jednofaktorska i probabalistička analiza senzitivnosti su potvrdile ove rezultate. Rezultati jednofaktorske analize senzitivnosti su pokazali da čak i u slučaju da se spremnost RFZO-a za plaćanje jedne dobijene *QALY* poveća na ekstremnih 25 miliona dolara, verovatnoća da miglustat postane farmakoekonomski isplativa opcija u svim ispitivanim kohortama pacijenata i dalje ostaje jednaka nuli. Takođe, pokazano je da su cena miglustata i njegova efikasnost u smislu stimulisanja dužine preživljavanja pacijenata ulazni parametri koji su imali najveći uticaj na farmakoekonomski profil ovog leka. Miglustat je nesumnjivo značajno efikasnija terapijska opcija od simptomatske terapije u lečenju pacijenata obolelih od Niman-Pikove bolesti tip C, ali sa tako visokom cenom određenom od strane proizvođača nije lek čije troškove može da pokrije RFZO, kao nosilac zdravstvenog osiguranja u Republici Srbiji (126).

Slični rezultati dobijeni su i u farmakoekonomskoj studiji koja je proučavala odnos troškova i kliničkog efekta terapijskih opcija za lečenje neuronske ceroidne lipofuscinoze tip 2 (129). S jedne strane, eksperimentalna terapijska opcija bila je cerliponaza alfa, oblik enzimske supstitucione terapije za doživotno lečenje neuronske ceroidne lipofuscinoze tip 2. Poredbena terapijska opcija bila je simptomatska terapija. Studijsku populaciju činilo je 1000 virtuelnih bolesnika sa ovom retkom metaboličkom bolešću, oba pola i svih starosnih kategorija. Studija je takođe sprovedena iz perspektive RFZO-a i uračunavani su samo direktni medicinski troškovi. Vremenski horizont u ovom istraživanju je podešen na 40 godina, a za potrebe farmakoekonomske evaluacije konstruisan je model simulacije diskretnih događaja. Efekti terapijskih opcija izražavani su kao broj dobijenih godina života prilagođenih za kvalitet. Rezultati ove farmakoekonomske studije su pokazali da cerliponaza alfa po trenutnoj ceni određenoj od strane proizvođača nije farmakoekonomski isplativija opcija za lečenje neuronske ceroidne lipofuscinoze tip 2 u odnosu na simptomatsku terapiju ove retke bolesti. Cerliponaza alfa jeste značajno efikasnija terapijska opcija za lečenje ovog retkog poremećaja, budući da je njena primena praćena dobijanjem značajno većeg broja *QALY* u odnosu na simptomatsku terapiju. Ipak, troškovi koji prate primenu ove kauzalne terapije su značajno veći, pa je neto novčani benefit previše negativan. Tek u slučaju da proizvođač cerliponaze alfa odredi cenu koja predstavlja 0,8% od sadašnje cene, ovaj lek postaje farmakoekonomski isplativ u Republici Srbiji. Jednofaktorska i probabalistička analiza

senzitivnosti su potvrdile da cerliponaza alfa nije farmakoeкономski isplativa opcija za lečenje neuronske ceroidne lipofuscinoze tip 2 u Republici Srbiji i da je izuzetno visoka cena ovog leka glavni faktor koji doprinosi njegovom nepovoljnom farmakoeкономskom profilu (129).

Modeli simulacije diskretnih događaja konstruisani su i u studiju koju su *Antansković* i saradnici sprovedi sa ciljem da ispituju farmakoeкономsku isplativost terapijskih opcija za lečenje alfa manozidoze u Republici Srbiji (128). Alfa manozidoza je još jedan redak metabolički poremećaj za čije lečenje je, slično cerebralnoj adrenoleukodistrofiji, moguće koristiti tri terapijske opcije: simptomatsko lečenje, transplantaciju koštane srži i kauzalnu terapiju u vidu leka pod nazivom velmanaza alfa, koja predstavlja doživotnu enzimsku supstitucionu terapiju. Istraživanje je takođe sprovedeno iz perspektive RFZO-a, a vremenski horizont je podešen na 60 godina. U obzir su uzimani samo direktni medicinski troškovi, dok je efekat terapijskih opcija izražavan kroz dobijene *QALY*. Rezultati istraživanja su pokazali da velmanaza alfa nije farmakoeкономski isplativa opcija za lečenje alfa manozidoze ni u poređenju sa simptomatskom terapijom, niti u poređenju sa transplantacijom koštane srži. S druge strane, transplantacija koštane srži je farmakoeкономski isplativija opcija za lečenje alfa manozidoze u odnosu na simptomatsku terapiju, ali samo pod uslovom da RFZO podigne spremnost za plaćanje jedne više dobijene *QALY* na vrednost od 9 bruto domaćih dohotaka po glavi stanovnika (128).

Farmakoeкономska isplativost nije pokazana ni na primeru revolucionarne enzimske supstitucione terapije za lečenje Pompeove bolesti (127). Pompeova bolest je još jedna retka, nasledna metabolička bolest za čije lečenje je odobreno nekoliko lekova (127). Jedan od tih lekova jeste alglukozidaza alfa, lek koji treba da nadoknadi nedostajuću kiselu alfa-glukozidazu (127). *Kanters* i saradnici su 2017. godine sprovedi farmakoeкономsku studiju sa ciljem da uporede odnos troškova i kliničkog efekta alglukozidaze alfa i suportivne terapije za lečenje odraslih bolesnika (starijih od 18 godina) koji boluju od Pompeove bolesti. Istraživanje je sprovedeno u farmakoeкономskim uslovima Holandije, jedne od najrazvijenijih i ekonomski najbogatijih zemalja Evrope (127). Istraživači su u svom istraživanju odabrali perspektivu društva. Zato su u obzir uzeti direktni medicinski troškovi (troškovi terapije, hospitalizacije, ambulantnih poseta lekarima, troškovi kućnih poseta pacijenata od strane lekara, troškovi paramedicinske nege, kućne nege, dijagnostičkih procedura i medicinskih pomagala), ali i indirektni troškovi (odsustvo sa posla, smanjena radna produktivnost). Istraživači su u osnovnom farmakoeкономskom modelu izabrali doživotni životni horizont. Efekti su izražavani kroz broj dobijenih *QALY*-ija. Rezultati ovog istraživanja su pokazali da je alglukozidaza alfa klinički superiornija terapijska opcija za lečenje Pompeove bolesti, budući da je dužina preživljavanja pacijenata značajno veća kod pacijenata koji dobijaju enzimsku supstitucionu terapiju u poređenju sa simptomatskom terapijom. Takođe, alglukozidaza alfa ima značajno veći pozitivan uticaj na sveukupni kvalitet života pacijenata obolelih od Pompeove bolesti. Međutim, ovo istraživanje je pokazalo da alglukozidaza alfa nije farmakoeкономski isplativa opcija za lečenje Pompeove bolesti u Holandiji, budući da su se vrednosti *ICER*-a kretale u opsegu od 1,8 do 3,2 miliona evra za jednu dobijenu *QALY*. Zdravstvena politika u Holandiji je takva da spremnost društva da plati neku terapijsku opciju (eng. “*willingness to pay*”, *WTP*) direktno zavisi od težine bolesti. Sve bolesti se klasifikuju u tri grupe. Vrednost *WTP* za blage do umereno teške bolesti iznosi 20000 evra po jednoj dobijenoj *QALY*; za bolesti koje pripadaju srednjoj grupi po ozbiljnosti maksimalna vrednost *WTP* iznosi 50000 evra po jednoj dobijenoj *QALY*; konačno, za najteže bolesti spremnost holandskog društva da plati jednu više dobijenu *QALY* iznosi 80000 evra. Na osnovu toga zaključuje se da rezultati farmakoeкономske analize ukazuju da je alglukozidaza alfa farmakoeкономski neisplativa opcija za lečenje Pompeove

bolesti u Holandiji (vrednosti *ICER*-a značajno premašuju maksimalnu vrednost *WTP*-a). Rezultati ove farmakoekonomske analize ostali su stabilni i kada je u okviru analize senzitivnosti vremenski horizont smanjen na 5, odnosno 15 godina (127).

