



UNIVERZITET U KRAGUJEVCU
FAKULTET MEDICINSKIH NAUKA

Medo Š. Gutić

**Farmakoekonomska analiza kauzalne terapije
neuroloških manifestacija bolesti usled poremećaja
razgradnje i deponovanja makromolekula u
lizozomima**

Doktorska disertacija

Kragujevac, 2023



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Медо Ш. Гутић

**Фармакоекономска анализа каузалне терапије
неуролошких манифестација болести услед
поремећаја разградње и депоновања
макромолекула у лизозомима**

докторска дисертација

Крагујевац, 2023



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

Medo Š. Gutić

**Pharmacoeconomic analysis of the causal therapy
of neurological manifestations of the lysosomal
storage diseases**

Doctoral Dissertation

Kragujevac, 2023

IDENTIFIKACIONA STRANICA DOKTORSKE DISERTACIJE

Autor
Ime i prezime: Medo Gutić
Datum i mesto rođenja: 07.11.1992. godine, Plav, Republika Crna Gora
Sadašnje zaposlenje: specijalizant psihijatrije, Dom zdravlja „ dr Branko Zogović“, Plav
Doktorska disertacija
Naslov: Farmakoekonomska analiza kauzalne terapije neuroloških manifestacija bolesti usled poremećaja razgradnje i deponovanja makromolekula u lizozomima
Broj stranica: 91
Broj slika: (slika 22, tabela 7, grafikona 0)
Broj bibliografskih podataka: 218
Ustanova i mesto gde je rad izrađen: Fakultet medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu;
Naučna oblast (UDK): Medicina
Mentor: Doc. dr Miloš Milosavljević, docent Fakulteta medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu za užu naučnu oblast Farmakologija i toksikologija
Oцена i odbrana
Datum prijave teme: 05.11.2021. godine
Broj odluke i datum prihvatanja teme doktorske disertacije:
IV-03-273/12 од 12.04.2022. godine
Komisija za ocenu naučne zasnovanosti teme i ispunjenosti uslova kandidata:
<ol style="list-style-type: none"> 1. Prof. dr Marina Kostić, vanredni profesor Fakulteta medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu za užu naučnu oblast Farmakologija i toksikologija, predsednik; 2. Prof. dr Dragan Milovanović, redovni profesor Fakulteta medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu za užu naučnu oblast Farmakologija i toksikologija, član; 3. Doc. dr Ivana Stašević Karličić, docent Medicinskog fakulteta Univerziteta u Prištini, sa privremenim sedištem u Kosovskoj Mitrovici, za užu naučnu oblast Psihijatrija, član.
Komisija za ocenu i odbranu doktorske/umetničke disertacije:
Datum odbrane disertacije:

ИДЕНТИФИКАЦИОНА СТРАНИЦА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Аутор
Име и презиме: Медо Гутић
Датум и место рођења: 07.11.1992. године, Плав, Република Црна Гора
Садашње запослење: специјализант психијатрије, Дом здравља „ др Бранко Зоговић “, Плав
Докторска дисертација
Наслов: Фармакоекономска анализа каузалне терапије неуролошких манифестација болести услед поремећаја разградње и депоновања макромолекула у лизозомима
Број страница: 91
Број слика: (слика 22, табела 7, графикона 0)
Број библиографских података: 218
Установа и место где је рад израђен: Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу;
Научна област (УДК): Медицина
Ментор: Доц. др Милош Милосављевић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија
Оцена и одбрана
Датум пријаве теме: 05.11.2021. године
Број одлуке и датум прихватања теме докторске дисертације:
IV-03-273/12 од 12.04.2022. године
Комисија за оцену научне заснованости теме и испуњености услова кандидата:
<ol style="list-style-type: none"> 1. Проф. др Марина Костић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, председник; 2. Проф. др Драган Миловановић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, члан; 3. Доц. др Ивана Сташевић Карличић, доцент Медицинског факултета Универзитета у Приштини, са привременим седиштем у Косовској Митровици, за ужу научну област Психијатрија, члан.
Комисија за оцену и одбрану докторске/уметничке дисертације:
Датум одбране дисертације:

THE DOCTORAL DISSERTATION IDENTIFICATION PAGE

Author
Name and surname: Medo Gutić
Date and place of birth: 07.11.1992., Play, Republic of Montenegro
Current employment: specialist psychiatry, Health center „, dr Branko Zogović“, Play
Doctoral Dissertation
Title: Pharmacoeconomic analysis of the causal therapy of neurological manifestations of the lysosomal storage diseases
No. of pages: 91
No. of images: (images 22, tables 7, graphs 0)
No. of bibliographic data: 218
Institution and place of work: Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac;
Scientific area (UDK): Medicine
Mentor: Assis. prof. Miloš Milosavljević, Assistant professor of Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, for the narrow scientific field Pharmacology and toxicology
Grade and Dissertation Defense
Topic Application Date: 05.11.2021.
Decision number and date of acceptance of the doctoral/artistic dissertation topic: IV-03-273/12 from 12.04.2022.
Commission for evaluation of the scientific merit of the topic and the eligibility of the candidate:
<ol style="list-style-type: none"> 1. Assoc. prof. Marina Kostić, Associated professor of Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, for the narrow scientific field Pharmacology and toxicology, prijesident; 2. Prof. Dragan Milovanović, Full professor of Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, for the narrow scientific field Pharmacology and toxicology, member; 3. Assis. prof. Ivana Stašević Karličić, Assistant professor of Faculty of Medicine, University of Priština, Seat in Kosovska Mitrovica, for the narrow scientific field Psychiatry, member.
Commission for evaluation and defense of doctoral/artistic dissertation:
Date of Dissertation Defense:

Zahvalnica

Veliku zahvalnost dugujem svom mentoru doc. dr Milošu Milosavljeviću na ogromnoj naučnoj, moralnoj i prijateljskoj podršci koju mi je ukazao u svim fazama izrade ove doktorske disertacije.

Posebno poštovanje i zahvalnost dugujem profesoru Slobodanu Jankoviću, doajenu kliničke i eksperimentalne farmakologije i farmakoekonomije na ovim prostorima, bez čijih savjeta i podrške realizacija ove doktorske disertacije takođe ne bi bila moguća.

S ljubavlju sestri Amandi.

Sažetak

Uvod: Bolesti usled poremećaja razgradnje i deponovanja makromolekula u lizozomima (BRDL) čine heterogenu grupu rijetkih naslednih oboljenja sa oko 50 članova. Cilj ove studije je bio da uporedi troškove i efikasnost nove kauzalne terapije *BRDL* sa troškovima i efikasnošću suportivne ili stare kauzalne terapije.

Materijal i metod: Ova studija je sprovedena pomoću izgradnje i analize farmakoekonomskih modela za tri bolesti iz grupe *BRDL*: Niman-Pikova bolest tip *C* (*NP-C*), kasna infantilna neuronska ceroidna lipofuscinoza tip 2 (*CLN2*) i Gošeova bolest tip 2 (*GD2*). Korišćene su dvije vrste modela: Markovljev model i model simulacije diskretnih događaja. Modeli su simulirani pomoću Monte Karlo simulacije, za kohorte od po 1,000 virtuelnih osoba.

Rezultati: Liječenje pacijenata oboljelih od *NP-C* miglustatom kao kauzalnom terapijom nije isplativo u odnosu na liječenje ove bolesti simptomatskom terapijom. Liječenje pacijenata oboljelih od *CLN2* cerliponazom alfa kao kauzalnom terapijom nije isplativo u odnosu na liječenje *CLN2* simptomatskom terapijom. Kombinovana terapija ambroksola i imigluceraze se pokazala kao farmakoekonomski isplativija opcija za liječenje pacijenata oboljelih od *GD2* u odnosu na monoterapiju imiglucerazom.

Zaključak: Miglustat i cerliponaza alfa nisu farmakoekonomski isplative opcije za liječenje *NP-C*, odnosno *CLN2*, kada se primjene tradicionalni principi farmakoekonomske evaluacije, pa je zato neophodno da farmaceutske kompanije primjene model diferencijalnog određivanja cijena koje treba da budu niže u nerazvijenim i zemljama u razvoju. Ambroksol je jeftin lijek čiju primjenu u liječenju *GD2* treba detaljnije razmotriti.

Ključne riječi: Bolesti usled poremećaja razgradnje i deponovanja makromolekula u lizozomima, miglustat, cerliponaza alfa, ambroksol, odnos troškova i efikasnosti.

Abstract

Introduction: Lysosomal storage diseases (LSD) form a heterogeneous group of rare hereditary diseases with about 50 members. The aim of this study was to compare the costs and effectiveness of new causal therapy for LSD with the costs and effectiveness of supportive or old causal therapy.

Material and methods: This study was conducted using the construction and analysis of pharmacoeconomic models for three diseases of the BRDL group: Niemann-Pick disease type C (NP-C), late infantile ceroid neuronal lipofuscinosis type 2 (CLN2), and Gaucher disease type 2 (GD2). Two types of models were used: the Markov model and the Discrete Event Simulation model. The models were simulated using Monte Carlo simulations for cohorts of 1,000 virtual individuals each.

Results: Treatment of NP-C patients with miglustat as a causal therapy is not cost-effective compared to treating this disease with symptomatic therapy. Treatment of CLN2 patients with cerliponase alfa as a causal therapy is not cost-effective compared to treating CLN2 with symptomatic therapy. When compared to imiglucerase monotherapy, combined therapy with ambroxol has been found to be pharmacoeconomically more cost-effective for treating individuals with GD2.

Conclusion: Miglustat and cerliponase alfa are not pharmacoeconomically cost-effective options for the treatment of NP-C, i.e., CLN2, when traditional principles of pharmacoeconomic evaluation are applied, so it is necessary for pharmaceutical companies to apply a differential pricing model that should be lower in underdeveloped and developing countries. Ambroxol is an affordable medication whose use in treatment GD2 should be given considerable thought.

Key words: lysosome storage diseases, miglustat, cerliponase alfa, ambroxol, cost-effectiveness ratio.

Sadržaj

1. Uvod.....	1
1.2.Niman-Pikova bolest tip C	4
1.2.1. Istorijat	4
1.2.2. Definicija.....	4
1.2.3. Etiologija	4
1.2.4. Patogeneza.....	5
1.2.5. Epidemiologija	6
1.2.6. Klinička slika.....	6
1.2.6.1. Perinatalna forma bolesti	7
1.2.6.2. Rana infantilna forma bolesti.....	7
1.2.6.3. Kasna infantilna forma bolesti	7
1.2.6.4. Juvenilna forma bolesti	7
1.2.6.5. Adolescentska i adultna forma bolesti	8
1.2.7. Dijagnoza	8
1.2.8. Liječenje	8
1.2.8.1. Simptomatska terapija.....	9
1.2.8.2. Kauzalna terapija	9
1.2.8.3. Eksperimentalna terapija.....	10
1.3. Kasna infantilna neuronska ceroidna lipofuscinoza tip 2.....	11
1.3.1. Istorijat	11
1.3.2. Definicija.....	11
1.3.3. Etiologija i patogeneza	11
1.3.4. Epidemiologija	11
1.3.5. Klinička slika.....	12
1.3.6. Dijagnoza	12
1.3.7. Liječenje	13
1.3.7.1. Simptomatska terapija.....	13
1.3.7.2. Kauzalna terapija	15
1.4. Gošeova bolest tip 2	16
1.4.1. Istorijat	16
1.4.2. Definicija.....	16
1.4.3. Etiologija i patogeneza	16

1.4.4.	Epidemiologija	17
1.4.5.	Klinička slika.....	17
1.4.6.	Dijagnoza	18
1.4.7.	Liječenje	18
1.4.7.1.	Simptomatska terapija.....	18
1.4.7.2.	Kauzalna terapija	19
1.5.	Farmakoekonomske aspekte liječenja <i>BRDL</i>	20
2.	Ciljevi i hipoteze studije	23
2.1.	Ciljevi	23
2.2.	Hipoteze.....	23
3.	Materijal i metode	24
3.1.	Vrsta studije	24
3.2.	Istraživačka populacija	25
3.3.	Uzorkovanje.....	25
3.4.	Varijable koje su mjerene u istraživanju	25
3.5.	Snaga studije i veličina uzorka	25
3.6.	Statistička obrada podataka	26
4.	Rezultati	27
4.1.	Odnos troškova i efikasnosti miglustata i suportivne terapije Niman-Pikove bolesti tip C.....	27
4.1.1.	Rana infantilna kohorta (početak prije navršene 2 godine života).....	31
4.1.2.	Kasna infantilna kohorta (bolest počinje u dobi od 2-6 godina)	32
4.1.3.	Juvenilna kohorta (početak bolesti u dobi od 7-15 godina)	33
4.1.4.	Kohorta adolescencijata/odraslih (početak bolesti poslije 15. godine života).....	34
4.1.5.	Krive prihvatljivosti	35
4.1.6.	Jednostruka analiza senzitivnosti	36
4.1.7.	Probabilistička analiza senzitivnosti (<i>PSA</i>).....	37
4.2.	Odnos troškova i efikasnosti cerliponaze alfa i suportivne terapije kasne infantile neuronske ceroidne lipofuscinoze tip 2	39
4.2.1.	Osnovni slučaj	42
4.2.2.	Kriva prihvatljivosti	44
4.2.3.	Jednostruka analiza senzitivnosti	45
4.2.4.	Probabilistička analiza senzitivnosti (<i>PSA</i>).....	46

4.3. Odnos troškova i efikasnosti ambroksola u kombinaciji sa enzimskom supstitucionom terapijom i samo enzimske supstitucione terapije Gošeove bolesti tip 2....	48
4.3.1. Kohorta pacijenata kod kojih bolest počinje na rođenju	51
4.3.1.1. Osnovni slučaj.....	51
4.3.1.2. Kriva prihvatljivosti	53
4.3.1.3. Jednostruka analiza senzitivnosti	54
4.3.1.4. Probabalistička analiza senzitivnosti (PSA)	55
4.3.2. Kohorta pacijenata kod kojih Gošeova bolest tip 2 počinje u doba odojčeta	56
4.3.2.1. Osnovni slučaj.....	56
4.3.2.2. Kriva prihvatljivosti	57
4.3.2.3. Jednostruka analiza senzitivnosti	58
4.2.2.4. Probabalistička analiza senzitivnosti.....	59
5. Diskusija	61
6. Zaključci	69
7. Literatura.....	71

1. Uvod

Bolesti usled poremećaja razgradnje i deponovanja makromolekula u lizozomima (BRDL) su urođene greške metabolizma koje se karakterišu nagomilavanjem supstrata u ćelijama različitih organa usled poremećaja funkcije lizozoma. Kod svih oboljenja iz ove grupe postoji genetski uslovljen poremećaj enzima koji razgrađuju odgovarajuće makromolekule, usled čega je njihova funkcija smanjena, pa se makromolekuli slabije razgrađuju i nagomilavaju u lizozomima. Nagomilavanje makromolekula u lizozomima s vremenom sve više opterećuje ćelije, dovodeći do njihove privremene smrti, a time i simptoma bolesti. Iako su ove bolesti, posmatrano pojedinačno, veoma rijetke, njihova prevalencija uopšte nije zanemarljiva kada se posmatraju zajedno. Kombinovana prevalencija *BRDL* je 1 slučaj na 5 do 8 hiljada novorođene djece. Do sada je opisano više od 70 različitih oboljenja iz ove grupe, pri čemu se očekuje da će dalji napredak na polju genetike biti praćen porastom broja otkrivenih oboljenja iz ove grupe (1,2).

U preko 70% slučajeva, *BRDL* nastaju kao posledica mutacije gena koji uzrokuju defekte u strukturi i/ili funkciji lizozomalnih enzima. U preostalih 30% slučajeva, ovi poremećaji su uslovljeni genetskim mutacijama koje pogađaju aktivatore lizozomalnih enzima ili neke druge proteine važne za proces razgradnje makromolekula. Većina *BRDL* pokazuje autozomno-recesivni obrazac nasledjivanja. S druge strane, Hanterov sindrom, Fabrijeva bolest i Danonova bolest pokazuju nasledjivanje vezano za X hromozom. Mnoga oboljenja iz grupe *BRDL* su imena dobila prema ljekarima koji su ih prvi put opisali. Postoji više različitih načina za klasifikaciju *BRDL*, ali se vjeruje da je ove bolesti najbolje klasifikovati prema vrsti makromolekula čija razgradnja u lizozomima je kompromitovana i koji se usled toga akumuliraju u ćelijama. Prema ovoj klasifikaciji, razlikujemo 7 tipova *BRDL* (Tabela 1) (3).

Tabela 1. Tipovi bolesti usled poremećaja razgradnje i deponovanja makromolekula u lizozomima (3)

Tip <i>BRDL</i>	Tip poremećaja	Primjeri bolesti
1. Sfingolipidoze	Nakupljanje sfingolipida	Niman-Pikova bolest, Gošeova bolest, Fabrijeva bolest, Metahromatska leukodistrofija
2. Oligosahardoze	Nakupljanje oligosaharida	Šindlerova bolest, Alfa manozidoza, Fukozidoza
3. Mukopolisaharidoze	Nakupljanje glikozaminoglikana (mukopolisaharida)	Hanterov sindrom, Sanfilipov sindrom, Hurler-Šejov sindrom, Šejov sindrom, Hurlerov sindrom
4. Neuronske ceroidne lipofuscinoze	Nakupljanje lipofuscina	Neuronske ceroidne lipofuscinoze
5. Poremećaji sijalinske (<i>N</i> -acetilmuraminske) kiseline	Poremećaji sijalinske (<i>N</i> -acetilmuraminske) kiseline	Sijalurija, Galaktosijalidoza
6. Mukolipidoze	Nakupljanje glikozaminoglikana i sfingolipida	Mukolipidoze
7. Ostali tipovi	Različiti poremećaji	Danonova bolest, Pompeova bolest, Cistinoza

Lizozomi su ćelijske organele koje imaju 3 glavne komponente (4):

1. Luminalni proteini, koji su ili enzimi (kisele hidrolaze) ili aktivatori enzima
2. Membranski integralni proteini, koji mogu biti strukturalni proteini, jonski kanali, proteini za razmjenu i fuziju, membranski katabolički enzimi ili vezikularna *ATP*-aza
3. Proteini povezani sa lizozomima.

Poremećaji bilo koje od 3 navedene komponente mogu dovesti do poremećaja funkcije čitave organele i razvoja *BRDL*. Lizozomalni enzimi i drugi proteini se sintetisu u ribozomima, odakle se najprije transportuju do endoplazmatskog retikuluma, gdje dobijaju trodimenzionalnu strukturu. Iz endoplazmatskog retikuluma se, zatim, transportuju do Goldžijevog aparata gdje se vrši njihova posttranslaciona modifikacija. Tek nakon toga dolazi do njihovog spajanja sa lizozomima. Sveukupno, proces sinteze lizozomalnih proteina je kompleksan i uključuje učešće velikog broja proteinskih nosača. Mutacija bilo kog gena koji kodira sintezu bilo kog od pomenutih proteinskih nosača neophodnih za sintezu i transport lizozomalnih proteina može rezultovati pojavom *BRDL* (3,5,6).

Mutacija gena koji kodira sintezu nekog strukturalnog ili funkcionalnog proteina lizozoma za posledicu može da ima smanjenje količine ili potpuno odsustvo pomenutog proteina. Usled toga izostaje katabolizam supstrata koji se razgrađuje dejstvom pomenutog enzima, što dovodi do njegove akumulacije unutar lizozoma. Vremenom će doći do oticanja ćelija u čijim se lizozomima nakupljaju nerazgrađeni makromolekuli, što će se u krajnjem reflektovati disfunkcijom čitavog organa. Takođe, doći će do akumulacije i onih jedinjenja koja se u okviru ovog metaboličkog puta nalaze “uzvodno”, dok će količina jedinjenja “nizvodno” biti smanjena. S druge strane, ukoliko postoji mutacija gena koji kodira sintezu aktivatora lizozomalnih enzima, deficit samog enzima ne postoji. Ipak, i u ovom slučaju će izostati razgradnja specifičnih makromolekula, jer je reakcija aktivacije lizozomalnih proteina kompromitovana (3).

BRDL uvijek utiču na funkciju većeg broja različitih organa i organskih sistema. Sem toga, ispoljena je i velika interindividualna varijabilnost kliničke slike kod pacijenata sa istim tipom *BRDL*. *BRDL* se mogu javiti prenatalno ili u periodu ranog djetinjstva, ali se isto tako kod nekih pacijenata mogu ispoljiti tek u djetinjstvu ili čak u odraslom dobu. Po pravilu, pacijenti kod kojih se bolest javila ranije imaju težu kliničku sliku i lošiju prognozu u odnosu na pacijente sa kasnijim početkom bolesti. Takođe, određeni organski sistemi, kao što je centralni nervni sistem, su kod *BRDL* značajno više pogođeni kod novorođenčadi i male djece (3).

Terapija *BRDL* podrazumijeva simptomatsko i kauzalno liječenje. Kada je u pitanju simptomatska terapija, ona je apsolutno neophodna, naročito kada su u pitanju poremećaji kod kojih kauzalna terapija još uvijek nije dostupna. Simptomatsko liječenje *BRDL* je individualno i najčešće podrazumijeva primjenu lijekova za liječenje konvulzija, poremećaja kretanja, psihoza, srčane insuficijencije, aritmija, ventilatornu podršku za liječenje respiratorne insuficijencije, liječenje endokrine disfunkcije, oštećenja bubrežne funkcije i slično. Pored farmakoterapije, važan segment simptomatske terapije *BRDL* predstavlja i aktivno učešće psihologa, fizioterapeuta, socijnih radnika i članova porodice (3).

Kada je u pitanju kauzalna terapija *BRDL*, postoji nekoliko koncepata liječenja, od kojih su neki registrovani i široko se koriste, dok su drugi oblici liječenja još uvek u eksperimentalnoj fazi (7-9). Lijekovi koji se koriste za kauzalno liječenje rijetkih bolesti, uključujući *BRDL*, nazivaju se **ljekovi siročići** (*orphan drugs*) (10). Za sada postoje sledeće kauzalne terapije ovih oboljenja: supstitucija enzima čija funkcija nije dovoljna, terapija

smanjenja supstrata za izgradnju makromolekula koji se nagomilavaju, i terapija farmakološkim šaperonima.

Najveći broj za sada odobrenih lijekova za kauzalno liječenje *BRDL* spada u **enzimsku supstitucionu terapiju**. To su zapravo rekombinantni humani enzimi koji se proizvode u ćelijama jajnika kineskog hrčka korišćenjem rekombinantne *DNK* tehnologije. Nakon primjene, ovi enzimi poboljšavaju metabolizam akumuliranog makromolekula tako što zamjenjuju enzim koji nedostaje ili je prisutan u malim količinama. Za sada su odobreni sledeći lijekovi iz grupe enzimske supstitucione terapije za liječenje *BRDL*: alglukozidaza alfa (Pompeova bolest), imigluceraza, velagluceraza alfa i taligluceraza alfa (Gošeova bolest), agalidaza alfa i agalidaza beta (Fabrijeva bolest), laronidaza (mukopolisaharidoza tip I), idursulfaza (mukopolisaharidoza tip II), elosulfaza alfa (mukopolisaharidoza tip IVA), galsulfaza (mukopolisaharidoza tip VI), vestronidaza alfa (mukopolisaharidoza tip VII), sebelipaza alfa (poremećaj uslovljen nedostatkom lizozomske kisele lipaze) i cerliponaza alfa (kasna infantilna neuronska ceroidna lipofuscinoza tip 2) (3,7-9).

Drugu grupu lijekova za kauzalno liječenje *BRDL* čine **supstance koje smanjuju stvaranje supstrata (makromolekula)**, tako što inhibiraju enzime koji katalizuju njihovu sintezu. Ovi lijekovi imaju sporiji početak dejstva i sveukupno slabiji efekat od enzimske supstitucione terapije. Ovoj grupi lijekova pripadaju eliglustat (Gošeova bolest), miglustat (Gošeova bolest, Niman-Pikova bolest tip C) i cisteamin bitartat (cistinoza) (3,7-9), dok se u fazi kliničkih ispitivanja nalaze genistein, ibiglustat i lucerastat (11).

Trećoj grupi kauzalne terapije za liječenje *BRDL* pripadaju **farmakološki šaperoni**. Aktivna forma enzima posjeduje terciarnu strukturu. Tercijarna struktura proteina podrazumijeva pravilno savijanje molekula koje protein čini otpornim na degradaciju. Ukoliko dođe do mutacije gena koji kodira sintezu proteina povezanog sa lizozomima a koji je odgovoran za savijanje molekula enzima u terciarnu strukturu, dolazi do degradacije enzima. Mali molekuli koji prolaze membrane ćelijskih organela i koriguju greške prilikom savijanja proteina nazivaju se farmakološki šaperoni (3,7-9).

Genska terapija ovih oboljenja je još uvijek u fazi razvoja, pa trenutno nema na raspolaganju lijekova koji su odobreni za upotrebu u kliničkoj praksi (1).

Mada je kauzalna terapija pokazala značajan uspjeh u liječenju određenog broja bolesti iz grupe *BRDL*, najveći problem i dalje predstavlja progresija neuroloških manifestacija, zbog slabe penetracije enzimske supstitucione i terapije farmakološkim šaperonima kroz krvno-moždanu barijeru. Ipak, za neka oboljenja iz ove grupe postoji odobrena kauzalna terapija koja može zaustaviti ili bar usporiti progresiju neuroloških poremećaja, npr. miglustat kod Niman-Pikove bolesti tip C (3), ili cerliponaza alfa kod kasne infantilne neuronske ceroidne lipofuscinoze tip 2 (4). Probleme u liječenju pacijenata sa *BRDL*, posebno kada imaju neurološke manifestacije, stvaraju visoka cijena kauzalne terapije, i njena mala dostupnost, posebno u zemljama u razvoju (12).

Prognoza *BRDL* zavisi od nekoliko faktora: fenotip bolesti, vrijeme početka bolesti, vrijeme postavljanja dijagnoze i dostupnost kauzalne terapije. Prognoza je utoliko lošija ukoliko se bolest razvije tokom prvih nekoliko godina života. U takvim slučajevima, kvalitet života pacijenata je loš i progresivno se smanjuje, a smrtni ishod često nastupa prije perioda adolescencije. S druge strane, kod pacijenata sa *BRDL* kod kojih je kauzalna terapija primjenjena prije nego što je došlo do značajnijeg oštećenja organa, kvalitet života je po pravilu značajno bolji i životni vijek je duži (3).

1.2. Niman-Pikova bolest tip C

Niman-Pikova bolest tip C (*Niemann-Pick disease type C; NP-C*) je jedan od četiri podtipa Niman-Pikove bolesti, oblika *BRDL* koji ima heterogenu kliničku prezentaciju i može se manifestovati kako kod djece, tako i kod odraslih (13).

1.2.1. Istorijat

Termin Niman-Pikova bolest vezuje se za ljekare Alberta Nimana i Ludviga Pika (14). Niman je 1914. godine opisao prvi slučaj ove bolesti na primjeru djeteta sa hepatospelnomegalijom, limfadenopatijom i progresivnim neurološkim oštećenjem koje je umrlo prije navršene druge godine života (15). Pik je kasnije sproveo histopatološke studije pomoću kojih je utvrdio prisustvo pjenastih ćelija koje su bile slične, ali ne i identične onima koje su pronađene kod Gošeove bolesti (16). 1934. godine Ernest Klink je utvrdio da je lipidni molekul koji se akumulira u lizozomima ćelija ovih pacijenata zapravo sfingomijelin (17). Više od dvije decenije nakon toga, Kroker i Farber su uočili da postoji široka varijabilnost kada je u pitanju vrijeme pojave simptoma i klinička ekspriješija simptoma kod ovih pacijenata (18). Zbog toga je Kroker 1961. godine predložio klasifikaciju Niman-Pikove bolesti na četiri podgrupe ili tipa, od *A* do *D* (19). Tip *A* karakteriše ozbiljno, rano pogoršanje razvoja centralnog nervnog sistema i masivno skladištenje visceralnog i cerebralnog sfingomijelina. Tip *B* bolesti pokazuje hroničan tok sa izraženim visceralnim zahvatanjem, pri čemu je nešto više pošteđen centralni nervni sistem. Tipove *C* i *D* karakteriše subakutna zahvaćenost centralnog nervnog sistema sa umjerenim i sporijim tokom i blažim visceralnim skladištenjem (14). Kasnije se ispostavilo da među ovim tipovima bolesti postoje značajne razlike u patogenezi, budući da je 1966. godine Rosko Brejdi otkrio da kod pacijenata sa Niman-Pikovom bolesti tipa *A* i *B* postoji nedostatak enzima kisele sfingomijelinaze usled kojeg dolazi do nakupljanja sfingomijelina, pri čemu nedostatak ovog enzima nije uočen kod pacijenata sa tipovima bolesti *C* i *D* (20). U godinama nakon toga, shvatanje *NP-C* je evoluiralo od poremećaja skladištenja sfingomijelina u poremećaj skladištenja holesterola (21).

1.2.2. Definicija

Prema savremenim shvatanjima, *NP-C* obuhvata poremećaje koje karakterišu jedinstvene abnormalnosti intracelularnog transporta endocitoziranog holesterola sa sekvestracijom neesterifikovanog holesterola u lizozomima i endozomima (21-23). Veliki napredak u razumijevanju poprilično heterogene kliničke slike koja prati ovu bolest bilo je opisivanje dvije genetske komplementarne grupe (24,25) i naknadna izolacija dva gena čije mutacije dovode do pojave *NP-C* (26,27). To su *NPC* gen za intracelularni transporter holesterola 1 (*NPC1* gen) i *NPC* gen za intracelularni transporter holesterola 2 (*NPC2* gen) (14). Iako još uvijek nisu u potpunosti jasne funkcije *NPC1* i *NPC2* transportera (proteina), sadašnja saznanja podržavaju ideju da ovi proteini funkcionišu na koordinatni način i da su uključeni u ćelijski postlizozomalni/kasni endozomalni transport holesterola i drugih molekula (22,23).

1.2.3. Etiologija

NP-C se javlja kao posledica mutacija *NPC1* ili *NPC2* gena. Kod oko 95% pacijenata, bolest se javlja kao posledica mutacije *NPC1* gena, koji je lociran na 18. hromozomu (13) i koji kodira sintezu velikog membranskog glikoproteina sa uglavnom kasnom endozomalnom lokacijom (28). Kod preostalih 5% pacijenata, bolest se javlja usled mutacije *NPC2* gena, koji je lociran na 14. hromozomu (13) i koji kodira sintezu malog, rastvorljivog lizozomalnog

proteina koji se sa visokim afinitetom vezuje za holesterol (29). Mutacije ovih gena za posledicu imaju slične ćelijske lezije, uključujući jedinstveno oštećenje u procesuiranju i korišćenju endocitoziranog holesterola, koje bi moglo da objasni skladištenje holesterola i sekundarne promjene metabolizma sfingomijelina u ekstraneuralnim tkivima. Takođe dolazi do skladištenja glikolipida i slobodnog sfingozina/sfinganina. Akumulacija holesterola u lizozomima vremenom sve više opterećuje ćelije, usled čega dolazi do njihove privremene smrti i do pojave simptoma bolesti (14).

Bilo da je *NP-C* uzrokovana mutacijom *NPC1* ili *NPC2* gena, obrasci akumulacije lipida su slični, ali se obrazac akumulacije lipida u mozgu razlikuje u odnosu na druga tkiva (29-32). U jetri i slezini se primjećuje složeni obrazac, bez preovlađujućeg jedinjenja. Akumulirani lipidi uključuju neesterifikovani holesterol i sfingomijelin, zatim bis (monocilglicerol)-fosfat, glikolipide (u prvom redu glukozilceramid i laktozilceramid) i slobodni sfinganin. Uglavnom je nivo skladištenja u slezini izraženiji nego u jetri, gdje promjene mogu biti suptilne. Kada je u pitanju centralni nervni sistem, akumulacija lipida se dominantno odvija u *GM2* i *GM3* ganglioizidima. U moždanom tkivu se ni holesterol ni sfingomijelin ne akumuliraju otvoreno, ali dolazi do značajnih promjena glikosfingolipida. Nivo slobodnog sfingozina je mnogo manje povišen u mozgu nego u jetri i slezini (33,34). Mijelinski lipidi su značajno pogođeni u animalnom modelu *NPC1* miševa, ali se kod ljudi značajno smanjenje može vidjeti samo u ranom infantilnom neurološkom obliku (30,32).

1.2.4. Patogeneza

U osnovi *NP-C* nalazi se poremećaj u intracelularnom transportu endocitoziranog holesterola. Endocitirani lipoproteini male gustine se isporučuju u kasne endozome, odnosno lizosome, gdje podležu procesu hidrolize. Njihovom razgradnjom se oslobađa holesterol. U normalnim ćelijama, slobodni holesterol se brzo transportuje iz endozoma do plazma membrane i endoplazmatskog retikuluma. Usled poremećaja transportnih proteina uslovljenih mutacijama gena koji ih kodiraju, u ćelijama *NP-C* pacijenata holesterol ne napušta endocitni put, već se akumulira unutar lizozoma. Ova anomalija predstavlja ćelijski znak bolesti. Zbog ove sekvestracije, kasna indukcija svih homeostatskih odgovora posredovanih lipoproteinima male gustine je poremećena u ćelijama pacijenata oboljelih od *NP-C*. Ovo jedinstveno oštećenje u procesuiranju i korišćenju endocitoziranog holesterola očigledno igra ključnu ulogu u patogenezi *NP-C*, i, barem u ekstraneuralnim organima, moglo bi zapravo objasniti opštu disfunkciju intracelularnog metabolizma lipida (14).

Patogeneza neuronske disfunkcije kod pacijenata sa *NP-C* je daljeko složenija, jer se holesterol u mozgu sintetiše lokalno, uglavnom u oligodendroglijalnim ćelijama, a u manjoj mjeri u astrocitima i neuronima. Neuronima takođe mogu da steknu malu količinu holesterola glijalnom isporukom kroz apsorpciju apolipoproteina *E* (35). Istraživanja su pokazala da se ne mogu izmjeriti značajno povišene koncentracije holesterola u seciranoj sivoj masi *NP-C* pacijenata (32). S druge strane, neki rezultati ukazuju da endogeno sintetisani holesterol može značajno doprinijeti ukupnoj akumulaciji holesterola uočenoj kod različitih tipova ćelija kod pacijenata sa *NP-C*, uključujući glijalne ćelije (30,35,36). Treba napomenuti da fibroblasti *NP-C* pacijenata sa neurološkim simptomima kod odraslih mogu pokazati ili ozbiljan defekt u transportu holesterola ili samo minimalne promjene (37,38). Zbog svega navedenog, može se reći da tačna uloga i veličina uticaja abnormalnog transporta holesterola u patofiziologiji *NP-C* bolesti za sada ostaje nerazjašnjena (14).

1.2.5. Epidemiologija

NP-C je panetnička bolest koja pokazuje autozomno-recesivni obrazac nasljeđivanja. Tačnu prevalenciju *NP-C* je teško procijeniti, prvenstveno zbog nedovoljne kliničke svijesti, ali i zbog činjenice da je potencijalno testiranje pacijenata na ovu bolest poprilično ograničeno u značajnom broju siromašnih i zemalja u razvoju (14). Na osnovu laboratorijski postavljenih dijagnoza u periodu od 1988. do 2002. godine, procijenjena prevalencija *NP-C* za Francusku, Nemačku i Ujedinjeno Kraljevstvo kreće se u rasponu od 0,66 do 0,88 na 100000 (22,39). S druge strane, nešto manja prevalencija ove bolesti navedena je u Australiji (0,47/100000) i Holandiji (0,35/100000) (40,41), dok je u sjevernom Portugalu procijenjena prevalencija *NP-C* značajno veća i iznosi 2,2 na 100000 (42). Iako su slučajevi *NP-C* opisani kod pacijenata svih rasa, generalno je poznato da je Niman-Pikova bolest češća kod Aškenazi Jevreja, kod kojih se javlja sa učestalošću od 1 na prema 40000 (13). S druge strane, vjeruje se da je tip *C* ove bolesti češći kod stanovnika Nove Škotske koji su francusko-akadskog porijekla (43). Uopšteno uzev, u farmakoekonomskim i drugim istraživanjima, prevalencija *NP-C* od 1:100000 se koristi kao validan podatak o učestalosti ove bolesti (44).

1.2.6. Klinička slika

Klinička prezentacija *NP-C* karakteriše se značajnim stepenom heterogenosti. Bolest se može manifestovati u perinatalnom periodu, u ranom djetinjstvu, adolescenciji i odraslom dobu (opisani su slučajevi pacijenata kod kojih se *NP-C* manifestovala tek u sedmoj deceniji života). Slično, prognoza je veoma varijabilna, pri čemu životni vijek ovih pacijenata može varirati od nekoliko dana do preko 60 godina, mada većina pacijenata umire između 10. i 25. godine života (14).

NP-C je klasično neurovisceralno oboljenje. Važno je naglasiti da se visceralna simptomatologija (zahvaćenost jetre, slezine, a ponekad i pluća) i neurološke i psihijatrijske manifestacije bolesti ne javljaju istovremeno, pri čemu takođe prate u potpunosti nezavisne tokove. Osim malog broja pacijenata koji umiru odmah na rođenju ili u prvih 6 mjeseci života od hepatičke ili respiratorne insuficijencije, i veoma atipičnih slučajeva odraslih pacijenata, kod velike većine *NP-C* pacijenata će se na kraju razviti progresivna i fatalna **neurološka zahvaćenost**. Sistemska zahvaćenost, kada je prisutna, uvijek prethodi pojavi neuroloških simptoma. Ipak, treba naglasiti da sistemska bolest nije prisutna ili je veoma slabo izražena kod oko 15% svih pacijenata oboljelih od *NP-C*, odnosno kod čak 50% pacijenata kod kojih se bolest prvi put javila u odraslom dobu (14). Kod tipičnih *NP-C* pacijenata, neurološke manifestacije podrazumijevaju prisustvo cerebralne ataksije, dizatrije, disfagije i progresivne demencije, a kod većine pacijenata se razvija i karakteristična vertikalna supranuklearna paraliza pogleda (45). Sem toga, u česte neurološke poremećaje kod *NP-C* pacijenata spadaju i katapliksija, različiti oblici konvulzivnih (epileptičkih) napada i distonija. Kod odraslih pacijenata često se sreću i različiti psihijatrijski poremećaji. Pravilno i blagovremeno prepoznavanje vertikalne supranuklearne paralize pogleda je od suštinskog značaja, sli se ovaj znak često zanemaruje u ranoj fazi. Katapliksija, sa ili bez narkolepsije, obično izazvana smijehom, je još jedan od bolest-specifičnih simptoma (46,47). Teška zahvaćenost pluća nije toliko česta (14).