Rezultati još jedne farmakoekonomske studije koja je proučavala isplativost enzimske supstitucione terapije za lečenje retkih metaboličkih bolesti u Holandiji je ukazala na popriličnu neisplativost ovih terapijskih opcija po trenutnim cenama. U pitanju je studija u kojoj su *Rombach* i saradnici ispitivali odnos troškova i kliničkog efekta terapijskih opcija za lečenje Fabrijeve bolesti (179). Fabrijeva bolest je još jedna retka metabolička bolest koja nastaje usled nedostatka lizozomalnog enzima alfa-galaktozidaze A. Za lečenje Fabrijeve bolesti koristi se simptomatska terapija, ali i određeni oblici enzimske supstitucione terapije, kao što su agalzidaza alfa i agalzidaza beta. *Rombach* i saradnici sprovedli su farmakoekonomsku studiju iz perspektive holandskog društva, tako da su računavali direktne medicinske troškove, indirektno medicinske troškove i indirektno nemedicinske troškove. Kao jedan od ishoda posmatrali su broj dobijenih *QALY*. Konstruisali su Markovljev model, a dužina vremenskog intervala u okviru probabalističke analize senzitivnosti se kretala u opsegu od 40 do 70 godina. Rezultati ovog istraživanja su pokazali da uvođenje enzimske supstitucione terapije kod pacijenata kod kojih su se razvili simptomi bolesti omogućava dobijanje 1,6 *QALY* u proseku. Ukupni doživotni nediskontovani troškovi lečenja jednog pacijenta sa Fabrijevom bolešću enzimskom supstitucionom terapijom iznosili su 9,9 miliona evra. Nasuprot tome, nediskontovani doživotni troškovi lečenja jednog pacijenta sa Fabrijevom bolešću simptomatskom terapijom procenjeni su na oko 270 hiljada evra. Vrednosti *ICER*-a ukazale su na poprilično loš farmakoekonomski profil enzimske supstitucione terapije za lečenje Fabrijeve bolesti u Holandiji. Naime, diskontovana vrednost *ICER*-a iznosila je čak 3,2 miliona evra po jednoj dobijenoj *QALY*, što je mnogostruko više od 80000 evra, koliko iznosi maksimalna *WTP* vrednost za jednu dobijenu *QALY* u Holandiji (179). Loš farmakoekonomski profil enzimske supstitucione terapije za lečenje Fabrijeve bolesti dokazan je i u Velikoj Britaniji (180).

Imajući na umu rezultate ovih farmakoekonomskih studija koje su sprovedene u značajno razvijenijim i ekonomski moćnijim državama od Republike Srbije, možemo konstatovati da su rezultati ovog istraživanja, koji su pokazali da skupa genska terapija za lečenje cerebralna adrenoleukodistrofije neisplativa, krajnje očekivani. Čini se da interesantniji deo rezultata ovog istraživanja predstavlja činjenica da je pokazano da je alogena *HSCT* farmakoekonomski isplativija opcija za lečenje cerebralne adrenoleukodistrofije ne samo od elivaldogen autotemcela, već i od simptomatske terapije. Kada su u pitanju troškovi lečenja pacijenata sa cerebralnom adrenoleukodistrofijom primenom alogene *HSCT*, naročito su interesantni rezultati neintervencijske, epidemiološke studije koja je obuhvatila decu sa ranom cerebralnom adrenoleukodistrofijom u Francuskoj (181). U studiju su uključena deca sa ovim poremećajem koja su upisana u francuski nacionalni registar za *X* vezanu adrenoleukodistrofiju u periodu od 2009. do 2018. godine. Ukupno je u studiju uključeno 52 dece sa ranom cerebralnom adrenoleukodistrofijom, od čega je njih 47 praćeno najmanje 6 meseci. Među tih 47 dece, *HSCT* je sprovedena kod njih 18 (38,35). Kada su u pitanju troškovi lečenja rane cerebralne adrenoleukodistrofije, izračunato je da prosečni godišnji troškovi lečenja jednog pacijenta sa ovim poremećajem iznose 38883 evra. Više od 90% ovih troškova (35020 €) otpada na troškove hospitalizacije ovih pacijenata. Udeo u ukupnim troškovima imaju i troškovi paramedicinske nege (1672 €), transporta (1493 €) i lekova (267 €). Troškovi ostalih medicinskih procedura i dijagnostičkih postupaka su procenjeni na manje od 100 € godišnje. Kada su u pitanju deca kod kojih nije sproveden postupak alogene *HSCT*, prosečni godišnji troškovi lečenja iznosili su 49211 €. Od toga, 43769 € su činili troškovi hospitalizacije (88%), dok su na drugom mestu bili troškovi

medicinskog transporta sa 2341 €. S druge strane, značajno manji prosečni troškovi zabeleženi su u grupi dece sa cerebralnom adrenoleukodistrofijom koja je lečena alogenom *HSCT*. Procenjeno je da prosečni godišnji troškovi lečenja ovakve dece iznose 23117 €, od čega više od 93% otpada na troškove hospitalizacije. Važno je istaći da su u ovaj proračun uneti i troškovi samog postupka *HSCT*, koji se u Francuskoj procenjuju na oko 300000 €. Analizom pacijenata koji su podvrgnuti postupku *HSCT* dolazi se do zaključka da je ova terapijska opcija veoma isplativa u dužem vremenskom periodu. Poznato je da alogena *HSCT* značajno produžava preživljavanje i kvalitet života dece sa ranom cerebralnom adrenoleukodistrofijom. Iako je u godini kada se sprovodi *HSCT* potrebno uložiti velika finansijska sredstva (oko 309000 €), u godinama koje slede dolazi do značajnog smanjenja troškova lečenja pacijenata. Ako posmatramo efekat i finansijsko opterećenje lečenja cerebralne adrenoleukodistrofije simptomatskom terapijom, jasno je da će na samom početku bolesti simptomatska terapija biti najjeftinija terapijska opcija. Međutim, ovaj oblik terapije nema nikakav uticaj na progresiju i tok bolesti, pa će vrlo brzo, zbog nemilosrdne progresije kojom se karakteriše cerebralna adrenoleukodistrofija, troškovi lečenja pacijenata biti sve veći i veći, pre svega zbog većeg broja hospitalizacija pacijenata. Takođe, važno je istaći da su u studiji sprovedenoj u Francuskoj uračunavati samo direktni medicinski troškovi lečenja cerebralne adrenoleukodistrofije. Sigurno je da je efekat *HSCT* još izraženiji kada se uračunaju i indirektni medicinski i indirektni nemedicinski troškovi (181).

Iako je jasno da su troškovi kauzalne terapije retkih bolesti veoma visoki, potrebno je sa različitih instanci stimulisati razvoj novih lekova siročića. Pacijenti koji boluju od retkih bolesti i njihove porodice imaju jednaka socijalna i druga prava kao i ostali pojedinci svakog društva (182). Jedno od tih prava garantuje ovim pacijentima dostupnost najbolje moguće nege u datom trenutku (182). Svi odobreni lekovi siročići su nedvosmisleno značajno efikasniji od simptomatske terapije koja se koristi za lečenje određene retke bolesti. Zbog toga je važno da farmaceutske kompanije nastave da ulažu finansijska sredstva u razvoj novih lekova siročića (183). Istorijski posmatrano, čini se da se trenutno nalazimo u vremenu kada otpočinje ubrzani razvoj kauzalne terapije retkih bolesti (183). To se naročito odnosi na revolucionarnu gensku terapiju, koja je danas dostupna za nekoliko nemalignih retkih genetskih oboljenja (183). Razvoj novih lekova siročića od ogromnog je značaja za našu civilizaciju, a pre svega za pacijente i njihove porodice. Ipak, važno je istaći da je i ekonomski teret koji prati lečenje ovih pacijenata sve veći i da značajno opterećuje zdravstvene sisteme širom sveta (184). Nosioци zdravstvenog osiguranja danas se nalaze pred sve većim izazovom prilikom donošenja odluka o eventualnom finansiranju određenih lekova siročića. S jedne strane nalaze se jaka moralna načela po kojima je potrebno pacijentima i njihovim porodicama obezbediti novu revolucionarnu terapiju (183). S druge strane se, pak, nalazi opasnost da se zbog povećanog broja novootkrivenih lekova siročića uruši čitav sistem finansiranja zdravstvenih sistema (183). Logično, na najvećem udaru su nerazvijene i zemlje u razvoju, mada sve veće opterećenje trpe i neke od najrazvijenih država sveta (185). U kom pravcu će se dalje razvijati zdravstvena politika prema retkim bolestima i lekovima siročićima u ovom trenutku je teško naslutiti. Svakako da treba konstatovati da je potrebno da farmaceutske kompanije, udruženja pacijenata sa retkim bolestima, ministarstva zdravlja, zdravstvene institucije nosioци zdravstvenog osiguranja i društvo u celini pronađu neko kompromisno rešenje pomoću koga će se povećati dostupnost lekova siročića ka svim pacijentima kod kojih je indikovana njihova primena (183). Sve veći broj autora ukazuje da se prilikom evaluacije farmakoekonomske isplativosti lekova siročića ne mogu koristiti tradicionalni farmakoekonomske indikatori (186). Važan korak ka poboljšanju lečenja retkih bolesti je razvoj nacionalnih, regionalnih i međunarodnih registara retkih bolesti (183). Ministarstvo zdravlja Republike Srbije nedavno se priključilo toj inicijativi, tako da u našoj zemlji od 2021. godine postoji registar pacijenata sa retkim bolestima (187). Osnovni ciljevi