Kada je u pitanju vrijeme početka bolesti, tj. pojave prvih simptoma, *NP-C* se može javiti u:

- Perinatalnom periodu
- Ranom infantilnom periodu (između 2. mjeseca i 2 godine života)
- Kasnom infantilnom periodu (između 2. i 6. godine života)

- Juvenilnom periodu (između 7. i 15. godine života)
- Adolescentskom i odraslom dobu (poslije 15. godine života)

1.2.6.1. Perinatalna forma bolesti

NP-C je jedan od potencijalnih uzroka bolesti jetre u ranom životu. U ovom stanju se mogu uočiti fetalni hidrops ili fetalni ascites (48). Kod oko polovine novorođančadi sa perinatalnom formom *NP-C* prisutan je produženi neonatalni holestatski ikterus, koji se pojavljuje u prvim danima ili nedjeljama života i obično je povezan sa progresivnom hepatosplenomegalijom (49). U većini slučajeva, ikterus se spontano povlači do kraja četvrtog mjeseca ili prije, dok hepatosplenomegalija uglavnom ostaje kao znak koji prethodi pojavi neuroloških simptoma. Kod oko 10% novorođančadi ikterus se brzo pogoršava i dovodi do insuficijencije jetre. Djeca sa ovakvom fulminantnom hepatickom formom bolesti najčešće umiru prije navršenog 6. mjeseca života (50). Važno je naglasiti da se neurološke manifestacije *NP-C* ne javljaju tokom neonatalnog perioda (14).

1.2.6.2. Rana infantilna forma bolesti

Kod jedne grupe djece kod koje se prvi simptomi *NP-C* javljaju u ranom infantilnom periodu, može biti prisutna blaža forma bolesti, koja se karakteriše ranom hepatosplenomegalijom, koja može biti jedini simptom dugi niz godina. Kod težeg oblika rane infantilne *NP-C*, hepatosplenomegalija je takođe prisutna od samog rođenja ili tokom prvih mjeseci života. Međutim, kod ove djece se neurološke manifestacije bolesti veoma brzo razvijaju i odlikuju se progresivnim karakterom. Zastoj u motornom razvoju i centralna hipotonija predstavljaju prve neurološke simptome, koji postaju evidentni između prve i druge godine života. Naknadni klinički tok podrazumijeva gubitak stečenih motoričkih sposobnosti, izvestan stepen mentalne regresije i spastičnost mišića. Većina ove djece nikada ne nauči da hoda. Često je prisutan intencioni tremor, dok se supranuklearna paraliza pogleda obično ne prepoznaje. Epileptički napadi nisu tako česti. Magnetna rezonanca mozga ukazuje na znake leukodistrofije i cerebralne atrofije. Ovakva djeca rijetko preživljavaju petu godinu života (14).

1.2.6.3. Kasna infantilna forma bolesti

Kao i kod prethodno opisanih formi bolesti, i kod kasne infantilne *NP-C* se često sreće hepatosplenomegalija. Kod ovakve djece česti su poremećaji govora. Djeca često imaju probleme sa hodom, nespretna su i sklona padovima zbog prisutne ataksije. Vertikalna supranuklearna paraliza pogleda je obično prisutna. Katapliksija se, takođe, razvija relativno često. Motorički problemi se pogoršavaju, a oštećenje u mentalnom razvoju postaje očiglednije. Kod značajnog broja pacijenata sa kasnom infantilnom *NP-C* razvijaju se epileptički napadi koji mogu biti različitog tipa. Iako generalno dobro reaguju na dostupnu antiepileptičku terapiju, opisani su i refrakterni napadi koji mogu biti uzrok smrti (status epileptikus ili druge komplikacije). Teške forme epilepsije imaju lošiju prognozu i značajno skraćuju životni vijek ovih pacijenata. Kako ataksija napreduje, javljaju se i drugi poremećaji, poput disfagije, dizatrije i demencije. U kasnijoj fazi, većina pacijenata zahtijeva gastrostomiju. Smrt kod ove djece najčešće nastupa između sedme i dvanaeste godine života (14).

1.2.6.4. Juvenilna forma bolesti

Može se reći da je u većini zemalja ovo najčešći tip *NP-C*. Umjerena splenomegalija ili hepatosplenomegalija je česta i može biti otkrivena u bilo kom periodu, čak i u neonatalnom. Međutim, zbog izostanka drugih manifestacija, bolest uglavnom ostaje neprepoznata. Kod ove

forme bolesti upečatljivi su kognitivno-bihevioralni problemi, koji podrazumijevaju poteškoće u održavanju pažnje, probleme sa učenjem i ponašanjem. Katapliksija, sa ili bez narkolepsije, je još jedan tipičan simptom bolesti. Ataksija vremenom uzima maha, javljaju se poteškoće prilikom trčanja, pa čak i hodanja, i sve češći padovi. Vremenom se razvijaju dizartrija i disfagija. U kasnijoj fazi, dizartrija se pogoršava i pacijenti često prestaju da govore. Kod oko polovine ovih pacijenata se razvijaju različite forme epileptičkih napada. Dužina životnog vijeka je veoma varijabilna (14,51).

1.2.6.5. Adolescentska i adultna forma bolesti

Slučajevi *NP-C* pacijenata kod kojih se prvi simptomi bolesti dijagnostikuju tek u odraslom dobu su sve češći. Kod ovih pacijenata često nema vidljive splenomegalije. Vertikalna supranuklearna paraliza pogleda takođe često izostaje. Za ovu formu bolesti česta je pojava psihijatrijskih simptoma, koji se mogu javiti nekoliko godina prije pojave motoričkih i kognitivnih znakova. Najčešće se javljaju različite forme psihoze, praćene pojavom paranoidnih zabluda, slušnih ili vizuelnih halucinacija. Pored toga, mogu se razviti depresivni poremećaji, socijalna izolacija, ali i problemi u ponašanju praćeni povećanom agresivnošću. Zabeleženi su i slučajevi opsesivno-kompulzivnog poremećaja, bipolarnog poremećaja i prolaznih vizuelnih halucinacija. Početak može biti akutan ili progresivan. U ovoj fazi bolesti neurološki nalaz je često potpuno normalan, da bi kasnije došlo i do pojave neuroloških manifestacija. Poremećaji kretanja poput distonije, parkinsonizma i horeje, su češći nego kod *NP-C* pacijenata sa juvenilnom formom bolesti. Kod nekih pacijenata je prisutna teška ataksija, distonija i dizartrija sa varijabilnom kognitivnom disfunkcijom. Epilepsija je rijetka i javlja se kod oko 15% *NP-C* pacijenata sa adultnim početkom bolesti (14).

1.2.7. Dijagnoza

Za sada nema jasnog kliničkog konsenzusa za postavljanje dijagnoze *NP-C*. Prije nego što su razvijene sofisticirane genetske metode za identifikaciju mutacija *NPC1* ili *NPC2* gena, za postavljanje dijagnoze bolesti korišćene su metode esterifikacije holesterola i filipinskog bojenja fibroblasta u kulturi ćelija kože. Svakako da su genetski testovi za otkrivanje mutacija danas najpouzdaniji test za postavljanje dijagnoze *NP-C*. Kao dopunske metode u dijagnostici *NP-C* koristi se magnetna rezonanca pomoću koje se mogu identifikovati atrofične promjene mozga koje se javljaju u odmaklim fazama bolesti. Drugi testovi, uključujući biopsiju tkiva i analizu lipida tkiva, koji su bili neophodni za dijagnozu *NP-C* prije prepoznavanja dominantnog biohemijskog deficita koji postoji kod ove bolesti, sada su rijetko potrebni. Ovi testovi obuhvataju ispitivanje koštane srži, slezine i jetre, u kojima se mogu pronaći pjenaste ćelije (14,52).

Kada je u pitanju diferencijalna dijagnoza, kod novorođenčadi i male odojčadi važno je razlikovati *NP-C* od idiopatskog neonatalnog hepatitisa i drugih uzrokaolestatskog ikterusa. Među ostalim lipidozama, najočiglednije diferencijalne dijagnoze su Niman-Pikova bolest tip *B* i Goševa bolest. Kod starije djece i odraslih, u zavisnosti od simptoma, potrebno je razmotriti druga stanja sa cerebralnom ataksijom, distonijom, katapliksijom i supranuklearnom paralizom pogleda (14).

1.2.8. Liječenje

Do skoro je liječenje *NP-C* bilo isključivo simptomatsko. Međutim, sa pojavom miglustata pacijenti oboleli od *NP-C* su dobili lijek koji usporava neurološku progresiju bolesti i značajno produžava preživljavanje ovih pacijenata.

1.2.8.1. Simptomatska terapija

Simptomatsko liječenje oboljelih od *NP-C* prvenstveno zahtijeva multidisciplinarni pristup, koji, u zavisnosti od prisutnih simptoma, podrazumijeva aktivno učešće neurologa, specijalista fizikalne medicine i rehabilitacije, fizioterapeuta, defektologa, somatopeda, logopeda, psihijataru, psihologa, gastroenterologa, socijalnih službi i radnika. Pored toga, neophodna je velika podrška i aktivno učešće članova porodice (44,53).

Prvenstveno je važno redovno kontrolisati sposobnost pacijenata za kretanje, kako bi se spriječila pojava padova i izbjegle komplikacije koje se mogu javiti. Pacijenti moraju sprovoditi redovne vježbe sa fizioterapeutima, kako bi se njihova pokretljivost održala što je duže moguće. Nažalost, kod teških formi bolesti, usled progresije neurološkog deficita, pacijenti potpuno gube sposobnost kretanja i neophodna su im invalidska kolica i druga slična pomagala. Spastičnost i distonija se kod ovih pacijenata mogu liječiti primjenom lijekova kao što su triheksifenidil, baklofen, tizanidin, benzodiazepini, dantrolen i botulinum toksin. Kako bolest napreduje, javljaju se i problemi sa gutanjem, pa je neophodna modifikacija ishrane od strane nutricioniste ili gastroenterologa. Promjena ishrane koja podrazumijeva unošenje većih količina tečnosti i vlakana često je neophodna i zbog opstipacije, koja se takođe javlja kod velikog broja pacijenata oboljelih od *NP-C*. U najtežim slučajevima neophodna je i primjena laksativa. Za liječenje hipersalivacije mogu se koristiti hisocin-hidrobromid u vidu transdermalnog flastera, glikopironijum oralno, subkutano ili preko stome, male doze atropina oralno ili botulinum toksin primjenjen lokalno, putem injekcije u parotidne ili submandibularne žlezde. Problemi sa govorom zahtjevaju aktivno učešće logopeda. Za liječenje katapliksije mogu se koristiti triciklični antidepresivi, kao što je protriptilin, ili modafinil. Epileptički napadi zahtjevaju obaveznu farmakoterapiju, koja treba da bude prilagođena tipu napada. Kao antiepileptici prvog izbora kod ovih pacijenata se navode lamotrigin i levetiracetam. S druge strane, opisani su i neki slučajevi pogoršanja konvulzivnih napada kod pacijenata sa *NP-C* koji su koristili karbamazepin i valproičnu kiselinu. U slučaju da su prisutni neki psihijatrijski poremećaji, kao što su depresija ili psihoza, treba ih liječiti standardnim antidepresivima, odnosno antipsihoticima (44,53).

1.2.8.2. Kauzalna terapija

Kada se govori o kauzalnoj terapiji *NP-C*, zapravo se misli na lijek pod nazivom **miglustat**. Miglustat je lijek iz grupe lijekova siročića koji je najprije 2003. godine odobren od strane američke savezne uprave za hranu i lijekove (*Food and Drug Administration; FDA*) za liječenje Gošeoove bolesti tip 1 (54). Danas je miglustat, pored Gošeoove bolesti tip 1, u Evropi, Japanu i Kanadi odobren i za liječenje *NP-C* (55). S druge strane, *FDA* još uvijek nije odobrila njegovu primjenu za liječenje *NP-C* (56).

Miglustat je mali, solubilni molekul iz grupe iminošećera koji djeluje tako što inhibira glukozilceramid sintetazu, enzim koji katalizuje prvi korak u sintezi glikosfingolipida. Na taj način miglustat smanjuje sintezu glikosfingolipida i sprečava njihovu akumulaciju u lizozomima (57). Miglustat je lijek koji se odlikuje komfornim režimom doziranja koji podrazumijeva njegovu oralnu primjenu u dozi od 100-600 mg/24h za liječenje pacijenata oboljelih od *NP-C* (44). Nakon oralne primjene, miglustat se brzo apsorbuje, pri čemu se njegova maksimalna koncentracija u krvi može očekivati nakon 2 sata. Miglustat dobro prolazi hematoencefalnu barijeru što i omogućava njegovu blagotvorno dejstvo na neurološke manifestacije *NP-C*. Ovaj lijek se ne vezuje za proteine plazme i ima volumen distribucije od

83 litara. Miglustat se najvećim dijelom (70-80%) izlučuje neizmjenjen putem bubrega. Vrijeme polueliminacije miglustata iznosi 6-7 sati (58).

Miglustat je indikovano za liječenje progresivnih neuroloških simptoma *NP-C* i kod djece i kod odraslih pacijenata. Liječenje miglustatom treba započeti odmah čim se pojave neurološki simptomi. Sem toga, kod pacijenata koji nemaju izražene neurološke manifestacije, ali za koje postoje podaci o pozitivnoj porodičnoj anamnezi, liječenje miglustatom može biti započeto i prije ispoljavanja neuroloških manifestacija bolesti. Treba naglasiti da miglustat nije efikasan u liječenju pacijenata sa već uznapredovalim neurološkim simptomima bolesti, kao što su teška demencija, nemogućnost kretanja bez invalidskih kolica, potpuni nedostatak verbalne komunikacije, ili poteškoće pri gutanju dovoljno teške da zahtjevaju ishranu pacijenata pomoću gastrostome (44). Rezultati opservacionih i kontrolisanih kliničkih ispitivanja su pokazali da miglustat usporava neurološko pogoršanje i produžava preživljavanje i kod djece i kod odraslih pacijenata koji boluju od *NP-C* (59,60).

Još jedna značajna prednost miglustata je i njegov relativno dobar bezbednosni profil. Najčešća neželjena dejstva ovog lijeka su gastrointestinalne prirode poput dijareje, nadutosti, dispepsije, bola i nelagodnosti u stomaku. Gastrointestinalna neželjena dejstva miglustata naročito su izražena na početku primjene lijeka. Prolazni fiziološki tremor šaka takođe se dosta često javlja na početku primjene miglustata, ali se obično povlači nakon 1-3 mjeseca liječenja. Gubitak tjelesne težine se takođe često belježi kod pacijenata koji primaju miglustat, ali obično nije povezan sa ozbiljnijim kliničkim posledicama i ne ispoljava značajan negativan efekat na rast pedijatrijskih pacijenata oboljelih od *NP-C*. Kod određenog broja pacijenata koji primaju miglustat može se javiti blago smanjenje broja trombocita koje nije povezano sa krvarenjem, ali koje može zahtijevati pojačanu kontrolu krvne slike pacijenata. Ozbiljno neželjeno dejstvo koje se dovodi u vezu sa primjenom miglustata je periferna neuropatija (57).

1.2.8.3. Eksperimentalna terapija

Trenutno se u fazi ispitivanja nalazi nekoliko lijekova za liječenje *NP-C*. U prvom redu to su 2-hidroksipropil- β -ciklodekstrin, vorinostat i arimoklomol (61).

2-hidroksipropil- β -ciklodekstrin je ciklični oligosaharid koji se apsorbira u endosome ćelija gdje učestvuje u transportu neesterifikovanog holesterola u citosol. Na taj način ova supstanca smanjuje akumulaciju holesterola u endozomima nezavisno od *NPC1* ili *NPC2* proteina. Eksperimentalne studije na životinjama su pokazale da intraperitonealna i intratekalna primjena ovog lijeka smanjuje akumulaciju holesterola u jetri i neuronima. Najveći nedostatak ove supstance odnosi se na nemogućnost prolaska hematoencefalne barijere (61).

Vorinostat je oralni inhibitor histon deacetilaze i antineoplastični lijek koji je odobren za liječenje refrakternog ili relapsnog kožnog *T* limfoma (62). Eksperimentalne *in vitro* studije ukazuju da bi vorinostat mogao da bude efikasan u liječenju visceralne forme *NP-C* (61).

Arimoklomol je lijek koji deluje tako što stimuliše ekspresiju gena koji kodira sintezu *HSP* proteina (*heat shock proteins*), čime se poboljšavaju endogeni citoprotektivni mehanizmi u prisustvu ćelijskog stresa. Ovaj lijek trenutno prolazi kroz klinička ispitivanja kako bi se ispitala mogućnost njegove primjene u liječenju različitih neurodegenerativnih bolesti. Rezultati eksperimentalnih studija na modelu *NP-C* miševa su pokazali da arimoklomol poboljšava ataksiju i produžava preživljavanje životinja (61).

1.3. Kasna infantilna neuronska ceroidna lipofuscinoza tip 2

Kasna infantilna neuronska ceroidna lipofuscinoza tip 2 (*Late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis type 2* ili *Neuronal ceroid lipofuscinosis type 2; CLN2*) je rijetka autozomno-recesivna neurodegenerativna bolest koja pripada heterogenoj grupi neurodegenerativnih poremećaja iz grupe neuronskih ceroidnih lipofuscinoza (63). Kod ove grupe *BRDL* najviše su pogođeni mozak i retina. Do sada je opisano 14 varijanti ili tipova neuronskih ceroidnih lipofuscinoza (64,65). Neuronske ceroidne lipofuscinoze se drugačije mogu klasifikovati na Batenovu bolest, koja se odnosi na razvoj ovih poremećaja već u djetinjstvu, i Kufsovu bolest, koja podrazumjeva razvoj bolesti u adultnom periodu (63).

1.3.1. Istorijat

Vjeruje se da su prvi opisani slučajevi pacijenata oboljelih od nekog tipa neuronske ceroidne lipofuscinoze zapravo prikazi četvoro braće i sestara iz Norveške koje je još 1826. godine opisao Oto Kristijan Stengel (66). On je zabilježio da je kod ove djece došlo do razvoja sličnog neurodegenerativnog obrasca bolesti sa progresivnim gubitkom vida, kognitivnim padom, napadima i preranom smrću (66). Skoro sto godina kasnije (1903. godine), britanski oftalmolog Frederik Baten je predstavio još 2 slična slučaja, takođe sestru i brata, sa sličnim kliničkim karakteristikama (67). Slučajeve bolesti kod odraslih prvi je prikazao Ugo Kufs 1925. godine (68).

1.3.2. Definicija

CLN2 je autozomno-recesivna, neurodegenerativna bolest iz grupe *BRDL* sa pedijatrijskim početkom, koja se javlja kao posledica nedostatka enzima tripeptidil peptidaze 1 (*TPPI*) (69).

1.3.3. Etiologija i patogeneza

CLN2 je bolest koja se nasleđuje autozomno-recesivno i koja se javlja kao posledica bialelnih mutacija gena koji je lociran na hromozomu 11p15 i koji kodira sintezu lizozomalnog proteina tripeptidil peptidaze 1 (70,71). *TPPI* pripada grupi enzima iz porodice serin karboksil proteinaza. Ovaj enzim se aktivira unutar lizozoma i omogućava cijepanje proteina i polipeptida u tripeptide. Nedostatak ili smanjena aktivnost ovog enzima dovodi do akumulacije autofluorescentnog ceroid lipofuscina unutar neurona i drugih ćelija u organizmu. Vremenom, ova akumulacija proteina u lizozomima ćelija *CNS*-a i drugih djelova organizma rezultuje pojavom progresivne neuronske degeneracije (70). Do sada najčešće identifikovane mutacije *TPPI* gena uključuju *c.509-IG>C* varijantu i nonsens varijantu *c.622C>T [p.(Arg208*)]*(72).

1.3.4. Epidemiologija

Kao i kod ostalih rijetkih i ultrarijetkih bolesti, tačna prevalencija i incidencija *CLN2* nije poznata. Ipak, procjenjuje se da incidencija ove bolesti nije veća od 0,5 na 100000 živorođenih (73). Nešto niža incidencija ove bolesti za sada je zabeležena u Portugalu (0,15 na 100000 živorođenih) i zapadnoj Nemačkoj (0,46 na 100000 živorođenih). Zabeležena incidencija *CLN2* na području Ujedinjenog Kraljevstva iznosi 0,78 slučajeva na 100000 živorođenih. Za sada najveća učestalost ove bolesti zabeležena je na području Njufaundlenda, gdje incidencija *CLN2* iznosi 9 slučajeva na 100000 živorođenih (69,74).

1.3.5. Klinička slika

CLN2 kod većine pacijenata ima predvidljiv klinički tok bolesti koji je obelježen prije svega epileptičkim napadima i brzim psihomotornim pogoršanjem. Najčešći početni simptomi su konvulzivni napadi i kašnjenje u razvoju govora, koji obično počinju da se javljaju već u uzrastu od 2 do 4 godine života. Najčešće, kašnjenje u govoru prethodi pojavi epileptičkih napada. Djeca oboljela od *CLN2* najčešće imaju epileptičke napade bez jasnih okidača za njihovo javljanje, mada ima opisanih i inicijalnih slučajeva febrilnih konvulzija. Epileptički napadi mogu biti polimorfni (generalizovani toničko-klonički, mioklonički, atonični) i vremenom postaju refrakterni na terapiju. Pored pomenutih simptoma, često se kao inicijalni simptomi javljaju i ataksija, poremećaji ponašanja i drugi. Nakon pojave epileptičkih napada, dolazi do brzog pogoršanja kognitivnih i motoričkih funkcija, usled čega dolazi do potpunog gubitka govora i mogućnosti izvođenja voljnih pokreta do šeste godine života. Poremećaji pokreta, uključujući mioklonus, distoniju i spastičnost, se takođe razvijaju. Mioklonus, bilo da je vezan za epilepsiju ili ne, često je glavni simptom koji može biti posebno težak za liječenje i koji može ometati odmor i san. Oštećenje vida se može javiti već u uzrastu od 4 godine, ali obično nije toliko očigledno ili uznemiravajuće, dok ne dodje do ozbiljnije progresije bolesti. Sa progresijom bolesti, oštećenje vida postaje sve teže i ova djeca obično oslijepe sa 7 do 10 godina. Djeca gube sposobnost gutanja i ishrana ostaje moguća samo pomoću gastrostome. Sluh je obično pošteđen (75-77).

Pored tipičnih formi bolesti, opisane su i atipične forme, sa ranijom ili kasnijom pojavom simptoma, bržim ili sporijim napredovanjem bolesti, ali i kod ovakvih pacijenata evidentna je progresivna neurodegeneracija i prevremena smrt (78,79).

1.3.6. Dijagnoza

Dijagnoza *CLN2* se obično teško i kasno postavlja, osim ako nije riječ o slučajevima djece koja potiču iz porodica sa pozitivnom porodičnom anamnezom. Početni simptomi su često nespecifični i dijagnostički postupci podrazumijevaju sprovođenje nekih rutinskih testova i metoda (69).

Eliktroencefalogram (*EEG*) je često jedan od prvih testova koji se sprovode, bez obzira na nivo specifične kliničke sumnje. U slučajevima djece sa *CLN2*, *EEG* pokazuje nepravilnu aktivnost, usporavanje pozadinske aktivnosti i epileptiformne abnormalnosti u zadnjim regionima. Vizuelno izazvani potencijali otkrivaju povećanje latencije. Pomoću optičke koherentne tomografije mogu se otkriti očne abnormalnosti. Ove očne abnormalnosti i defekti vida u početku mogu biti suptilni, ali se povećavaju sa progresijom bolesti (80).

Nalazi magnetne rezonance ukazuju na progresivnu cerebralnu atrofiju, smanjenje zapremine sive mase i periventrikularni hiperintenzitet bijele mase. Iako je *CLN2* prvenstveno bolest sive moždane mase, pomenuti periventrikularni hiperintenzitet bijele mase se često sreće i ne bi trebalo da skrene pažnju kliničara ka leukodistrofiji (80).

Pored navedenih, važne informacije u postupku dijagnostikovanja *CLN2* tradicionalno su dobijane metodama kao što su elijektronska mikroskopija mišića, biopsija kože i konjunktiva. Ipak, dijagnostičke metode *CLN2* i drugih rijetkih bolesti iz grupe *BRDL* su značajno evoluirale poslednjih godina. Dijagnoza *CLN2* danas dominantno podrazumijeva testiranje enzima. Kada klinički znaci ukazuju na moguću bolest iz grupe neuronskih ceroidnih lipofuscinoza, među prvim dijagnostičkim testovima treba ispitivati aktivnost *TPPI* enzima u leukocitima, fibroblastima ili osušenim mrljama krvi. Eventualna deficitarna aktivnost ovog enzima, uz prisustvo opisanih simptoma i znakova bolesti, nedvosmisleno

ukazuje na *CLN2*. Takođe je potrebno spomenuti genetska ispitivanja kako bi se ispitalo prisustvo eventualnih mutacija gena za *TPP1*(73,81).

U sklopu diferencijalne dijagnoze *CLN2* treba razmotriti različite oblike genetski uslovljenih epileptičkih sindroma kod djece, kao što su Ohtahara sindrom, Vestov sindrom, Dravetin sindrom, Lenoks-Gastoov sindrom i drugi. Sem toga, epilepsija i progresivna neurodegeneracija ukazuju ne samo na potencijalnu neuronsku ceroidnu lipofuscinozu, već i na druge rijetke bolesti iz grupe *BRDL*, kao što su gangliozidoze, mukopolisaharidoze, *NP-C*, Goševa bolest, i drugi slični poremećaji funkcije lizozoma (80).

1.3.7. Liječenje

Kao i u slučaju drugih teških bolesti iz grupe *BRDL*, liječenje *CLN2* je kompleksno i zahtijeva multidisciplinarni pristup i aktivno učešće velikog broja zdravstvenih radnika. Do 2017. godine liječenje ove teške neurološke bolesti je bilo isključivo simptomatsko. Međutim, 2017. godine je registrovana cerliponaza alfa, prvi oblik kauzalne terapije *CLN2*.

1.3.7.1. Simptomatska terapija

Liječenje *CLN2* treba započeti što ranije po uspostavljanju dijagnoze. Jedan od prvih ozbiljnih simptoma koji treba liječiti kod ove djece su svakako epileptički napadi. Iako su kod djece sa *CLN2* zabeleženi različiti tipovi epileptičkih napada, može se reći da dominiraju mioklonički napadi. Izbor antiepileptika treba da bude individualizovan i prilagođen vrsti napada koji se najčešće javljaju, ali se može reći da su antiepileptici koji se najčešće primjenjuju valproična kiselina, benzodiazepini (klobazam/klonazepam), levetiracetam i lamotrigin. Iako je politerapija često neophodna zbog refrakterne prirode napada, važno je, kad god je to moguće, koristiti što manje lijekova. Kombinacija više od 3 antiepileptika čak i u najtežim stadijumima bolesti teško da se može smatrati opravdanom (69). Iako nijedan antiepileptik nije formalno kontraindikovano kod djece oboljele od *CLN2*, karbamazepin i fenitoin bi trebalo izbjegavati, jer je dokazano da ovi lijekovi mogu da pogoršaju mioklonus (82). Takođe, neki antiepileptici mogu da pogoršaju druge simptome bolesti, kao što je to slučaj sa topiramatom, koji može da ima negativan uticaj na govor i može da izazove psihomotorno usporavanje (69).

Pored epileptičkih napada, kod djece oboljele od *CLN2* često se javljaju poremećaji kretanja, distonija i spastičnost. Takođe se mogu uočiti simptomi kao što su tremor, horeja i atetoza. Pošto se ovi neurološki simptomi generalno teško kontrolišu, ciljevi simptomatske terapije odnose se na smanjenje njihove težine i učestalosti, ali i na poboljšanje kvaliteta života pacijenata. Lijekovi koji se mogu koristiti za liječenje mioklonusa kod djece oboljele od *CLN2* su benzodiazepini (u prvom redu klobazam i klonazepam), lamotrigin, levetiracetam, fenobarbital, valproat i zonisamid. Za liječenje spastičnosti, kao i u drugim stanjima, mogu se koristiti baklofen, diazepam, tizanidin, fenobarbital, a u slučaju lokalne spastičnosti i botulinum toksin. Nevoljni, distonični pokreti se mogu ublažiti primjenom benzodiazepina, baklofena, tizanidina, klonidina ili triheksifenidila (69).

Sposobnost djece oboljele od *CLN2* da učestvuju u svakodnevnim aktivnostima smanjuje se sa progresijom motoričkih, kognitivnih i oštećenja vida. Kako bi se motorička funkcionalnost održala što je duže moguće, neophodno je kod ove djece sprovesti redovnu fizikalnu terapiju. Preporučuju se 2 do 3 sesije fizikalne terapije nedjeljno. Sem toga, preporučuje se upotreba terapijskih stolica i uređaja za stajanje i hodanje, kako bi se spriječili padovi i komplikacije koje iz njih proizilaze. Ortoze se takođe mogu koristiti za dodatno

povećanje stabilnosti. Hidroterapija i terapija muzikom takođe su veoma značajne i mogu doprineti smanjenju anksioznosti kod ove djece (6s9).

Kako bolest napreduje, tako i problemi sa gutanjem postaju sve izraženiji kod ove djece, usled čega raste rizik od aspiracije. Kardiorespiratorna insuficijencija i sepsa kao posledica aspiracione pneumonije su česti uzroci smrti. Zbog toga je veoma važno adekvatno liječenje hipersalivacije koja se javlja kod djece koja su oboljela od *CLN2*. Na početku se savjetuje postepena primjena antiholinergičkih lijekova, kao što su inhalacioni ipratropijum bromid, transdermalni hioscin ili oralni glikopiroilat (69). Primjena ovih lijekova sa sobom nosi rizik od pojave antimuskarinskih neželjenih dejstava, kao što su suva usta, opstipacija, retencija urina i slično (83,84). U slučaju izraženih antimuskarinskih neželjenih dejstava ovih lijekova, za liječenje hipersalivacije kod djece oboljele od *CLN2* mogu se koristiti intermitentne injekcije botulinum toksina u pljuvačne žlijezde (83,85). Poteškoće sa gutanjem hrane zahtjevaju učešće nutricionista i gastroenterologa (69). Kada djeca u potpunosti izgube sposobnost gutanja hrane, neophodno je plasiranje sonde. Simptomi gastroezofagealnog refluksa takođe mogu biti veoma izraženi, pri čemu njihovo liječenje zahtjeva primjenu inhibitora protonske pumpe (86), a u najtežim slučajevima i fundoplikaciju. Za liječenje opstipacije veoma je važna nefarmakološka terapija koja treba da uključuje ishranu sa dosta tečnosti i vlakana, dok u težim slučajevima treba primijeniti laksative (69).

Respiratoni problemi, u prvom redu pneumonije, su česte u kasnim stadijumima bolesti. Zbog toga je neophodna vakcinacija oboljele djece i članova njihovih porodica protiv pneumokoka i virusa influence, ali i česta primjena bronhodilatatora i mukolitika (69).

Poremećaji spavanja su takođe veoma česti kod djece koja boluju od *CLN2*. Farmakoterapija ovih poremećaja podrazumijeva upotrebu lijekova kao što su melatonin, hloral-hidrat, klonidin ili prijegabalin (87).

Bol se kao simptom često javlja kod djece oboljele od *CLN2*, pri čemu postoji veliki broj potencijalnih uzroka ovog simptoma, kao što su mišićno-skeletni poremećaji (spastičnost, distonija), gastrointestinalni poremećaji (opstipacija, gastroezofagealna refluksna bolest), abrazija rožnjače ili oštećenja kože. Neophodna je adekvatna primjena analgetika za kupiranje ovog simptoma. Za blaže bolove se mogu koristiti paracetamol ili nesteroidni antiinflamatorni lijekovi. Za bolove jačeg intenziteta mogu se koristiti i opioidni analgetici (metadon, morfin, hidromorfin), dok se za liječenje neuropatskog bola mogu primjenjivati amitriptilin, prijegabalin, gabapentin ili klonidin (69).

Djeca oboljela od *CLN2*, pa i njihove porodice, često doživljavaju različite forme socijalne izolacije. Mada ova djeca obično ne mogu da hodaju ili govore, sluh je uglavnom očuvan, pa zato postoji osnova za održavanjem socijalnih kontakata što je duže moguće. Poželjno bi bilo da se ovoj djeci omogući što je moguće duži boravak u školi, jer je potencijalni benefit od obrazovnih i čulnih iskustava, koja se na taj način mogu steći, veliki (69).

Djeca koja boluju od *CLN2* često pate od anksioznosti, uznemirenosti i različitih oblika poremećaja ponašanja. U liječenju ovih poremećaja prednost treba dati nefarmakološkom liječenju i sesijama koje podrazumijevaju učešće psihologa ili dječijeg psihijatra. Neuroleptičke lijekove treba izbjegavati, naročito one čiju upotrebu prati povećani rizik od pojave ekstrapiramidalnih neželjenih dejstava (69).

1.3.7.2. Kauzalna terapija

Od 2017. godine zvanično je odobren i registrovan prvi lijek za kauzalno liječenje *CLN2*. U pitanju je cerliponaza alfa, koja zapravo predstavlja oblik enzimske supstitucione terapije, s obzirom da ovaj lijek zapravo predstavlja humani rekombinantni oblik enzima *TPPI*. Cerliponaza alfa je odobrena za liječenje *CLN2* u Evropi, Sjedinjenim Američkim Državama (SAD), Kanadi i drugim djelovima svijeta. *FDA* je cerliponazu alfa odobrila za usporavanje gubitka sposobnosti hodanja kod simptomatskih pedijatrijskih pacijenata starijih od 3 godine koji boluju od *CLN2*. Cerliponaza alfa se za liječenje *CLN2* primjenjuje u dozi od 300 mg, svake druge nedjelje (88,89).

Cerliponaza alfa je neaktivan rastvorljivi proenzim koji se proizvodi rekombinantnom tehnologijom u ćelijama jajnika kineskog hrčka. U pitanju je jedinjenje velike molekulske težine (peptid koji sadrži 554 aminokisjelina, molekulske težine 59 kDa), koje kao takvo ne može proći hematoencefalnu barijeru, što značajno otežava put primjene. Zbog toga cerliponaza alfa ima prilično nekomforan put primjene, budući da se pomoću intracerebroventrikularnog katetera direktno plasira u mozak. Cerliponaza alfa zatim postupkom endocitoze posredovane manoza-6-fosfatom prolazi membranu ćelija mozga i transportuje se do lizozoma. Zahvaljujući kisjeloj sredini u lizozomima, proenzim se aktivira i prelazi u aktivnu formu *TPPI* koja cijepa tripeptide sa *N* kraja polipeptida i peptida(88,89).

Intracerebroventrikularni put primjene omogućava da se lijekovi daju direktno u bočnu cerebralnu komoru preko implantiranog uređaja koji sadrži rezervoar i kateter. Ovaj put primjene lijekova je poznat više od 50 godina i koristi se za primjenu citostatika i u određenim situacijama antibiotika. Međutim, za razliku od citostatika i antibiotika koji se koriste u ograničenim i najčešće kratkim vremenskim periodima, liječenje *CLN2* pomoću cerliponaze alfa je doživotno i podrazumijeva primjenu ovog lijeka u vidu infuzija koje se primjenjuju jednom u dvije nedjelje. Dužina infuzije cerliponaze alfa traje oko 4,5 sati, kako bi se smanjio rizik od propratnih reakcija. Primjena cerliponaze alfa zahtijeva posebne uslove i učešće multidisciplinarnog tima zdravstvenih radnika potrebnih za plasiranje i održavanja uređaja za intracerebroventrikularnu primjenu lijeka, pripremu i primjenu lijeka, praćenje pacijenta i upravljenje neželjenim dejstvima. Preporučuje se da članovi tima budu pedijatri neurolozi, neurohirurzi, hematolozi, epileptolozi, medicinski tehničari, farmaceuti i drugi zdravstveni radnici. Sam uređaj za primjenu cerliponaze alfa se sastoji od pristupnog porta koji se implantira u podgalealni prostor ispod skalpa i koji je povezan sa kateterom koji je umetnut u jednu od moždanih komora. Kako bi se smanjio rizik od infekcija, savjetuje se da se koriste kateteri koji su imprijegnirani antibioticima. Preporučeno vrijeme od postavljanja uređaja do prve administracije lijeka iznosi 5 do 7 dana, kako bi se obezbjedilo vrijeme za početno zarastanje, smanjenje otoka i minimiziranje osećaja nelagodnosti kod pacijenata. Kako bi se smanjio rizik od pojave infekcija, neophodno je da se primjena cerliponaze alfa vrši u strogo aseptičnim uslovima. Takođe, prije infuzije cerliponaze alfa potrebno je sprovesti profilaksu eventualnih alergijskih reakcija koje se mogu javiti. Savjetuje se da se 30 do 60 minuta prije intracerebroventrikularne infuzije cerliponaze alfa primjene antihistaminici sa ili bez antipiretika ili kortikosteroida. Takođe, u zavisnosti od individualnih karakteristika pacijenata, kao prijemedikacija se mogu primijeniti i sedativi kod pacijenata koji su previše anksiozni, ili antiepileptici kod onih pacijenata koji imaju pojačane napade tokom ili nakon infuzije cerliponaze alfa. Cerliponaza alfa se otprema i skladišti zamrznuta, i kada se odmrzne mora se upotrebiti u roku od 24 sata ako pakovanje nije otvoreno, ili u roku od 4 sata ako je pakovanje otvoreno (90).

Efikasnost cerliponaze alfa procijenjena je u nerandomizovanoj kliničkoj studiji koja je uključila 22 simptomatska pedijatrijska pacijenta oboljela od *CLN2* koja su dobijala ovaj lijek i 42 djece sa *CLN2* koja nisu dobijala lijek u okviru ove studije. Sva djeca su bila starija od 3 godine i imala su razvijene motoričke ili jezičke simptome bolesti. Rezultati ove studije su pokazali da je kod djece koja su dobijala cerliponazu alfa primjećeno značajno manje pogoršanje sposobnosti hodanja u odnosu na djecu koja nisu liječena ovim lijekom (91).

Najčešća neželjena dejstva koja se mogu javiti kod pacijenata koji dobijaju cerliponazu alfa su groznica, poremećaji *EKG*-a uključujući bradikardiju, povraćanje, konvulzije, pojava hematoma, glavobolja, razdražljivost, povećanje broja leukocita u cerebrospinalnoj tečnosti, infekcije povezane sa implantacijom uređaja za primjenu lijeka, osjećaj nervoze i napetosti i hipotenzija. Cerliponaza alfa se ne smije primjenjivati kod pacijenata sa ventrikuloperitonealnim šantovima (91).

1.4. Goševa bolest tip 2

Goševa bolest tip 2 (*Gaucher disease type 2- GD2*) predstavlja jedan od 5 do sada opisanih tipova Goševine bolesti (92). Goševa bolest je najčešća sfingolipidoza i jedna od najčešćih *BRDL* (93).

1.4.1. Istorijat

Ovu bolest je prvi opisao Filip Goše u svojoj doktorskoj disertaciji 1882. godine na primjeru 32-godišnje pacijentkinje kod koje je primjetio prisustvo abnormalnih histiocita. Pacijentkinja je umrla od kaheksije i masivne hepatosplenomegalije, a Goše je zaključio da je pacijentkinja bolovala od neoplazme slezine (94). I danas se veoma često malignitet razmatra kao potencijalna prva dijagnoza kod pacijenata sa simptomima Goševine bolesti (95). Dvadeset godina kasnije, Nejtan Bril je dokazao da se bolest nasleđuje autozomno-recesivno (96). Goševa bolest je u početku prepoznata kao hronična multisistemska bolest koja zahvata jetru, slezinu, koštanu srž i limfne čvorove. Međutim, 1927. godine je prvi put opisana forma Goševine bolesti sa sličnim sistemskim manifestacijama, ali sa progresivnim neurodegenerativnim karakterom, koja je označena kao *GD2* (97). Više od trideset godina kasnije, u Švedskoj je opisan treći tip Goševine bolesti (*GD3*), koji se odlikuju sporijom progresijom neurodegenerativnih promjena u odnosu na *GD2* (98). Patofiziološka osnova bolesti postala je jasna 1965. godine kada je Rosko Brejdi otkrio da se u osnovi Goševine bolesti nalazi funkcionalni nedostatak enzima beta glukocerebrozidaze (99). Danas su poznata još 2 tipa Goševine bolesti: perinatalna letalna forma i kardiovaskularna forma (92).

1.4.2. Definicija

GD2 je akutna neurološka forma Goševine bolesti koja se karakteriše ranim početkom i teškom neurološkom zahvaćenošću moždanog stabla, povezanom sa organomegalijom (100).

1.4.3. Etiologija i patogeneza

U osnovi bolesti nalazi se funkcionalni nedostatak enzima beta glukocerebrozidaze (ili, kako se drugačije naziva, kisjele beta-glukozidaze). Do nedostatka ovog enzima dolazi usled mutacija gena koji kodira njegovu sintezu (*GBA1* gen), koji je lociran na 1. hromozomu (1q21) (93). Do sada je opisano više od 450 različitih mutacija ovog gena (101). Veoma rijetko se bolest može javiti i usled nedostatka aktivatora glukocerebrozidaze, koji se naziva saposin *C* (102). Glukocerebrozidaza fiziološki razgrađuje glukozilceramid do glukoze i ceramida (93). U slučaju nedostatka ovog enzima, poremećena je razgradnja

glukozilceramida, usled čega dolazi do njegovog nakupljanja u makroflagima i njihove transformacije u tzv. Gošeove ćelije. Pod svjetlosnim mikroskopom se može vidjeti da su Gošeove ćelije značajno uvećane, sa ekscentričnim jezgrima i kondenzovanim hromatinom (103). Gošeove ćelije se uglavnom infiltriraju u koštanu srž, slezinu i jetru, ali se isto tako mogu infiltrirati i u druge organe. Ipak, patofiziološki mehanizmi zahvatanja centralnog nervnog sistema, kakvi se sreću kod *GD2*, nisu u potpunosti razjašnjeni (93,104).

1.4.4. Epidemiologija

Goševa bolest je jedan od najčešćih oblika *BRDL*. Naročito često se sreće kod Aškenazi Jevreja, gdje procijenjena prevalencija iznosi 118 na 100000, za razliku od ne-jevrejske populacije, gdje je prevalencija oko 1-2 na 100000 (95). Najčešći tip Goševе bolesti je *GDI*, dok se *GD2* i *GD3* sreću značajno ređe, sa procijenjenom prevalencijom od 1 na 100000-300000 živorođenih (105). Generalno, *GD2* tip Goševе bolesti je izuzetno rijedak i čini manje od 5% svih slučajeva Goševе bolesti (100).

1.4.5. Klinička slika

GD2 se karakteriše ranim i teškim neurološkim oštećenjem koje počinje kod novorođenčadi uzrasta od 3 do 6 mjeseci i sistemskom zahvaćenošću sa hepatosplenomegalijom. Trijada početnih simptoma i znakova koji mogu ukazivati na ovu bolest sastoji se od povećane rigidnosti vrata i trupa (opistotonus), bulbarnih znakova (naročito poremećaja gutanja) i okulomotorne paralize (ili bilateralnog fiksiranog strabizma). Ovi znaci mogu biti povezani sa trizmom i hipertonijom sa piramidalnom i eventualno ekstrapiramidalnom rigidnošću. Apneja povezana sa čestim i dugotrajnim grčevima larinksa javlja se nakon nekoliko mjeseci. Prihomotorni razvoj se tada mijenja, iako su neka djeca i dalje u stanju da stiču vještine. Konvulzivni napadi koji se kasnije javljaju se najčešće manifestuju kao mioklonička epilepsija koja je otporna na antiepileptičke lijekove. Ipak, može se reći da epileptički napadi nisu tako česti kod pacijenata sa *GD2*. Dostupni literaturni podaci ukazuju da srednja starost *GD2* pacijenata u kojoj dolazi do razvoja epilepsije iznosi 11,7 mjeseci, što je značajno kasnije u odnosu na ostale neurološke simptome i znakove. Što je još bitnije, srednje vrijeme pojave epileptičkih napada kod *GD2* pacijenata je blizu vremena kada kod većine ovih pacijenata dolazi do smrtnog ishoda. Zato se može reći da je mioklonička epilepsija kasna karakteristika *GD2*, koja se javlja samo kod pacijenata koji požive dovoljno dugo. Drugi neurološki znaci koji se javljaju kod djece koja boluju od *GD2* su hipotonija, progresivno oštećenje kognicije, oštećenje sluha i blaga cerebralna atrofija (93,106,107).

Novorođenčad koja boluju od *GD2* često mogu imati urođenu ihtiozu, poremećaj kože koji se manifestuje izuzetno sjajnom kožom koja podsjeća na celofan. Koža se ljušti tokom prvih nekoliko nedelja života, ali se onda ljuštenje kože povlači, dok se drugi simptomi pogoršavaju. Smatra se da dermatološka patologija u sklopu *GD2* nastaje kao rezultat izmijenjenih odnosa ceramida i glukozilceramida u najdubljim slojevima kože (108-111).

Skoro uvijek je prisutna splenomegalija, koja je u oko 60% slučajeva povezana sa trombocitopenijom. Zastoj u rastu, koji se javlja kod 30% djece, često može biti prvi znak bolesti, koji je ponekad povezan sa kaheksijom. Ponekad se primjećuju i lezije na plućima, koje nastaju kao rezultat ponavljanih aspiracija i plućne infiltracije Goševim ćelijama. Zahvaćenost pluća je najteža ekstraneurološka manifestacija *GD2* i može se manifestovati kao bilateralna intersticijska bolest pluća, plućna hipertenzija, restriktivno oštećenje ventilacije ili plućni arterijsko-venski šantovi. Za razliku od *GDI*, kod drugog tipa Goševе bolesti nema zahvaćenosti kostiju. Smrt se javlja prije navršene treće godine života, kao posledica masivne aspiracije ili produžene apneje. Prosječna dužina preživljavanja ove djece iznosi nešto manje

od 12 mjeseci, a plućni simptomi bolesti kao što su pneumopatija udružena sa Goševom bolešću i centralna apneja su uzrok smrti u 50% slučajeva (93,106,107).

1.4.6. Dijagnoza

Kliničari treba da razmotre dijagnozu *GD2* kod novorođenčadi sa hepatosplenomegalijom, hematološkim abnormalnostima, kašnjenjem i neuspjehom u razvoju. Najpouzdanije metode za postavljanje dijagnoze *GD2* su svakako mjerenje enzimske aktivnosti glukocerebrozidaze i direktno sekvencioniranje *GBA1* gena. Za razliku od većine drugih *BRDL*, enzimska aktivnost se ne može testirati na plazmi ili eritrocitima, već se ispitivanje sprovodi na ćelijama kao što su leukociti, fibroblasti, amniociti ili ćelije iz uzoraka jetre ili slezine. *GD2* je veoma teško razlikovati od prvog ili trećeg tipa Goševove bolesti samo na osnovu enzimske aktivnosti ili genotipa, iako je potpuno odsustvo glukocerebrozidaze povezano sa ranim mortalitetom. Genetsko testiranje na Goševu bolest direktnim sekvencioniranjem *GBA1* može se koristiti za određivanje statusa bolesti i nosioca mutacije (112).

Pacijenti oboljeli od *GD2* ispoljavaju epidermalne abnormalnosti bez obzira da li je ihtioza klinički evidentna. Ovaj nalaz može imati potencijalnu dijagnostičku važnost (112).

Iako to nije preporučena metoda za dijagnozu *GD2*, činjenica je da je bolest kod mnoge djece otkrivena kao rezultat patoloških procjena biopsijskog uzorka. Klasičan nalaz u biopsijama koštane srži ili uzorcima jetre, pluća i slezine je prisustvo Goševih ćelija – makrofaga prepunih lipidima. Međutim, enzimska ili *DNK* potvrda dijagnoze bolesti je neophodna, jer se ćelije koje liče na Goševu mogu naći i u drugim stanjima (112).

1.4.7. Liječenje

Kao i na primjeru većine drugih *BRDL*, liječenje *GD2* se može podijeliti na simptomatsko i kauzalno liječenje (112).

1.4.7.1. Simptomatska terapija

Kada se dijagnoza *GD2* postavi rano, na samom početku, oralno hranjenje beba može i dalje biti moguće. Kako bolest naprijeduje, mogućnost gutanja hrane se smanjuje, zbog čega je vrlo brzo neophodno plasiranje nazogastrične sonde ili gastrične sonde sa gastrostomom. Procjena unosa makronutrijenata, mikronutrijenata i tečnosti je važna kod ovih pacijenata, jer je njihov oralni unos obično nizak. Trebalo bi napraviti individualizovani plan ishrane, uzimajući u obzir način ishrane i energetske potrebe. Novorođenčad sa *GD2* možda neće dobiti na težini čak ni uz enteralnu ili parenteralnu ishranu, zbog povećanog trošenja energije u mirovanju (112).

Degeneracija moždanog stabla vremenom dovodi do bulbarne zahvaćenosti, koja se karakteriše pojavom gušenja, grčeva larinksa i apneje. Učestalost ovih komplikacija se povećava kako bolest naprijeduje. Laringospazam takođe može dovesti do hipoksemije, koja može ubrzati samu bolest. Liječenje gastroezofagealnog refluksa i striktno enteralna ishrana mogu smanjiti incidenciju ovih događaja u ranim stadijumima bolesti, ali se spontane epizode mogu javljati kako bolest napreduje. Za liječenje refluksne bolesti treba koristiti inhibitore protonske pumpe ili blokatore histaminskih *H2* receptora. Prikomjerna oralna sekrecija takođe može doprinijeti respiratornim simptomima, usled čega je neophodna sukcija sekreta (112). Sublingvalna primjena oftalmoloških kapi atropina se može sa određenim uspjehom koristiti u liječenju pomenutih respiratornih tegoba (113). Takođe, kod pacijenata sa laringospazmom moguće je sprovesti traheostomiju, koja produžava vrijeme preživljavanja ove djece, ali je, sa

druge strane, praćena rizikom od komplikacija koje se mogu javiti prilikom postupka anestezije koji joj prethodi (112).

Razdražljivost i spastičnost, kao simptome koji se mogu javiti u sklopu neurološkog propadanja, moguće je liječiti nefarmakološkim postupcima i fizikalnom terapijom, ali realnije je da će za kupiranje ovih simptoma biti potrebna farmakoterapija u vidu benzodiazepina, baklofena, dantrolena ili tizanidina. Takođe, kod djece koja boluju od *GD2* može biti veoma izazovna kontrola epileptičkih napada. Terapiju treba prilagoditi vrsti epileptičkog napada, a kao antiepileptici čiju primjenu treba razmotriti ističu se valproična kisjelina, fenobarbital i levetiracetam. U slučaju pojave statusa epileptikusa, lijekovi prvog izbora su benzodiazepini, u prvom redu midazolam i lorazepam. Terapiju druge linije u liječenju statusa epileptikusa čine fenitoin i fosfenitoin (112).

1.4.7.2. Kauzalna terapija

Enzimaska supstitucionna terapija je dostupna za lijećenje Goševne bolesti, ali ne i njenog teškog oblika koji predstavlja *GD2*. *FDA* je za lijećenje *GD1* odobrila rekombinantne forme enzima beta-glukocerebrozidaze koje su poznate pod nazivom imigluceraza i velagluceraza alfa. S obzirom da su u pitanju veliki molekuli koji ne mogu da prođu hematoencefalnu barijeru, enzimaska supstitucionna terapija ne može biti od koristi u liječenju oblika Goševne bolesti kod koje dominiraju simptomi od strane centralnog nervnog sistema. Nijedan lijek koji pripada grupi enzimske supstitucionne terapije se ne može koristiti za lijećenje *GD2* jer primjena ovih lijekova nema uticaja na agresivnu i brzu progresiju teških neuroloških simptoma bolesti. Za sada nema jasnih dokaza da enzimaska supstitucionna terapija može da stabilizuje ili uspori progresiju neurološkog propadanja pacijenata oboljelih od *GD2*. S druge strane, imigluceraza je od strane *FDA* odobrena i za lijećenje *GD3* (93).

Ni drugi farmakološki pristup koji se koristi u liječenju *BRDL*—smanjenje kolićine supstrata za defektan enzim, nije od koristi pacijentima koji boluju od *GD2*. Miglustat i eliglustat su inhibitori enzima glukozilceramid sintetaze, koji djeluju tako što smanjuju sintezu glukozilceramida u ćelijama (93). Ovi lijekovi su odobreni za lijećenje prvog tipa Goševne bolesti i to kod pacijenata koji nisu dobro reagovali ili su prestali da reaguju na enzimsku supstitucionnu terapiju (115). Eliglustat je nešto potentniji inhibitor glukozilceramid sintetaze, dok je miglustat u Evropi, Japanu i Kanadi odobren i za lijećenje *NP-C*. Iako su miglustat i eliglustat mali molekuli koji prolaze hematoencefalnu barijeru, pokazalo se da njihova primjena neće biti praćena nekim znaćajnim benefitom po pitanju usporavanja neuroloških manifestacija bolesti koje dominiraju kod *GD2* oblika bolesti (93).

Ipak, terapijska strategija koja bi mogla da bude korisna pacijentima koji boluju od *GD2* jeste strategija farmakoloških šaperona. Šaperoni ili molekularni pratioci su mali proteinski molekuli koji pomažu u savijanju polipeptidnog lanca u trodimenzionalnu proteinsku konfiguraciju koja zapravo određuje njihovu funkcionalnu efikasnost. Oni takođe štite proteine, tako što spriječavaju njihovu neodgovarajuću agregaciju, čime olakšavaju njihov prolazak kroz ćelijske membrane i transport u odgovarajuće organele. To je od posebnog znaćaja za različite tipove lizozomalnih enzima čiji se deficit može sresti kod razlićitih vrsta *BRDL*. Razvoj ove strategije lijećenja *BRDL* je još uvijek u ranoj fazi i klinićka ispitivanja uglavnom tek treba da se sprovedu (115). Kada je u pitanju *GD2*, ispituje se mogućnost primjene ambroksola kao farmakološkog šaperona (116,117). Ambroksol je ekspektorans i mukolitik koji se koristi za lijećenje bolesti respiratornog trakta kao što su produktivni kašalj i bronhitis. Ovaj lijek je zapravo jedan od sintetskih derivata vasicina, aktivnog principa biljke *Adhatoda Vasica*, koja se još u drevnoj Indiji koristila za ublažavanje respiratornih tegoba (118). Ambroksol je odobren za lijećenje respiratornih tegoba u više od

70 zemalja širom svijeta. Njegov povoljan bezbjedonosni profil, čak i pri vrlo visokim dozama, i nizak rizik od pojave neželjenih dejstava, je razlog što se ovaj lijek u većini zemalja Evropske Unije prodaje kao *OTC (Over-The-Counter)* preparat za liječenje respiratornih tegoba praćenih produktivnim kašljem. Sem toga, poznato je da ambroksol smanjuje produkciju proinflatornih citokina, štiti organizam od oksidativnog stresa i slobodnih radikala i ostvaruje anestetičke i analgetičke efekte u grlu (119). Ono što je posebno interesantno, prije nekoliko godina je u pilot studiji, a zatim i na primjeru nekoliko prikaza slučajeva, pokazano da ambroksol, kada se koristi u kombinaciji sa enzimskom supstitucionom terapijom, utiče na neurološke poremećaja kod djece koja boluju od *GD2* (120). Potrebne su dodatne kliničke studije kako bi se ispitaio pravi efekat ambroksola u liječenju pacijenata koji boluju od *GD2*.

1.5. Farmakoekonomski aspekti liječenja *BRDL*

Definicije rijetkih bolesti razlikuju se u različitim geografskim područjima. U Evropi se pod rijetkom bolešću smatra svaka bolest čija učestalost je do 1 na 2000 ljudi (odnosno do 5 na 10000 ljudi (121,122)). S druge strane, prema terminologiji koja je na snazi u SAD-u, pod rijetkom bolešću se smatra svaka bolest od koje boluje manje od 200000 osoba. U Japanu se bolest smatra retkom ako od nje boluje manje od 50000 ljudi. Konačno, u Australiji se bolest doživljava kao rijetka ako ona pogađa manje od 2000 ljudi (121). Jasno je da ove razlike u definisanju rijetkih bolesti proizilaze iz razlika u ukupnom broju stanovnika ovih područja. Međutim, čak i kada se izvrši prilagođavanje prema broju stanovnika, definicije rijetkih bolesti će varirati od 1 do 8 na 10000 osoba. Svetska zdravstvena organizacija je prijedložila prilično široku definiciju rijetkih bolesti, prijema kojoj se bolest smatra rijetkom ako od nje boluje 6,5-10 osoba na 10000 (122). Važno je naglasiti da i među ovako definisanim rijetkim bolestima postoje značajne razlike u učestalosti, zbog čega se javila potreba za uvođenjem još jedne podgrupe u okviru grupe rijetkih bolesti – to su ultra rijetke bolesti. Prema predloženoj definiciji, bolest se smatra ultra rijetkom ako od nje ne boluje više od 1 pacijenta na 50000 ljudi, odnosno ako ima manje od 20 pacijenata u populaciji od milion ljudi (123). *BRDL* su svakako rijetke bolesti, a neke među njima, kakva je svakako *GD2*, se mogu smatrati i ultra rijetkim.

Napredak genetike značajno je unaprijedio razumijevanje etiologije i patofiziologije rijetkih bolesti, što je rezultovalo preciznijom dijagnostikom ovih oboljenja. To se naročito odnosi na otkrivanje novih, zasebnih rijetkih bolesti, koje su ranije, usled ograničenosti tada dostupnih dijagnostičkih metoda, bile pogrešno posmatrane kao neka druga, diferencijalno dijagnostički, slična bolest. Posljednjih godina svjedoci smo trenda povećanja broja otkrivenih rijetkih bolesti. Otprilike se svake godine otkrije novih 250 rijetkih bolesti (124). Trenutno ima više od 7000 registrovanih rijetkih bolesti, od kojih pati više od 300 miliona ljudi širom svijeta (125). Uprkos enormnom napretku u dijagnostici, kod čak četvrtine pacijenata rijetka bolest se dijagnostikuje sa velikim kašnjenjem, koje se kreće u opsegu od 5 do 30 godina (126).

Kako je vremenom otkrivan sve veći broj rijetkih bolesti, tako je povećano interesovanje farmaceutskih kompanija i društva u cjelini za lijekovima koji se mogu koristiti za njihovo liječenje. Ljekovi siročići, koji se koriste za kauzalno liječenje rijetkih bolesti, imaju značajno drugačiji razvojni put i legislativu u odnosu na klasične lijekove. Američki zakon o lijekovima siročićima (*Orphan Drug Act – ODA*), koji je usvojen 1983. godine, osmišljen je sa ciljem promocije lijekova koji imaju obećavajuće izgleda za uspješnom

primjenom u dijagnostici, prevenciji i liječenju rijetkih bolesti. Nakon talidomidske katastrofe, u fokusu potencijalne primjene novih lijekova našla se bezbjednost njihove primjene (127). Zbog toga je 1962. godine u SAD-u usvojen *Kefauver-Harris-ov* amandman na federalni zakon o hrani, lijekovima i kozmetici. Prema ovom amandmanu, prije nego što se lijekovi nađu na tržištu, potrebno je da se dokaže njihova efikasnost i bezbjednost u dobro kontrolisanim pretkliničkim i kliničkim ispitivanjima (128). Ovaj amandman je nesumnjivo doprinio poboljšanju bezbjednosti pacijenata i društva uopšte. Ipak, s druge strane, važno je naglasiti da su na ovaj način značajno povećani troškovi razvoja lijekova, a samim tim i njihove cijene. Kao rezultat svega toga, farmaceutske kompanije su se okrenule ekonomski isplativijoj ciljnoj populaciji pacijenata koji boluju od široko zastupljenih akutnih i hroničnih bolesti, dok su rijetke bolesti i procentualno manji udio pacijenata koji od njih boluju ostali po strani (128). U pokušaju da podstakne farmaceutske kompanije da razvijaju lijekove siročiće, tadašnji američki predsjednik Ronald Regan je 1983. godine potpisao *ODA* zakon, prema kojem se farmaceutskim kompanijama koje razvijaju lijekove siročiće daju značajne poreske i druge olakšice. Prva olakšica odnosi se na umanjenje poreza za troškove razvoja za 50%, sa 20-godišnjim prenošenjem i jednogodišnjim retrospektivnim aranžmanom (129). Dalje, ukida se novčana naknada koju farmaceutske kompanije treba da uplate *FDA* za pregled marketinške prijave lijeka, koja je 2009. godine iznosila 1,2 miliona američkih dolara (130). Takođe, svake godine su dostupni značajni federalni grantovi za akademske ustanove i kompanije koje proučavaju lijekove siročiće, pa se tako godišnje dodjeljuje oko 14 miliona dolara za 10 do 15 novih grantova (128). Ipak, vjerovatno najvažniji podsticaj koji se daje kompanijama koje razvijaju lijekove siročiće jeste sedmogodišnja tržišna ekskluzivnost koja stupa na snagu od datuma odobrenja lijeka od strane *FDA*. Tokom ovog perioda, *FDA* ne može da odobri novu ili generičku aplikaciju za isti lijek u istoj indikaciji (128). Ovakva politika SAD-a rezultovala je povećanjem registrovanih lijekova siročića. Tako je 2015. godine u SAD-u bilo registrovanih i dostupnih 415 lijekova siročića za liječenje različitih rijetkih bolesti. S druge strane, 2015. godine je u Evropi bilo registrovano značajno manje lijekova siročića – 133 (131).

Liječenje rijetkih bolesti predstavlja veliki ekonomski i socijalni teret, kako po samog pacijenta i njegovu porodicu, tako i po fondove zdravstvenog osiguranja i društvo u cjelini (122). Troškovi liječenja rijetkih bolesti su veoma veliki, na prvom mjestu zbog toga što liječenje stanja zahtjeva multidisciplinarni pristup i aktivno učešće velikog broja zdravstvenih radnika različitih specijalnosti (122). Sem toga, uprkos enormnom napretku i razvoju velikog broja lijekova siročića, za oko 95% rijetkih bolesti još uvijek nije dostupna kauzalna terapija (126). S druge strane, troškovi kauzalne terapije rijetkih bolesti su naročito kontroverzni. Uprkos poreskim olakšicama i drugim povoljnostima koje dobijaju, farmaceutske kompanije određuju izuzetno visoke cijene za lijekove siročiće, koje pravdaju potrebom za povratkom sredstava uložениh u njihov razvoj (127).

Farmakoekonomske kontroverze koje prate primjenu lijekova siročića naročito su izražene u oblasti neurologije, budući da neurološka stanja čine čak 1/5 svih rijetkih bolesti (132), a za čije liječenje je odobreno više od 200 različitih lijekova siročića (133). U ova oboljenja spadaju i *BRDL*. Da bi se kauzalna terapija *BRDL* mogla koristiti, neophodno je da se dokaže povoljan odnos troškova i efekata (odnosno isplativost), tj. da su troškovi po dobijenoj godini života prilagođenoj za kvalitet prihvatljivi za fondove zdravstvenog osiguranja, koji treba da plate nosiocima dozvole za promet takvih lijekova terapiju za konkretne pacijente. Pitanje odnosa troškova i efekata kauzalne terapije *BRDL* ostaje otvoreno; čak i u najrazvijenijim zemljama svijeta nije potvrđena isplativost nekih od ovih lijekova, npr. alglukozidaze alfa u liječenju Pompeove bolesti kod odraslih (134). Kauzalna terapija predstavlja veliko opterećenje za fondove zdravstvenog osiguranja (135,136), pa je od

velikog značaja tačno utvrditi koliko se za uloženi novac dobija na zdravlju populacije sa *BRDL*, i da li je moguće podnijeti takve troškove s obzirom na raspoložive budžete.

Posebno je ostalo nepoznato kakva je isplativost kauzalne terapije kod *BRDL* sa neurološkim manifestacijama, s obzirom da samo ograničen broj lijekova iz ove grupe dovoljno prodiru kroz krvno-moždanu barijeru (137), i da je tek u posljednje vrijeme učinjen napredak u modifikaciji enzimske i terapije farmakološkim šaperonima tako da lijekovi bolje prodiru u centralni nervni sistem (138,139).

2. Ciljevi i hipoteze studije

2.1. Ciljevi

1. Upoređivanje troškova i efikasnosti miglustata (predstavnik kauzalne terapije iz grupe lijekova koji smanjuju supstrate za makromolekule) sa troškovima i efikasnošću suportivne terapije Niman-Pikove bolesti tip C.
2. Upoređivanje troškova i efikasnosti cerliponaze alfa (predstavnik enzimske supstitucione terapije) sa troškovima i efikasnošću suportivne terapije Kasne infantilne neuronske ceroidne lipofuscinoze tip 2.
3. Upoređivanje troškova i efikasnosti ambroksola (predstavnik farmakoloških šaperona) u kombinaciji sa enzimskom supstitucionom terapijom sa troškovima i efikasnošću samo enzimske supstitucione terapije Goševne bolesti tip 2.

2.2. Hipoteze

1. Miglustat (predstavnik kauzalne terapije iz grupe lijekova koji smanjuju supstrate za makromolekule) ima povoljniji odnos troškova i efekata nego suportivna terapija Niman-Pikove bolesti tip C.
2. Cerliponaza alfa (predstavnik enzimske supstitucione terapije) ima povoljniji odnos troškova i efekata od suportivne terapije Kasne infantilne neuronske ceroidne lipofuscinoze tip 2.
3. Ambroksol (predstavnik farmakoloških šaperona) u kombinaciji sa enzimskom supstitucionom terapijom ima povoljniji odnos troškova i efekata od samo enzimske supstitucione terapije Goševne bolesti tip 2.

3. Materijal i metode

3.1. Vrsta studije

Ova studija je sprovedena pomoću izgradnje i analize farmakoekonomskih modela. Korišćene su dvije vrste modela: Markovljev model i Model simulacije diskretnih događaja (engl. “*Discrete Event Simulation (DES) model*”). Markovljev model ima široku upotrebu u farmakoekonomiji, jer se zasniva na smjenjivanju unaprijed definisanog broja ciklusa kroz koje prolazi pacijent koji je na određenoj terapiji (140). U okviru ove teze Markovljev model je korišćen za procjenu odnosa troškova i efekata Gošeoove bolesti tip 2. U svakom od ciklusa, pacijent može biti u određenom broju definisanih stanja, sa odgovarajućom vjerovatnoćom. Takođe, prelazak iz jednog u drugo stanje ima odgovarajuću vjerovatnoću. Ako se svakom stanju dodijeli odgovarajuća vrijednost (troškovi i efekat), onda se Markovljevim modelom može sa dobrom preciznošću predvidjeti visina troškova i efekata posleije realizacije svih ciklusa, tj. može se simulirati situacija iz stvarnog života. Ukupni troškovi za jedinku se izračunavaju po formuli:

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

gdje je c_o početni trošak, T broj ciklusa, π_t linijski vektor koji predstavlja distribuciju vjerovatnoće na početku, δ_c diskontna stopa za troškove u budućnosti c' inkrementacioni trošak. Ukupni efekat se izračunava po sličnoj formuli:

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

gdje je δ_b diskontna stopa za efekat, a b' inkrementacioni efekat.

Model simulacije diskretnih događaja opisuje tok neuroloških oboljenja čiji uslovi (stanja) mogu da se mijenjaju samo u diskretnim vremenskim tačkama, i korišćen je za analizu troškova i efekata *NP-C* i *CLN2*. Entiteti modela su pacijenti sa određenom rijetkom neurološkom bolešću, a njihovi atributi uključuju starost na početku bolesti, znakove i simptome neurološkog pogoršanja i primijenjeno liječenje sa očekivanim korisnim i neželjenim efektima. Događaji u modelu su promjene zdravstvenog stanja pacijenata, koje pokreću aktivnosti što dalje povezuju troškove i promjene kvaliteta života sa događajima i ažuriranim stanjima: na primjer, kod *NP-C* događaji mogu biti aspiraciona pneumonija (posledica poremećaja gutanja), epileptički napadi, padovi (posledica motoričkog oštećenja), psihotična epizoda, gubitak autonomije (posledica progresivne demencije, vertikalne supranuklearne paralize pogleda i cerebelarne ataksije), neželjeni efekat lijeka, nemogućnost verbalne komunikacije (posledica dizatrije i progresivne demencije) i smrt. Vrijeme u modelu je bilo podijeljeno na jednake korake, tj. korišćen je fiksni inkrement kao mehanizam simuliranog napredovanja pacijenta u vremenu. Simulacioni sat je koristio korake (fiksni inkrement) u trajanju od jednog mjeseca.

U modelima su korišćeni samo direktni troškovi koji su, kao i efekti, bili diskontovani od druge godine jedinstvenom godišnjom stopom od 1 do 5% (iznosi odgovaraju referentnim kamatnim stopama Narodne banke Republike Srbije u 2021. i 2022. godini). U obzir su bili uzeti ukupni direktni troškovi liječenja, koji obuhvataju troškove nabavke lijekova, troškove zdravstvenih usluga pruženih prilikom liječenja osnovne bolesti, troškove dijagnostike i troškove liječenja neželjenih dejstava. Cijene lijekova su bile preuzete sa Liste lijekova koji se propisuju i izdaju na teret sredstava obaveznog zdravstvenog osiguranja, ili iz Odluke o maksimalnim cijenama lijekova Vlade Republike Srbije. Ukoliko lijek nije imao određenu maksimalnu cijenu, u modelima je bila korišćena cijena lijeka u zemljama u okruženju. Efekti

liječenja su bili izraženi kroz dobijene godine života prilagođene za kvalitet (*QALY*). Modeli su bili izrađeni uz pomoć softvera *Microsoft Excel*, verzija 2019.

Modeli su bili simulirani pomoću Monte Karlo simulacije (koristeći posebno napisan Makro u *Excel*-u), za kohorte od po 1000 virtuelnih osoba, i za svaki od izlaznih parametara (efekti terapijskih opcija, troškovi terapijskih opcija, razlika u efektima, razlika u troškovima, inkrementalni odnos troškova i efekata i neto novčani benefit) su bili izračunati srednja vrijednost, standardna devijacija i intervali povjerenja na nivou vjerovatnoće od 99%. Inkrementalni odnosi troškova i efekata su bili prikazani grafički.

3.2. Istraživačka populacija

Modeli su bili konstruisani za liječenje pacijenata oba pola, bez ograničenja u pogledu starosti, sa jednom od dijagnoza: Niman-Pikova bolest tip C (*NP-C*), Kasna infantilna neuronska ceroidna lipofuscinoza tip 2 (*CLN2*) ili Gošeova bolesta tip 2 (*GD2*). U svakom od modela bile su upoređene dvije opcije liječenja: nova kauzalna terapija sa suportivnom ili sa starom kauzalnom terapijom. Modeli su imali doživotni horizont, što je kod *NP-C* bilo i do 80 godina zavisno od uzrasta u kome bolest počinje da se manifestuje, kod *CLN2* oko 40 godina, a kod *GD2* oko 6 godina. Trajanje ciklusa u Markovljevom modelu *GD2* je bilo jedan mjesec. Modeli za sve tri bolesti obrađene u ovoj tezi su bili rađeni iz perspektive Republičkog fonda za zdravstveno osiguranje Republike Srbije (*RFZO*).

3.3. Uzorkovanje

Pošto se radi o matematičkim modelima, nije sprovedeno klasično uzorkovanje jedinica posmatranja, već je bilo sprovedeno simuliranje modela po kohortnom principu. Studijska kohorta se sastojala od 1000 virtuelnih pacijenata oba pola, bez ograničenja u pogledu starosti, sa jednom od dijagnoza: *NP-C*, *CLN2* ili *GD2*. I troškovi, i efekti su bili izračunati po pacijentu, kao prosječne vrijednosti izvedene iz uzorka od 1000 virtuelnih pacijenata.

3.4. Varijable koje su mjerene u istraživanju

Efekti terapije (zavisne varijable) u modelima su bili izraženi kroz broj dobijenih godina života prilagođenog za kvalitet.

U troškove terapije su bili uračunati samo direktni medicinski troškovi, koji obuhvataju troškove nabavke lijekova, troškove posjete ljekarima, troškove boravka u bolnici, troškove laboratorijskih analiza i troškove hirurških intervencija. Obim utrošenih resursa je bio proračunat na osnovu preporuka vodiča dobre prakse za liječenje *NP-C*, *CLN2* ili *GD2* i već sprovedenih studija troškova odnosno korišćenja zdravstvene zaštite. Cijene zdravstvenih usluga su bile preuzete iz tarifne knjige *RFZO*-a, a cijene lijekova iz Liste lijekova *RFZO*-a ili Odluke o maksimalnim cijenama lijekova Vlade Republike Srbije.

Tranzicione vjerovatnoće odnosno vrijeme do nastanka diskretnih događaja su bili preuzeti iz publikovanih kontrolisanih kliničkih ili opservacionih studija liječenja *NP-C*, *CLN2* ili *GD2*.

3.5. Snaga studije i veličina uzorka

Najvažniji ishod ove studije jesu troškovi po jednoj dobijenoj godini života prilagođenoj za kvalitet; pošto se radi o kontinualnoj varijabli, veličina uzorka je određena prema Studentovom *T*-testu. U nedavnoj studiji *Hashempour*-a i saradnika troškovi po jednoj

dobijenoj godini života prilagođenoj za kvalitet u liječenju Pompeove bolesti sa enzimskom terapijom su bili 90693 dolara, a bez enzimske terapije 35745 dolara (141). Ako se uzme standardna devijacija od 30%, uz očekivanu snagu studije od 80% i vjerovatnoću greške prvog tipa $\alpha = 0,05$, može se izračunati uz pomoć softvera *G-power* da su bila potrebna najmanje 4 virtualna pacijenta po grupi. Pošto je u ovoj tezi korišćeno 1000 virtualnih pacijenata po grupi, studija je imala znatno veću snagu od minimalne planirane vrijednosti od 80%.

3.6. Statistička obrada podataka

Nakon izvršene simulacije svakog od modela dobijeni su rezultati za virtualne pacijente za obje terapijske alternative. Rezultati vezani za troškove i efekte su prikazani kao srednje vrijednosti, standardne devijacije i granice povjerenja na nivou 99% vjerovatnoće. Razlike u troškovima i razlike u efektima po dobijenoj godini života prilagođenoj za kvalitet između kohorte liječene novom kauzalnom terapijom i kohorte liječene suportivnom (ili starijom kauzalnom) terapijom su takođe bile prikazane kao srednje vrijednosti, standardne devijacije i granice povjerenja na nivou 99% vjerovatnoće. Inkrementalni odnosi troškova i efekata dvije terapijske alternative su bili prikazani brojčano i grafički, kao i neto novčani benefit, a posebno je bila konstruisana kriva prihvatljivosti, koja je prikazati vjerovatnoću da nova kauzalna terapija bude prihvatljiva za *RFZO* u zavisnosti od volje za plaćanjem jedne dobijene godine života prilagođene za kvalitet.

Stabilnost dobijenih rezultata je bila ispitana pomoću determinističke, jednofaktorske analize senzitivnosti za najznačajnije ulazne faktore u modele, i konstruisan je Tornado dijagram za svaki od modela. Takođe je bila sprovedena i probablistička analiza senzitivnosti za svaki model, a rezultati su prikazani tabelarno.