ovog registra odnose se na izračunavanje preciznih epidemioloških podataka koji mogu ukazati na stvarnu zastupljenost svakog od ovih poremećaja u Republici Srbiji, kao i na precizno izračunavanje direktnih i indirektnih troškova lečenja ovih pacijenata (187). Registar retkih bolesti može obezbediti stručni pristup u planiranju zdravstvene zaštite, izradu programa prevencije i preventivnih mera, evaluaciju sprovedenih preventivnih mera, formulisane zdravstvene politike prema retkim bolestima i procenu opterećenja društva retkim bolestima (187). Treba istaći da je Vlada Republike Srbije na predlog Ministarstva za brigu o porodici i demografiju odlučila da pomogne svim porodicama sa decom koja boluju od retkih bolesti (188). Na osnovu odluke Vlade, porodicama sa decom koja su obolela od retkih bolesti sleduje jednokratna novčana pomoć u iznosu od 25000 dinara (188). Takođe, svim licima koja boluju od retkih bolesti i upisana su u Registar retkih bolesti dodeljuju se vaučeri u iznosu od 35000 dinara za kupovinu lekova i medicinskih sredstava, kao i vaučeri u iznosu od 50000 dinara za rehabilitaciju i rekreaciju (188).

Na kraju, potrebno je istaći da je ovo istraživanje imalo određenih nedostataka. Pre svega, s obzirom da elivaldogen autotemcel nije registrovan u Republici Srbiji, kao izvori o ceni leka korišćene su informacije koje potiču od samog proizvođača. Takođe, većina ulaznih podataka u našem modelu dobijena je iz rezultata studija koje su sprovedene u razvijenim zemljama sveta. Moguće je da je ovo ograničenje dovelo do precenjivanja dobitaka terapije izraženih u *QALY*, pošto se uslovi života dece u Republici Srbiji značajno razlikuju u odnosu na razvijene države. Ipak, vrednosti ulaznih parametara modela dobijani su ekstrakcijom iz pouzdanih i validnih naučnih izvora (sistematskih pregleda, kliničkih ispitivanja i velikih opservacionih studija), tako da se modeli konstruisani u ovom istraživanju i rezultati proistekli iz njih mogu smatrati veoma stabilnim i preciznim.

4. Zaključci

- Elivaldogen autotemcel nije farmakoekonomski isplativa opcija za lečenje cerebralne adrenoleukodistrofije u odnosu na alogenu transplantaciju hematopoetskih matičnih ćelija koja se takođe koristi za lečenje ove retke metaboličke bolesti, budući da je njegova primena praćena neprihvatljivo visokim vrednostima *ICER*-a i negativnim neto novčanim benefitom.
- Rezultati jednofaktorske analize senzitivnosti su pokazali da varijacije ulaznih parametara modela nemaju uticaj na procenu isplativost elivaldogen autotemcela u odnosu na alogenu transplantaciju hematopoetskih matičnih ćelija.
- Elivaldogen autotemcel nije farmakoekonomski isplativa opcija za lečenje cerebralne adrenoleukodistrofije u odnosu na simptomatsku terapiju koja se koristi za lečenje ove retke metaboličke bolesti, budući da je njegova primena praćena neprihvatljivo visokim vrednostima *ICER*-a i negativnim neto novčanim benefitom.
- Rezultati jednofaktorske analize senzitivnosti su pokazali da varijacije ulaznih parametara modela nemaju uticaj na procenu isplativost elivaldogen autotemcela u odnosu na simptomatsku terapiju cerebralne adrenoleukodistrofije.
- Alogena transplantacije hematopoetskih matičnih ćelija je farmakoekonomski isplativija terapijska opcija za lečenje pacijenata sa cerebralnom adrenoleukodistrofijom u poređenju sa simptomatskom terapijom koja se koristi za lečenje ove retke metaboličke bolesti.
- Rezultati jednofaktorske analize senzitivnosti su pokazali da varijacije ulaznih parametara modela nemaju uticaj na procenu isplativost alogene transplantacije hematopoetskih matičnih ćelija u odnosu na simptomatsku terapiju cerebralne adrenoleukodistrofije.
- Rezultati ove farmakoekonomske analize ukazuju da alogena transplantacija hematopoetskih matičnih ćelija predstavlja farmakoekonomski najisplativiju opciju za lečenje pacijenata obolelih od cerebralne adrenoleukodistrofije.

5. Literatura

1. Gorini F, Coi A, Mezzasalma L, Baldacci S, Pierini A, Santoro M. Survival of patients with rare diseases: a population-based study in Tuscany (Italy). *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):275.
2. Abozaid GM, Kerr K, McKnight A, Al-Omar HA. Criteria to define rare diseases and orphan drugs: a systematic review protocol. *BMJ Open.* 2022;12(7):e062126.
3. Richter T, Nestler-Parr S, Babela R, Khan ZM, Tesoro T, Molsen E, et al; International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research Rare Disease Special Interest Group. Rare Disease Terminology and Definitions-A Systematic Global Review: Report of the ISPOR Rare Disease Special Interest Group. *Value Health.* 2015;18(6):906-14.
4. Lord BRS, Vaughan G, Mairi G. The UK rare diseases framework, 2021. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9345065/#R11>. Poslednji put posećeno: 08.05.2024. godine.
5. Health NIo. Public Law 107–280—NOV. 6, 2002. In: 2002 RDA, ed 2002.
6. Passos-Bueno MR, Bertola D, Horovitz DD, de Faria Ferraz VE, Brito LA. Genetics and genomics in Brazil: a promising future. *Mol Genet Genomic Med.* 2014;2(4):280-91.
7. Stawowczyk E, Malinowski KP, Kawalec P, Bobiński R, Siwiec J, Panteli D, et al. Reimbursement Status and Recommendations Related to Orphan Drugs in European Countries. *Front Pharmacol.* 2019;10:1279.
8. Federal Regulation dated 21 November 2011, No 323-F3 Base of Healthcare for Russian Federation Citizenship. Dostupno na: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/. Poslednji put posećeno: 08.05.2024. godine.
9. Kiliç P, Koçkaya G, Yemşen Ö, Tan C, Handan Öztunca F, Aksungur P, et al. Orphan drug regulation in Turkey. *JPHSR.* 2013;4:151–3.
10. Arnold RJ, Bighash L, Bryón Nieto A, Tannus Branco de Araújo G, Gay-Molina JG, et al. The role of globalization in drug development and access to orphan drugs: orphan drug legislation in the US/EU and in Latin America. *F1000Res.* 2015;4:57.
11. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Retke bolesti. Dostupno na: <https://www.zdravlje.gov.rs/tekst/354572/retke-bolesti.php>. Poslednji put posećeno: 08.05.2024. godine.
12. World Economic Forum Global Data Access for Solving Rare Disease—A Health Economics Value Framework. 2020. [(accessed on 4 August 2022)]. Dostupno na: [https://www3.weforum.org/docs/WEF_Global_Data_Access_for_Solving_Rare Disease_Report_2020.pdf](https://www3.weforum.org/docs/WEF_Global_Data_Access_for_Solving_Rare_Disease_Report_2020.pdf). Poslednji put posećeno: 08.05.2024. godine.
13. Adachi T, El-Hattab AW, Jain R, Nogales Crespo KA, Quirland Lazo CI, Scarpa M, et al. Enhancing Equitable Access to Rare Disease Diagnosis and Treatment around the World: A Review of Evidence, Policies, and Challenges. *Int J Environ Res Public Health.* 2023;20(6):4732.
14. Cortés-Martín J, Sánchez-García JC, Rodríguez-Blanke R. Health Care on Rare Diseases. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;20(1):395.
15. Institute of Medicine (US) Committee on Accelerating Rare Diseases Research and Orphan Product Development; Field MJ, Boat TF, editors. Rare Diseases and Orphan Products: Accelerating Research and Development. Washington (DC): National Academies Press (US); 2010. 2, Profile of Rare Diseases. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56184/>. Poslednji put posećeno: 08.05.2024. godine.

16. Gaudino G, Xue J, Yang H. How asbestos and other fibers cause mesothelioma. *Transl Lung Cancer Res.* 2020;9(Suppl 1):S39-S46.
17. Varga J, Jimenez SA, Uitto J. L-tryptophan and the eosinophilia-myalgia syndrome: current understanding of the etiology and pathogenesis. *J Invest Dermatol.* 1993;100(1):97S-105S.
18. Black N., Martineau F., Manacorda T. Diagnostic Odyssey for Rare Diseases: Exploration of potential indicators. 2015. Dostupno na: [https://piru.ac.uk/assets/files/Rare diseases Final report.pdf](https://piru.ac.uk/assets/files/Rare%20diseases%20Final%20report.pdf). Poslednji put posećeno: 08.05.2024. godine.
19. Nothaft W., Goldsmith C., Le Cam Y. It Takes Far too Long for a Rare Disease to Be Diagnosed. Here's How That Can Change. *World Economic Forum.* 2020. Dostupno na: <https://www.weforum.org/agenda/2020/02/it-takes-far-too-long-for-a-rare-disease-to-be-diagnosed-heres-how-that-can-change/>. Poslednji put posećeno: 08.05.2024. godine.
20. Kuiper GA, Meijer OLM, Langereis EJ, Wijburg FA. Failure to shorten the diagnostic delay in two ultra-orphan diseases (mucopolysaccharidosis types I and III): Potential causes and implications. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13:2.
21. Lewin Group for the Evelyn Foundation The National Economic Burden of Rare Disease Study. 2021. Dostupno na: [https://everylifefoundation.org/wp-content/uploads/2021/02/The National Economic Burden of Rare Disease Study Summary Report February 2021.pdf](https://everylifefoundation.org/wp-content/uploads/2021/02/The-National-Economic-Burden-of-Rare-Disease-Study-Summary-Report-February-2021.pdf). Poslednji put posećeno: 08.05.2024. godine.
22. Czech M, Baran-Kooiker A, Atikeler K, Demirtshyan M, Gaitova K, Holownia-Voloskova M, et al. A Review of Rare Disease Policies and Orphan Drug Reimbursement Systems in 12 Eurasian Countries. *Front Public Health.* 2020;7:416.
23. Goločorbin Kon S, Vojinović A, Lalić Popović M, Pavlović N, Mikov M. Lekovi "siročići". *Med Pregl* 2013;LXVI(9-10):373-378.
24. Roberts AD, Wadhwa R. Orphan Drug Approval Laws. [Updated 2023 Jun 5]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572052/>. Poslednji put posećeno: 09.05.2024. godine.
25. Mikami K. Orphans in the Market: The History of Orphan Drug Policy. *Soc Hist Med.* 2019;32(3):609-630.
26. Asbury CH. Orphan drugs. In: Di Piro JT. *Encyclopedia of clinical pharmacy.* New York: Taylor and Francis; 2003;p.627-34.
27. Fermaglich LJ, Miller KL. A comprehensive study of the rare diseases and conditions targeted by orphan drug designations and approvals over the forty years of the Orphan Drug Act. *Orphanet J Rare Dis.* 2023;18(1):163.
28. Miller KL, Lanthier M. Orphan Drug Label Expansions: Analysis Of Subsequent Rare And Common Indication Approvals. *Health Aff (Millwood).* 2024;43(1):18-26.
29. Ninomiya K., Okura M. Nationwide comprehensive epidemiological study of rare diseases in Japan using a health insurance claims database. *Orphanet J. Rare Dis.* 2022;17:140.
30. Milosavljević MN. Farmakoeekonomski aspekti lečenja retkih bolesti. U: Milosavljević MN. *Farmakoterapija retkih nemalighnih oboljenja.* Kragujevac: Fakultet medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu, 2024:131-134.
31. López-Bastida J, Oliva-Moreno J, Linertová R, Serrano-Aguilar P. Social/economic costs and health-related quality of life in patients with rare diseases in Europe. *Eur. J. Health Econ.* 2016;17:1–5.

32. Mestre-Ferrandiz J, Palaska C, Kelly T, Hutchings A, Parnaby A. An analysis of orphan medicine expenditure in Europe: is it sustainable? *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):287.
33. Young KE, Soussi I, Hemels M, Toumi M. A comparative study of orphan drug prices in Europe. *J Mark Access Health Policy.* 2017;5(1):1297886.
34. Lewin Group for the Evelyn Foundation The National Economic Burden of Rare Disease Study. 2021. Dostupno na: [https://everylifefoundation.org/wp-content/uploads/2021/02/The National Economic Burden of Rare Disease Study Summary Report February 2021.pdf](https://everylifefoundation.org/wp-content/uploads/2021/02/The_National_Economic_Burden_of_Rare_Disease_Study_Summary_Report_February_2021.pdf). Poslednji put posećeno: 09.05.2024. godine.
35. Ministerio de Salud Minsa financió a más de 42 mil Personas Con Enfermedades Raras, Huérfanas y de Alto Costo. Dostupno na: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/noticias/49122-minsa-financio-a-mas-de-42-mil-personas-con-enfermedades-raras-huerfanas-y-de-alto-costo>. Poslednji put posećeno: 09.05.2024. godine.
36. Ministerio de Salud Publica de Ecuador 17 de Abril: Día Mundial de la Hemofilia. 2017. Dostupno na: <https://www.salud.gob.ec/17-de-abril-dia-mundial-de-la-hemofilia/>. Poslednji put posećeno: 09.05.2024. godine.
37. Zakzuk JA, Gamero K, Mercado JF, Guzman NA, Wilchez JP. Costs Of Treatment of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in Poor Population of Colombia. *Value Health.* 2020;23:S330–S331.
38. Noonan Syndrome Awareness Association The Challenges of Parenting A Child with a Rare Disease. 2017. Dostupno na: <https://noonansyndrome.com.au/the-challenges-of-parenting-a-child-with-a-rare-disease/>. Poslednji put posećeno: 09.05.2024. godine.
39. Murphy SM, Puwanant A, Griggs RC; Consortium for Clinical Investigations of Neurological Channelopathies (CINCH) and Inherited Neuropathies Consortium (INC) Consortia of the Rare Disease Clinical Research Network. Unintended effects of orphan product designation for rare neurological diseases. *Ann Neurol.* 2012;72(4):481-90.
40. Daly A. Impact of Rare Disease Quality of Life: What It Means in Real Terms for PLWRD (Person Living with an RD) 2018. Dostupno na: [http://download2.eurordis.org.s3.amazonaws.com/ecrd/ECRD_2018/Speaker Presentations/0401-Daly.pdf](http://download2.eurordis.org.s3.amazonaws.com/ecrd/ECRD_2018/Speaker_Presentations/0401-Daly.pdf). Poslednji put posećeno: 09.05.2024. godine.
41. Berthelot S., Dabic D., Glass S. Rising to the Challenges of Developing Rare Disease Treatments. 2020. Dostupno na: <https://globalforum.diaglobal.org/issue/february-2020/rising-to-the-challenges-of-developing-rare-disease-treatments>. Poslednji put posećeno: 09.05.2024. godine.
42. Belzer LT, Wright SM, Goodwin EJ, Singh MN, Carter BS. Psychosocial Considerations for the Child with Rare Disease: A Review with Recommendations and Calls to Action. *Children (Basel).* 2022;9(7):933.
43. Butti N, Castagna A, Montirosso R. Psychosocial Difficulties in Preschool-Age Children with Beckwith-Wiedemann Syndrome: An Exploratory Study. *Children (Basel).* 2022;9(4):551.
44. Pampols T. Inherited metabolic rare disease. *Adv Exp Med Biol.* 2010;686:397-431.
45. Bellettato CM, Hubert L, Scarpa M, Wangler MF. Inborn Errors of Metabolism Involving Complex Molecules: Lysosomal and Peroxisomal Storage Diseases. *Pediatr Clin North Am.* 2018;65(2):353-373.
46. Okumoto K, Tamura S, Honsho M, Fujiki Y. Peroxisome: Metabolic Functions and Biogenesis. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1299:3-17.
47. Delille HK, Bonekamp NA, Schrader M. Peroxisomes and disease - an overview. *Int J Biomed Sci.* 2006;2(4):308-14.