4. Rezultati

4.1. Odnos troškova i efikasnosti miglustata i suportivne terapije Niman-Pikove bolesti tip C

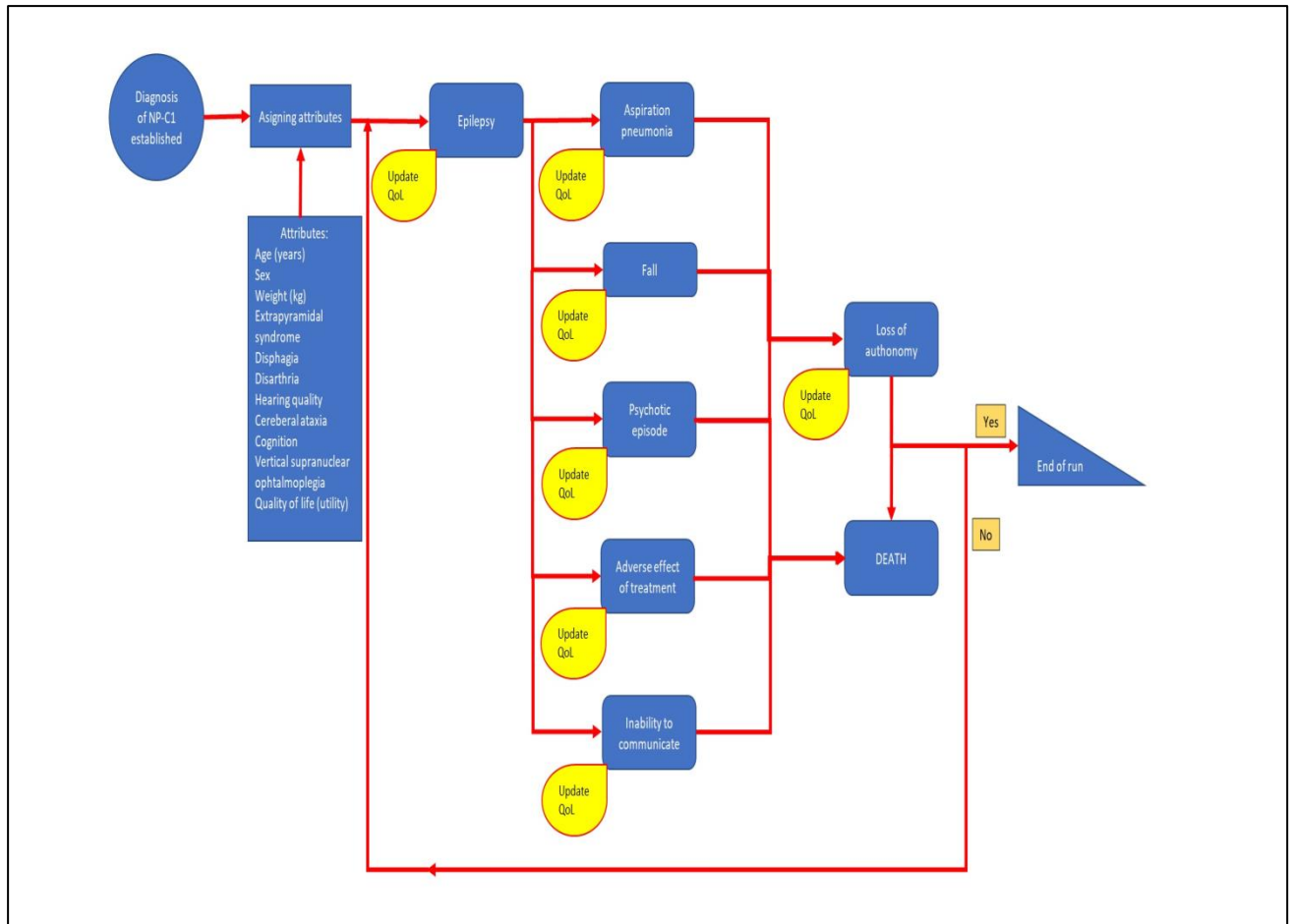
Ova studija je sprovedena kroz generisanje i aktivaciju Modela simulacije diskretnih događaja (*DES*). Model je izgrađen u *Microsoft Excel*-u, verzija 2019, a simulacije modela su izvedene pomoću makroa napisanog u Virtuelnom jeziku. Grafički prikaz modela je prikazan na Slici 1. Vrijednosti ulaznih parametara u model su prikazane u Tabeli 2.

Tabela 2. Vrijednosti ulaznih parametara Modela simulacije diskretnih događaja za upoređenje odnosa troškova i efekata miglustata i suportivne terapije kod Niman-Pikove bolesti tip C.

Ulazni parametar	Osnovna vrijednost sa varijabilnošću (\pm standardna devijacija)	Vrijednost korišćena u probabalističkoj analizi senzitivnosti	Referenca
Prosječno vrijeme preživljavanja pacijenata sa početkom neurološke bolesti prije 2. godine života, bez liječenja (mjeseci)	40,8 \pm 4,8	Inverzna normalna distribucija (srednja vrijednost 40,8; SD 4,8)	(142)
Prosječno vrijeme preživljavanja pacijenata sa početkom neurološke bolesti u uzrastu 2-6 godina, bez liječenja (mjeseci)	86,4 \pm 12,0	Inverzna normalna distribucija (srednja vrijednost 86,4; SD 12,0)	(142)
Prosječno vrijeme preživljavanja pacijenata sa početkom neurološke bolesti u dobi 7-15 godina, bez liječenja (mjeseci)	300,0 \pm 106,8	Inverzna normalna distribucija (srednja vrijednost 300,0; SD 106,8)	(43)
Prosečno vrijeme preživljavanja pacijenata sa početkom neurološke bolesti >15 godina, bez liječenja (mjeseci)	456,0 \pm 122,4	Inverzna normalna distribucija (srednja vrijednost 456,0; SD 122,4)	(43)
Prosječno vrijeme pojave dijareje i nadutosti nakon uzimanja miglustata (mjeseci)	3,0 \pm 1,0	Inverzna normalna distribucija (srednja vrijednost 3,0; SD 1,0)	(143)
Procenat pacijenata na terapiji miglustatom koji imaju dijareju i nadimanje	50%	Inverzna beta distribucija ($\alpha=51$; $\beta=49$)	(143)
Smanjenje kvaliteta života zbog disfagije	0,11 \pm 0,02	Inverzna beta distribucija ($\alpha=11$; $\beta=89$)	(144)
Početni kvalitet života pacijenata sa NP-C	0,85 \pm 0,09	Inverzna beta distribucija ($\alpha=85$; $\beta=15$)	(145)
Smanjenje kvaliteta života zbog epilepsije	0,11 \pm 0,02	Inverzna beta distribucija ($\alpha=11$; $\beta=89$)	(146)
Smanjenje kvaliteta života usled motoričke inkoordinacije koja dovodi do padova	0,042 \pm 0,004	Inverzna beta distribucija ($\alpha=4,2$; $\beta=95,8$)	(147)

Smanjenje kvaliteta života usled psihoze	0,017 ± 0,003	Inverzna beta distribucija ($\alpha=1,7$; $\beta=98,3$)	(148)
Smanjenje kvaliteta života usled gubitka autonomije	0,085 ± 0,009	Inverzna beta distribucija ($\alpha=8,5$; $\beta=91,5$)	(149)
Smanjenje kvaliteta života usled hronične dijareje kao neželjenog dejstva miglustata	0,079 ± 0,008	Inverzna beta distribucija ($\alpha=7,9$; $\beta=92,1$)	(150)
Smanjenje kvaliteta života zbog nejasnog govora	0,149 ± 0,03	Inverzna beta distribucija ($\alpha=14,9$; $\beta=85,1$)	(151,152)
Direktni troškovi liječenja hospitalizovanog pacijenta sa vanbolničkom pneumonijom	85,991.00 ± 69,130.00 din	Inverzna gama distribucija ($\alpha=16$; $\beta=5374,42$)	(153)
Odnos direktnih troškova aspiracione pneumonije prijema direktnim troškovima vanbolničke pneumonije	2,4	Nije primjenjivo	(154)
Direktni troškovi mjesečno po pacijentu liječenja epilepsije levetiracetamom u Srbiji	2,417.00 ± 512.00 din	Inverzna gama distribucija ($\alpha=16$; $\beta=335,90$)	(155)
Direktni troškovi liječenja pada u Srbiji po pacijentu	7,274.00 ± 1,454.00 din	Inverzna gama distribucija ($\alpha=16$; $\beta=454,63$)	(156)
Direktni troškovi liječenja shizofrenije mjesečno po osobi u Srbiji	11,886.00 ± 2,379.00 din	Inverzna gama distribucija ($\alpha=16$; $\beta=742,88$)	(157)
Direktni troškovi liječenja relapsa šizofrenije po osobi u Srbiji	25,386.00 ± 4,966.00 din	Inverzna gama distribucija ($\alpha=16$; $\beta=1586,61$)	(157)
Direktni troškovi mjesečno po pacijentu liječenja demencije u Srbiji	30,212.00 ± 6,462.00 din	Inverzna gama distribucija ($\alpha=16$; $\beta=1888,23$)	(158)
Direktni troškovi mjesečno po pacijentu liječenja funkcionalne dijareje u Srbiji u prvoj godini	6,676.00 ± 1,320.00 din	Inverzna gama distribucija ($\alpha=16$; $\beta=417,23$)	(159,160)
Direktni troškovi mjesečno po pacijentu liječenja funkcionalne dijareje u Srbiji u drugoj i narednim godinama	4,667.00 ± 932.00 din	Inverzna gama distribucija ($\alpha=16$; $\beta=291,70$)	(159,160)
Direktni troškovi prvog mjeseca po pacijentu liječenja govornih poteškoća u Srbiji	9,600.00 ± 1,844.00 din	Inverzna gama distribucija ($\alpha=16$; $\beta=600$)	(161)
Direktni troškovi mjesečno po pacijentu liječenja govornih poteškoća u Srbiji	8,000.00 ± 1,571.00 din	Inverzna gama distribucija ($\alpha=16$; $\beta=500$)	(161)
Uticaj miglustata na oštećenje gutanja: odlaganje progresije (godine)	3 [2-4]	Inverzna normalna distribucija (srednja vrijednost 3,0; SD 1,0)	(57)
Uticaj miglustata na kretanje: odlaganje pogoršanja (godine)	2 [1.5-2.5]	Inverzna normalna distribucija (srednja vrijednost 2,0; SD 0,6)	(57)

Uticaj miglustata na kogniciju: odlaganje pogoršanja (godine)	4 [1-6]	Inverzna normalna distribucija (srednja vrijednost 4,0; SD 1,5)	(57)
Uticaj miglustata na psihotične manifestacije: odlaganje psihoze (godine)	1,7 [1-3]	Inverzna normalna distribucija (srednja vrijednost 1,7; SD 0,6)	(57)
Uticaj miglustata na neurološke manifestacije: odlaganje kod pacijenata sa početkom bolesti u uzrastu <2 godine (godine)	4,3 [1.1-9.8]	Inverzna normalna distribucija (srednja vrijednost 4,3; SD 3,9)	(57)
Uticaj miglustata na neurološke manifestacije: odlaganje kod pacijenata sa početkom bolesti u uzrastu 2-6 godina (godine)	5,2 [1.1-9.8]	Inverzna normalna distribucija (srednja vrijednost 5,2; SD 4,2)	(57)
Uticaj miglustata na neurološke manifestacije: odlaganje kod pacijenata sa početkom bolesti u uzrastu 7-15 godina (godina)	7,4 [1.1-9.8]	Inverzna normalna distribucija (srednja vrijednost 7,4; SD 3,2)	(57)
Uticaj miglustata na neurološke manifestacije: odlaganje kod pacijenata sa početkom bolesti u uzrastu >15 godina (godina)	8,5 [1.1-9.8]	Inverzna normalna distribucija (srednja vrijednost 8,5; SD 1,6)	(57)
Efekat miglustata na rizik od smrti: odnos opasnosti	0,56 ± 0,11	Inverzna normalna distribucija (srednja vrijednost 0,56; SD 0,11)	(142)
Srednje produženje priježivljavanja sa miglustatom kod pacijenata sa početkom bolesti u uzrastu < 4 godine (godine)	3,5 [1-7]	Inverzna normalna distribucija (srednja vrijednost 3,5; SD 0,6)	(162)
Srednje produženje priježivljavanja sa miglustatom kod pacijenata sa početkom bolesti u uzrastu 4-16 godina (godina)	9,0 [5-14]	Inverzna normalna distribucija (srednja vrijednost 9,0; SD 2,0)	(162)
Dugotrajna terapija miglustatom zaustavlja progresiju u:	70,5%	Nije primjenjivo	(163)
Jedinična cijena miglustata: kapsula od 100 mg	32.390,00 din	Nije primjenjivo	(164)
Bruto domaći proizvod po glavi stanovnika u Srbiji 2020	797.524,00 din	Nije primjenjivo	(165)
Referentna kamatna stopa – Narodne banke Srbije u 2021	1%	Nije primjenjivo	(166)



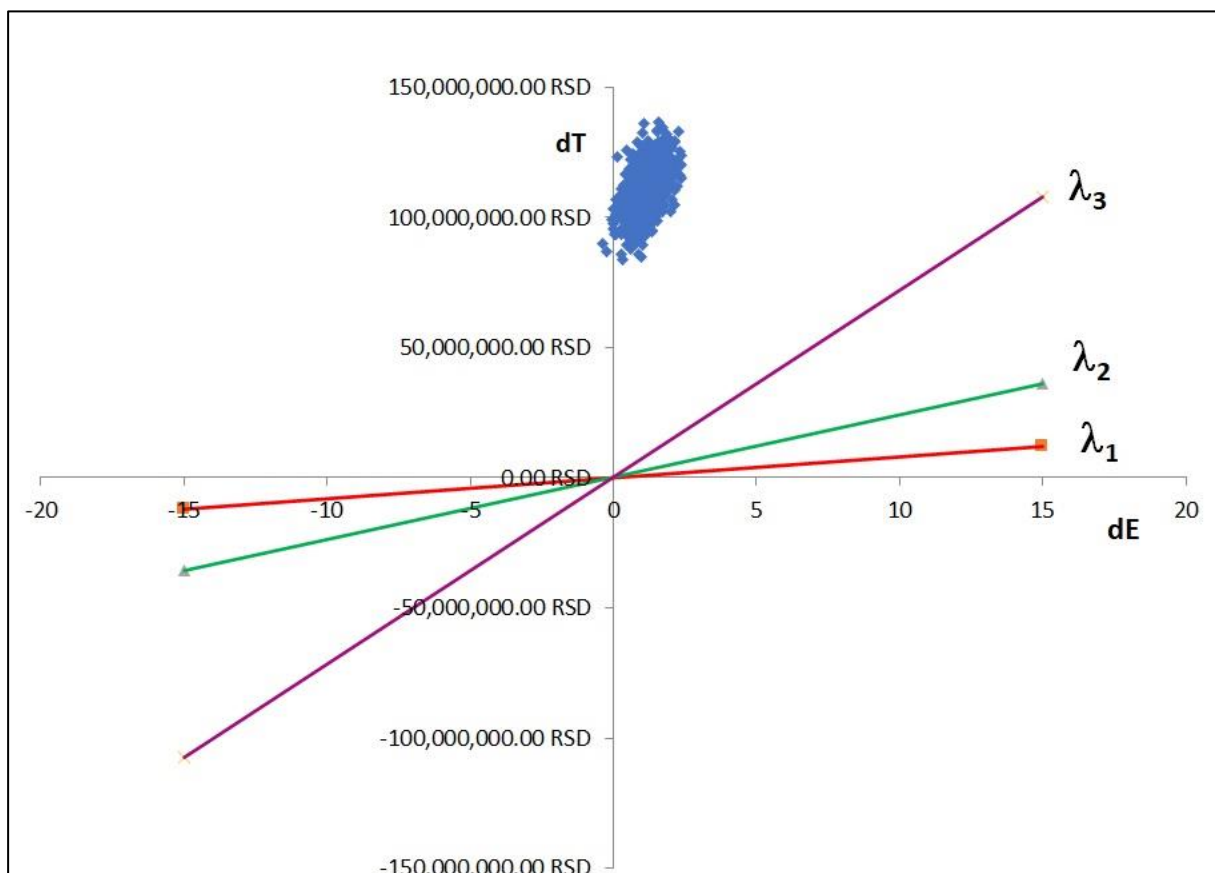
Slika 1. Model simulacije diskretnih događaja za upoređenje odnosa troškova i efekata miglustata i suportivne terapije kod Niman-Pikove bolesti tip C.

4.1.1. Rana infantilna kohorta (početak prije navršene 2 godine života)

Monte Karlo mikrosimulacija osnovnog slučaja *DES* modela za 1000 virtuelnih pacijenata iz rane infantilne kohorte liječenih miglustatom dala je sledeće rezultate: (1) prosječni trošak po pacijentu bio je 111.714.770,00 ± 714.843,00 dinara (99%-tne granice povjerenja) i (2) prosječan broj dobijenih godina života prilagođenih za kvalitet (*QALY*) je iznio 3,59 ± 0,03 (99%-tne granice povjerenja).

Na osnovu iste simulacije, za pacijente liječene samo simptomatskom terapijom, dobijeni su sledeći rezultati: (1) prosječna cijena po pacijentu iznosila je 351.419,00 ± 24,817,00 dinara (99%-tne granice povjerenja) i (2) prosječan broj dobijenih godina života prilagođenih za kvalitet (*QALY*) je iznio 2,45±0,02 (99%-tne granice povjerenja).

Kada je miglustat upoređen sa simptomatskom terapijom, izračunat je inkrementalni odnos troškova i efekata (*ICER*) od 97.455.637,00 ± 742.554,00 dinara (99%-tne granice povjerenja) po jednoj više dobijenoj godini života prilagođenoj za kvalitet, dok je neto novčani benefit bio negativan, -110.447.906 ± 701,614.00 *RSD* (99%-tne granice povjerenja). Slika 2 prikazuje *ICER* za svakog virtuelnog pacijenta posebno.



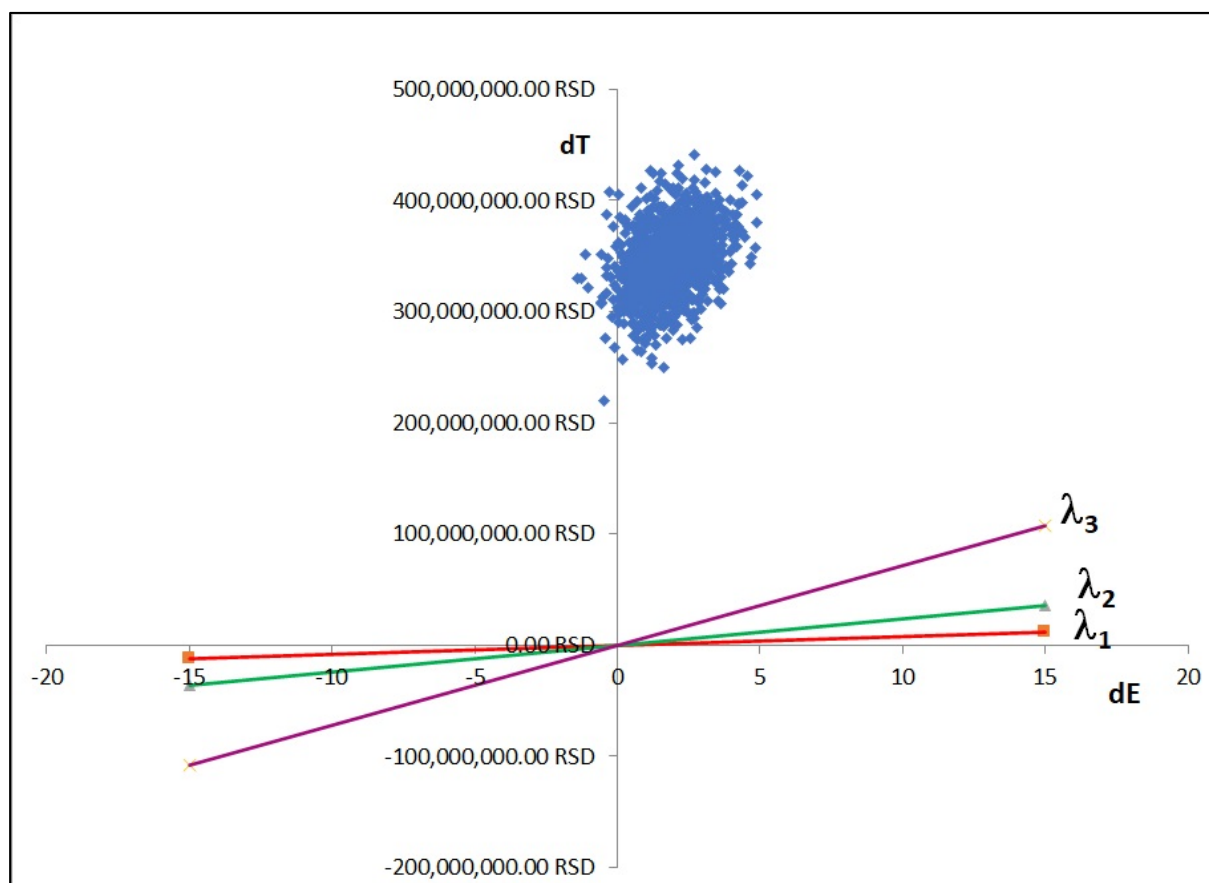
Slika 2. Inkrementalni odnos troškova i efekata miglustata i suportivne terapije za sve virtuelne pacijente iz rane infantilne kohorte Niman-Pikove bolesti tip C.

4.1.2. Kasna infantilna kohorta (bolest počinje u dobi od 2-6 godina)

Monte Karlo mikrosimulacija osnovnog slučaja DES modela za 1000 virtuelnih pacijenata iz kasne infantilne kohorte liječenih miglustatom dala je sledeće rezultate: (1) prosječni trošak po pacijentu bio je $347,486,099.00 \pm 2,600,477.00$ dinara (99%-tne granice povjerenja) i (2) prosječan broj dobijenih godina života prilagođenih za kvalitet (*QALY*) je iznio $6,62 \pm 0,06$ (99%-tne granice povjerenja).

Na osnovu iste simulacije, za pacijente liječene samo simptomatskom terapijom, rezultati su sledeći: (1) prosječan trošak po pacijentu je bio $1,156,530.00 \pm 68,005.00$ dinara (99%-tne granice povjerenja) i (2) prosječan broj dobijenih godina života prilagođenih za kvalitet (*QALY*) $4,70 \pm 0,06$ (99%-tne granice povjerenja).

Kada je miglustat upoređen sa simptomatskom terapijom, izračunat je inkrementalni odnos troškova i efekata (*ICER*) od $179,002,246.00 \pm 2,634,624.00$ dinara (99%-tne granice povjerenja) po jednoj više dobijenoj godini života prilagođenoj za kvalitet, dok je neto novčani benefit bio negativan: $-343,871,695.00 \pm 2,577,441.00$ dinara (99%-tne granice povjerenja). Slika 3 prikazuje *ICER* za svakog virtuelnog pacijenta posebno.



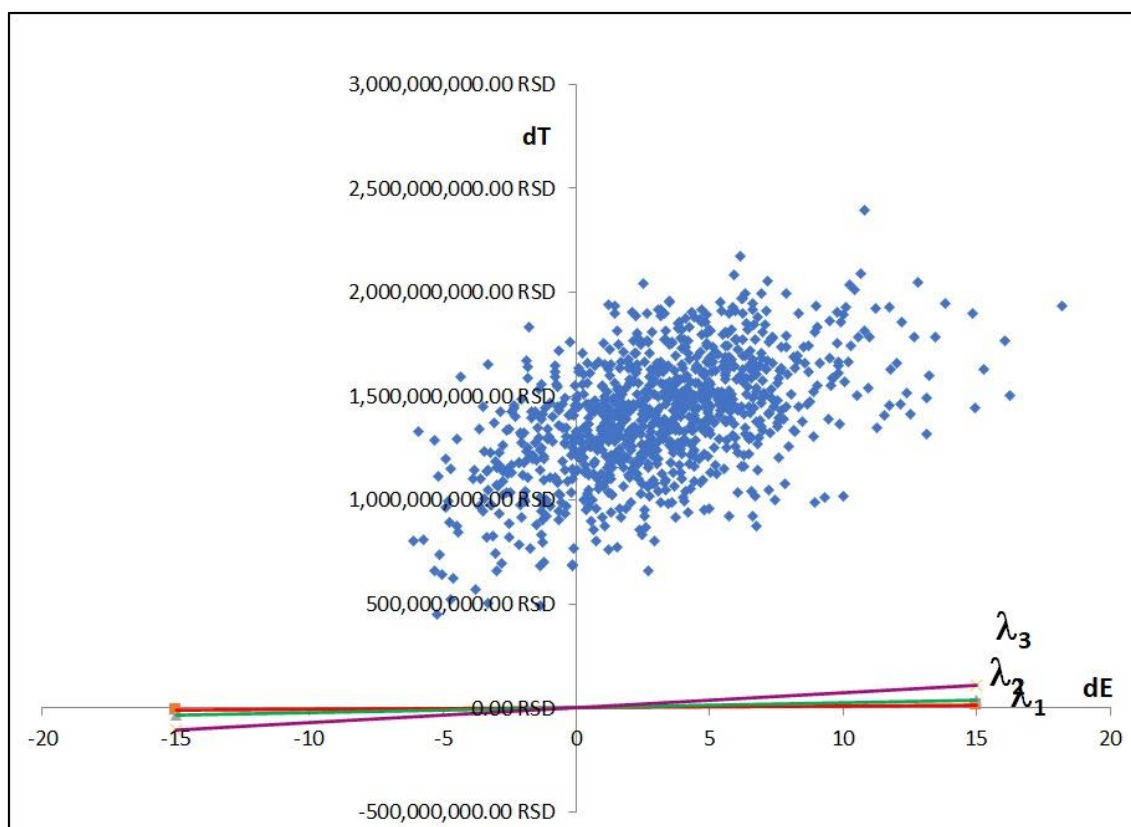
Slika 3. Inkrementalni odnos troškova i efekata miglustata i suportivne terapije za sve virtuelne pacijente iz kasne infantilne kohorte Niman-Pikove bolesti tip C.

4.1.3. Juvenilna kohorta (početak bolesti u dobi od 7-15 godina)

Monte Karlo mikrosimulacija osnovnog slučaja DES modela za 1000 virtuelnih pacijenata iz juvenilne kohorte tretiranih miglustatom dala je sledeće rezultate: (1) prosečni trošak po pacijentu bio je 1,409,661,605.00 ± 23,200,008.00 dinara (99%-tne granice povjerenja) i (2) prosečan broj dobijenih godina života prilagođenih za kvalitet (*QALY*) je iznio 15,06 ± 0,18 (99%-tne granice povjerenja).

Na osnovu iste simulacije, za pacijente liječene samo simptomatskom terapijom, rezultati su sledeći: (1) prosečni trošak po pacijentu iznosio je 9,288,046.00 ± 361,223.00 dinara (99%-tne granice povjerenja) i (2) prosečan broj dobijenih godina života prilagođenih za kvalitet (*QALY*) je bio 11,97 ± 0,23 (99%-tne granice povjerenja).

Kada je miglustat upoređen sa simptomatskom terapijom, izračunat je inkrementalni odnos troškova i efekata (*ICER*) od 422,627,633.00 ± 24,117,374.00 RSD (99%-tne granice povjerenja), dok je neto novčani benefit bio negativan, -1,397,908,502.00 ± 23,084,235.00 RSD (99%-tne granice povjerenja). Slika 4 prikazuje *ICER* za svakog virtuelnog pacijenta posebno.



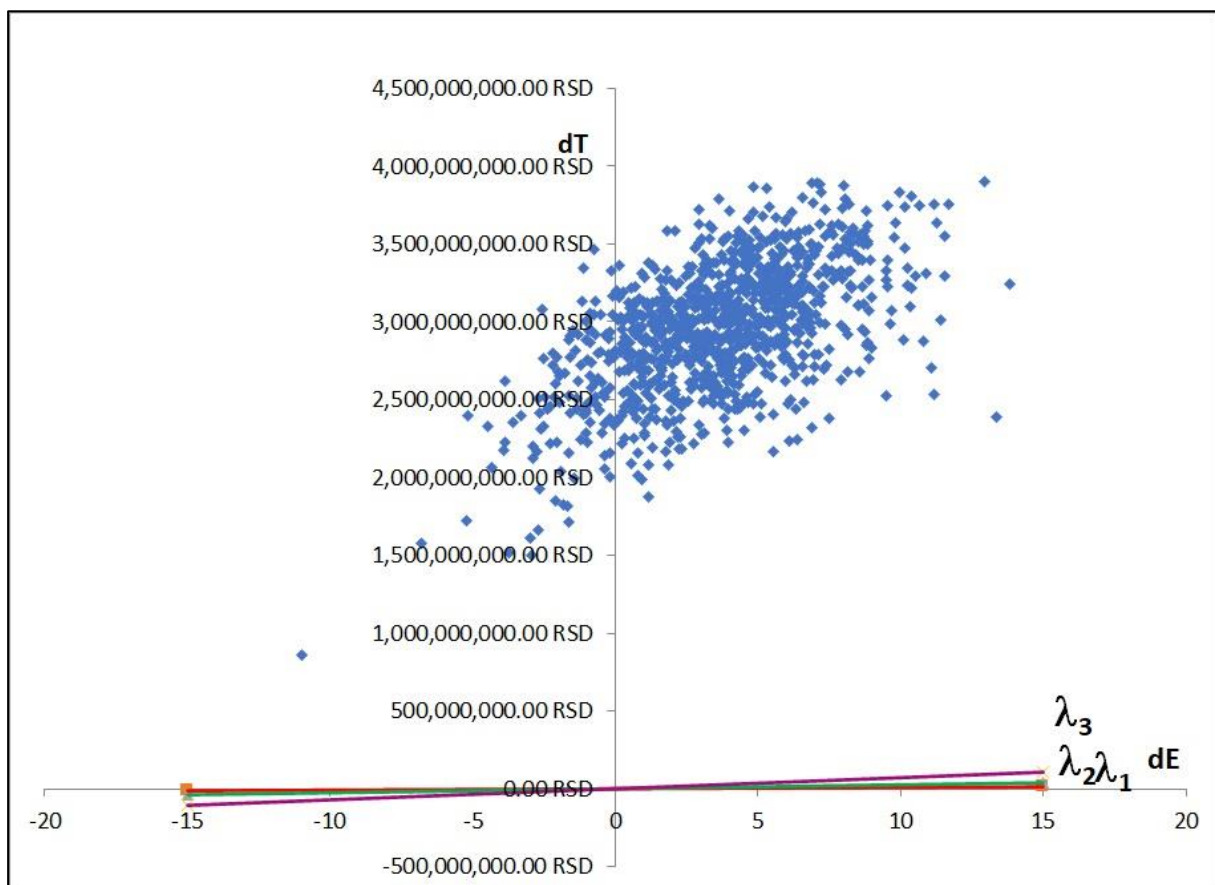
Slika 4. Inkrementalni odnos troškova i efekata miglustata i suportivne terapije za sve virtuelne pacijente iz juvenilne kohorte Niman-Pikove bolesti tip C.

4.1.4. Kohorta adolescenata/odraslih (početak bolesti poslije 15. godine života)

Monte Karlo mikrosimulacija osnovnog slučaja *DES* modela za 1000 virtuelnih pacijenata iz kohorte adolescenata/odraslih liječenih miglustatom dala je sledeće rezultate: (1) prosječni trošak po pacijentu bio je $2,971,417,952.00 \pm 33,402,941.00$ dinara (99%-tne granice povjerenja) i (2) prosječan broj dobijenih godina života prilagođenih za kvalitet (*QALY*) je iznio $18,60 \pm 0,15$ (99%-tne granice povjerenja).

Na osnovu iste simulacije, za pacijente liječene samo simptomatskom terapijom, rezultati su sledeći: (1) prosječni trošak po pacijentu iznosio je $14,849,266.00 \pm 365,306.00$ dinara (99%-tne granice povjerenja) i (2) prosječan broj dobijenih godina života prilagođenih za kvalitet (*QALY*) je bio $14,98 \pm 0,20$ (99%-tne granice povjerenja).

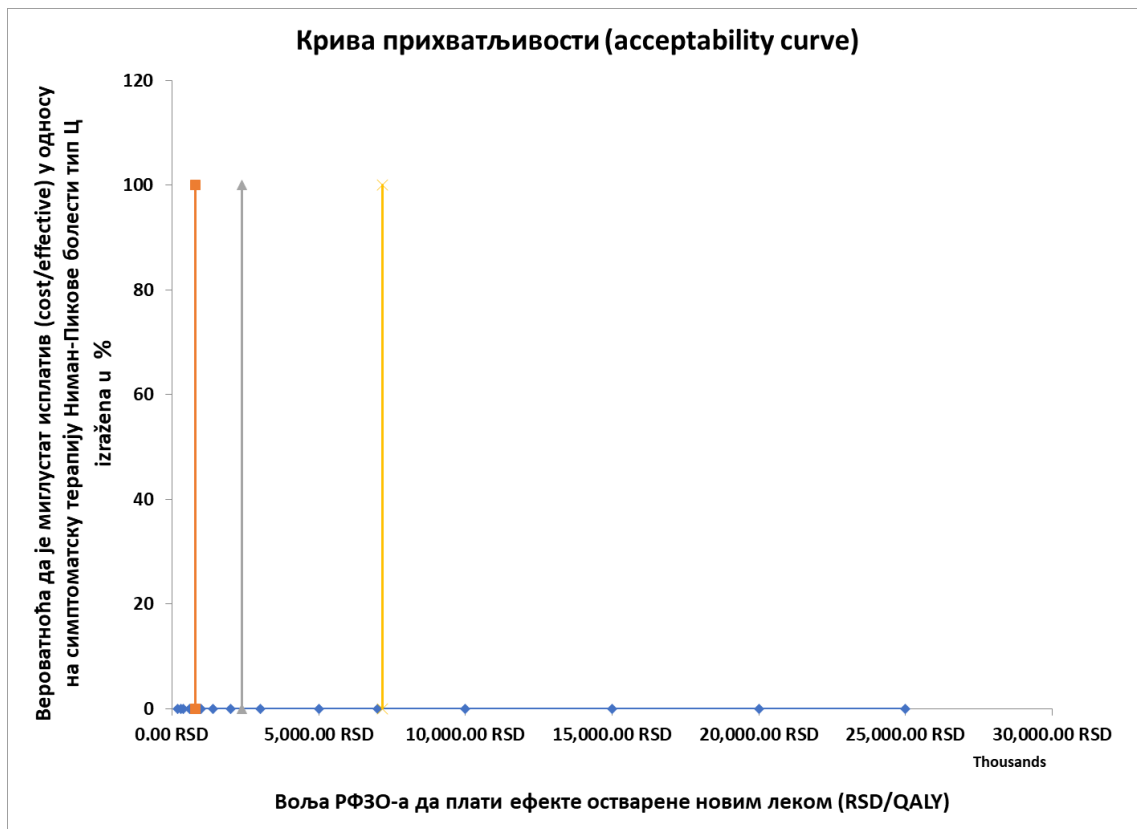
Kada je miglustat upoređen sa simptomatskom terapijom, izračunat je inkrementalni odnos troškova i efekata (*ICER*) od $756,031,524.00 \pm 34,741,896.00$ dinara (99%-tne granice povjerenja), a neto novčani benefit je bio negativan, $-2,953,680,879.00 \pm 33,297,412.00$ dinara (99%-tne granice povjerenja). Slika 5 prikazuje *ICER* za svakog virtuelnog pacijenta posebno.



Slika 5. Inkrementalni odnos troškova i efekata miglustata i suportivne terapije za sve virtuelne pacijente iz kohorte adolescenata/odraslih sa Niman-Pikovom bolešću tip C.

4.1.5. Krive prihvatljivosti

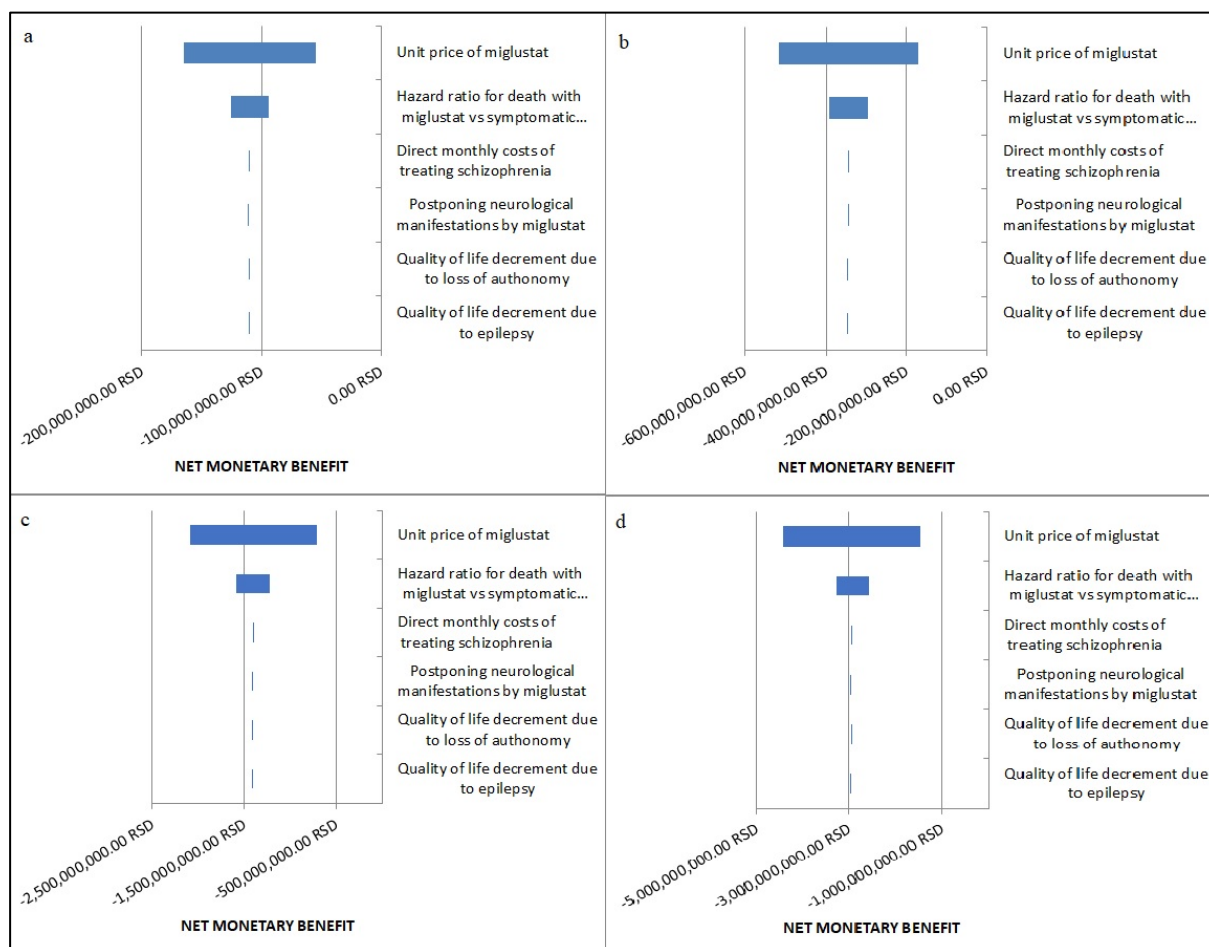
Ako se spremnost *RFZO*-a da plati za jednu više dobijenu *QALY* sa miglustatom mijenja od 200.000,00 dinara do 25.000.000,00 dinara, promjene u procentima virtuelnih pacijenata iz Monte Karlo simulacije koji se nalaze ispod linije trenutne spremnosti *RFZO*-a da plati jednu *QALY* na *ICER* dijagramu (tj. vjerovatnoća da je miglustat isplativ u poređenju sa simptomatskom terapijom) mogu se očitati iz krive prihvatljivosti. Međutim, za sve studijske kohorte su svi virtuelni pacijenti iz simulacija bili daleko iznad najveće spremnosti *RFZO*-a da plati (9 bruto nacionalnih dohodaka po glavi stanovnika po *QALY*); čak i uz povećanje spremnosti da se plati do granice od 25 miliona dinara (oko 215.000,00 €) svi virtuelni pacijenti i dalje ostaju iznad linije spremnosti da se plati, odnosno vjerovatnoća da miglustat bude isplativ idalje je jednaka nuli (Slika 6).



Slika 6. Kriva prihvatljivosti za ranu infantilnu kohortu, koja inače ima bolji odnos troškova i efekata za miglustat od ostale tri kohorte.

4.1.6. Jednostruka analiza senzitivnosti

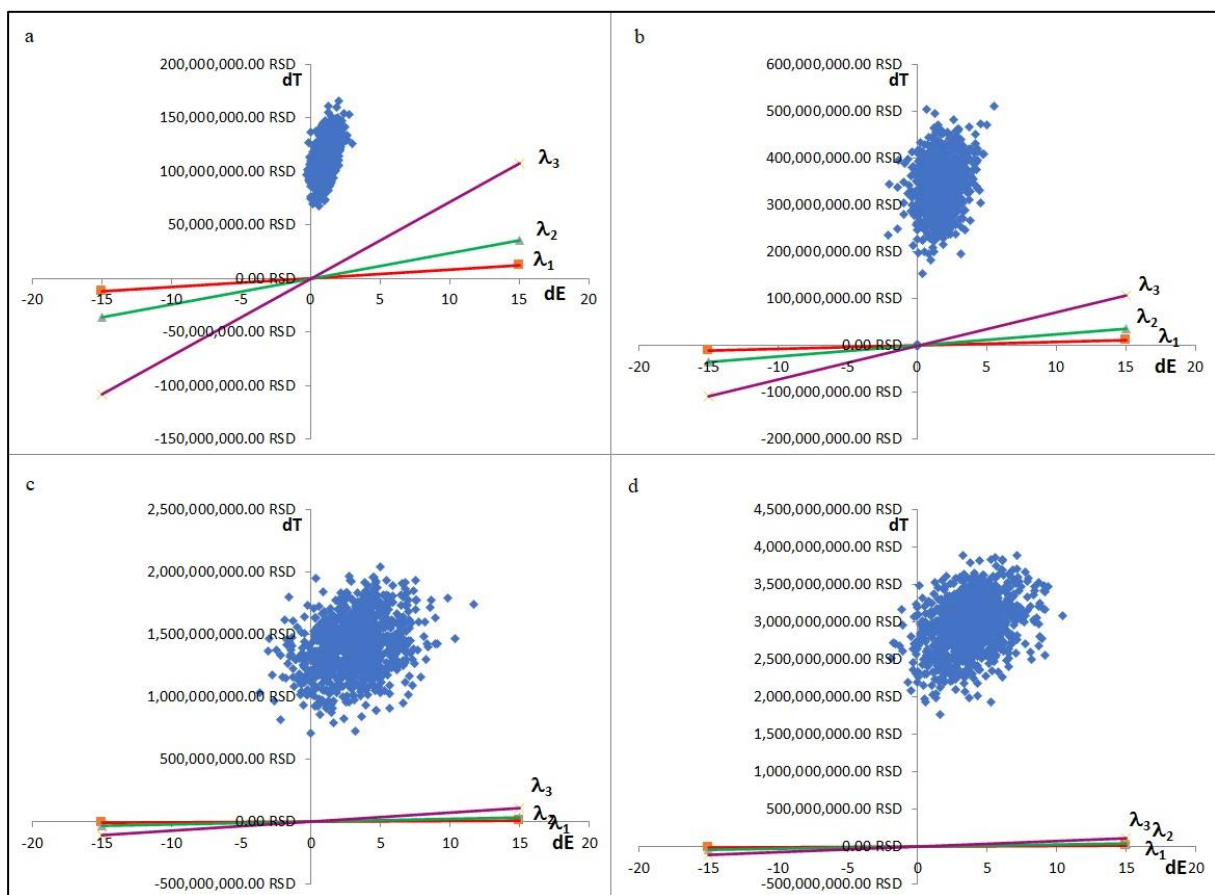
U okviru jednosmjernje analize osjetljivosti, vrijednosti ulaznih varijabli varirane su \pm 50% jedna po jedna, a za svaku od variranih vrijednosti izračunata je neto novčani benefit. Radi jasnoće, rezultati analize u Tornado dijagramima prikazani su samo za šest najutjecajnijih varijabli (Slika 7). Jednosmjerna analiza osjetljivosti je pokazala da cijena miglustata i njegova efikasnost u pogledu produženja životnog vijeka imaju najveći uticaj na neto novčani benefit, odnosno isplativost miglustata. Međutim, čak i ako ove varijable poprime ekstremne vrijednosti u korist miglustata, on ne postaje isplativ, pošto neto novčana korist ostaje negativna.



Slika 7. Tornado dijagrami za sve četiri studijske kohorte: a – rana infantilna kohorta, b – kasna infantilna kohorta, c – juvenilna kohorta, d – kohorta adolescenata/odraslih pacijenata sa Niman-Pikovom bolešću tip C.

4.1.7. Probabilistička analiza senzitivnosti (PSA)

U okviru probabilističke analize senzitivnosti vrijednosti ulaznih varijabli su zamijenjene inverznim distribucijama, pri čemu je beta distribucija korišćena za vjerovatnoće i kvalitet života, gama distribucija za troškove i normalna distribucija za vrijeme do određenog događaja. Nakon Monte Karlo mikrosimulacije, dobijene su vrijednosti izlaznih varijabli distribuirane slično kao u osnovnim slučajevima modela (Slika 8), a njihove srednje vrijednosti sa intervalima povjerenja od 99% su prikazane u Tabeli 3. Sa vrijednostima ICER-a dosledno iznad linija koje označavaju volju za plaćanjem, i sa konstantno negativnim vrijednostima neto novčanog benefita, probabilistička analiza senzitivnosti je potvrdila da miglustat nije isplativ u poređenju sa simptomatskom terapijom za liječenje NP-C, bez obzira na odloženu pojavu neuroloških manifestacija.



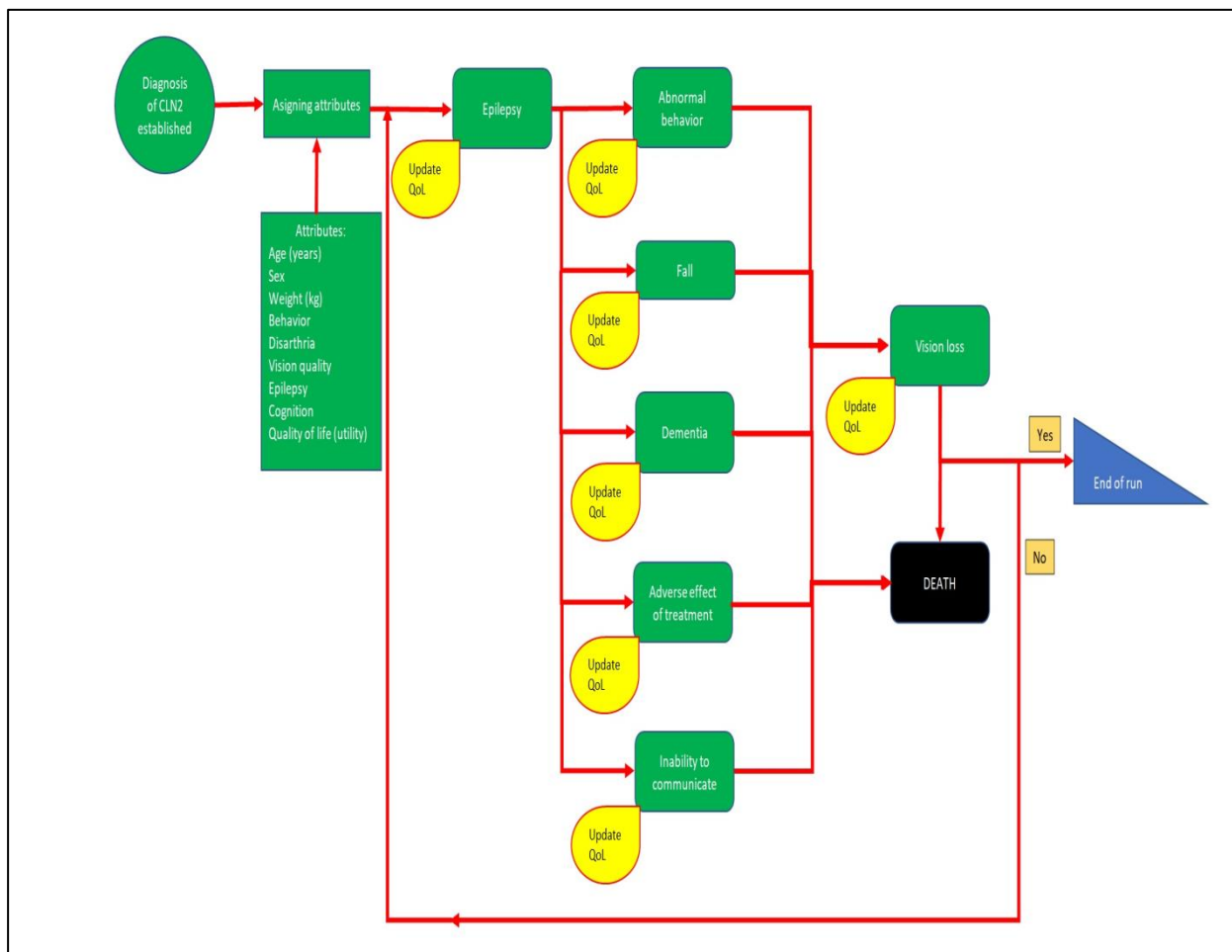
Slika 8. Probabilistička analiza senzitivnosti: a – rana infantilna kohorta, b – kasna infantilna kohorta, c – juvenilna kohorta, d – kohorta adolescenata/odraslih pacijenata sa Niman-Pikovom bolešću tip C.

Tabela 3. Vrijednosti glavnih izlaznih varijabli prije i poslije probabilističke analize senzitivnosti (srednja vrijednost \pm 99% interval povjerenja).

Izlazne varijable	Osnovni slučaj	Probabilistička analiza senzitivnosti
<i>Rana infantilna kohorta (< 2 godine)</i>		
ICER	97455637.00 \pm 742,554.00 din	104,748,738.00 \pm 1,358,502.00 din
Neto novčani benefit	-110,447,627.00 \pm 701,614.00 din	-110,344,335.00 \pm 1,344,101.00 din
<i>Kasna infantilna kohorta (2-6 godina)</i>		
ICER	179,002,246.00 \pm 2,634,624.00 din	187,716,414.00 \pm 4,608,650.00 din
Neto novčani benefit	-343,871,695.00 \pm 2,577,441.00 din	-341,223,929.00 \pm 4,587,311.00 din
<i>Juvenilna kohorta (7-15 godina)</i>		
ICER	422,627,633.00 \pm 24,117,374.00 din	469,652,463.00 \pm 19,705,380.00 din
Neto novčani benefit	-1,397,908,502.00 \pm 23,084,235.00 din	-1,417,043,647.00 \pm 19,662,487.00 din
<i>Kohorta adolescenata/odraslih (> 15 godina)</i>		
ICER	756,031,524.00 \pm 34,741,896.00 din	782,333,236.00 \pm 28,923,635.00 din
Neto novčani benefit	-2,953,680,879.00 \pm 33,297,412.00 din	-2,948,570,201.00 \pm 28,881,450.00 din

4.2. Odnos troškova i efikasnosti cerliponaze alfa i suportivne terapije kasne infantile neuronske ceroidne lipofuscinoze tip 2

I ova studija je sprovedena kroz generisanje i aktivaciju Modela simulacije diskretnih događaja (*DES*). Model je izgrađen u *Microsoft Excel*-u, verzija 2019, a simulacije modela su izvedene pomoću makroa napisanog u Virtuelnom jeziku. Grafički prikaz modela je prikazan na Slici 9. Vrijednosti ulaznih parametara u model su prikazane u Tabeli 4.



Slika 9. Grafički prikaz Modela simulacije diskretnih događaja za upoređenje odnosa troškova i efekata cerliponaze alfa i suportivne terapije kod kasne infantilne neuronske ceroidne lipofuscinoze tip 2.

Tabela 4. Vrijednosti ulaznih parametara Modela simulacije diskretnih događaja za upoređenje odnosa troškova i efekata cerliponaze alfa i suportivne terapije kod Kasne infantilne neuronske ceroidne lipofuscinoze tip 2.

Ulazni parametar	Osnovna vrijednost sa varijabilnošću (\pm standardna devijacija, SD)	Vrijednost korišćena u probabalističkoj analizi senzitivnosti	Referenca
Kašnjenje nepovoljnih događaja kod pacijenata sa kasnom neuronskom lipofuscinozom tip 2 ako su tretirani cerliponazom (mjeseci)	24,0 \pm 6,0	Inverzna normalna distribucija (srednja vrijednost 24,0;SD 6,0)	(167)
Srednja starost u mjesecima djeteta sa kasnom neuronskom lipofuscinozom tip 2 kada se pojavi epilepsija	37,0 \pm 2,0	Inverzna normalna distribucija (srednja vrijednost 37,0;SD 2,0)	(168)
Srednja starost u mjesecima djeteta sa kasnom neuronskom lipofuscinozom tip 2 kada gubi sposobnost komuniciranja	72,0 \pm 12,0	Inverzna normalna distribucija (srednja vrijednost 72,0;SD 12,0)	(168)
Srednja starost u mjesecima djeteta sa kasnom neuronskom lipofuscinozom tip 2 kada počinje da pada	96,0 \pm 12,0	Inverzna normalna distribucija (srednja vrijednost 96,0;SD 12,0)	(168)
Srednja starost u mjesecima djeteta sa kasnom neuronskom lipofuscinozom tip 2 kada počinje abnormalno ponašanje	54,0 \pm 3,6	Inverzna normalna distribucija (srednja vrijednost 54,0;SD 3,6)	(75)
Srednja starost u mjesecima djeteta sa kasnom neuronskom lipofuscinozom tip 2 kada počinje demencija	84,0 \pm 14,0	Inverzna normalna distribucija (srednja vrijednost 84,0;SD 14,0)	(168)

Srednja starost u mjesecima djeteta sa kasnom neuronskom lipofuscinozom tip 2 kada se javljaju neželjeni događaji zbog cerliponaze	78,0 ± 8,0	Inverzna normalna distribucija (srednja vrijednost 78,0;SD 8,0)	(167)
Srednja starost u mjesecima djeteta sa kasnom neuronskom lipofuscinozom tip 2 kada dolazi do gubitka vida	86,0 ± 12,0	Inverzna normalna distribucija (srednja vrijednost 86,0;SD 12,0)	(77)
Srednja starost u mjesecima djeteta sa kasnom neuronskom lipofuscinozom tip 2 kada dolazi do smrti	120,0 ± 36,0	Inverzna normalna distribucija (srednja vrijednost 120,0;SD 36,0)	(168)
Inicijalni kvalitet života djeteta sa kasnom neuronskom lipofuscinozom tip 2	1	Inverzna beta distribucija ($\alpha=99$; $\beta=1$)	(169)
Smanjenje kvaliteta života zbog epilepsije	0,11 ± 0,02	Inverzna beta distribucija ($\alpha=11$; $\beta=89$)	(146)
Smanjenje kvaliteta života usled motoričke inkoordinacije koja dovodi do padova	0,042 ± 0,004	Inverzna beta distribucija ($\alpha=4.2$; $\beta=95.8$)	(147)
Smanjenje kvaliteta života zbog nejasnog govora	0,149 ± 0,03	Inverzna beta distribucija ($\alpha=14,9$; $\beta=85,1$)	(151)
Smanjenje kvaliteta života zbog abnormalnog ponašanja	0,104 ± 0,014	Inverzna beta distribucija ($\alpha=10,4$; $\beta=89,6$)	(170)
Smanjenje kvaliteta života usled demencije	0,131 ± 0,012	Inverzna beta distribucija ($\alpha=13,1$; $\beta=86,9$)	(171)
Smanjenje kvaliteta života usled gubitka vida	0,244 ± 0,025	Inverzna beta distribucija ($\alpha=24,4$; $\beta=75,6$)	(172)
Direktni troškovi za mjesec dana po pacijentu koji liječi epilepsiju sa levetiracetamom u Srbiji	2,417.00 ± 512.00 din	Inverzna gama distribucija ($\alpha=16$; $\beta=335,90$)	(155)
Direktni troškovi za mjesec dana po pacijentu zbog pada u Srbiji	7,274.00 ± 1,454.00 din	Inverzna gama distribucija ($\alpha=16$; $\beta=454,63$)	(156)

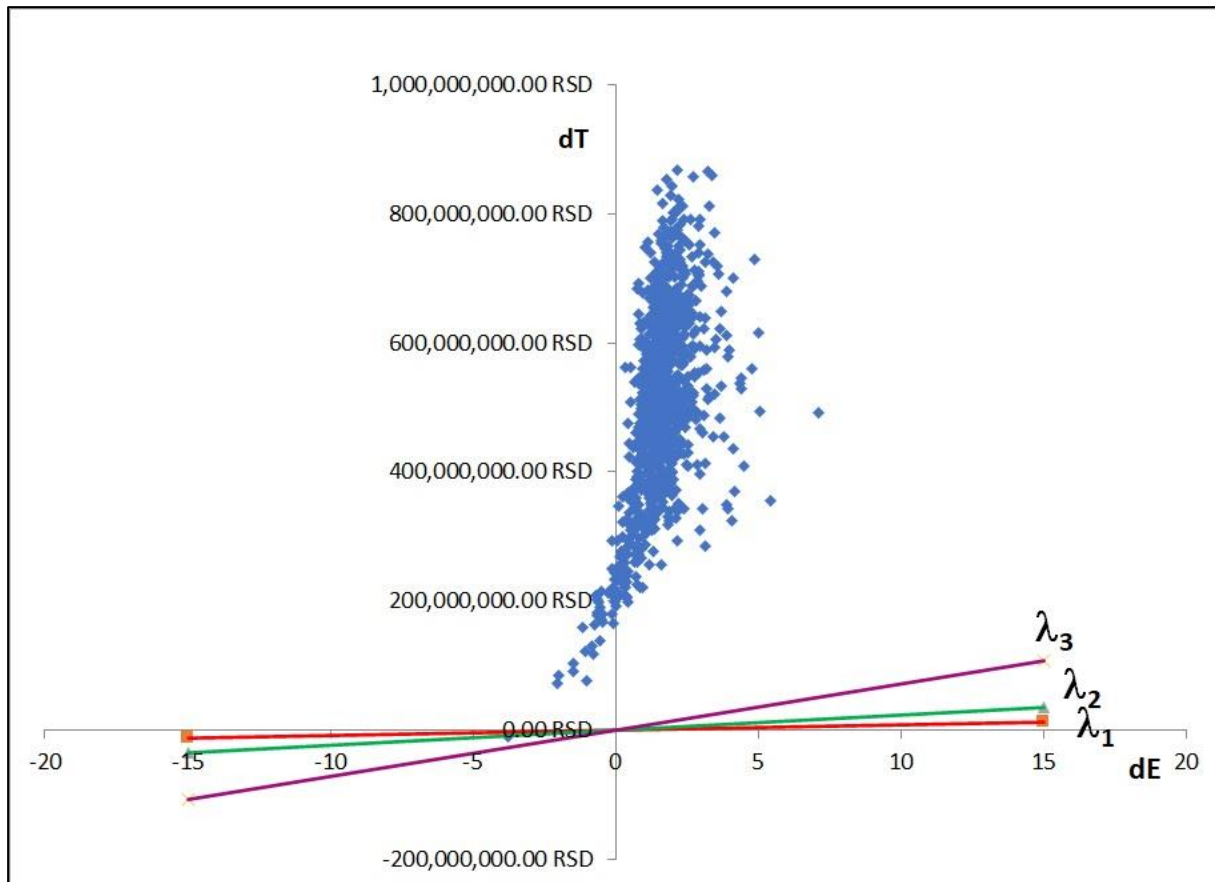
Direktni troškovi za mjesec dana po pacijentu zbog govorne terapije u Srbiji	107,869.84 ± 11,000.00 din	Inverzna gama distribucija ($\alpha=16$; $\beta=6741,88$)	(173)
Direktni troškovi za mjesec dana po pacijentu zbog liječenja demencije u Srbiji	30,212.00 ± 6,462.00 din	Inverzna gama distribucija ($\alpha=16$; $\beta=1888,23$)	(158)
Direktni troškovi za mjesec dana po pacijentu zbog liječenja poremećaja ponašanja	14,558.01 ± 1,420.00 din	Inverzna gama distribucija ($\alpha=16$; $\beta=909,88$)	(174)
Direktni troškovi za mjesec dana po pacijentu zbog zbrinjavanja slijepo osobe	15,498.06 ± 1,600.00 din	Inverzna gama distribucija ($\alpha=16$; $\beta=968,62$)	(175)
Cijena cerliponaze: 150mg rastvora za infuziju	2,677,387.87 din	Inverzna gama distribucija ($\alpha=16$; $\beta=167336,75$)	(176)
Bruto domaći proizvod po glavi stanovnika Srbije 2020	797,524.00 din	Nije primjenjivo	(165)
Referentna kamatna stopa – Narodne banke Srbije 2022	3,5%	Nije primjenjivo	(166)

4.2.1. Osnovni slučaj

Monte Karlo mikrosimulacija osnovnog slučaja *DES* modela za 1000 virtuelnih pacijenata sa kasnom infantilnom neuronskom ceroidnom lipofuscinozom tip 2 liječenih cerliponazom alfa dala je sledeće rezultate: (1) prosječni trošak po pacijentu bio je 512,815,491.03 ± 12,231,522.72 dinara (99%-tne granice povjerenja), a (2) prosječan broj dobijenih godina života prilagođenih za kvalitet (*QALY*) je bio 7,28 ± 0,05 (99%-tne granice povjerenja).

Na osnovu iste simulacije, prosječni trošak po pacijentu iznosio je 6,294,828.83 ± 329,444.53 dinara (99%-tne granice povjerenja) za pacijente koji primaju simptomatsku terapiju, dok je prosječan broj ostvarenih godina života prilagođenih za kvalitet (*QALY*) bio 5,67 ± 0,05 (99%-tne granice povjerenja).

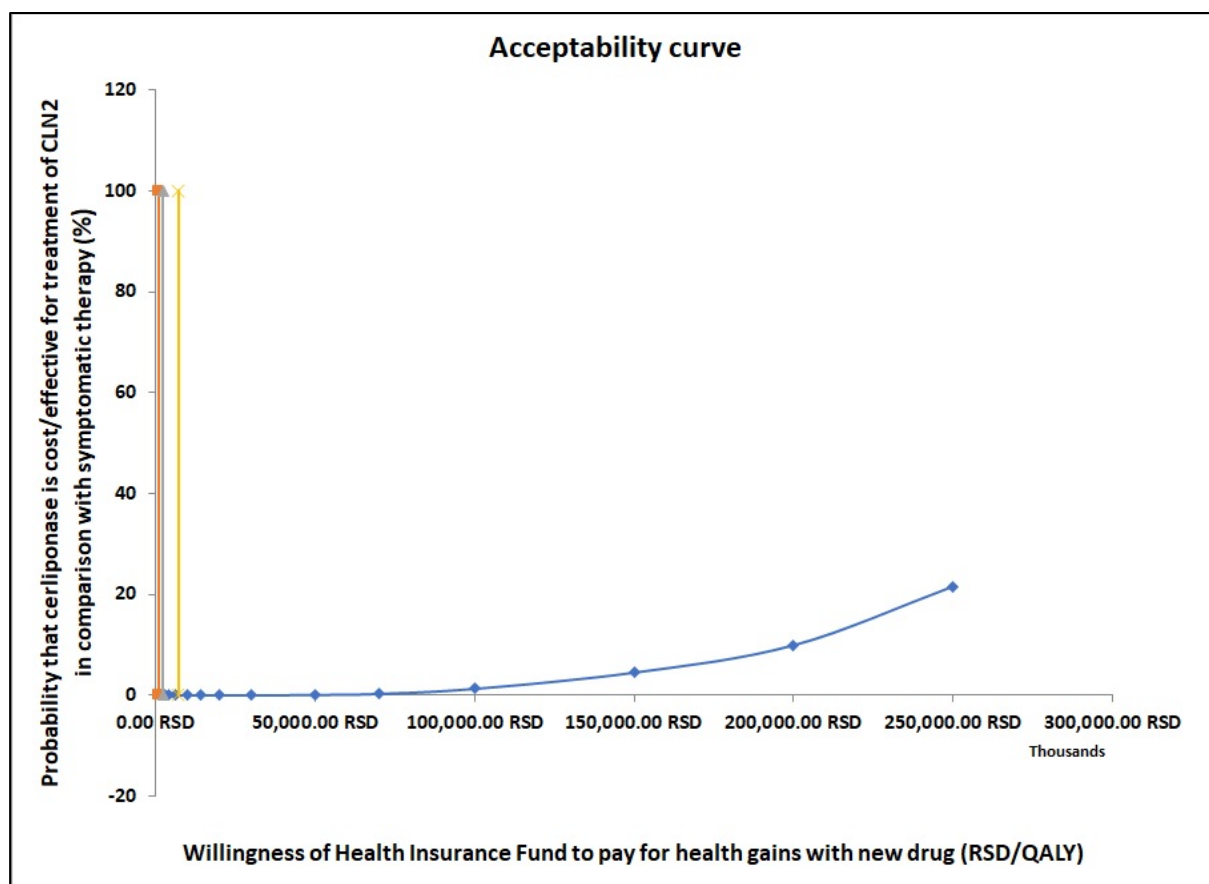
Inkrementalni odnos troškova i efekata (*ICER*) cerliponaze alfa po dodatnoj *QALY* postignutoj u poređenju sa simptomatskom terapijom iznosio je 329,685,221.18 ± 151,464,334.48 dinara (99%-tne granice povjerenja), dok je neto novčani benefit bio negativan: -505,235,571.68 ± 12,211,848.92 dinara. *ICER* je prikazan zasebno za svakog virtuelnog pacijenta na Slici 10.



Slika 10. Rezultat simulacije osnovnog slučaja modela: vrijednosti *ICER*-a za virtuelne pacijente. Iks-osa: razlika u dobijenim godinama života prilagođenim za kvalitet (cerliponaza alfa naspram simptomatske terapije); ipsilon-osa: razlika u troškovima (cerliponaza alfa naspram simptomatske terapije). Linija lambda 1 – spremnost *RFZO*-a da plati jedan bruto domaći proizvod (*BDP*) po glavi stanovnika za dodatnu *QALY* dobijenu cerliponazom alfa u poređenju sa simptomatskom terapijom. Linija lambda 2 - spremnost *RFZO*-a da plati tri *BDP*-a po glavi stanovnika za dodatnu *QALY* dobijenu cerliponazom alfa u poređenju sa simptomatskom terapijom. Linija lambda 3 - spremnost *RFZO*-a da plati devet *BDP*-a po glavi stanovnika za dodatnu *QALY* dobijenu cerliponazom alfa u poređenju sa simptomatskom terapijom.

4.2.2. Kriva prihvatljivosti

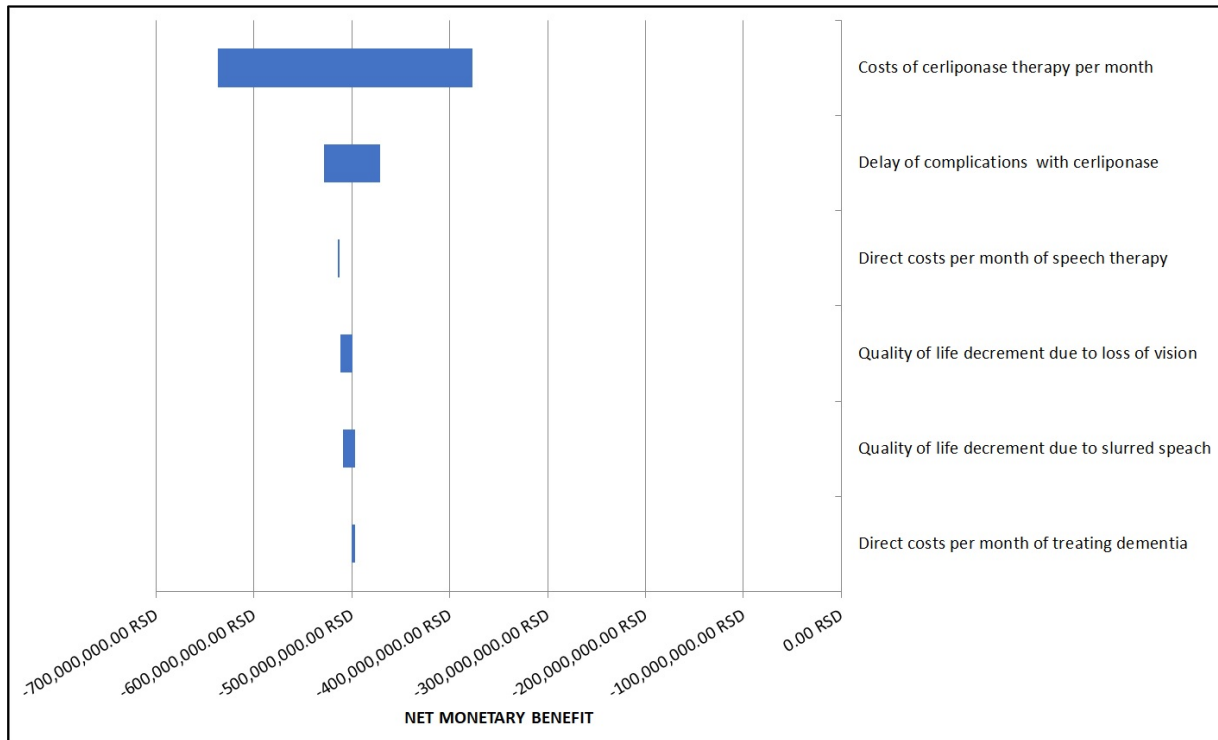
Promjene u procentu virtuelnih pacijenata iz Monte Karlo simulacije koji se nalaze ispod trenutne spremnosti *RFZO*-a da plati dodatnu *QALY* u *ICER* dijagramu (tj. vjerovatnoći da je cerliponaza alfa isplativa u poređenju sa simptomatskom terapijom) mogu se očitati iz krive prihvatljivosti, gdje spremnost *RFZO*-a da plati dodatnu *QALY* varira od 200,000.00 dinara do 250,000,000.00 dinara. Najveći dio 1000 virtuelnih pacijenata iz simulacije je daleko iznad najveće spremnosti za plaćanje (9 *BDP*-a po glavi stanovnika po *QALY*). Čak i uz povećanje spremnosti da se plati do maksimalnih 250 miliona dinara (otprilike 2,150,000.00 €), većina virtuelnih pacijenata idalje ostaje iznad granice spremnosti *RFZO*-a da plati, odnosno vjerovatnoća da će cerliponaza alfa biti isplativa je ispod 25% (Slika 11).



Slika 11. Kriva prihvatljivosti cerliponaze alfa od strane *RFZO*-a za liječenje kasne infantilne neuronske ceroidne lipofuscinoze tip 2.

4.2.3. Jednostruka analiza osjetljivosti

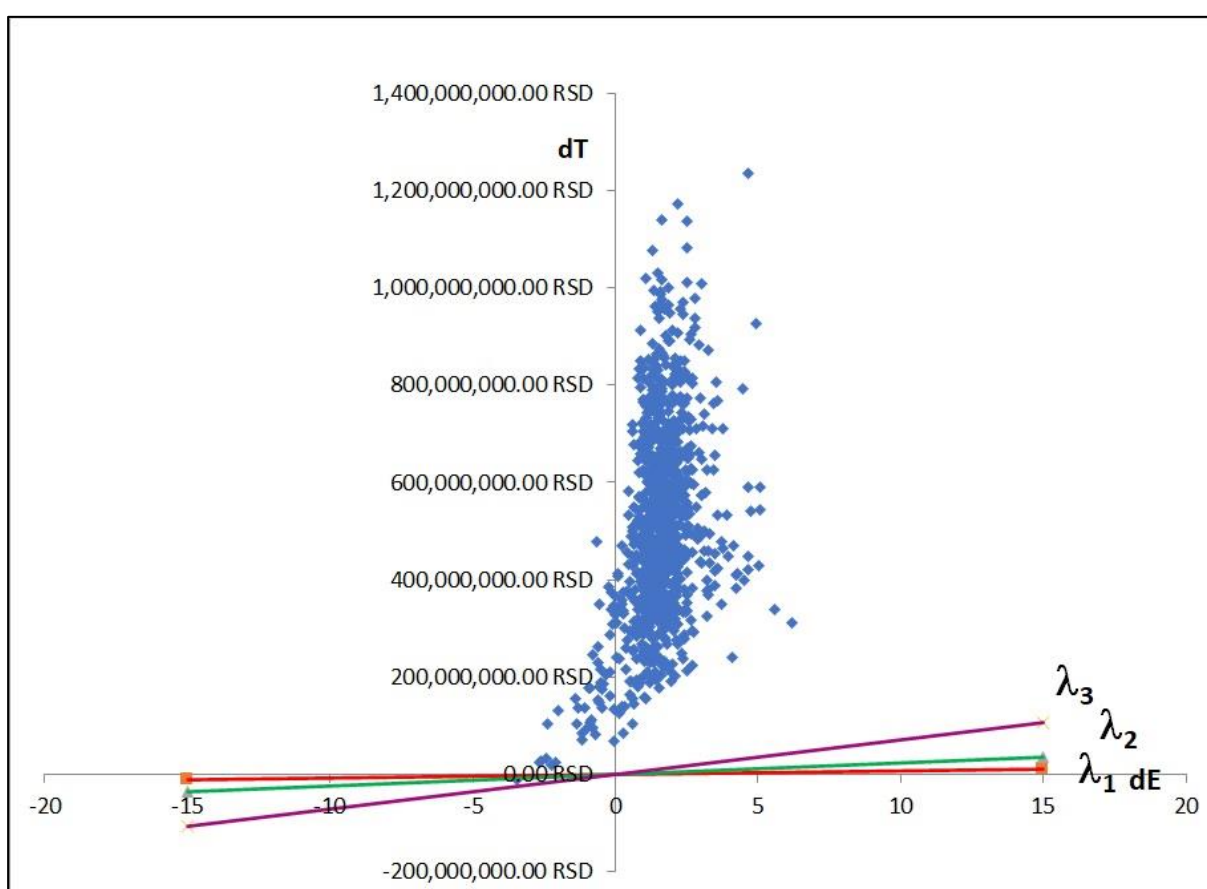
Jednostruka analiza osjetljivosti se sastojala od variranja vrijednosti svake ulazne promjenljive posebno za 25%, tako da je za svaku od njih dobijena nova vrijednost neto novčanog benefita. Samo šest najvažnijih varijabli je prikazano kao u Tornado dijagramu radi jasnoće (Slika 12). Prijema jednostrukoj analizi osjetljivosti, cijena cerliponaze alfa i stepen u kome ona produžava životni vijek imaju najviše uticaja na neto novčani benefit, odnosno na isplativost cerliponaze alfa. Cerliponaza alfa ne postaje isplativa čak i kada ove varijable imaju ekstremne vrijednosti u njenu korist, jer je neto novčani benefit i dalje negativan.



Slika 12. Tornado dijagram

4.2.4. Probabilistička analiza senzitivnosti (PSA)

U okviru probabilističke analize senzitivnosti vrijednosti ulaznih varijabli su zamijenjene inverznim distribucijama, pri čemu je beta distribucija korišćena za vjerovatnoće i kvalitet života, gama distribucija za troškove i normalna distribucija za vrijeme do određenog događaja. Poslije Monte Karlo mikrosimulacije dobijene su vrijednosti izlaznih varijabli distribuirane slično kao u osnovnim slučajevima modela (Slika 13), a njihove srednje vrijednosti sa intervalima povjerenja od 99% su prikazane u Tabeli 5. Probabilistička analiza senzitivnosti je pokazala da cerliponaza alfa nije isplativa u poređenju sa simptomatskom terapijom za liječenje kasne infantilne neuronske ceroidne lipofuscinoze tip 2, bez obzira na to kada se bolest prvi put manifestuje, sa doslednim vrijednostima *ICER*-a iznad volje *RFZO*-a da plati razliku u dobijenim *QALY* i negativnim vrijednostima neto novčanog benefita.