48. Cooper GM. *The Cell: A Molecular Approach*. 2nd edition. Sunderland (MA): Sinauer Associates; 2000. Peroxisomes. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9930/>. Poslednji put posećeno: 10.05.2024. godine.
49. Verhoeven NM, Wanders RJ, Poll-The BT, Saudubray JM, Jakobs C. The metabolism of phytanic acid and pristanic acid in man: a review. *J Inher Metab Dis*. 1998;21(7):697-728.
50. Ichiyama A. Studies on a unique organelle localization of a liver enzyme, serine:pyruvate (or alanine:glyoxylate) aminotransferase. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2011;87(5):274-86.
51. Danpure CJ, Jennings PR, Watts RW. Enzymological diagnosis of primary hyperoxaluria type 1 by measurement of hepatic alanine: glyoxylate aminotransferase activity. *Lancet*. 1987;1(8528):289-91.
52. Nagan N, Zoeller RA. Plasmalogens: biosynthesis and functions. *Prog Lipid Res*. 2001;40(3):199-229.
53. Messias MCF, Mecatti GC, Priolli DG, de Oliveira Carvalho P. Plasmalogen lipids: functional mechanism and their involvement in gastrointestinal cancer. *Lipids Health Dis*. 2018;17(1):41.
54. Wanders RJ, Ferdinandusse S, Brites P, Kemp S. Peroxisomes, lipid metabolism and lipotoxicity. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1801(3):272-80.
55. Antonenkov VD, Grunau S, Ohlmeier S, Hiltunen JK. Peroxisomes are oxidative organelles. *Antioxid Redox Signal*. 2010;13(4):525-37.
56. Kiel JA, Veenhuis M, van der Klei IJ. PEX genes in fungal genomes: common, rare or redundant. *Traffic*. 2006;7(10):1291-303.
57. Kumar R, Islinger M, Worthy H, Carmichael R, Schrader M. The peroxisome: an update on mysteries 3.0. *Histochem Cell Biol*. 2024;161(2):99-132.
58. Smith JJ, Aitchison JD. Peroxisomes take shape. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2013;14(12):803-17.
59. Mast FD, Rachubinski RA, Aitchison JD. Peroxisome prognostications: Exploring the birth, life, and death of an organelle. *J Cell Biol*. 2020;219(3):e201912100.
60. Aubourg P, Wanders R. Peroxisomal disorders. *Handb Clin Neurol*. 2013;113:1593-609.
61. Klouwer FC, Berendse K, Ferdinandusse S, Wanders RJ, Engelen M, Poll-The BT. Zellweger spectrum disorders: clinical overview and management approach. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:151.
62. Gould S, Raymond G, Valle D: The Peroxisome biogenesis disorders. In *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8th edition. New York, NY: McGraw-Hill; 2001:3181–3218.
63. Wierzbicki AS, Lloyd MD, Schofield CJ, Feher MD, Gibberd FB. Refsum's disease: a peroxisomal disorder affecting phytanic acid alpha-oxidation. *J Neurochem*. 2002;80(5):727-35.
64. Braverman NE, Steinberg SJ, Fallatah W, et al. Rhizomelic Chondrodysplasia Punctata Type 1. 2001 Nov 16 [Updated 2020 Jan 30]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1270/>. Poslednji put posećeno: 10.05.2024. godine.
65. Engelen M, Kemp S, de Visser M, van Geel BM, Wanders RJ, Aubourg P, Poll-The BT. X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD): clinical presentation and guidelines for diagnosis, follow-up and management. *Orphanet J Rare Dis*. 2012;7:51.

66. Turk BR, Theda C, Fatemi A, Moser AB. X-linked adrenoleukodystrophy: Pathology, pathophysiology, diagnostic testing, newborn screening and therapies. *Int J Dev Neurosci.* 2020;80(1):52-72.
67. Cappa M, Todisco T, Bizzarri C. X-linked adrenoleukodystrophy and primary adrenal insufficiency. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1309053.
68. Haberfeld W, Spieler F. Zur diffusen Hirn-Ruckenmarksklerose im Kindesalter. *Dt Z Nervheilk.* 1910;40:436-463.
69. Schilder PF. Zur Frage der Encephalitis periaxialis diffusa (sogenannten diffusen Sklerose). *Z Gesamte Neurol Psychiatr.* 1913;15:359-376.
70. Siemerling E, Creutzfeldt HG. Bronzekrankheit und sklerosierende Enzephalomyelitis. *Arch Psychiatr Nervenkr.* 1923;68:217-244.
71. Schaumburg HH, Richardson EP, Johnson PC, Cohen RB, Powers JM, Raine CS. Schilder's disease. Sex-linked recessive transmission with specific adrenal changes. *Arch Neurol.* 1972;27:458-460.
72. Fanconi A, Prader A, Isler W, Luethy F, Siebenmann R. Morbus Addison mit Hirnsklerose im Kindesalter—Ein hereditäres Syndrome mit X-chromosomaler Vererbung? *Helv Paediatr Acta.* 1963;18:480-501.
73. Orphanet. X-linked adrenoleucodystrophy (2021). Dostupno na: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?data_id=761&lng=en. Poslednji put posećeno: 11.05.2024. godine.
74. Adrenoleukodystrophy News. Inheritance. Dostupno na: <https://adrenoleukodystrophynews.com/adrenoleukodystrophy-inheritance/>. Poslednji put posećeno: 11.05.2024. godine.
75. Matsukawa T, Asheuer M, Takahashi Y, Goto J, Suzuki Y, Shimozawa N, et al. Identification of novel SNPs of ABCD1, ABCD2, ABCD3, and ABCD4 genes in patients with X-linked adrenoleukodystrophy (ALD) based on comprehensive resequencing and association studies with ALD phenotypes. *Neurogenetics.* 2011;12(1):41-50.
76. Ho JK, Moser H, Kishimoto Y, Hamilton JA. Interactions of a very long chain fatty acid with model membranes and serum albumin. Implications for the pathogenesis of adrenoleukodystrophy. *J Clin Invest.* 1995;96(3):1455-63.
77. Knazek RA, Rizzo WB, Schulman JD, Dave JR. Membrane microviscosity is increased in the erythrocytes of patients with adrenoleukodystrophy and adrenomyeloneuropathy. *J Clin Invest.* 1983;72(1):245-8.
78. Kemp S, Wanders R. Biochemical aspects of X-linked adrenoleukodystrophy. *Brain Pathol.* 2010;20(4):831-7.
79. van de Beek MC, Dijkstra IM, van Lenthe H, Ofman R, Goldhaber-Pasillas D, Schauer N, Schackmann M, et al. C26:0-Carnitine Is a New Biomarker for X-Linked Adrenoleukodystrophy in Mice and Man. *PLoS One.* 2016;11(4):e0154597.
80. Garashi M, Belchis D, Suzuki K. Brain gangliosides in adrenoleukodystrophy. *J Neurochem.* 1976;27:327-328.
81. Dietschy JM. Central nervous system: cholesterol turnover, brain development and neurodegeneration. *Biol Chem.* 2009;390(4):287-93.
82. Petrov AM, Kasimov MR, Zefirov AL. Brain Cholesterol Metabolism and Its Defects: Linkage to Neurodegenerative Diseases and Synaptic Dysfunction. *Acta Naturae.* 2016;8(1):58-73.
83. Pfrieger FW, Ungerer N. Cholesterol metabolism in neurons and astrocytes. *Prog Lipid Res.* 2011;50(4):357-71.
84. Berger J, Forss-Petter S, Eichler FS. Pathophysiology of X-linked adrenoleukodystrophy. *Biochimie.* 2014;98(100):135-42.

85. Powers JM, Moser HW, Moser AB, Schaumburg HH. Fetal adrenoleukodystrophy: the significance of pathologic lesions in adrenal gland and testis. *Hum Pathol.* 1982;13(11):1013-9.
86. Laureti S, Casucci G, Santeusano F, Angeletti G, Aubourg P, Brunetti P. X-linked adrenoleukodystrophy is a frequent cause of idiopathic Addison's disease in young adult male patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(2):470-4.
87. Hsieh S, White PC. Presentation of primary adrenal insufficiency in childhood. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(6):E925-8.
88. Laureti S, Falorni A, Volpato M, Casucci G, Picchio ML, Angeletti G, et al. Absence of circulating adrenal autoantibodies in adult-onset X-linked adrenoleukodystrophy. *Horm Metab Res.* 1996;28(7):319-22.
89. Kemp S, Berger J, Aubourg P. X-linked adrenoleukodystrophy: clinical, metabolic, genetic and pathophysiological aspects. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1822(9):1465-74.
90. van Geel BM, Bezman L, Loes DJ, Moser HW, Raymond GV. Evolution of phenotypes in adult male patients with X-linked adrenoleukodystrophy. *Ann Neurol.* 2001;49(2):186-94.
91. Moser HW, Moser AB, Naidu S, Bergin A. Clinical aspects of adrenoleukodystrophy and adrenomyeloneuropathy. *Dev Neurosci.* 1991;13(4-5):254-61.
92. O'Neill BP, Moser HW, Saxena KM, Marmion LC. Adrenoleukodystrophy: clinical and biochemical manifestations in carriers. *Neurology.* 1984;34(6):798-801.
93. Moser HW, Smith KD, Watkins PA, Powers J, Moser AB. In: *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease.* 8. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editor. McGraw Hill, New York; 2001. X-linked adrenoleukodystrophy; pp. 3257–3301.
94. el-Deiry SS, Naidu S, Blevins LS, Ladenson PW. Assessment of adrenal function in women heterozygous for adrenoleukodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(3):856-60.
95. Moser HW, Smith KD, Watkins PA, Powers J, Moser AB. X-linked adrenoleukodystrophy. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. *The metabolic and molecular basis of inherited disease.* 8th ed. New York, NY: McGraw-Hill Book Co. 2001:3257–3301.
96. Boehm CD, Cutting GR, Lachtermacher MB, Moser HW, Chong SS. Accurate DNA-based diagnostic and carrier testing for X-linked adrenoleukodystrophy. *Mol Genet Metab.* 1999;66(2):128-36.
97. Hubbard WC, Moser AB, Liu AC, Jones RO, Steinberg SJ, Lorey F, et al. Newborn screening for X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD): validation of a combined liquid chromatography-tandem mass spectrometric (LC-MS/MS) method. *Mol Genet Metab.* 2009;97(3):212-20.
98. Regelman MO, Kamboj MK, Miller BS, Nakamoto JM, Sarafoglou K, Shah S, et al; Pediatric Endocrine Society Drug and Therapeutics/Rare Diseases Committee. Adrenoleukodystrophy: Guidance for Adrenal Surveillance in Males Identified by Newborn Screen. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(11):4324-4331.
99. Liberato AP, Mallack EJ, Aziz-Bose R, Hayden D, Lauer A, Caruso PA, et al MRI brain lesions in asymptomatic boys with X-linked adrenoleukodystrophy. *Neurology.* 2019;92(15):e1698-e1708.
100. BlueCross BlueShield Kansas. Skysona (elivaldogene autotemcel). Dostupno na: <https://www.bcbsks.com/medical-policies/skysona-elivaldogene-autotemcel?p=2024-05-14>. Poslednji put posećeno: 17.05.2024. godine.

101. Loes DJ, Hite S, Moser H, Stillman AE, Shapiro E, Lockman L, et al. Adrenoleukodystrophy: a scoring method for brain MR observations. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1994;15(9):1761-6.
102. Kumar S, Sait H, Polipalli SK, Pradhan GS, Pruthi S, Kapoor S. Loes Score: Clinical and Radiological Profile of 22 Patients of X-Linked Adrenoleukodystrophy: Case Series from a Single Center. *Indian J Radiol Imaging.* 2021;31(2):383-390.
103. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, et al. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(2):364-89.
104. Engelen M, van Ballegoij WJC, Mallack EJ, Van Haren KP, Köhler W, Salsano E, et al. International Recommendations for the Diagnosis and Management of Patients With Adrenoleukodystrophy: A Consensus-Based Approach. *Neurology.* 2022;99(21):940-951.
105. Esposito D, Pasquali D, Johannsson G. Primary Adrenal Insufficiency: Managing Mineralocorticoid Replacement Therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(2):376-387.
106. Moser HW, Raymond GV, Dubey P. Adrenoleukodystrophy: new approaches to a neurodegenerative disease. *JAMA.* 2005;294(24):3131-4.
107. National Center for Biotechnology Information (US). Genes and Disease [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 1998-. Adrenoleukodystrophy. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK22230/>. Poslednji put posećeno: 16.05.2024. godine.
108. Brownstone E, Voightländer T, Baumhackl U, Finsterer J. Epilepsy in adult X-linked adrenoleukodystrophy due to the deletion c.1415-1416delAG in exon 5 of the ABCD1-gene. *Gene.* 2013;513(1):71-4.
109. Wang PJ, Hwu WL, Shen YZ. Epileptic seizures and electroencephalographic evolution in genetic leukodystrophies. *J Clin Neurophysiol.* 2001;18(1):25-32.
110. Weber MA, Rieger S, Sellner J, Storch-Hagenlocher B, Hartmann M. Tetrapasticity, dementia-like developments and first seizure. *Radiologe.* 2003;43:740–744.
111. Semmler A, Köhler W, Jung HH, Weller M, Linnebank M. Therapy of X-linked adrenoleukodystrophy. *Expert Rev Neurother.* 2008;8(9):1367-79.
112. Zhu J, Eichler F, Biffi A, Duncan CN, Williams DA, Majzoub JA. The Changing Face of Adrenoleukodystrophy. *Endocr Rev.* 2020;41(4):577–93.
113. Mariottini A, Bulgarini G, Cornacchini S, Damato V, Saccardi R, Massacesi L. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for the Treatment of Autoimmune Neurological Diseases: An Update. *Bioengineering (Basel).* 2023;10(2):176.
114. Mahmood A, Raymond GV, Dubey P, Peters C, Moser HW. Survival analysis of haematopoietic cell transplantation for childhood cerebral X-linked adrenoleukodystrophy: a comparison study. *Lancet Neurol.* 2007;6(8):687-92.
115. NHS England. Clinical Commissioning Policy: Allogeneic Haematopoietic Stem Cell Transplant for patients with X-linked cerebral adrenoleukodystrophy (Adults) [2023]. Dostupno na: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2023/11/2203-allogeneic-haematopoietic-stem-cell-transplant-cc-policy.pdf>. Poslednji put posećeno: 17.05.2024. godine.
116. Miller WP, Rothman SM, Nascene D, Kivisto T, DeFor TE, Ziegler RS, et al. Outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation for childhood cerebral adrenoleukodystrophy: the largest single-institution cohort report. *Blood.* 2011;118(7):1971-8.

117. Peters C, Charnas LR, Tan Y, Ziegler RS, Shapiro EG, DeFor T, et al. Cerebral X-linked adrenoleukodystrophy: the international hematopoietic cell transplantation experience from 1982 to 1999. *Blood*. 2004;104(3):881-8.
118. Mitchell R, Nivison-Smith I, Anazodo A, Tiedemann K, Shaw PJ, Teague L, et al. Outcomes of haematopoietic stem cell transplantation for inherited metabolic disorders: a report from the Australian and New Zealand Children's Haematology Oncology Group and the Australasian Bone Marrow Transplant Recipient Registry. *Pediatr Transplant*. 2013;17(6):582-8.
119. Beam D, Poe MD, Provenzale JM, Szabolcs P, Martin PL, Prasad V, et al. Outcomes of unrelated umbilical cord blood transplantation for X-linked adrenoleukodystrophy. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007;13(6):665-74.
120. Eglitis MA, Mezey E. Hematopoietic cells differentiate into both microglia and macroglia in the brains of adult mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94(8):4080-5.
121. Keam SJ. Elivaldogene Autotemcel: First Approval. *Mol Diagn Ther*. 2021;25(6):803-809.
122. Evropska medicinska agencija. Skysona- Sažetak opisa svojstava lijeka. Dostupno na: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210716152225/anx_152225_hr.pdf. Poslednji put posećeno: 17.05.2024. godine.
123. Gupta AO, Raymond G, Pierpont EI, Kemp S, McIvor RS, Rayannavar A, et al. Treatment of cerebral adrenoleukodystrophy: allogeneic transplantation and lentiviral gene therapy. *Expert Opin Biol Ther*. 2022;22(9):1151-1162.
124. Eichler F, Duncan C, Musolino PL, Orchard PJ, De Oliveira S, Thrasher AJ, et al. Hematopoietic Stem-Cell Gene Therapy for Cerebral Adrenoleukodystrophy. *N Engl J Med*. 2017;377(17):1630-1638.
125. Drugs.com. 10 of the Most Expensive Drugs in the U.S. Dostupno na: <https://www.drugs.com/article/top-10-most-expensive-drugs.html>. Poslednji put posećeno: 17.05.2024. godine.
126. Gutić M, Milosavljević MN, Janković SM. Cost-effectiveness of miglustat versus symptomatic therapy of Niemann-Pick disease type C. *Int J Clin Pharm*. 2022;44(6):1442-1453.
127. Kanters TA, van der Ploeg AT, Kruijshaar ME, Rizopoulos D, Redekop WK, Rutten-van Mölken MPMH, et al. Cost-effectiveness of enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa in adult patients with Pompe disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):179.
128. Antanasković A, Stević I, Gojak R, Lakić D, Janković S. Cost-effectiveness of velmanase alfa vs. bone marrow transplantation or no causal therapy in patients with mild to moderate alpha-mannosidosis. *Biotechnol Biotechnol Equip*. 2023;37(1):2271574.
129. Gutić M, Milosavljević MN, Safiye T, Milidrag A, Jankovic SM. Economic analysis of cerliponase alfa for treatment of late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (CLN2). *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2023;23(5):561-570.
130. Schreiber-Katz O, Klug C, Thiele S, Schorling E, Zowe J, Reilich P, et al. Comparative cost of illness analysis and assessment of health care burden of Duchenne and Becker muscular dystrophies in Germany. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9(1):210.
131. Winquist E, Bell CM, Clarke JTR, Evans G, Martin J, Sabharwal M, et al. An Evaluation Framework for Funding Drugs for Rare Diseases. *Value Health*. 2012;15(6):982-6.