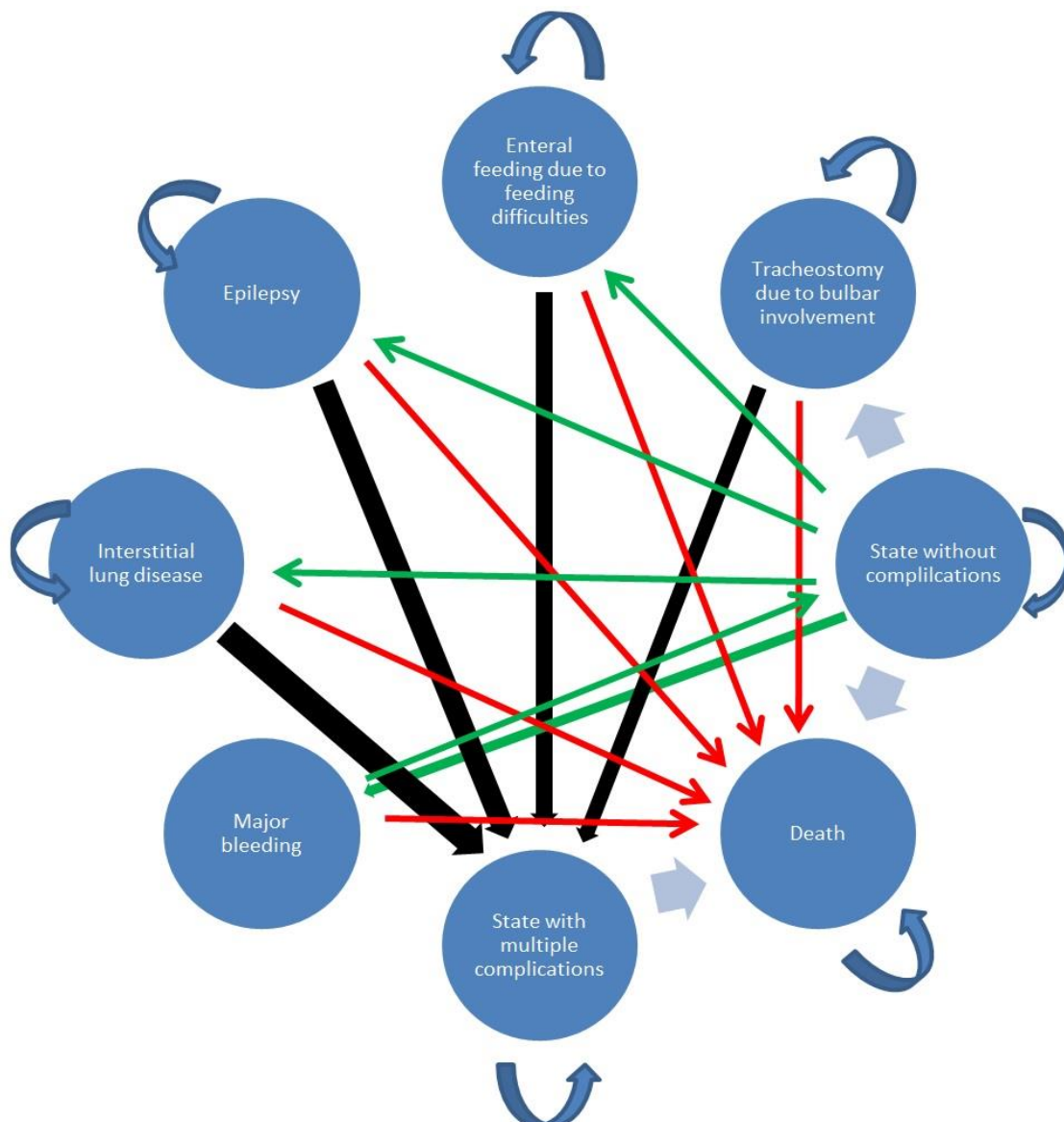
Slika 13. Probabilistička analiza senzitivnosti. Iks-osa: razlika u dobijenim godinama života prilagođenim za kvalitet (cerliponaza alfa naspram simptomatske terapije); ipsilon-osa: razlika u troškovima (cerliponaza alfa naspram simptomatske terapije). Linija lambda 1 – spremnost *RFZO*-a da plati jedan bruto domaći proizvod (*BDP*) po glavi stanovnika za dodatnu *QALY* dobijenu cerliponazom alfa u poređenju sa simptomatskom terapijom. Linija lambda 2 - spremnost *RFZO*-a da plati tri *BDP*-a po glavi stanovnika za dodatnu *QALY* dobijenu cerliponazom alfa u poređenju sa simptomatskom terapijom. Linija lambda 3 - spremnost *RFZO*-a da plati devet *BDP*-a po glavi stanovnika za dodatnu *QALY* dobijenu cerliponazom alfa u poređenju sa simptomatskom terapijom.

Tabela 5. Vrijednosti glavnih izlaznih varijabli prije i poslije probabalističke analize senzitivnosti (srednja vrijednost \pm 99% interval povjerenja).

Izlazne varijable	Osnovni slučaj	Probabalistička analiza senzitivnosti
<i>ICER</i>	329,685,221,18 \pm 151,464,334.48 din	360,958,264.42 \pm 104,231,717.08 din
Neto novčani benefit	-505,235,571.68 \pm 12,211,848.92 din	-513,204,143.07 \pm 16,407,450.78 din

4.3. Odnos troškova i efikasnosti ambroksola u kombinaciji sa enzimskom supstytucionom terapijom i samo enzimске supstytucione terapije Goševе bolesti tip 2

Ispitivanje odnosa troškova i efekata ambroksola u kombinaciji sa enzimskom supstytucionom terapijom i samo enzimске supstytucione terapije Goševе bolesti tip 2 je sprovedena kroz generisanje i aktivaciju Markovljevog modela. Model je izgrađen u *Microsoft Excel*-u, verzija 2019, a simulacije modela su izvedene pomoću makroa napisanog u Virtuelnom bejziku. Grafički prikaz modela je prikazan na Slici 14. Vrijednosti ulaznih parametara u model su prikazane u Tabeli 6.



Slika 14. Grafički prikaz Markovljevog modela za upoređenje odnosa troškova i efekata ambroksola u kombinaciji sa enzimskom supstytucionom terapijom i samo enzimске supstytucione terapije Goševе bolesti tip 2.

Tabela 6. Vrijednosti ulaznih parametara Markovljevog modela za upoređenje odnosa troškova i efekata ambroksola u kombinaciji sa enzimskom supstitucionom terapijom i samo enzimске supstitucione terapije Gošeove bolesti tip 2.

Ulazni parametar	Osnovna vrijednost sa varijabilnošću (\pm standardna devijacija, SD)	Vrijednost korišćena u probabalističkoj analizi senzitivnosti	Referenca
Mjesečna vjerovatnoća traheostomije zbog bulbarne paralize kod Gošeove bolesti tip 2 – početak u dobu novorođenčeta	0,0224 \pm 0,0020	Inverzna beta distribucija ($\alpha=2,2$; $\beta=97,8$)	(177)
Mjesečna vjerovatnoća traheostomije zbog bulbarne paralize kod Gošeove bolesti tip 2 – početak u dobu odojčeta	0,0224 \pm 0,0020	Inverzna beta distribucija ($\alpha=2,2$; $\beta=97,8$)	(177)
Mjesečna vjerovatnoća gastrostomije zbog teškoća u ishrani kod Gošeove bolesti tip 2 – početak u dobu novorođenčeta	0,0443 \pm 0,0020	Inverzna beta distribucija ($\alpha=4,4$; $\beta=95,6$)	(177)
Mjesečna vjerovatnoća gastrostomije zbog teškoća u ishrani kod Gošeove bolesti tip 2 – početak u dobu odojčeta	0,0165 \pm 0,0010	Inverzna beta distribucija ($\alpha=4,4$; $\beta=95,6$)	(178)
Mjesečna vjerovatnoća epilepsije kod Gošeove bolesti tip 2 – početak u dobu novorođenčeta	0,0224 \pm 0,0020	Inverzna beta distribucija ($\alpha=2,2$; $\beta=97,8$)	(177)
Mjesečna vjerovatnoća epilepsije kod Gošeove bolesti tip 2 – početak u dobu odojčeta	0,0079 \pm 0,0001	Inverzna beta distribucija ($\alpha=0,8$; $\beta=99,2$)	(178)
Mjesečna vjerovatnoća intersticijalne bolesti pluća kod Gošeove bolesti tip 2 – početak u dobu novorođenčeta	0,0277 \pm 0,0034	Inverzna beta distribucija ($\alpha=2,8$; $\beta=97,2$)	(106)
Mjesečna vjerovatnoća intersticijalne bolesti pluća kod Gošeove bolesti tip 2 – početak u dobu odojčeta	0,0277 \pm 0,0034	Inverzna beta distribucija ($\alpha=2,8$; $\beta=97,2$)	(106)
Mjesečna vjerovatnoća velikog krvarenja kod Gošeove bolesti tip 2 – početak u dobu novorođenčeta	0,0324 \pm 0,0018	Inverzna beta distribucija ($\alpha=3,2$; $\beta=96,8$)	(106)
Mjesečna vjerovatnoća velikog krvarenja kod Gošeove bolesti tip 2 – početak u dobu odojčeta	0,0324 \pm 0,0018	Inverzna beta distribucija ($\alpha=3,2$; $\beta=96,8$)	(106)
Mjesečna vjerovatnoća stanja sa višestrukim komplikacijama kod Gošeove bolesti tip 2 – početak u dobu novorođenčeta	0,0299 \pm 0,0020	Inverzna beta distribucija ($\alpha=2,9$; $\beta=97,1$)	(106,177,178)
Mjesečna vjerovatnoća stanja sa višestrukim komplikacijama kod Gošeove bolesti tip 2 – početak u dobu odojčeta	0,0214 \pm 0,0031	Inverzna beta distribucija ($\alpha=2,1$; $\beta=97,9$)	(106,177,178)
Mjesečna vjerovatnoća smrti kod Gošeove bolesti tip 2 – početak u dobu novorođenčeta	0,0274 \pm 0,0028	Inverzna beta distribucija ($\alpha=2,7$; $\beta=97,3$)	(179)
Mjesečna vjerovatnoća smrti kod Gošeove bolesti tip 2 – početak u dobu odojčeta	0,0214 \pm 0,0019	Inverzna beta distribucija ($\alpha=2,1$; $\beta=97,9$)	(179)

Stopa smrtnosti nakon velikog gastrointestinalnog krvarenja kod odojčadi i novorođenčadi	0,1 ± 0,05	Inverzna beta distribucija ($\alpha=10$; $\beta=90$)	(180)
Frakcija vjerovatnoće neuronskih komplikacija kada se koristi ambroksol u terapiji	0,6670 ± 0,0527	Inverzna beta distribucija ($\alpha=66,7$; $\beta=33,3$)	(181)
Kvalitet života stanja bez komplikacija	0,86 ± 0,06	Inverzna beta distribucija ($\alpha=86$; $\beta=14$)	(182)
Kvalitet života stanja sa traheostomijom	0,68 ± 0,05	Inverzna beta distribucija ($\alpha=68$; $\beta=32$)	(183)
Kvalitet života stanja sa gastrostomijom	0,50 ± 0,07	Inverzna beta distribucija ($\alpha=50$; $\beta=50$)	(184)
Smanjenje kvaliteta života zbog epilepsije	0,127 ± 0,023	Inverzna beta distribucija ($\alpha=12,7$; $\beta=87,3$)	(185)
Smanjenje kvaliteta života zbog intersticijalne bolesti pluća	0,130 ± 0,031	Inverzna beta distribucija ($\alpha=13$; $\beta=87$)	(186)
Smanjenje kvaliteta života zbog velikog krvarenja	0,16 ± 0,04	Inverzna beta distribucija ($\alpha=16$; $\beta=84$)	(18)
Godišnji direktni troškovi stanja bez komplikacija	88,488.00 ± 8,672.00 din	Inverzna gama distribucija ($\alpha=16$; $\beta=5530,50$)	(188)
Inicijalni direktni troškovi stanja bez komplikacija	3,931.00 ± 820.00 din	Inverzna gama distribucija ($\alpha=16$; $\beta=245,68$)	(188)
Godišnji direktni troškovi stanja sa traheostomijom	108,236.92 ± 12,800.00 din	Inverzna gama distribucija ($\alpha=16$; $\beta=6764;81$)	(189)
Inicijalni troškovi traheostomije	30,901.00 ± 3,400.00 din	Inverzna gama distribucija ($\alpha=16$; $\beta=1931,31$)	(189)
Godišnji direktni troškovi stanja sa gastrostomijom	451,016.22 ± 62,900.00 din	Inverzna gama distribucija ($\alpha=16$; $\beta=28188,51$)	(190)
Inicijalni direktni troškovi gastrostomije	33,201.00 ± 4,020.00 din	Inverzna gama distribucija ($\alpha=16$; $\beta=2075,06$)	(191)
Godišnji direktni troškovi epilepsije	96,338.22 ± 7,700.00 din	Inverzna gama distribucija ($\alpha=16$; $\beta=1541,41$)	(192)
Inicijalni direktni troškovi epilepsije	6,556.69 ± 1,100.00 din	Inverzna gama distribucija ($\alpha=16$; $\beta=409,79$)	(192)
Godišnji direktni troškovi intersticijalne bolesti pluća	108,646.77 ± 14,060.00 din	Inverzna gama distribucija ($\alpha=16$; $\beta=6790,42$)	(193)
Inicijalni direktni troškovi intersticijalne bolesti pluća	15,093.16 ± 1,450.00 din	Inverzna gama distribucija ($\alpha=16$; $\beta=943,32$)	(194)
Mjesečni direktni troškovi epizode velikog krvarenja	10,574.06 ± 2,100.00 din	Inverzna gama distribucija ($\alpha=16$; $\beta=660,88$)	(195)
Cijena ambroksola: 15mg/5ml, oralni rastvor, 100 ml	600.00 din	Inverzna gama distribucija ($\alpha=16$; $\beta=37,5$)	(196)
Cijena imigluceraze, prašak za rekonstituisanje za infuziju; 400j	151,702.80 din	Inverzna gama distribucija ($\alpha=16$; $\beta=9481,43$)	(197)
Bruto domaći proizvod po glavi stanovnika Srbije 2021	917,441.90 din	Nije primjenjivo	(165)

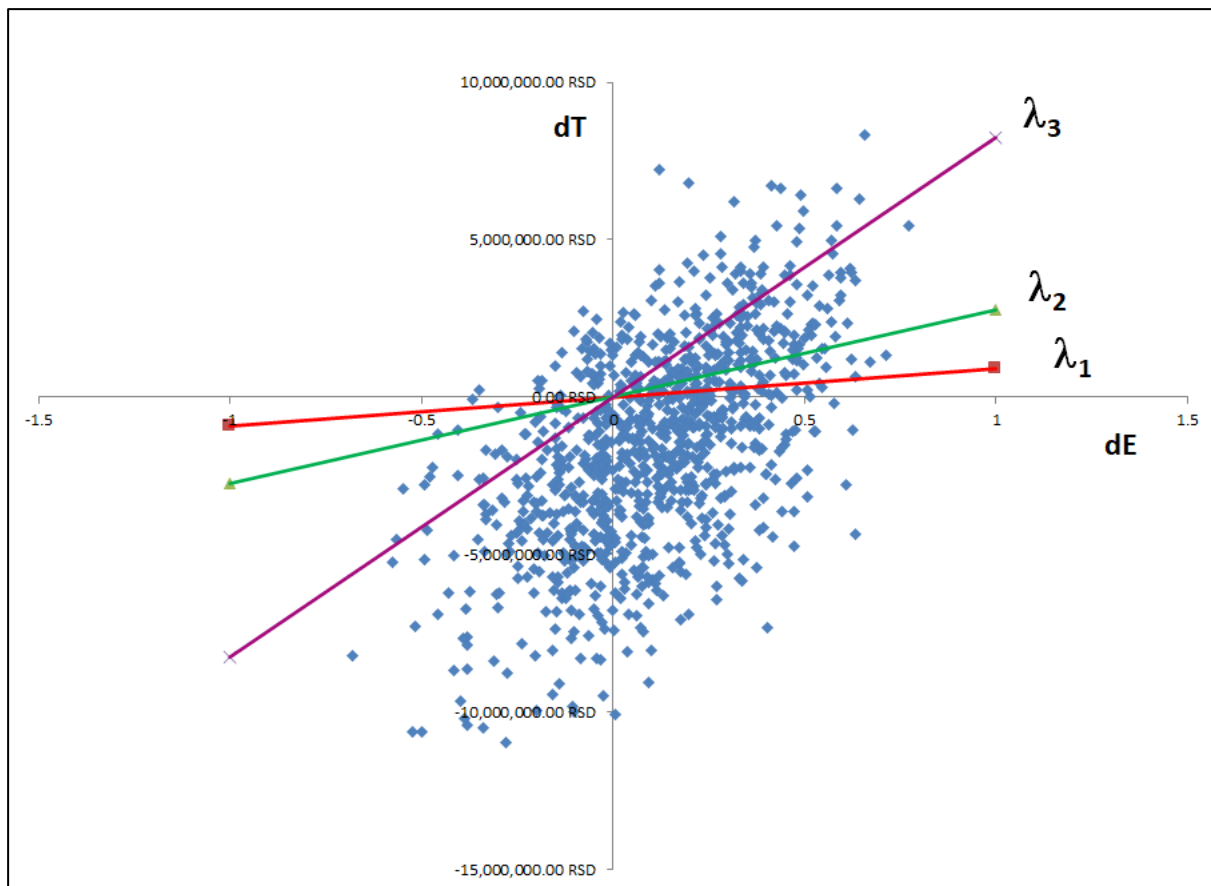
4.3.1. Kohorta pacijenata kod kojih bolest počinje na rođenju

4.3.1.1. Osnovni slučaj

Osnovni slučaj Markovljevog modela poslije Monte Karlo mikrosimulacije za 1000 virtuelnih pacijenata liječenih ambroksolom + imiglucrazom dao je sledeće rezultate: (1) prosječni troškovi po pacijentu su bili $13,151,610.58 \pm 173,703.56$ dinara (99%-tni interval povjerenja) i (2) prosječan broj dobijenih godina života prilagođenih za kvalitet (*QALY*) je bio $1,46 \pm 0,01$ (99%-tni interval povjerenja).

Na osnovu iste simulacije, za pacijente liječene samo imiglucrazom, (1) prosječan trošak po pacijentu iznosio je $14,672,000.42 \pm 197,051.56$ dinara (99%-tni interval povjerenja) i (2) prosečan broj dobijenih godina života prilagođenih kvalitetu (*QALY*) je bio $1,34 \pm 0,00$ (99%-tni interval povjerenja).

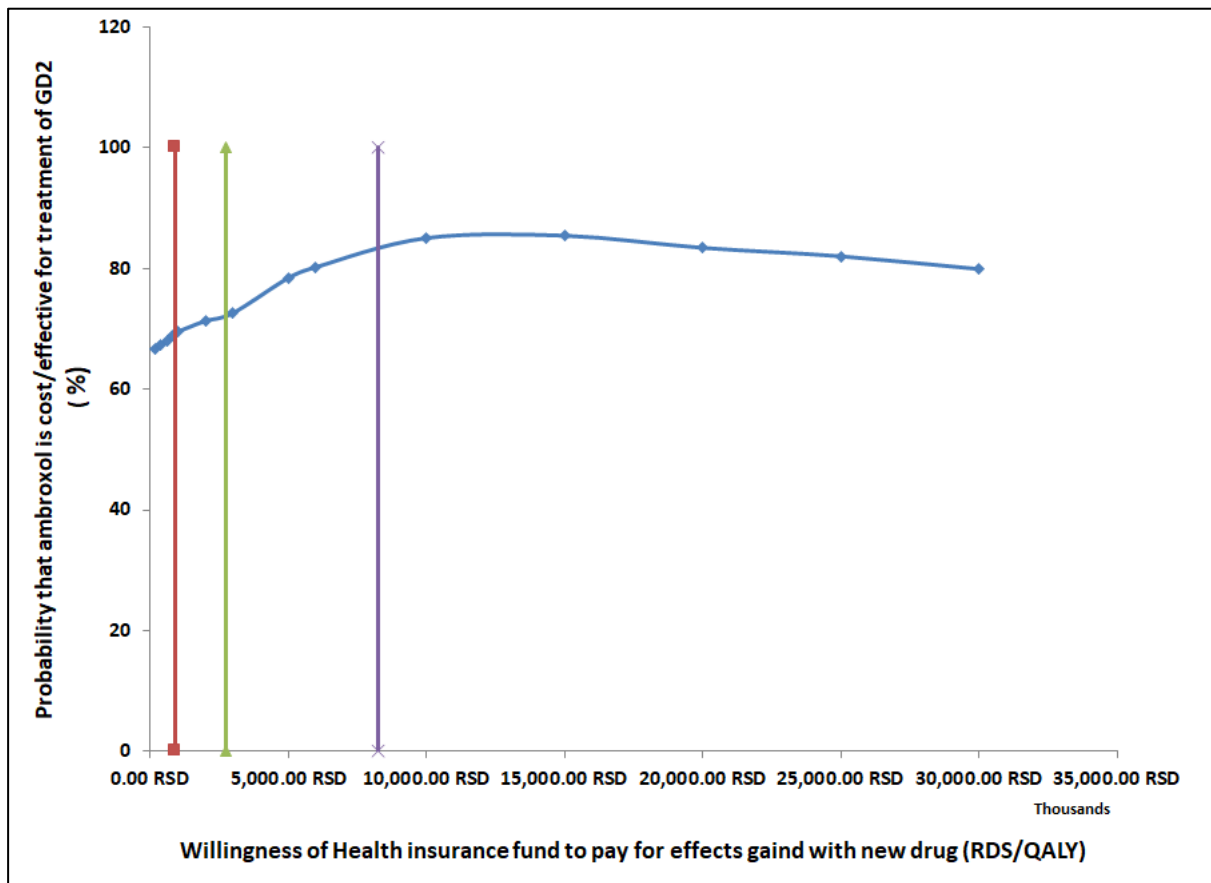
Kada je kombinacija ambroksola i imigluceraze upoređena sa primjenom samo imigluceraze, inkrementalni odnos troškova i efekata ambroksola u kombinaciji sa imiglucrazom i samo imigluceraze (*ICER*) je iznio $6,069,649.10 \pm 20,628,071.68$ dinara (99%-tni interval povjerenja) po jednoj dodatno dobijenoj godini života prilagođenoj za kvalitet, dok je neto novčani benefit bio pozitivan i iznio $1,622,511.89 \pm 247,121.93$ dinara. Slika 15 prikazuje *ICER* za svakog virtuelnog pacijenta posebno.



Slika 15. Rezultat simulacije osnovnog slučaja modela: vrijednosti *ICER*-a za virtualne pacijente. Iks-osa: razlika u dobijenim godinama života prilagođenim za kvalitet (kombinacija ambroksola i imigluceraze upoređena sa primjenom samo imigluceraze); ipsilon-osa: razlika u troškovima (kombinacija ambroksola i imigluceraze upoređena sa primjenom samo imigluceraze). Linija lambda 1 – spremnost *RFZO*-a da plati jedan bruto domaći proizvod (*BDP*) po glavi stanovnika za dodatnu *QALY* dobijenu kombinacijom ambroksola i imigluceraze u poređenju sa primjenom samo imigluceraze. Linija lambda 2 - spremnost *RFZO*-a da plati tri *BDP*-a po glavi stanovnika za dodatnu *QALY* dobijenu kombinacijom ambroksola i imigluceraze u poređenju sa primjenom samo imigluceraze. Linija lambda 3 - spremnost *RFZO*-a da plati devet *BDP*-a po glavi stanovnika za dodatnu *QALY* dobijenu kombinacijom ambroksola i imigluceraze u poređenju sa primjenom samo imigluceraze.

4.3.1.2. Kriva prihvatljivosti

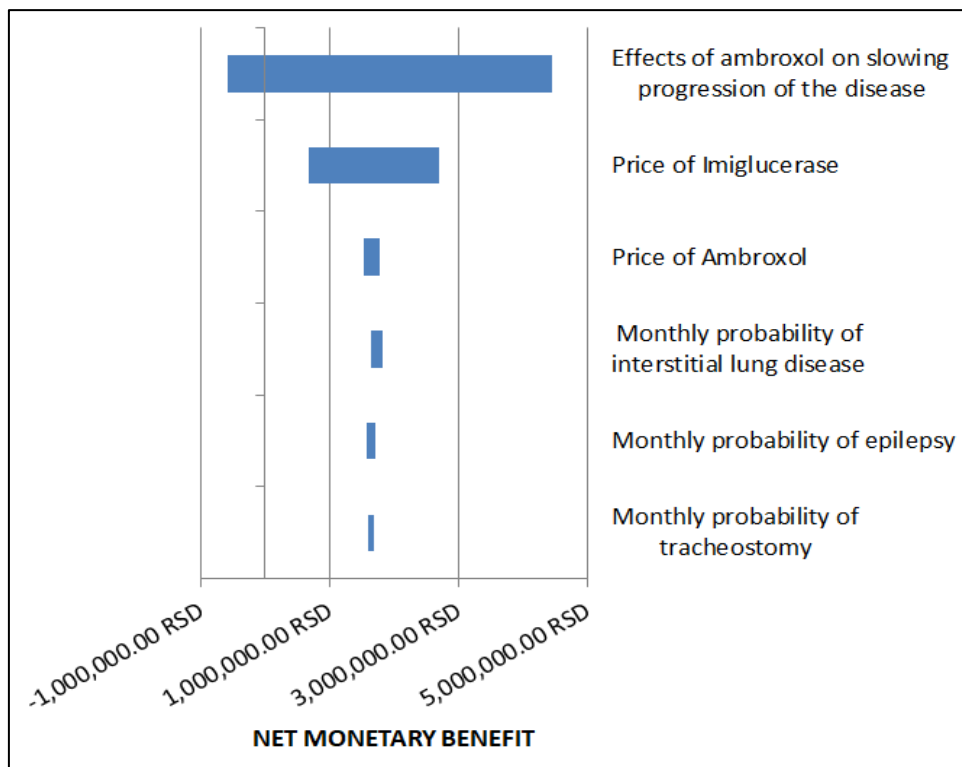
Ako spremnost *RFZO*-a da plati dodatno dobijenu *QALY* usled primjene ambroksola varira od 200,000.00 RSD do 250,000,000.00 RSD, promjene u procentu virtuelnih pacijenata iz Monte Karlo simulacije koji se nalaze ispod trenutne spremnosti *RFZO*-a da plate 1 *QALY* na *ICER* dijagramu (tj. promjene u vjerovatnoći da ambrokol + imigluceraza bude isplativa u poređenju sa samo imiglucerezom) može se očitati iz krive prihvatljivosti (Slika 16).



Slika 16. Kriva prihvatljivosti kombinacije ambroksol + imigluceraza od strane *RFZO*-a

4.3.1.3. Jednostruka analiza senzitivnosti

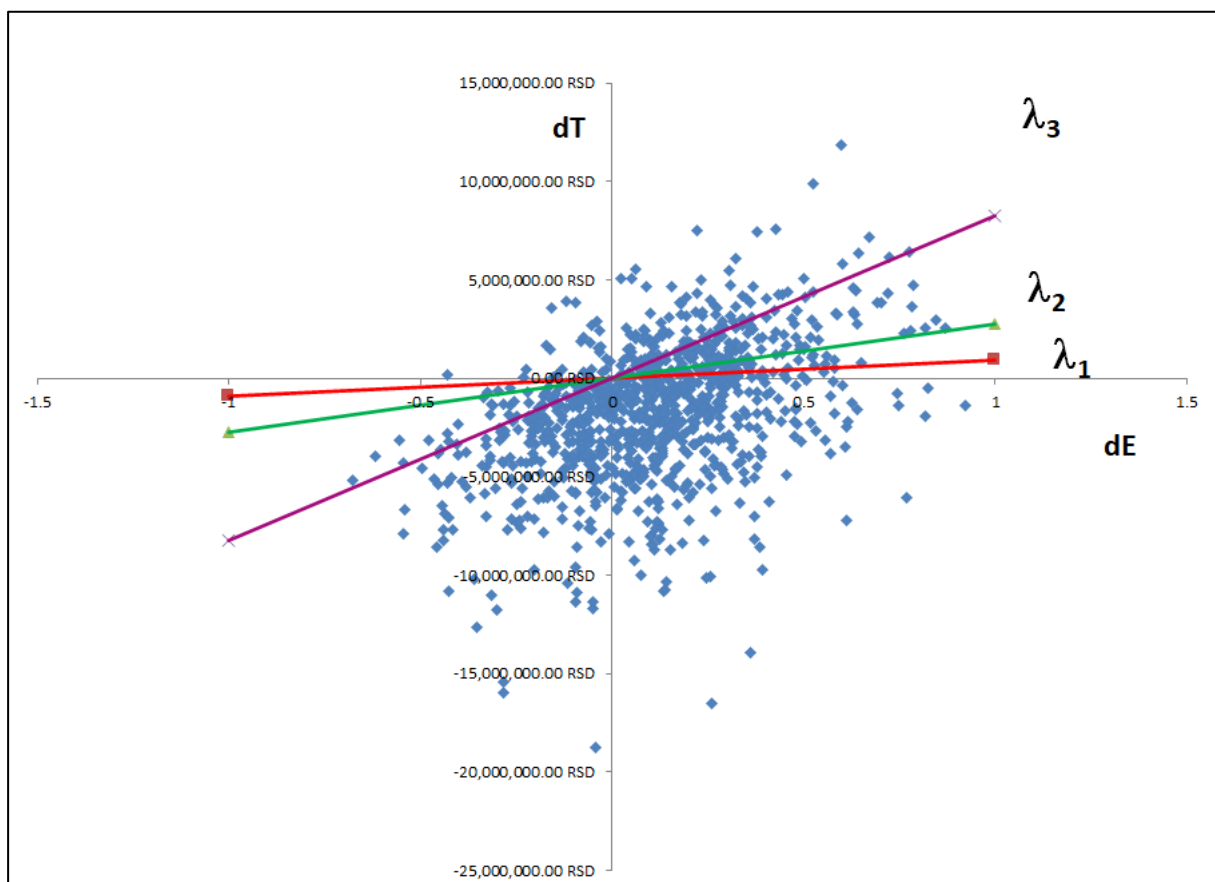
Jednostruka analiza senzitivnosti se sastojala od variranja vrijednosti svake ulazne promjenljive posebno za 25%, tako da je za svaku od njih dobijena nova vrijednost neto novčanog benefita. Samo šest najvažnijih varijabli je prikazano kao u Tornado dijagramu radi jasnoće (Slika 17). Jednostruka analiza senzitivnosti je pokazala da efekat ambroksola u pogledu usporavanja progresije nervnih komplikacija ima najveći uticaj na neto novčani benefit, odnosno na isplativost ambroksola. Što se tiče ostalih varijabli, čak i ako imaju ekstremne vrijednosti u oba smjera, ambroksol ostaje isplativ, pošto neto novčani benefit ostaje pozitivan.



Slika 17. Tornado dijagram

4.3.1.4. Probabilistička analiza senzitivnosti (PSA)

U okviru probabilističke analize senzitivnosti vrijednosti ulaznih varijabli su zamijenjene inverznim distribucijama, pri čemu je beta distribucija korišćena za vjerovatnoće i kvalitet života, gama distribucija za troškove i normalna distribucija za vrijeme do određenog događaja. Poslije Monte Karlo mikrosimulacije dobijene su vrijednosti izlaznih varijabli distribuirane slično kao u osnovnim slučajevima modela (Slika 18), a njihove srednje vrijednosti sa intervalima povjerenja od 99% su prikazane u tabeli 6. Probabilistička analiza senzitivnosti je pokazala da je *ICER* konstantno ispod linije volje *RFZO*-a da plati jednu dobijenu *QALY*, i da je neto novčani benefit uvijek pozitivan, što znači da je ambroksol u kombinaciji sa imiglucerazom isplativ u poređenju sa liječenjem Goševove bolesti tip 2 samo imiglucerazom.

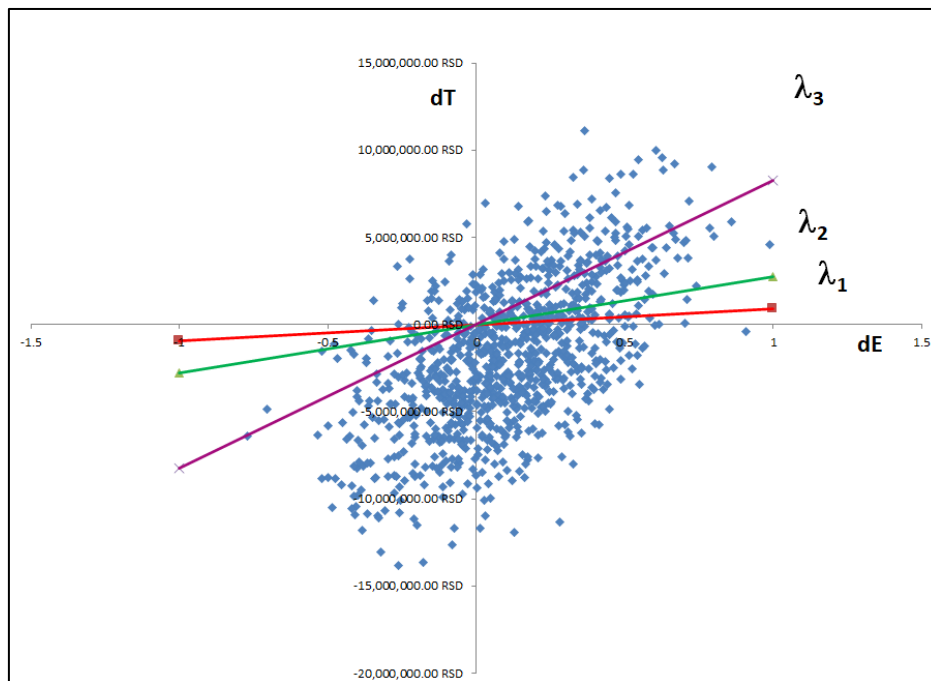


Slika 18. Probabilistička analiza senzitivnosti. Iks-osa: razlika u dobijenim godinama života prilagođenim za kvalitet (kombinacija ambroksola i imigluceraze upoređena sa primjenom samo imigluceraze); ipsilon-osa: razlika u troškovima (kombinacija ambroksola i imigluceraze upoređena sa primjenom samo imigluceraze). Linija lambda 1 – spremnost *RFZO*-a da plati jedan bruto domaći proizvod (*BDP*) po glavi stanovnika za dodatnu *QALY* dobijenu kombinacijom ambroksola i imigluceraze u poređenju sa primjenom samo imigluceraze. Linija lambda 2 - spremnost *RFZO*-a da plati tri *BDP*-a po glavi stanovnika za dodatnu *QALY* dobijenu kombinacijom ambroksola i imigluceraze u poređenju sa primjenom samo imigluceraze. Linija lambda 3 - spremnost *RFZO*-a da plati devet *BDP*-a po glavi stanovnika za dodatnu *QALY* dobijenu kombinacijom ambroksola i imigluceraze u poređenju sa primjenom samo imigluceraze.

4.3.2. Kohorta pacijenata kod kojih Goševa bolest tip 2 počinje u doba odojčeta

4.3.2.1. Osnovni slučaj

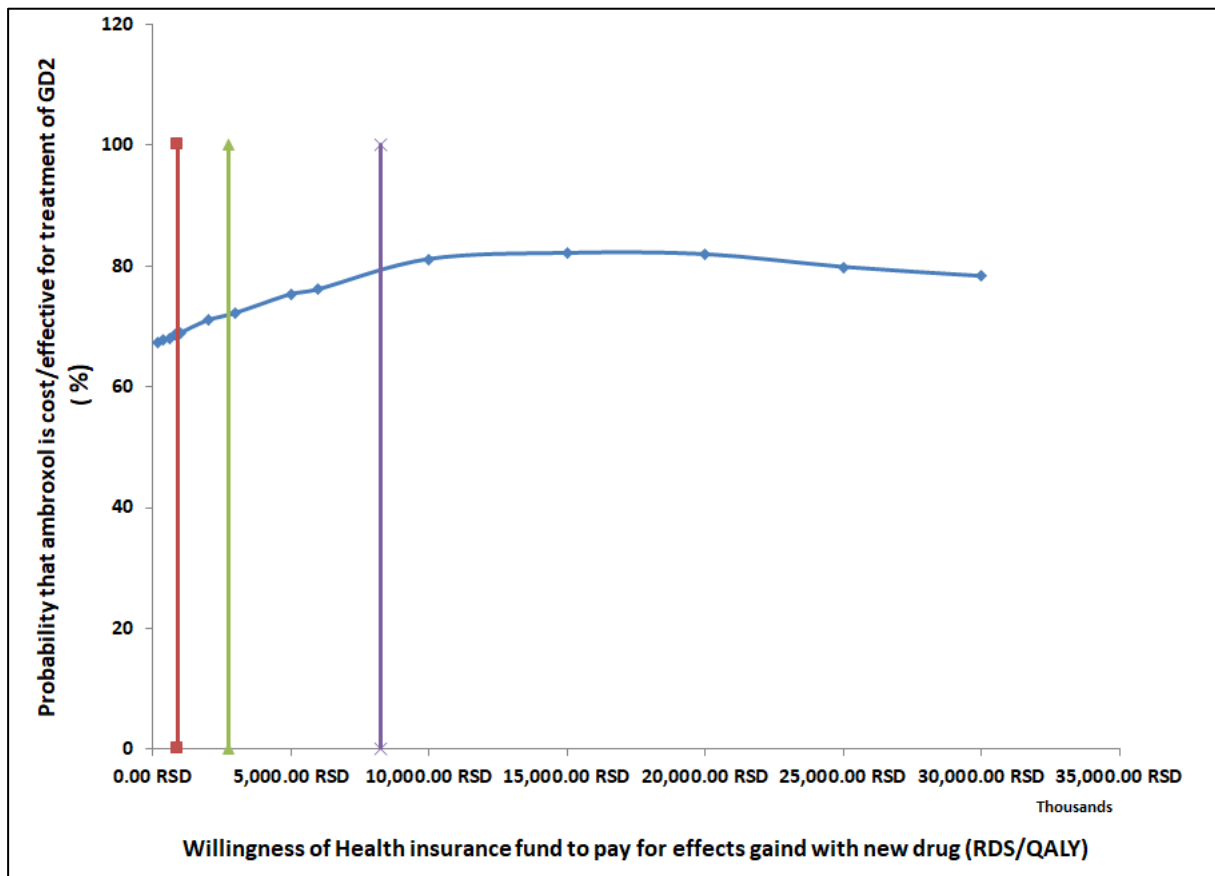
Osnovni slučaj Markovljevog modela poslije Monte Karlo mikrosimulacije za 1000 virtuelnih pacijenata liječenih ambroksolom + imiglucrazom dao je sledeće rezultate: (1) prosječni troškovi po pacijentu su bili $17,071,607.90 \pm 222,453.36$ dinara (99%-tni interval povjerenja) i (2) prosječan broj dobijenih godina života prilagođenih za kvalitet (*QALY*) je bio $1,58 \pm 0,02$ (99%-tni interval povjerenja). Na osnovu iste simulacije, za pacijente liječene samo imiglucrazom, (1) prosječan trošak po pacijentu iznosio je $18,862,126.63 \pm 255,446.49$ dinara (99%-tni interval povjerenja) i (2) prosječan broj dobijenih godina života prilagođenih kvalitetu (*QALY*) je bio $1,47 \pm 0,01$ (99%-tni interval povjerenja). Kada je kombinacija ambroksola i imigluceraze upoređena sa primjenom samo imigluceraze, inkrementalni odnos troškova i efekata ambroksola u kombinaciji sa imiglucrazom i samo imigluceraze (*ICER*) je iznio $-30,202,486.52 \pm 63,597,201.79$ dinara (99%-tni interval povjerenja) po jednoj dodatno dobijenoj godini života prilagođenoj za kvalitet, dok je neto novčani benefit bio pozitivan i iznio $1,888,149.51 \pm 325,318.82$ dinara. Slika 19 prikazuje *ICER* za svakog virtuelnog pacijenta posebno.



Slika 19. Rezultat simulacije osnovnog slučaja modela: vrijednosti *ICER*-a za virtuelne pacijente. Iks-osa: razlika u dobijenim godinama života prilagođenim za kvalitet (kombinacija ambroksola i imigluceraze upoređena sa primjenom samo imigluceraze); ipsilon-osa: razlika u troškovima (kombinacija ambroksola i imigluceraze upoređena sa primjenom samo imigluceraze). Linija lambda 1 – spremnost *RFZO*-a da plati jedan bruto domaći proizvod (*BDP*) po glavi stanovnika za dodatnu *QALY* dobijenu kombinacijom ambroksola i imigluceraze u poređenju sa primjenom samo imigluceraze. Linija lambda 2 - spremnost *RFZO*-a da plati tri *BDP*-a po glavi stanovnika za dodatnu *QALY* dobijenu kombinacijom ambroksola i imigluceraze u poređenju sa primjenom samo imigluceraze. Linija lambda 3 - spremnost *RFZO*-a da plati devet *BDP*-a po glavi stanovnika za dodatnu *QALY* dobijenu kombinacijom ambroksola i imigluceraze u poređenju sa primjenom samo imigluceraze.

4.3.2.2. Kriva prihvatljivosti

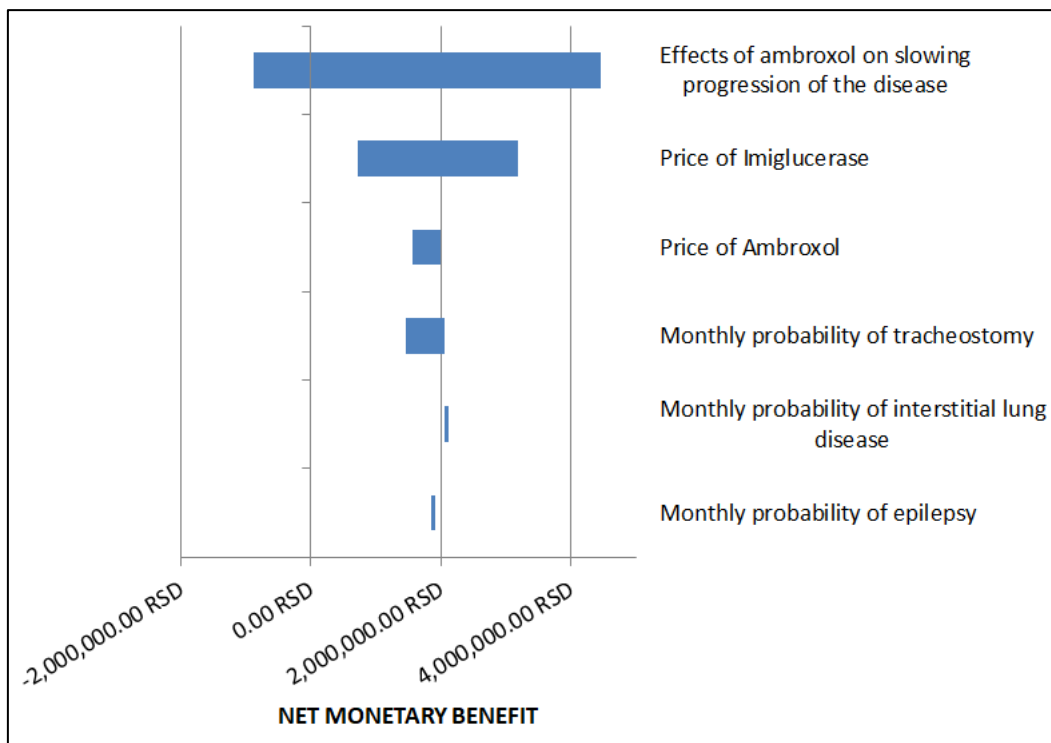
Ako spremnost *RFZO*-a da plati dodatno dobijenu *QALY* usled primjene ambroksola varira od 200,000.00 RSD do 250,000,000.00 RSD, promjene u procentu virtuelnih pacijenata iz Monte Karlo simulacije koji se nalaze ispod trenutne spremnosti *RFZO*-a da plati 1 *QALY* na *ICER* dijagramu (tj. promjene u vjerovatnoći da ambrokol + imigluceraza bude isplativa u poređenju sa samo imiglucerezom) može se očitati iz krive prihvatljivosti (Slika 20).



Slika 20. Kriva prihvatljivosti kombinacije ambroksol + imigluceraza od strane *RFZO*-a.

4.3.2.3. Jednostruka analiza senzitivnosti

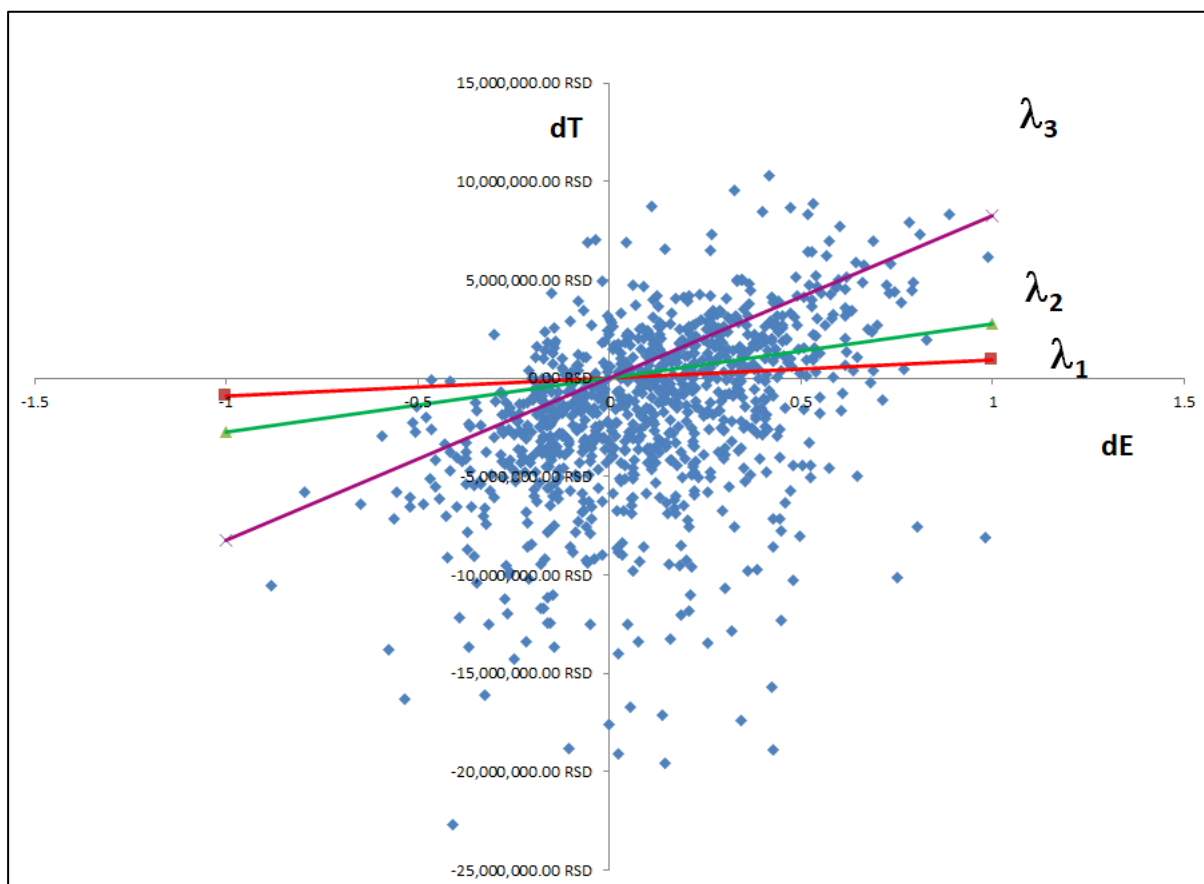
Jednostruka analiza osjetljivosti se sastojala od variranja vrijednosti svake ulazne promjenljive posebno za 25%, tako da je za svaku od njih dobijena nova vrijednost neto novčanog benefita. Samo šest najvažnijih varijabli je prikazano kao u Tornado dijagramu radi jasnoće (Slika 21). Jednostruka analiza senzitivnosti je pokazala da efekat ambroksola u pogledu usporavanja progresije nervnih komplikacija ima najveći uticaj na neto novčani benefit, odnosno na isplativost ambroksola. Što se tiče ostalih varijabli, čak i ako imaju ekstremne vrijednosti u oba smjera, ambroksol ostaje isplativ, pošto neto novčani benefit ostaje pozitivan.



Slika 21. Tornado dijagram

4.2.2.4. Probabilistička analiza senzitivnosti

U okviru probabilističke analize senzitivnosti vrijednosti ulaznih varijabli su zamijenjene inverznim distribucijama, pri čemu je beta distribucija korišćena za vjerovatnoće i kvalitet života, gama distribucija za troškove i normalna distribucija za vrijeme do određenog događaja. Poslije Monte Karlo mikrosimulacije dobijene su vrijednosti izlaznih varijabli distribuirane slično kao u osnovnim slučajevima modela (Slika 22), a njihove srednje vrijednosti sa intervalima povjerenja od 99% su prikazane u Tabeli 7. Probabilistička analiza senzitivnosti je pokazala da je *ICER* konstantno ispod linije volje *RFZO*-a da plati jednu dobijenu *QALY*, i da je neto novčani benefit uvijek pozitivan, što znači da je ambroksol u kombinaciji sa imiglucerazom isplativ u poređenju sa liječenjem Goševove bolesti tip 2 samo imiglucerazom.



Slika 22. Probabilistička analiza senzitivnosti. Iks-osa: razlika u dobijenim godinama života prilagođenim za kvalitet (kombinacija ambroksola i imigluceraze upoređena sa primjenom samo imigluceraze); ipsilon-osa: razlika u troškovima (kombinacija ambroksola i imigluceraze upoređena sa primjenom samo imigluceraze). Linija lambda 1 – spremnost *RFZO*-a da plati jedan bruto domaći proizvod (*BDP*) po glavi stanovnika za dodatnu *QALY* dobijenu kombinacijom ambroksola i imigluceraze u poređenju sa primjenom samo imigluceraze. Linija lambda 2 - spremnost *RFZO*-a da plati tri *BDP*-a po glavi stanovnika za dodatnu *QALY* dobijenu kombinacijom ambroksola i imigluceraze u poređenju sa primjenom samo imigluceraze. Linija lambda 3 - spremnost *RFZO*-a da plati devet *BDP*-a po glavi stanovnika za dodatnu *QALY* dobijenu kombinacijom ambroksola i imigluceraze u poređenju sa primjenom samo imigluceraze.

Tabeli 7. Vrijednosti glavnih izlaznih varijabli prije i poslije probabilističke analize senzitivnosti (srednja vrijednost \pm 99% interval povjerenja).

Izlazne varijable	Osnovni slučaj	Probabilistička analiza senzitivnosti
Goševa bolest tip 2 sa početkom na rođenju		
<i>ICER</i>	6,069,649.10 \pm 20,628,071.68 RSD	-651,176.53 \pm 12,563,110.24 RSD
Neto novčani benefit	1,622,511.89 \pm 247,121.93 RSD	1,785,185.66 \pm 271,360.12 RSD
Goševa bolest tip 2 sa početkom u doba odojčeta		
<i>ICER</i>	-30,202,486.52 \pm 63,597,201.79 RSD	-292,239,212.30 \pm 771,851,457.72 RSD
Neto novčani benefit	1,888,149.51 \pm 325,318.82 RSD	1,764,899.06 \pm 347,175.45 RSD

5. Diskusija

Rezultati ovog istraživanja su pokazali da miglustat nije farmakoekonomski isplativa opcija u poređenju sa simptomatskom terapijom za liječenje *NP-C* u socioekonomskim uslovima Republike Srbije. Tretman neuroloških manifestacija *NP-C* miglustatom bio je očigledno efikasniji od simptomatske terapije u sve četiri analizirane podgrupe pacijenata oboljelih od *NP-C*. Međutim, liječenje miglustatom je bilo značajno skuplje i povezano sa negativnim vrijednostima neto monetarnog benefita bez obzira na vrijeme javljanja neuroloških manifestacija kod pacijenata koji boluju od *NP-C*, što je potvrđeno jednostrukom i probabalističkom analizom senzitivnosti. Slično, rezultati ove doktorske disertacije su pokazali da cerliponaza alfa nije farmakoekonomski isplativija opcija u poređenju sa simptomatskom terapijom za liječenje pacijenata koji boluju od *CLN2* u socioekonomskim uslovima koji vladaju u Republici Srbiji. Iako je cerliponaza alfa bila nesumnjivo bolja terapijska opcija od simptomatske terapije u smislu efikasnosti, liječenje ovim predstavnikom enzimske supstitucione terapije je bilo značajno skuplje i povezano sa negativnim vrijednostima neto monetarnog benefita, što je potvrdila i jednostruka i probabalistička analiza senzitivnosti. S druge strane, rezultati proizašli iz ovog istraživanja su pokazali da je ambroksol u kombinaciji sa imiglucerazom farmakoekonomski isplativija terapijska opcija u odnosu na monoterapiju imiglucerazom kod pacijenata koji boluju od *GD2* u socioekonomskim uslovima Republike Srbije. Liječenje *GD2* kombinacijom ambroksola i imigluceraze je bilo kako efikasnija tako i jeftinija terapijska opcija od monoterapije imiglucerazom. Ovaj povoljan farmakoekonomski profil kombinovane primjene imigluceraze, kao predstavnika enzimske supstitucione terapije, i ambroksola kao farmakološkog šaperona, prije svega proističe iz niske cijene preparata ambroksola i njegove zadovoljavajuće kliničke efikasnosti u usporavanju progresije neuroloških komplikacija *GD2*.

NP-C je bolest čije liječenje zahtjeva multidisciplinarni pristup i učešće velikog broja zdravstvenih radnika, ali i članova porodice. Struktura direktnih medicinskih troškova u liječenju pacijenata oboljelih od *NP-C*, sa kojima se susreću osiguravajući fondovi i porodice pacijenata najbolje se može uvidjeti iz rezultata engleske nacionalne retrospektivno-prospektivne kohortne studije iz 2011. godine (198). Ova studija je za cilj imala da prouči efikasnost i isplativost enzimske supstitucione terapije i lijekova koji smanjuju produkciju supstrata za defektne enzime kod pacijenta koji boluju od nekih od najčešćih tipova *BRDL*, kao što su Gošeova bolest, Fabrijeva bolest, mukopolisaharidoza tip I, mukopolisaharidoza tip II, *NP-C* i Pompeova bolest. Kao glavni ishodi u ovoj studiji proučavane su kliničke karakteristike i tok bolesti, kvalitet života pacijenata, ali i troškovi liječenja ovih bolesti, sa posebnim osvrtom na strukturu direktnih medicinskih troškova. Kada je u pitanju *NP-C*, u istraživanje je uključeno 36 pacijenata koji boluju od ove bolesti. Među njima je bilo 23 djece mlađe od 16 godina i 13 odraslih pacijenata. Prosječna starost pacijenata dječjeg uzrasta je bila 6,5 godina, dok je prosječna starost odraslih pacijenata bila 28,9 godina, pri čemu je najstariji pacijent obuhvaćen ovim istraživanjem imao više od 45 godina. Na početku studije, 13 od ukupno 36 pacijenata koji su bolovali od *NP-C* su primali miglustat kao kauzalnu terapiju. Prosječna dužina primjene miglustata kod ovih pacijenata je bila nešto preko 2 godine, pri čemu je bilo pacijenata koji su miglustat primali skoro 7 godina, budući da su bili učesnici kliničkog ispitivanja u kojem je procjenjivana efikasnost i bezbjednost ovog lijeka u liječenju *NP-C*. Kada su u pitanju direktni medicinski troškovi liječenja *NP-C* u Engleskoj u toku 2011. godine, autori studije su naveli da prosječni godišnji trošak miglustata za liječenje odraslih pacijenata oboljelih od *NP-C* u Engleskoj iznosi 94108 funti (£), dok je za godišnje liječenje djece oboljele od *NP-C* potrebno prosječno izdvojiti 48627 funti samo za miglustat. Kada su u pitanju ostali direktni medicinski troškovi, rezultati ove studije su pokazali da su prosječni godišnji troškovi medicinske njege odraslih pacijenata koji boluju od *NP-C* oko

3800 funti. Otprilike jedna četvrtina ovog iznosa (oko 1000 funti) vezuje se za troškove bolničkog liječenja ovih pacijenata. Ulazeći dublje u strukturu troškova hospitalizacije odraslih pacijenata koji boluju od *NP-C*, može se vidjeti da oko dvije petine ovih troškova (oko 410 funti) nastaje kao posledica stacionarnog bolničkog liječenja pacijenata, dok preostali troškovi hospitalizacije (oko 590 funti) nastaju u sklopu ambulantnih posjeta pacijenata zdravstvenim ustanovama. Struktura preostalih 2800 funti prosječnih direktnih medicinskih troškova (koji isključuju troškove kauzalne terapije) liječenja odraslih pacijenata oboljelih od *NP-C* je takva da ogromna većina ovih troškova nastaje u sklopu kućnog liječenja pacijenata (više od 2700 funti godišnje), dok su troškovi koji nastaju usled posjeta ljekarima opšte prakse na godišnjem nivou zanemarljivi (manje od 60 funti). U sklopu kućnog liječenja odraslih pacijenata koji boluju od *NP-C*, najveći troškovi potiču od profesionalnih njegovatelja (2400 funti godišnje), dok su troškovi koji se vezuju za usluge socijalnih i zdravstvenih radnika značajno niži. Tako, na primjer, prosječni godišnji troškovi liječenja odraslih pacijenata koji boluju od *NP-C*, a koji podrazumijevaju usluge psihijataru u kućnim uslovima, su iznosili oko 55 funti po pacijentu, na troškove usluga socijalnih radnika prosječno godišnje je trebalo izdvojiti 150 funti po pacijentu, dok su troškovi usluga terapeuta prosječno iznosili 26 funti godišnje po pacijentu. Liječenje djece oboljele od *NP-C* je nešto skuplje. Rezultati ove studije su pokazali da su direktni medicinski troškovi liječenja (koji isključuju troškove kauzalne terapije) djece oboljele od *NP-C* iznosili oko 4200 funti godišnje po pacijentu. Otprilike tri četvrtine ovih troškova (3300 funti godišnje po pacijentu) vezuje se za troškove bolničkog liječenja ovih pacijenata. Dalja analiza strukture direktnih medicinskih troškova djece koja boluju od *NP-C* je pokazala da 80% bolničkih troškova (2600 funti po pacijentu godišnje) potiče od troškova stacionarnog bolničkog liječenja, dok preostali troškovi hospitalizacije nastaju u sklopu ambulantnih posjeta pacijenata zdravstvenim ustanovama. Struktura preostalih direktnih medicinskih troškova (koji isključuju troškove kauzalne terapije) liječenja djece oboljele od *NP-C* je takva da troškovi posjete ljekaru opšte prakse iznose oko 200 funti godišnje po pacijentu, dok su troškovi kućnih posjeta zdravstvenih i socijalnih radnika iznosili oko 740 funti godišnje po pacijentu. Ipak, uprkos činjenici da su raspolagali detaljnim i preciznim podacima o troškovima liječenja, autori nisu sproveli studiju odnosa troškova i kliničkog efekata (*cost-effectiveness analysis*), jer su smatrali da nije bilo adekvatnog instrumenta pomoću kojeg su mogli da izmjere uticaj miglustata na kliničke ishode bolesti (198).

Farmakoekomska isplativost cerliponaze alfa u liječenju *CLN2* bila je predmet ispitivanja koje je sproveo Nacionalni centar za farmakoekonomiju Irske (199), na osnovu modela koji im je dostavio proizvođač lijeka. Oni su sproveli *de novo* analizu odnosa troškova i korisnosti (*cost-utility analysis*) cerliponaze alfa i simptomatske terapije u liječenju pacijenata oboljelih od *CLN2*. Za potrebe studije korišćen je Markovljev model. Markovljev model se sastojao iz 10 zdravstvenih stanja, koja su bila zasnovana na *CLN2* kliničkom skorom (*CLN2 Clinical Rating Scale*) i drugim kliničkim karakteristikama bolesti. *CLN2 Clinical Rating Scale* definiše 7 potencijalnih zdravstvenih stanja kod pacijenata koji boluju od *CLN2*, od 0 do 6. Ocjena 0 dodjeljuje se za najteže stanje, dok se ocjena 6 dodjeljuje za klinički najbolje stanje. Zdravstveno stanje 8 je za potrebe ovog istraživanja formirano tako što je obuhvatilo pacijente sa ocjenom 0 na *CLN2 Clinical Rating Scale* koji su u izgubili vid u potpunosti. Zdravstveno stanje 9 je isto kao i zdravstveno stanje 8, uz dodatni uslov koji podrazumijeva obavezno palijativno zbrinjavanje. Konačno, zdravstveno stanje 10 je podrazumijevalo smrtni ishod. Kao glavni klinički ishod u modelu predstavljen je pad skora na *CLN2 Clinical Rating Scale*. Ovakav model odražava trenutno znanje o kliničkom toku bolesti, adekvatno modulirajući promjene u ocjenama kliničkog stanja pacijenata na *CLN2 Clinical Rating Scale*. Međutim, s obzirom na nedovoljno jasne podatke o kretanju bolesti kada je cerliponaza alfa kao kauzalna terapija uvedena u primjenu, nije moguće utvrditi da li

model odražava dugoročne ishode kod ovih pacijenata. Cerliponaza alfa mijenja tok bolesti u ovakvom modelu tako što odlaže progresiju bolesti, odnosno prelazak u teža zdravstvena stanja. Podaci koji se odnose na tranzicione vjerovatnoće dobijani su iz prethodno publikovanih studija u kojima je proučavana efikasnost cerliponaze alfa. Zbog malog broja pacijenata na kojima su rađena ispitivanja, bilo je potrebno kombinovanje određenih zdravstvenih stanja kako bi se izračunale tranzitorne vjerovatnoće prelaska iz jednog u dugo stanje. Srednje vrijeme prelaska iz stanja 7 u stanje 8 i iz stanja 8 u stanje 9 je aproksimacijom postavljeno na 52 nedelje. U model su uključeni svi relevantni direktni medicinski troškovi, kao što su troškovi nabavke lijeka i njegove administracije, troškovi usluga zdravstvenih radnika i troškovi hospitalizacije, troškovi psihijatrijske podrške, troškovi smještaja i troškovi povezani sa liječenjem progresivnih simptoma, epileptičkih napada i gubitka vida. Ovo istraživanje je sprovedeno iz perspektive fonda za zdravstveno osiguranje Republike Irske. Dužina trajanja ciklusa je postavljena na period od 2 nedjelje. Korišćen je vremenski horizont od 95 godina. Kao komparator korišćena je suportivna terapija, s obzirom da nije bilo drugih odobrenih lijekova za liječenje *CLN2*. Nakon neophodnih korekcija od strane eksperata Nacionalnog centra za farmakoekonomiju Irske, rezultati ovog modela su pokazali da je primjena cerliponaze alfa bila praćena dobijanjem 4,96 *QALY* po ukupnoj cijeni od skoro 7 miliona evra, što rezultira vrijednošću *ICER*-a od 1,349,601 evra/*QALY*. Procijenjeni godišnji trošak liječenja cerliponazom alfa po pacijentu je procijenjen na prijeko 622 hiljade evra. Procijenjeno je da će kumulativni petogodišnji bruto uticaj na budžet u slučaju eventualnog odobravanja cerliponaze alfa kao lijeka čije troškove pokriva fond zdravstvenog osiguranja biti 5,265,437 evra. U tu cifru su uračunati i troškovi održavanja i zamjene uređaja za intracerebroventrikularnu primjenu cerliponaze alfa. Na osnovu rezultata ovog modela, donijeta je odluka da cerliponaza alfa ne bude odobrena kao lijek čije troškove pokriva fond zdravstvenog osiguranja (199).

Cerliponaza alfa nije farmakoekonomski isplativa terapijska opcija za liječenje *CLN2* ni u Kanadi, jednoj od ekonomski najrazvijenijih zemalja svijeta. Kanadska agencija za lijekove i zdravstvenu tehnologiju (*Canada's Drug and Health Technology Agency- CADTH*) je 2019. godine izdala izvještaj nakon revizije predloga proizvođača cerliponaze alfa (200). Nositelj dozvole za cerliponazu alfa je kanadskoj agenciji za lijekove i zdravstvenu tehnologiju podnio sličan farmakoekonomski model onom koji je podniet u Irskoj (199). U pitanju je analiza odnosa troškova i korisnosti, sa ciljem da se ispita isplativost cerliponaze alfa u odnosu na najbolju dostupnu suportivnu terapiju kod pacijenata koji boluju od *CLN2*. Kao terapijska odnosno eksperimentalna opcija navedena je cerliponaza alfa, koja se primjenjuje u dozi od 300 mg svake druge nedelje prijeko intracerebroventrikularne infuzije. Ciljna populacija je obuhvatila pacijente sa dijagnozom *CLN2*, bez obzira na godine starosti. Ishod su bile godine života prilagođene za kvalitet (*QALY*). Definisani vremenski horizont obuhvatio je doživotni period, odnosno period od 95 godina. Model je sproveden iz perspektive kanadskog javnog zdravstvenog osiguranja. U pitanju je bio Markovljev model, sastavljen iz 10 potencijalnih stanja u kojima se može naći pacijent koji boluje od *CLN2* (kao i u sklopu analize koju je proizvođač dostavio irskom regulatornom telu). Podaci o korisnosti cerliponaze alfa izvučeni su iz kliničke studije koju je sproveo proizvođač lijeka. Nakon stručne revizije dokumentacije koju je dostavio proizvođač, *CADTH* je iznijela zaključke po kojima je primjena cerliponaze alfa, u najboljem slučaju, praćena vrijednostima *ICUR*-a (*Incremental Cost Utility Ratio*) od 1,718,976 dolara/*QALY* u poređenju sa najboljom suportivnom terapijom. Pod pretpostavkom da je granična vrijednost za *willingness-to-pay* (spremnost društva da plati neku terapijsku opciju) cerliponaze alfa po jednoj *QALY* 500,000 dolara, vjerovatnoća da je cerliponaza alfa isplativa terapijska opcija je bila 0%. Potrebno je smanjenje predložene cijene lijeka od 75%, odnosno 90%, da bi se dostigao prag za *willingness-to-pay* od 500,000, odnosno 100,000 američkih dolara. Na osnovu cijene lijeka

koju je dostavio proizvođač, *CADTH* je proračunala da prosječna cijena cerliponaze alfa na dnevnom nivou iznosi 2,132,88 američkih dolara, odnosno da cijena jednogodišnjeg liječenja pacijenata oboljelih od *CLN2* iznosi čak 844,202 dolara (200).

Pored izuzetno visoke cijene lijeka, nepovoljnom farmakoekonomskom profilu cerliponaze alfa svakako doprinosi poprilično nekomforan način primjene i režim doziranja ovog lijeka. Kao što je navedeno u uvodnom dijelu ove doktorske disertacije, cerliponaza alfa nema sposobnost prolaska hematoencefalne barijere, pa se za suzbijanje neuroloških manifestacija *CLN2* primjenjuje u vidu intracerebroventrikularne infuzije prijeko prethodno plasiranog uređaja (90). Sem toga, režim doziranja zahtijeva da se cerliponaza alfa primjenjuje na svakih 14 dana, doživotno (90). Ovakav način primjene lijeka zahtijeva angažovanje velikog broja dobro obučanih medicinskih radnika (90). Zato u direktne medicinske troškove primjene cerliponaze alfa treba ubrojati i troškove implantacije, održavanja i zamjene uređaja (najmanje jednom na svake 4 godine) za intracerebroventrikularnu primjenu cerliponaze alfa, kao i troškove davanja svake infuzije lijeka (88). Sama primjena cerliponaze alfa može se vršiti samo u posebno opremljenim zdravstvenim ustanovama koje raspolažu prostorijama u kojima vladaju strogi aseptični uslovi (90). Zbog toga je primjena cerliponaze alfa praćena i značajnim direktnim nemedicinskim troškovima, u prvom redu troškovima transporta do specijalizovanih ustanova u kojima se vrši primjena lijeka, a nerijetko i troškovima smještaja (201). Naime, do 2020. godine je na teritoriji jedne od ekonomski najrazvijenijih država u Evropi kao što je Engleska, bila dostupna samo jedna specijalizovana ustanova u kojoj se vršila primjena cerliponaze alfa kod pacijenata koji boluju od *CLN2* (201). U pitanju je *Great Ormond Street Hospital* u Londonu (201). Rezultati istraživanja koje su sproveli *Mortensen* i saradnici su pokazali da je prosječna udaljenost pacijenata iz Engleske koji boluju od *CLN2* do pomenute bolnice u Londonu oko 267 kilometara, dok je najudaljeniji pacijent morao da putuje 398 kilometara do ove bolnice (201). S obzirom da je riječ o pacijentima koji zahtijevaju obavezno prisustvo roditelja ili njegovatelja, potrebno je uračunati i troškove njihovog smještaja (201), jer infuzija cerliponaze alfa, kojoj prethodi jednočasovna procedura premedikacije, traje oko 4,5 sati (90). Kako bi se smanjili troškovi putovanja i generalno olakšala primjena cerliponaze alfa jednom određenom broju pacijenata koji boluju od *CLN2* u Engleskoj, planirano je da se uslovi za primjenu ovog lijeka obezbjede i u dječijoj bolnici u Mančesteru (201). U svakom slučaju, ovakav režim primjene cerliponaze alfa zahtijeva i odsustvovanje sa posla roditelja najmanje 2 puta tokom mjesec dana, što značajno povećava i indirektno troškove liječenja (201). Takođe, nedavni epidemiološki izazovi sa kojima se suočavalo i dan-danas suočava cjelokupno čovječanstvo su ukazali na još jednu značajnu slabost primjene lijekova iz grupe enzimske supstitucione terapije kod pacijenata koji boluju od *BRDL*. Naime, enzimska supstituciona terapija zahtijeva hospitalnu, infuzionu primjenu na svakih 7 do 14 dana (202). U uslovima ograničenog kretanja, kakvi su vladali na početku pandemije *COVID-19*, mogu se očekivati objektivne i subjektivne prepreke koje pacijentima i njihovim porodicama mogu da otežaju ili čak spriječe dolazak u referentnu ustanovu. Upravo su rezultati istraživanja sprovedenih u Španiji (203), Turskoj (202) i Italiji (204) pokazali da je tokom pandemije *COVID-19* došlo do prekida primjene enzimske supstitucione terapije kod značajnog broja pacijenata koji boluju od nekog oblika *BRDL*. Dalje, u troškove liječenja pacijenata koji boluju od *CLN2* svakako treba uračunati i neželjena dejstva cerliponaze alfa, budući da dostupni podaci ukazuju da se kod svakog pacijenta koji prima cerliponazu alfa može očekivati najmanje jedno neželjeno dejstvo u periodu od 96 nedjelja kontinuirane primjene (199). Konačno, treba navesti da je pacijentima za vrijeme primjene cerliponaze alfa i dalje potreban širok spektar usluga zdravstvenih radnika, kao što su fizikalne terapije, kiropraktika, masaža, govorna i jezička terapija i drugo, što ukupne troškove liječenja čini još većim (201).

Rezultati našeg istraživanja takođe su pokazali da miglustat i cerliponaza alfa nisu farmakoeкономski isplative opcije za liječenje neuroloških manifestacija *NP-C*, odnosno *CLN2*. Modeli u okviru ovog istraživanja su pravljeni iz perspektive Republičkog fonda za zdravstveno osiguranje Republike Srbije, države koja prema podacima Svetske banke pripada grupi zemalja sa srednjim prihodima (205). Imajući to na umu, ne čudi što izuzetno skupi lijekovi kakvi su miglustat i, naročito, cerliponaza alfa, nisu isplativi u Republici Srbiji, koja ima značajno niži *BDP* u poređenju sa visokorazvijenim zemljama, kakva je Kanada, u kojoj cerliponaza alfa takođe nije farmakoeкономski isplativa (200). Ipak, pored visokih cijena ovih lijekova, ima još značajnih faktora koji doprinose lošem farmakoeкономskom profilu miglustata i cerliponaze alfa u Republici Srbiji. Tu se, prije svega, misli na cijene zdravstvenih usluga u Republici Srbiji, koje su neuporedivo niže u odnosu na cijene u razvijenim i visokorazvijenim državama svijeta. Tako, na primjer, cijena jednog bolničkog dana u Republici Srbiji košta oko 13 € (206). Poređenja radi, cijena bolničkog dana u Češkoj iznosi 54,59 € (207). Još drastičnije razlike u cijeni bolničkog dana mogu se uočiti kada Republiku Srbiju poredimo sa najrazvijenijim državama svijeta, kakve su SAD, u kojima se u 2019. godini cijena bolničkog dana kretala u opsegu od 2149 do 2738 \$ (208). Dalje, konsultativni pregled ljekara specijaliste u zdravstvenim ustanovama pokrivenim državnim osiguranjem čiji je nosilac *RFZO* u Republici Srbiji košta između 2 i 4 € (206), što je značajno manje u odnosu na cijenu ovih zdravstvenih usluga u Češkoj, gdje specijalistički pregled neurologa košta 14 €, a psihijatra 27,77 € (207). Slično tome, direktni troškovi liječenja pada u Republici Srbiji iznose oko 70 \$ po pacijentu (156), što je neuporedivo manje u odnosu na prosječne troškove medicinski liječenih nefatalnih padova među starijim osobama u SAD-u, koji su 2015. godine iznosili 9780 \$ (209). Direktni godišnji medicinski troškovi liječenja shizofrenije po pacijentu u Holandiji se procjenjuje na 13704 € (210), što je znatno više od direktnih medicinskih troškova liječenja ovog psihijatrijskog poremećaja u Republici Srbiji, koji iznose oko 1000 € na godišnjem nivou (157). Cijene liječenja ostalih neuroloških i drugih poremećaja koji se javljaju kod pacijenata koji boluju od *NP-C*, odnosno *CLN2* su takođe značajno niže u Republici Srbiji u odnosu na cijene liječenja istih poremećaja u razvijenim zemljama svijeta. Zbog niskih cijena zdravstvenih usluga, terapijski benefiti miglustata i cerliponaze alfa u Republici Srbiji nisu praćeni velikim smanjenjem ukupnih troškova liječenja neuroloških i drugih manifestacija *NP-C*, odnosno *CLN2*, čiju progresiju ovi lijekovi inače značajno usporavaju. Sveukupno, čini se da se nepovoljan farmakoeкономski profil, koji miglustat i cerliponaza alfa imaju u Republici Srbiji, ima dva aspekta. Prvi aspekt je svakako visoka cijena ovih lijekova koju zahtijevaju proizvođači, koja je problematična i za daleko razvijenije i ekonomski moćnije države od Republike Srbije. Drugi aspekt su svakako niske cijene zdravstvenih usluga i liječenja manifestacija bolesti koje se mogu ublažiti i značajno usporiti primjenom miglustata i cerliponaze alfa, a zbog kojih nesumnjivi terapijski benefiti primjene miglustata i cerliponaze alfa nisu praćeni adekvatnom farmakoeкономskom valorizacijom.