132. Karnon J, Haji Ali Afzali H. When to Use Discrete Event Simulation (DES) for the Economic Evaluation of Health Technologies? A Review and Critique of the Costs and Benefits of DES. *Pharmacoeconomics*. 2014;32(6):547–58.
133. Pravilnik o Listi lekova koji se propisuju i izdaju na teret sredstava obaveznog zdravstvenog osiguranja. Službeni glasnik Republike Srbije br. 40/2022 i 144/2022.
134. Odluka o najvišim cenama lekova za upotrebu u humanoj medicini čiji je režim izdavanja na recept. Službeni glasnik Republike Srbije br. 48/2021 од 13.05.2021. godine.
135. Uredba o kriterijumima za formiranje cena lekova za upotrebu u humanoj medicini čiji je režim izdavanja na recept. Službeni glasnik Republike Srbije br. 86/2015, 8/2016, 14/2018, 18/2019, 48/2021 i 93/2023.
136. Narodna Banka Srbije: NBS. Ciljevi i funkcije. Monetarna politika. Kamatne stope. Dostupno na: <https://nbs.rs/sr/ciljevi-i-funkcije/monetarna-politika/>. Poslednji put posećeno: 17.05.2024. godine.
137. Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods*. 2007;39(2):175–91.
138. Faul F, Erdfelder E, Buchner A, Lang AG. Statistical power analyses using G*Power 3.1: tests for correlation and regression analyses. *Behav Res Methods*. 2009;41(4):1149–60.
139. Jardim LB, da Silva AC, Blank D, Villanueva MM, Renck L, Costa ML, et al. X-linked adrenoleukodystrophy: clinical course and minimal incidence in South Brazil. *Brain Dev*. 2010;32(3):180-90.
140. Eichler F, Duncan C, Orchard P, De Oliveira S, Thrasher A, Sevin C, et al. Disease stabilization following treatment with elivaldogene autotemcel (eli-cel, lenti-D) gene therapy for the treatment of cerebral adrenoleukodystrophy: interim results from phase 2/3 (ALD-102) and phase 3 (ALD-104) studies (2064). *Neurology*. 2021;96.
141. Pravilnik o najvišem iznosu naknada troškova za medicinsko-tehnička pomagala koja se izdaju na teret sredstva obaveznog zdravstvenog osiguranja. Službeni glasnik Republike Srbije broj 16/23.
142. McDaid D, Park AL, Chadha S. Estimating the global costs of hearing loss. *Int J Audiol*. 2021;60(3):162-170.
143. Tordrup D, Smith R, Kamenov K, Bertram MY, Green N, Chadha S; WHO HEAR group. Global return on investment and cost-effectiveness of WHO's HEAR interventions for hearing loss: a modelling study. *Lancet Glob Health*. 2022 ;10(1):e52-e62.
144. Marques AP, Ramke J, Cairns J, Butt T, Zhang JH, Jones I, et al. The economics of vision impairment and its leading causes: A systematic review. *EClinicalMedicine*. 2022;46:101354.
145. Lloyd A, Nafees B, Gavriel S, Rousculp MD, Boye KS, Ahmad A. Health utility values associated with diabetic retinopathy. *Diabet Med*. 2008;25(5):618-24.
146. Shahat ARS, Greco G. The Economic Costs of Childhood Disability: A Literature Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(7):3531.
147. Fattori A, Neri L, Aguglia E, Bellomo A, Bisogno A, Camerino D, et al. Estimating the Impact of Workplace Bullying: Humanistic and Economic Burden among Workers with Chronic Medical Conditions. *Biomed Res Int*. 2015;2015:708908.
148. Chittrakul J, Siviroj P, Sungkarat S, Sapbamrer R. Multi-System Physical Exercise Intervention for Fall Prevention and Quality of Life in Pre-Frail Older

- Adults: A Randomized Controlled Trial. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(9):3102.
149. Davis JC, Dian L, Khan KM, Bryan S, Marra CA, Hsu CL, et al. Cognitive status is a determinant of health resource utilization among individuals with a history of falls: a 12-month prospective cohort study. *Osteoporos Int*. 2016;27(3):943-951.
 150. de Lissovoy G, Matza LS, Green H, Werner M, Edgar T. Cost-effectiveness of intrathecal baclofen therapy for the treatment of severe spasticity associated with cerebral palsy. *J Child Neurol*. 2007;22(1):49-59.
 151. Ozkan Y. Child's quality of life and mother's burden in spastic cerebral palsy: a topographical classification perspective. *J Int Med Res*. 2018;46(8):3131-3137.
 152. Beecham J, O'Neill T, Goodman R. Supporting young adults with hemiplegia: services and costs. *Health Soc Care Community*. 2001;9(1):51-9.
 153. Zhang P, Brown MB, Bilik D, Ackermann RT, Li R, Herman WH. Health utility scores for people with type 2 diabetes in U.S. managed care health plans: results from Translating Research Into Action for Diabetes (TRIAD). *Diabetes Care*. 2012;35(11):2250-6.
 154. Berger A, Dukes EM, Oster G. Clinical characteristics and economic costs of patients with painful neuropathic disorders. *J Pain*. 2004 ;5(3):143-9.
 155. Happich M, John J, Stamenitis S, Clouth J, Polnau D. The quality of life and economic burden of neuropathy in diabetic patients in Germany in 2002--results from the Diabetic Microvascular Complications (DIMICO) study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008;81(2):223-30.
 156. López-Bastida J, Perestelo-Pérez L, Montón-Alvarez F, Serrano-Aguilar P. Social economic costs and health-related quality of life in patients with degenerative cerebellar ataxia in Spain. *Mov Disord*. 2008;23(2):212-7.
 157. Burger-Stritt S, Pulzer A, Hahner S. Quality of Life and Life Expectancy in Patients with Adrenal Insufficiency: What Is True and What Is Urban Myth? *Front Horm Res*. 2016;46:171-83.
 158. Chauhan R, Lee D. Adrenal Insufficiency: Burden of Disease and Cost of Illness. *Value in Health*. 2013;16(7):PA436.
 159. Liu A. A \$3M gene therapy: Bluebird bio breaks its own pricing record with FDA approval of Skysona [Internet]. Fierce Pharma. 2022. Dostupno na: <https://www.fiercepharma.com/pharma/3m-gene-therapy-bluebird-breaks-own-record-fda-approval-skysona>. Poslednji put posećeno: 17.05.2024. godine.
 160. Food and Drug Administration. The prescribing information. SKYSONA (elivaldogene autotemcel) suspension for intravenous infusion. Revised: 9/2022. Available at: <https://www.fda.gov/media/161640/download>. Poslednji put posećeno: 17.05.2024. godine.
 161. Narodna Banka Srbije: NBS. Finansijsko tržište. Medjubankarsko devizno tržište. Kursna lista. Srednji kurs dinara. Zvanični srednji kurs dinara. Dostupno na: https://www.nbs.rs/sr/finansijsko_trziste/medjubankarsko-devizno-trziste/kursna-lista/zvanicni-srednji-kurs-dinara/index.html. Poslednji put posećeno: 17.05.2024. godine.
 162. Balint MT, Balint B, Đunić I, Smiljanić M, Mihaljević B. Kadrovska organizacija/struktura i funkcionisanje centara za transplantaciju matičnih ćelija – kako optimizovati program transplantacije? *Medical Word* 2020;1:109–13.
 163. Pravilnik o cenama zdravstvenih usluga na sekundarnom i tercijarnom nivou zdravstvene zaštite. upravni odbor republičkog fonda za zdravstveno osiguranje. Službeni glasnik Republike Srbije 01/2 broj: 110-69/21.

164. Curtis L, Netten A. Unit Costs of Health and Social Care 2006. University of Kent, 2006. Dostupno na: <https://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.148.2921&rep=rep1&type=pdf>. Poslednji put posećeno: 17.05.2024. godine.
165. Horn MA, Retterstøl L, Abdelnoor M, Skjeldal OH, Tallaksen CM. Adrenoleukodystrophy in Norway: high rate of de novo mutations and age-dependent penetrance. *Pediatr Neurol.* 201;48(3):212-9.
166. Republički zavod za statistiku, Republika Srbija, Procene stanovništva. Dostupno na: <https://data.stat.gov.rs/?caller=SDDDB&languageCode=sr-Latn>. Poslednji put posećeno: 17.05.2024. godine.
167. Clinicaltrials.gov. A Study of the Efficacy and Safety of Hematopoietic Stem Cells Transduced With Lenti-D Lentiviral Vector for the Treatment of Cerebral Adrenoleukodystrophy (CALD). Dostupno na: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01896102?tab=results>. Poslednji put posećeno: 18.05.2024. godine.
168. Clinicaltrials.gov. Observational Study to Evaluate Allogeneic HSCT Outcomes for Cerebral Adrenoleukodystrophy (CALD). Dostupno na: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02204904>. Poslednji put posećeno: 18.05.2024. godine.
169. Eunethta. PTJA17 – Core Submission Dossier for Elivaldogene autotemcel (elice) for treatment of Cerebral Adrenoleukodystrophy (CALD). Dostupno na: <https://www.eunethta.eu/wp-content/uploads/2021/08/PTJA17-Eli-cel-Core-Submission-Dossier-v1.0.pdf>. Poslednji put posećeno: 18.05.2024. godine.
170. Sung AD, Chao NJ. Concise review: acute graft-versus-host disease: immunobiology, prevention, and treatment. *Stem Cells Transl Med.* 2013;2(1):25-32.
171. Zeiser R, Blazar BR. Pathophysiology of Chronic Graft-versus-Host Disease and Therapeutic Targets. *N Engl J Med.* 2017;377(26):2565-2579.
172. Raymond GV, Aubourg P, Paker A, Escolar M, Fischer A, Blanche S, et al. Survival and Functional Outcomes in Boys with Cerebral Adrenoleukodystrophy with and without Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25(3):538-548.
173. Kuratsubo I, Suzuki Y, Shimozawa N, Kondo N. Parents of childhood X-linked adrenoleukodystrophy: high risk for depression and neurosis. *Brain Dev.* 2008;30(7):477-82.
174. Lee TY, Li CC, Liaw JJ. The lived experience of Taiwanese mothers of a child diagnosed with adrenoleukodystrophy. *J Health Psychol.* 2014;19(2):195-206.
175. Shaw A, Hurst JA. 'I don't see any point in telling them': attitudes to sharing genetic information in the family and carrier testing of relatives among British Pakistani adults referred to a genetics clinic. *Ethn Health.* 2009;14(2):205-24.
176. European Medicines Agency. Medicines. Human. EPAR. Skysona. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/skysona>. Poslednji put posećeno: 18.05.2024. godine.
177. CDC. Economic Costs Associated with Mental Retardation, Cerebral Palsy, Hearing Loss, and Vision Impairment --- United States, 2003. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5303a4.htm>. Poslednji put posećeno: 18.05.2024. godine.
178. Paramore C, Dietz A, Boulanger L. PND48 costs of episodes of care for allogeneic transplant for the the treatment of cerebral adrenoleukodystrophy in the U.S. *Value Health.* 2020;23(suppl. 1):S268.

179. Rombach SM, Hollak CE, Linthorst GE, Dijkgraaf MG. Cost-effectiveness of enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:29.
180. Wyatt K, Henley W, Anderson L, Anderson R, Nikolaou V, Stein K, et al. The effectiveness and cost-effectiveness of enzyme and substrate replacement therapies: a longitudinal cohort study of people with lysosomal storage disorders. *Health Technol Assess.* 2012;16(39):1-543.
181. Sevin C, Hatteb S, Clément A, Bignami F, Chillotti L, Bugnard F, et al. Childhood cerebral adrenoleukodystrophy (CCALD) in France: epidemiology, natural history, and burden of disease - A population-based study. *Orphanet J Rare Dis.* 2023;18(1):238.
182. Iskrov G, Stefanov R. Criteria for drug reimbursement decision-making: an emerging public health challenge in Bulgaria. *Balkan Med J.* 2016;33(1):27–35.
183. Milosavljević MN. Farmakoekonomski aspekti lečenja retkih bolesti. U: Milosavljević MN. Farmakoterapija retkih nemalignih oboljenja. Kragujevac: Fakultet medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu, 2024:131-134.
184. Cannizzo S, Lorenzoni V, Palla I, Pirri S, Trieste L, Triulzi I, et al. Rare diseases under different levels of economic analysis: current activities, challenges and perspectives. *RMD Open.* 2018;4(Suppl 1):e000794.
185. Danzon PM. At what price? *Nature* 2007;449(7159):176-179.
186. Sequeira AR, Mentzakis E, Archangelidi O, Paolucci F. The economic and health impact of rare diseases: A meta-analysis. *Health Policy and Technology* 2021;10(1):32-44.
187. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Registar retkih bolesti. Dostupno na: <https://www.zdravlje.gov.rs/tekst/354636/registar-retkih-bolesti.php>. Poslednji put posećeno: 19.05.2024. godine.
188. Ministarstvo za brigu o porodici i demografiju Republike Srbije. Podrška obolelima od retkih bolesti. Dostupno na: <https://www.minbpd.gov.rs/podrska-oboelima-od-retkih-bolesti/>. Poslednji put posećeno: 19.05.2024. godine.

Biografija

Minela Vapljanin Muratović, rođena je 06.10.1991. godine u Novom Pazaru. Osnovnu školu „Meša Selimović“ završila je u Novom Pazaru kao nosilac Vukove diplome. Gimnaziju u Novom Pazaru, društveno-jezički smer, završila je 2010. godine takođe kao nosilac Vukove diplome. Fakultet medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu, smer integrisane akademske studije farmacije, upisala je školske 2010/2011. godine. Diplomirala je 17.07.2015. sa prosečnom ocenom 8.63 (8 i 63/100) i temom završnog rada „Stres kod budućih lekara“. Stručni ispit za magistra farmacije položila je 26.05.2016. godine pred ispitnom komisijom Ministarstva zdravlja.

Doktorske studije- doktorska škola- medicinske nauke, smer Klinička i eksperimentalna farmakologija, upisala je 08.10.2015. godine na Fakultetu medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu.

Od februara 2016. godine zaposlena je u srednjoj medicinskoj školi „Dva heroja“ u Novom Pazaru kao nastavnik medicinske (farmaceutske) grupe predmeta. Ispit za dozvolu za rad nastavnika, vaspitača i stručnih saradnika položila je 27.11.2022. godine pred Komisijom za polaganje ispita za licencu Ministarstva prosvete.

Govori tečno engleski i španski jezik i poznaje osnove italijanskog jezika. Posедуje znanje iz različitih oblasti rada na personalnim računarima.

Образац 1

ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

Изјављујем да докторска дисертација под насловом:

Фармакоекономска анализа каузалне терапије церебралне аденолеукодистрофије

представља *оригинално ауторско дело* настало као резултат *сопственог истраживачког рада*.

Овом Изјавом такође потврђујем:

- да сам *једини аутор* наведене докторске дисертације,
- да у наведеној докторској дисертацији *нисам извршио/ла повреду* ауторског нити другог права интелектуалне својине других лица,

У Крагујевцу, 23.05.2024. године,

Миlena Ваљанчић Мурашовић
потпис аутора

Образац 2

**ИЗЈАВА АУТОРА О ИСТОВЕТНОСТИ ШТАМПАНЕ И ЕЛЕКТРОНСКЕ ВЕРЗИЈЕ
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Изјављујем да су штампана и електронска верзија докторске дисертације под насловом:

Фармакокономска анализа каузалне терапије церебралне аденолеукодистрофије

истоветне.

У Крагујевцу, 23.05.2024. године,

Миlena Вайванин Мурсовић
потпис аутора

ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Минела Вапљанин Муратовић,

дозвољавам

не дозвољавам

Универзитетској библиотеци у Крагујевцу да начини два трајна умножена примерка у електронској форми докторске дисертације под насловом:

Фармакоекономска анализа каузалне терапије церебралне аденолеукодистрофије

и то у целини, као и да по један примерак тако умножене докторске дисертације учини трајно доступним јавности путем дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу и централног репозиторијума надлежног министарства, тако да припадници јавности могу начинити трајне умножене примерке у електронској форми наведене докторске дисертације путем *преузимања*.

Овом Изјавом такође

дозвољавам

не дозвољавам¹

припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од следећих *Creative Commons* лиценци:

¹ Уколико аутор изабере да не дозволи припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци, то не искључује право припадника јавности да наведену докторску дисертацију користе у складу са одредбама Закона о ауторском и сродним правима.

- 1) Ауторство
- 2) Ауторство - делити под истим условима
- 3) Ауторство - без прерада
- 4) Ауторство - некомерцијално
- 5) Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима
- 6) Ауторство - некомерцијално - без прерада²

У Крагујевцу, 23.05.2024. године,

Милена Вољанин Мурашовић
потпис аутора

² Молимо ауторе који су изабрали да дозволе припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци да заокруже једну од понуђених лиценци. Детаљан садржај наведених лиценци доступан је на: <http://creativecommons.org.rs/>