Kada je u pitanju potencijalna isplativost ambroksola u liječenju *GD2*, rezultati ovog istraživanja su u potpunosti drugačiji, budući da je pokazano da ambroksol u kombinaciji sa imiglucrazom može da bude farmakoeкономski isplativa opcija za liječenje pacijenata koji pate od ove bolesti. Međutim, potrebno je navesti da za razliku od miglustata i cerliponaze alfa, ambroksol nije zvanično odobren kao lijek za liječenje *BRLD*. Ako se imaju na umu rezultati nekih pilot studija i pojedinačnih prikaza slučajeva djece koja boluju od neuroloških tipova Goševove bolesti (*GD2* i *GD3*), a koji nedvosmisleno ukazuju na značajnu efikasnost kombinovane primjene ambroksola i imiglucraze (120,211), ostaje nejasno zbog čega ovakva terapija nije predmet proučavanja nekih većih kliničkih studija. Ambroksol je kao potencijalni kandidat za farmakološkog šaperona za mutiranu glukocerebrozidazu identifikovan u eksperimentalnoj studiji još 2009. godine (116). Prva pilot studija u kojoj je

ispitivana klinička i efikasnost ambroksola u kombinaciji sa imiglucerazom, kao predstavnikom enzimske supstitucione terapije, kod pacijenata sa neurološkim tipovima Goševine bolesti (*GD2* i *GD3*) objavljena je 2016. godine (120). U pitanju je bila multicentrična studija otvorenog tipa koja je uključila petoro djece sa neurološkim tipovima Goševine bolesti. U okviru ove studije, pacijenti su uz enzimsku supstitucionu terapiju, dobijali visoke doze ambroksola (25 mg/kg/dan ili maksimalno 1300 mg/dnevno, podijeljeno u 3 jednake dnevne doze), oralno ili preko gastične sonde (120). Pored kliničke efikasnosti, procijenjivana je i biohemijska efikasnost ove terapije, tako što je mjereno nivo glukozilfingozina u likvoru i aktivnost glukocerebrozidaze u limfocitima (120). Rezultati ove studije su pokazali da je primjena visokih doza ambroksola u kombinaciji sa enzimskom supstitucionom terapijom praćena zadovoljavajućom bezbjednošću i kliničkom efikasnošću kod pacijenata oboljelih od neuroloških tipova Goševine bolesti, budući da je došlo do značajnog poboljšanja mioklonusa, smanjenja učestalosti epileptičkih napada i unaprijeđenja drugih neuroloških manifestacija bolesti (120). Takođe, ovakva terapija je praćena značajnim povećanjem aktivnosti glukocerebrozidaze u limfocitima i smanjenjem nivoa glukozilfingozina u cerebrospinalnoj tečnosti (120). Naročito ohrabrujući rezultati dolaze iz Turske, na primjeru djevojčice kod koje je postavljena dijagnoza *GD2*, a kod koje ambroksol u dnevnoj dozi od 25 mg/kg uveden na kraju 3. mjeseca života (211). Imigluceraza je kod ove djevojčice u terapiju uvedena u 15. mjesecu života (čak 11 mjeseci nakon primjene ambroksola) (211). U međuvremenu, rezultati postignuti monoterapijom ambroksola bili su imprijesivni, budući da je na kraju prve godine života kod ove djevojčice postignut neurokognitivni i motorički razvoj koji je apsolutno prilagođen uzrastu (211). Nije došlo do pojave bilo kakvih simptoma ili znakova toksičnosti koji bi se mogli povezati sa visokim dozama ambroksola koje su primijenjene (211). Efekat kombinovane primjene ambroksola i imigluceraze pokazao je dugotrajan karakter, budući da su autori u zaključku naveli da je neočekivano dobar neurokognitivni razvoj i zadovoljavajući kvalitet života kod ove djevojčice nastavljen i u uzrastu od 3 godine (211). Zbog rezultata ovih studija, čini se da je ambroksol kao farmakološki šaperon obećavajući kandidat za liječenje oblika Goševine bolesti sa neurološkim manifestacijama. Iako nije zvanično odobren, poznato je da se ambroksol koristi *off-label* (van indikacionog područja) u kombinaciji sa enzimskom supstitucionom terapijom za liječenje djece oboljele od *GD2* i *GD3* (181). Međutim, mnogi lijekari, naročito u razvijenim zemljama, nerado preporučuju lijekove van indikacionog područja, prvenstveno zbog straha od moguće toksičnosti. S druge strane, iako je ambroksol odavno poznat i dostupan kao OTC preparat, činjenica je da ovaj lijek nije registrovan u mnogim državama svijeta (181). Sem toga, za liječenje neuroloških tipova Goševine bolesti potrebne su visoke doze ambroksola (25 mg/kg dnevno) koje daleko nadmašuju pojedinačne doze ambroksola u OTC preparatima za respiratorne indikacije, zbog čega je neophodno da djeca oboljela od *GD2* i *GD3* piju velike količine sirupa koji sadrži ambroksol (181). Sveukupno, nije sasvim jasno zbog čega se primjena ambroksola kao potencijalnog lijeka za liječenje neuroloških manifestacija Goševine bolesti ne ispita u okviru opsežnijih kliničkih studija. U slučaju pozitivnih rezultata, ovaj lijek bi mogao da dobije status *orphan drug*-a za liječenje *GD2* i/ili *GD3*. Kao objašnjenje ovog paradoksa navodi se mogućnost da zbog niske cijene ambroksola, farmaceutske kompanije nisu pretjerano zainteresovane za ispitavanje njegove efikasnosti u liječenju neuroloških tipova Goševine bolesti (212). S druge strane, niska cijena ambroksola i podaci koji govore u prilog zadovoljavajuće kliničke efikasnosti njegove kombinovane primjene sa imiglucerazom su razlog zašto su rezultati našeg istraživanja pokazali da bi ova kombinacija mogla da bude farmakoekonomski isplativa opcija za liječenje pacijenata oboljelih od *GD2*.

Generalno, čini se da su cijene lijekova siročića previše visoke i da farmaceutske kompanije previše insistiraju na komercijalnom aspektu razvoja lijekova siročića. Ovo

razmišljanje ima utoliko jače utemeljenje ukoliko se bolje sagledaju sve olakšice i ustupci koji se od strane regulatornih tijela čine prijema farmaceutskim kompanijama koje razvijaju lijekove siročice. Pored poreskih olakšica i drugih finansijskih povlastica koje dobijaju farmaceutske kompanije koje razvijaju lijekove siročice (128-130), a koje su podobnije objašnjene u uvodnom djelu ove doktorske disertacije, važno je naglasiti da klinička ispitivanja u kojima se ispituje efikasnost i bezbjednost lijekova siročica farmaceutske kompanije koštaju značajno manje u poređenju sa troškovima ispitivanja i razvoja klasičnih lijekova. Uprkos tome što nema zvaničnih razloga u zahtjevima *FDA*, istraživanja sprovedena u *SAD*-u su pokazala da je vrijeme razvoja lijekova siročica kraće u odnosu na vrijeme koje je potrebno za razvoj i kliničko ispitivanje klasičnih lijekova (129). Ipak, *FDA* je primijetila da klinička ispitivanja lijekova siročica nisu tako opsežna kao u slučaju klasičnih lijekova (213). Takođe, pošto je većina lijekova siročica ispitivana za liječenje ozbiljnih ili životno ugrožavajućih bolesti, mnogo je veća vjerovatnoća da će lijekovi siročici biti odobreni po ubrzanoj (*fast-track*) proceduri (127). Dalje, analiza kliničkih ispitivanja lijekova siročica koji su odobreni od strane evropskog regulatornog tela (*European Medicines Agency- EMA*) je ukazala na postojanje značajnih metodoloških ograničenja u dostavljenim podacima, poput nepotpune dokumentacije o bezbjednosti lijeka, odsustva studija toksičnosti ponovljenih doza lijeka na 2 životinjske vrste, nedostatak randomizacije, korišćenje placeba umesto aktivne kontrole i slično (214). Sem toga, odobrenje za neke lijekove siročice je dato samo na osnovu nekontrolisanih studija druge faze, pri čemu je broj pacijenata bio objektivno mali, a samo ispitivanje trajalo suviše kratko (214). Na slične nedostatke ukazuje i analiza lijekova siročica odobrenih od strane *FDA*. Pokazalo se da je tokom faze kliničkog ispitivanja, kod svega 32% odobrenih lijekova siročica ispunjen standard randomizovanih, dvostruko slijepih kliničkih studija (215). Dakle, jasno je da farmaceutske kompanije prilikom razvoja i ispitivanja uživaju značajne zvanične i nezvanične povlastice koje razvoj ovih lijekova čine jeftinijim i bržim.

Iako se pretpostavljalo da lijekovi siročici imaju ograničeni potencijal za profit, ekonomske analize su sasvim suprotne. Tako je za period do 2010. godine među tzv. „*blockbuster*“ lijekovima, odnosno lijekovima čija godišnja prodaja iznosi preko milijardu dolara, bilo čak 43 lijekova za liječenje rijetkih bolesti (127). Mnogi od ovih lijekova siročica su status „*blockbuster*“ lijeka stekli već tokom prvih 7 obezbeđenih godina tržišne ekskluzivnosti (133). Među „*blockbuster*“ lijekovima siročicima, 12 lijekova ima primarne neurološke indikacije. Ono što je naročito važno da su se na ovoj listi lijekova našli i predstavnici enzimske supstitucione terapije za liječenje Goševove bolesti – algluceraza i imigluceraza (127). Da farmaceutske kompanije ubiraju veliki profit od lijekova siročica možemo se uvjeriti i analizom podataka koji govore o konstantnom rastu tržišta ovih lijekova. U periodu od 2005. do 2011. godine, globalno tržište lijekova siročica je poraslo sa 54,5 milijardi dolara na 81,8 milijardi dolara (127).

Zbog svoje hronične i progresivne prirode, kao i neopravdano visokih cijena kauzalne terapije, rijetke bolesti predstavljaju veliki ekonomski i klinički teret za pacijente, njihove porodice, sisteme zdravstvenog osiguranja i društvo u cjelini (122). Kako se povećava broj identifikovanih rijetkih bolesti i kako se povećava broj lijekova siročica za njihovo liječenje, tako se povećava pritisak na ekonomiju. Sa ovakvim rastućim trendom liječenja rijetkih bolesti teško se bore i ekonomski najrazvijenije države svijeta, poput *SAD*-a (127). Ipak, visoke cijene lijekova siročica naročito pogađaju nerazvijene i zemlje u razvoju, tako da ovi lijekovi često ostaju nedostupni pacijentima i njihovim njegovateljima (216). Politika visokih cijena lijekova siročica koju kreiraju farmaceutske kompanije mogla bi značajno da povrijedi mnoge osnovne principe zdravstvene zaštite i medicine uopšte. Kada se primjenjuju tradicionalni farmakoekonomski principi procijene isplativosti lijekova, lijekovi za liječenje

rijetkih bolesti uglavnom nisu isplativi (217). Ipak, s druge strane, postoje jasni humanitarni i egalitarni principi, po kojima svi pacijenti imaju pravo na zdravstvenu zaštitu, dok lijekari imaju obavezu da pacijente liječe najboljim dostupnim lijekovima (218). Imajući to u vidu, jasno je da fondovi zdravstvenog osiguranja imaju težak zadatak da odrede granicu između principa dodjele značajnog djela ograničenih sredstava veoma malom broju pojedinaca koji boluju od neke rijetke bolesti s jedne strane, i principa napuštanja takvih pojedinačnih pacijenata s druge strane (127). Da bi se donijele ispravne odluke u pogledu nadoknade za kauzalnu terapiju rijetkih bolesti, neophodne su dalje sveobuhvatne analize isplativosti svih do sada odobrenih lijekova siročića, koje treba da budu prilagođene regionalnim i nacionalnim varijacijama koja postoje u različitim socioekonomskim okruženjima.

Postoji nekoliko predloženih principa koji mogu doprinijeti rješavanju nadolazećeg opterećenja budžeta koje sa sobom nosi kauzalno liječenje rijetkih bolesti (127). Prije svega, neophodno je da zdravstvene organizacije podrže napore koje, različita nacionalna i međunarodna udruženja pacijenata koji boluju od rijetkih bolesti, ulažu kako bi se poboljšao status ovih pacijenata u društvu i kako bi problemi sa kojima se oni suočavaju postali vidljiviji (217). Drugo, potrebno je da farmaceutske kompanije razmotre princip diferencijalnog određivanja cijena lijekova siročića, koji podrazumijeva određivanje različitih cijena lijekova za zemlje sa različitim stepenom ekonomske razvijenosti (216). Prema ovom principu, cijene lijekova siročića bi trebalo da budu više u ekonomski razvijenim zemljama, dok se u nerazvijenim i zemljama u razvoju cijene ovih lijekova trebaju smanjiti (216). Time bi se obezbedila globalna dostupnost lijekova i obezbjedilo poštovanje osnovnih humanitarnih i egalitarnih principa (127). Nadasve, farmaceutske kompanije koje proizvode lijekove za liječenje rijetkih bolesti bi trebalo da preispitaju politiku određivanja izuzetno visokih cijena lijekova siročića, s obzirom na značajne povlastice koje uživaju od strane regulatornih tijela prilikom razvoja ovih lijekova (127).

Rezultati ove doktorske disertacije su pokazali da, s obzirom na dokazanu i nedvosmislenu efikasnost miglustata i cerliponaze alfa u liječenju pacijenata koji boluju od Niman-Pikove bolesti tip C, odnosno kasne infantilne neuronske ceroidne lipofuscinoze tip 2, farmaceutske kompanije, fondovi zdravstvenog osiguranja i nacionalne organizacije za liječenje rijetkih bolesti moraju da pronađu načine da ove lijekove učine dostupnim svim pacijentima koji boluju od ovih bolesti. S druge strane, s obzirom na ohrabrujuće inicijalne podatke o efikasnosti ambroksola i dobrom farmakoekonomskom profilu ovog lijeka, potrebno je sprovesti odgovarajuća klinička ispitivanja u kojima bi se ispitala efikasnost ambroksola kao farmakološkog šaperona i djela kombinovane terapije pacijenata koji boluju od Goševne bolesti tip 2.

Glavno ograničenje ovog istraživanja odnosi se na činjenicu da miglustat i cerliponaza alfa još uvek nisu registrovani u Republici Srbiji, tako da njihove cijene u Republici Srbiji nisu zvanično navedene. Zato su korišćene cijene lijekova koje određuju proizvođači ovih lijekova. Takođe, ambroksol u Republici Srbiji uživa status OTC lijeka, pa zato njegovu cijenu ne određuje Republički fond za zdravstveno osiguranje Republike Srbije. Zbog toga su za potrebe ovog istraživanja korišćene cijene lokalnih apoteka u Republici Srbiji koje prodaju ambroksol kao OTC prieparat. Međutim, da bi se poboljšala preciznost, u farmakoekonomske modele koji su napravljeni u ovom istraživanju ulazili su samo podaci bazirani na čvrstim dokazima objavljenim u sistematskim preglednim radovima, kliničkim ispitivanjima i opservacionim studijama, pri čemu su primarni podaci korišćeni kad god je to bilo moguće.

6. Zaključci

- Liječenje Niman-Pikove bolesti tip *C* miglustatom nije farmakoekonomski isplativa opcija u poređenju sa simptomatskom terapijom i praćeno je negativnim vrijednostima neto novčane koristi u ranoj infantilnoj kohorti pacijenata kod kojih bolest počinje prije navršene 2. godine života.
- Liječenje Niman-Pikove bolesti tip *C* miglustatom nije farmakoekonomski isplativa opcija u poređenju sa simptomatskom terapijom i praćeno je negativnim vrijednostima neto novčane koristi u kasnoj infantilnoj kohorti pacijenata kod kojih bolest počinje između 2. i 6. godine života.
- Liječenje Niman-Pikove bolesti tip *C* miglustatom nije farmakoekonomski isplativa opcija u poređenju sa simptomatskom terapijom i praćeno je negativnim vrijednostima neto novčane koristi u juvenilnoj kohorti pacijenata kod kojih bolest počinje između 7. i 15. godine života.
- Liječenje Niman-Pikove bolesti tip *C* miglustatom nije farmakoekonomski isplativa opcija u poređenju sa simptomatskom terapijom i praćeno je negativnim vrijednostima neto novčane koristi u kohorti adolescenata/odraslih pacijenata kod kojih bolest počinje između poslije 15. godine života.
- Prema sadašnjoj cijeni koju traži proizvođač, miglustat nije farmakoekonomski isplativa opcija za liječenje Niman-Pikove bolesti tip *C* čak ni ako se spremnost Republičkog fonda za zdravstveno osiguranje Republike Srbije da plati za jednu više dobijenu godinu prilagođenu za kvalitet poveća sa 200.000,00 na 25.000.000,00 dinara.
- S obzirom na nedvosmislenu kliničku efikasnost miglustata u usporavanju neuroloških manifestacija Niman-Pikove bolesti tip *C*, farmaceutske kompanije, fondovi zdravstvenog osiguranja i nacionalne organizacije za liječenje rijetkih bolesti treba da pronađu načine da ovaj lijek učine dostupnim svim pacijentima sa Niman-Pikovom bolešću tip *C* kod kojih je indikovana njegova primjena.
- Liječenje kasne infantilne neuronske ceroidne lipofuscinoze tip 2 cerliponazom alfa nije farmakoekonomski isplativa opcija u poređenju sa simptomatskom terapijom i praćeno je negativnim vrijednostima neto novčane koristi, bez obzira na to kada se bolest prvi put manifestuje kod pacijenata.
- Prema sadašnjoj cijeni koju traži proizvođač, cerliponaza alfa nije farmakoekonomski isplativa opcija za liječenje kasne infantilne neuronske ceroidne lipofuscinoze tip 2 čak ni ako se spremnost Republičkog fonda za zdravstveno osiguranje Republike Srbije da plati za jednu više dobijenu godinu prilagođenu za kvalitet poveća sa 200.000,00 na 25.000.000,00 dinara.
- S obzirom na nedvosmislenu kliničku efikasnost cerliponaze alfa u liječenju neuroloških manifestacija kasne infantilne neuronske ceroidne lipofuscinoze tip 2, farmaceutske kompanije, fondovi zdravstvenog osiguranja i nacionalne organizacije za liječenje rijetkih bolesti treba da pronađu načine da ovaj lijek učine dostupnim svim pacijentima sa kasnom infantilnom neuronskom ceroidnom lipofuscinozom tip 2 kod kojih je indikovana njegova primjena.
- Liječenje Gošeeve bolesti tip 2 kombinovanom terapijom ambroksola i imigluceraze je farmakoekonomski isplativa opcija u poređenju sa liječenjem ove bolesti imiglucerazom kao monoterapijom i praćeno je pozitivnim vrijednostima neto novčane koristi u kohorti pacijenata kod kojih bolest počinje na rođenju.
- Liječenje Gošeeve bolesti tip 2 kombinovanom terapijom ambroksola i imigluceraze je farmakoekonomski isplativa opcija u poređenju sa liječenjem ove bolesti

imiglucerazom kao monoterapijom i praćeno je pozitivnim vrijednostima neto novčane koristi u kohorti pacijenata kod kojih bolest počinje u doba odojčeta.

- S obzirom na obećavajuće rezultate pilot studija i nisku cijenu lijeka koja je praćena povoljnim farmakoekonomskim profilom, potrebno je detaljnije ispitati efikasnost i bezbjednost ambroksola kao farmakološkog šaperona za liječenje Gošeoze tip 2.

7. Literatura

1. Platt FM, d'Azzo A, Davidson BL, Neufeld EF, Tiffit CJ. Lysosomal storage diseases. *Nat Rev Dis Primjers.* 2018;4(1):27.
2. Peters H, Ellaway C, Nicholls K, Reardon K, Szer J. Treatable lysosomal storage diseases in the advent of disease-specific therapy. *Intern Med J.* 2020;50 Suppl 4:5–27.
3. Rajkumar V, Dumpa V. Lysosomal Storage Disease. [Updated 2022 Jul 25]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563270/>. Poslednji put posjećeno: 25.01.2023. godine.
4. Parkinson-Lawrence EJ, Shandala T, Prodoehl M, Plew R, Borlace GN, Brooks DA. Lysosomal storage disease: revealing lysosomal function and physiology. *Physiology (Bethesda).* 2010;25(2):102-15.
5. Ballabio A, Bonifacino JS. Lysosomes as dynamic regulators of cell and organismal homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2020;21(2):101-118.
6. Platt FM, Boland B, van der Spoel AC. The cell biology of disease: lysosomal storage disorders: the cellular impact of lysosomal dysfunction. *J Cell Biol.* 2012;199(5):723-34.
7. Pinto E Vairo F, Rojas Málaga D, Kubaski F, Fischinger Moura de Souza C, de Oliveira Poswar F, Baldo G, et al. Precision Medicine for Lysosomal Disorders. *Biomolecules.* 2020;10(8):1110.
8. Beck M. Treatment strategies for lysosomal storage disorders. *Dev Med Child Neurol.* 2018;60(1):13-18.
9. Thomas R, Kermode AR. Enzyme enhancement therapeutics for lysosomal storage diseases: Current status and perspective. *Mol Genet Metab.* 2019;126(2):83-97.
10. Aronson JK. Rare diseases and orphan drugs. *Br J Clin Pharmacol.* 2006;61(3):243-5.
11. Coutinho MF, Santos JI, Alves S. Less Is More: Substrate Reduction Therapy for Lysosomal Storage Disorders. *Int J Mol Sci.* 2016;17(7):1065.
12. de Souza MV, Krug BC, Picon PD, Schwartz IV. Medicamentos de alto custo para doenças raras no Brasil: o exemplo das doenças lisossômicas [High cost drugs for rare diseases in Brazil: the case of lysosomal storage disorders]. *Cien Saude Colet.* 2010;15 Suppl 3:3443-54.
13. Bajwa H, Azhar W. Niemann-Pick Disease. [Updated 2022 Mar 14]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556129/>. Poslednji put posjećeno: 02.02.2023. godine.
14. Vanier MT. Niemann-Pick disease type C. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:16.
15. Niemann A. Ein unbekanntes krankheitsbild. *Jahrb Für Kinderheilkd.* 1914;79(1):1–10.
16. Pick L. Der Morbus Gaucher und die ihm ähnlichen Krankheiten (die lipoidzellige Splenohepatomegalie Typus Niemann und die diabetische Lipoidzellenhypoplasie der Milz). *Ergeb Inn Med Kinderheilkd.* 1926; 29:519–627.

17. Klenk E. Über die Natur der Phosphatide und anderer Lipoide des Gehirns und der Leber bei der Niemann-Pickschen Krankheit. [12. Mitteilung über Phosphatide.], Hoppe-Seyler's Z Für Physiol Chem. 1935;235(1-2):24–36.
18. Crocker AC, Farber S. Niemann-Pick disease: a review of eighteen patients. *Medicine (Baltimore)* 1958;37:1–95.
19. Crocker AC. The cerebral defect in Tay-Sachs disease and Niemann-Pick disease. *J Neurochem.* 1961;7:69–80.
20. Brady RO, Kanfer JN, Mock MB, Fredrickson DS. The metabolism of sphingomyelin. II. Evidence of an enzymatic deficiency in Niemann-Pick disease. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1966;55:366–369.
21. Pentchev PG, Brady RO, Blanchette-Mackie EJ, Vanier MT, Carstea ED, Parker CC, et al. The Niemann-Pick C lesion and its relationship to the intracellular distribution and utilization of LDL cholesterol. *Biochim Biophys Acta.* 1994;1225:235–243.
22. Vanier MT, Millat G. Niemann-Pick disease type C. *Clin Genet.* 2003;64:269–281.
23. Ioannou YA. Guilty until proven innocent: the case of NPC1 and cholesterol. *Trends Biochem Sci.* 2005;30:498–505.
24. Steinberg SJ, Ward CP, Fensom AH. Complementation studies in Niemann-Pick disease type C indicate the existence of a second group. *J Med Genet.* 1994;31:317–320.
25. Vanier MT, Duthel S, Rodriguez-Lafrasse C, Pentchev P, Carstea ED. Genetic heterogeneity in Niemann-Pick C disease: a study using somatic cell hybridization and linkage analysis. *Am J Hum Genet.* 1996;58:118–125.
26. Carstea ED, Morris JA, Coleman KG, Loftus SK, Zhang D, Cummings C, et al. Niemann-Pick C1 disease gene: homology to mediators of cholesterol homeostasis. *Science.* 1997;277:228–231.
27. Naureckiene S, Sleat DE, Lackland H, Fensom A, Vanier MT, Wattiaux R, et al. Identification of HE1 as the second gene of Niemann-Pick C disease. *Science.* 2000;290:2298–2301.
28. Kwon HJ, Abi-Mosleh L, Wang ML, Deisenhofer J, Goldstein JL, Brown MS, et al. Structure of N-terminal domain of NPC1 reveals distinct subdomains for binding and transfer of cholesterol. *Cell.* 2009;137(7):1213–24.
29. Infante RE, Wang ML, Radhakrishnan A, Kwon HJ, Brown MS, Goldstein JL. NPC2 facilitates bidirectional transfer of cholesterol between NPC1 and lipid bilayers, a step in cholesterol egress from lysosomes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(40):15287–92.
30. Sleat DE, Wiseman JA, El Banna M, Price SM, Verot L, Shen MM, et al. Genetic evidence for nonredundant functional cooperativity between NPC1 and NPC2 in lipid transport. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004;101:5886–5891.
31. Vanier MT. Biochemical studies in Niemann-Pick disease. I. Major sphingolipids of liver and spleen. *Biochim Biophys Acta.* 1983;750:178–184.
32. Vanier MT. Lipid changes in Niemann-Pick disease type C brain: personal experience and review of the literature. *Neurochem Res.* 1999;24:481–489.

33. Rodriguez-Lafresse C, Rousson R, Pentchev PG, Louisot P, Vanier MT. Free sphingoid bases in tissues from patients with type C Niemann-Pick disease and other lysosomal storage disorders. *Biochim Biophys Acta*. 1994;1226:138–144.
34. Davidson CD, Ali NF, Micsenyi MC, Stephney G, Renault S, Dobrenis K, et al. Chronic cyclodextrin treatment of murine Niemann-Pick C disease ameliorates neuronal cholesterol and glycosphingolipid storage and disease progression. *PLoS One*. 2009;4:e6951.
35. Vance JE, Hayashi H, Karten B. Cholesterol homeostasis in neurons and glial cells. *Semin Cell Dev Biol*. 2005;16:193–212.
36. Liu Y, Wu YP, Wada R, Neufeld EB, Mullin KA, Howard AC, et al. Alleviation of neuronal ganglioside storage does not improve the clinical course of the Niemann-Pick C disease mouse. *Hum Mol Genet*. 2000;9:1087–1092.
37. Vanier MT. Phenotypic and genetic heterogeneity in Niemann-Pick disease type C: current knowledge and practical implications. *Wien Klin Wochenschr*. 1997;109:68–73.
38. Vanier MT, Suzuki K. Recent advances in elucidating Niemann-Pick C disease. *Brain Pathol*. 1998;8:163–174.
39. Patterson MC, Vanier MT, Suzuki K, Morris JA, Carstea E, Neufeld EB, et al. In: *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Childs B, Kinzler KW, Vogelstein B, editor. New York: Mc Graw Hill; 2001. Niemann-Pick disease type C: a lipid trafficking disorder; pp. 3611–3634.
40. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA*. 1999;281:249–254.
41. Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ, Groener JE, de Jong JG, van Weely S, et al. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Hum Genet*. 1999;105:151–156.
42. Pinto R, Caseiro C, Lemos M, Lopes L, Fontes A, Ribeiro H, et al. Prevalence of lysosomal storage diseases in Portugal. *Eur J Hum Genet*. 2004;12:87–92.
43. Bianconi SE, Hammond DI, Farhat NY, Dang Do A, Jenkins K, Cougnoux A, et al. Evaluation of age of death in Niemann-Pick disease, type C: Utility of disease support group websites to understand natural history. *Mol Genet Metab*. 2019;126(4):466–469.
44. Geberhiwot T, Moro A, Dardis A, Ramaswami U, Sirrs S, Marfa MP, et al; International Niemann-Pick Disease Registry (INPDR). Consensus clinical management guidelines for Niemann-Pick disease type C. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):50.
45. Solomon D, Winkelman AC, Zee DS, Gray L, Buttner-Ennever J. Niemann-Pick type C disease in two affected sisters: ocular motor recordings and brain-stem neuropathology. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1039:436–445.
46. Kandt RS, Emerson RG, Singer HS, Valle DL, Moser HW. Cataplexy in variant forms of Niemann-Pick disease. *Ann Neurol*. 1982;12:284–288.
47. Oyama K, Takahashi T, Shoji Y, Oyamada M, Noguchi A, Tamura H, et al. Niemann-Pick disease type C: cataplexy and hypocretin in cerebrospinal fluid. *Tohoku J Exp Med*. 2006;209:263–267.

48. Spiegel R, Raas-Rothschild A, Reish O, Regev M, Meiner V, Bargal R, et al. The clinical spectrum of fetal Niemann-Pick type C. *Am J Med Genet A*. 2009;149A:446–450.
49. Yerushalmi B, Sokol RJ, Narkewicz MR, Smith D, Ashmead JW, Wenger DA. Niemann-Pick disease type C in neonatal cholestasis at a North American Center. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002;35:44–50.
50. Vanier MT, Wenger DA, Comly ME, Rousson R, Brady RO, Pentchev PG. Niemann-Pick disease group C: clinical variability and diagnosis based on defective cholesterol esterification. A collaborative study on 70 patients. *Clin Genet*. 1988;33:331–348.
51. Wraith JE, Baumgartner MR, Bembi B, Covanis A, Levade T, Mengel E, et al. Recommendations on the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C. *Mol Genet Metab*. 2009;98:152–165.
52. Lad M, Thomas RH, Anderson K, Griffiths TD. Niemann-Pick type C: contemporary diagnosis and treatment of a classical disorder. *Pract Neurol*. 2019;19(5):420-423.
53. Berry-Kravis E. Niemann-Pick Disease, Type C: Diagnosis, Management and Disease-Targeted Therapies in Development. *Semin Pediatr Neurol*. 2023;37:100879.
54. Food and Drug Administration. ZAVESCA® (miglustat) capsules, for oral use. 2003. Dostupno na: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/021348s010lbl.pdf. Poslednji put posjećeno: 03.02.2023.
55. Santos-Lozano A, Villamandos García D, Sanchis-Gomar F, Fiuza-Luces C, Pareja-Galeano H, Garatachea N, et al. Niemann-Pick disease treatment: a systematic review of clinical trials. *Ann Transl Med*. 2015;3(22):360.
56. Solomon BI, Smith AC, Sinaii N, Farhat N, King MC, Machielse L, et al. Association of Miglustat With Swallowing Outcomes in Niemann-Pick Disease, Type C1. *JAMA Neurol*. 2020;77(12):1564-1568.
57. Pineda M, Walterfang M, Patterson MC. Miglustat in Niemann-Pick disease type C patients: a review. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):140.
58. Lyseng-Williamson KA. Miglustat: a review of its use in Niemann-Pick disease type C. *Drugs*. 2014;74(1):61-74.
59. Nadjar Y, Hütter-Moncada AL, Latour P, Ayrygnac X, Kaphan E, Tranchant C, et al. Adult Niemann-Pick disease type C in France: clinical phenotypes and long-term miglustat treatment effect. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):175.
60. Wraith JE, Vecchio D, Jacklin E, Abel L, Chadha-Boreham H, Luzy C, et al. Miglustat in adult and juvenile patients with Niemann-Pick disease type C: long-term data from a clinical trial. *Mol Genet Metab*. 2010;99(4):351-7.
61. Sitarska D, Tylki-Szymańska A, Ługowska A. Treatment trials in Niemann-Pick type C disease. *Metab Brain Dis*. 2021;36(8):2215-2221.
62. Bubna AK. Vorinostat-An Overview. *Indian J Dermatol*. 2015;60(4):419.
63. Simonati A, Williams RE. Neuronal Ceroid Lipofuscinosis: The Multifaceted Approach to the Clinical Issues, an Overview. *Front Neurol*. 2022;13:811686.
64. Nita DA, Mole SE, Minassian BA. Neuronal ceroid lipofuscinoses. *Epileptic Disord*. 2016;18(S2):73-88.

65. Specchio N, Ferretti A, Trivisano M, Pietrafusa N, Pepi C, Calabrese C, et al. Neuronal Ceroid Lipofuscinosis: Potential for Targeted Therapy. *Drugs*. 2021;81(1):101-123.
66. Stengel OC. Beretnig om et maerkeligt Sygdomstilfaelde hos fire Sodskende I Naerheden af Roraas. *Eyr*. 1826;1:347-52.
67. Batten FE. Cerebral degeneration with symmetrical changes in the maculae in two members of a family. *Trans Ophthalmol Soc UK*. 1903;23:386-90.
68. Kufs H. Uber eine Spatform der amaurotischen Idiotie und ihre heredofamiliaren Grundlagen. *Z Ges Neurol Psychiatr*. 1925;195:165–88.
69. Williams RE, Adams HR, Blohm M, Cohen-Pfeffer JL, de Los Reyes E, Denecke J, et al. Management Strategies for CLN2 Disease. *Pediatr Neurol*. 2017;69:102-112.
70. Sleat DE, Donnelly RJ, Lackland H, Liu CG, Sohar I, Pullarkat RK, et al. Association of mutations in a lysosomal protein with classical late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Science*. 1997;277(5333):1802-5.
71. Sharp JD, Wheeler RB, Lake BD, Savukoski M, Järvelä IE, Peltonen L, et al. Loci for classical and a variant late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis map to chromosomes 11p15 and 15q21-23. *Hum Mol Genet*. 1997;6(4):591-5.
72. Zhong N, Wisniewski KE, Hartikainen J, Ju W, Moroziewicz DN, McLendon L, et al. Two common mutations in the CLN2 gene underlie late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Clin Genet*. 1998;54(3):234-8.
73. Johnson AM, Mandelstam S, Andrews I, Boysen K, Yaplitto-Lee J, Fietz M, et al. Neuronal ceroid lipofuscinosis type 2: an Australian case series. *J Paediatr Child Health*. 2020;56(8):1210-1218.
74. Moore SJ, Buckley DJ, MacMillan A, Marshall HD, Steele L, Ray PN, et al. The clinical and genetic epidemiology of neuronal ceroid lipofuscinosis in Newfoundland. *Clin Genet*. 2008;74(3):213-22.
75. Steinfeld R, Heim P, von Gregory H, Meyer K, Ullrich K, Goebel HH, et al. Late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis: quantitative description of the clinical course in patients with CLN2 mutations. *Am J Med Genet*. 2002;112(4):347-54.
76. Worgall S, Kekatpure MV, Heier L, Ballon D, Dyke JP, Shungu D, et al. Neurological deterioration in late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Neurology*. 2007;69(6):521-35.
77. Pérez-Poyato MS, Marfa MP, Abizanda IF, Rodriguez-Revenga L, Sánchez VC, González MJ, et al. Late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis: mutations in the CLN2 gene and clinical course in Spanish patients. *J Child Neurol*. 2013;28(4):470-8.
78. Di Giacopo R, Cianetti L, Caputo V, La Torraca I, Piemonte F, Ciolfi A, et al. Protracted late infantile ceroid lipofuscinosis due to TPP1 mutations: Clinical, molecular and biochemical characterization in three sibs. *J Neurol Sci*. 2015;356(1-2):65-71.
79. Mole SE, Cotman SL. Genetics of the neuronal ceroid lipofuscinoses (Batten disease). *Biochim Biophys Acta*. 2015;1852(10 Pt B):2237-41.
80. Fietz M, AlSayed M, Burke D, Cohen-Pfeffer J, Cooper JD, Dvořáková L, et al. Diagnosis of neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (CLN2 disease): Expert

- recommendations for early detection and laboratory diagnosis. *Mol Genet Metab.* 2016;119(1-2):160-7.
81. Mole SE, Schulz A, Badoe E, Berkovic SF, de Los Reyes EC, Dulz S, et al. Guidelines on the diagnosis, clinical assessments, treatment and management for CLN2 disease patients. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):185.
82. Kohlschütter A, Schulz A. CLN2 Disease (Classic Late Infantile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis). *Pediatr Endocrinol Rev.* 2016;13 Suppl 1:682-8.
83. Fairhurst CB, Cockerill H. Management of drooling in children. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2011;96(1):25-30.
84. Jongerius PH, van Tiel P, van Limbeek J, Gabreëls FJ, Rotteveel JJ. A systematic review for evidence of efficacy of anticholinergic drugs to treat drooling. *Arch Dis Child.* 2003;88(10):911-4.
85. Vashishta R, Nguyen SA, White DR, Gillespie MB. Botulinum toxin for the treatment of sialorrhea: a meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;148:191-196.
86. Lightdale JR, Gremse DA; Section on Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Gastroesophageal reflux: management guidance for the pediatrician. *Pediatrics.* 2013;131(5):e1684-95.
87. Spruyt K, Curfs LM. Non-pharmacological management of problematic sleeping in children with developmental disabilities. *Dev Med Child Neurol.* 2015;57(2):120-36.
88. Aylward SC, Pindrik J, Abreu NJ, Cherny WB, O'Neal M, de Los Reyes E. Cerliponase alfa for CLN2 disease, a promising therapy. *Expert Opinion on Orphan Drugs.* 2020;8(11):445-454.
89. Food and Drug Administration. Brineura (cerliponase alfa) injection. Highlights of prescribing information. Dostupno na: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761052lbl.pdf. Poslednji put posjećeno: 04.02.2023. godine.
90. de Los Reyes E, Lehwald L, Augustine EF, Berry-Kravis E, Butler K, Cormier N, et al. Intracerebroventricular Cerliponase Alfa for Neuronal Ceroid Lipofuscinosis Type 2 Disease: Clinical Practice Considerations From US Clinics. *Pediatr Neurol.* 2020;110:64-70.
91. Food and Drug Administration. FDA approves first treatment for a form of Batten disease. Dostupno na: <https://www.fda.gov/news-events/prijeess-announcements/fda-approves-first-treatment-form-batten-disease>. Poslednji put posjećeno: 04.02.2023. godine.
92. Stone WL, Basit H, Master SR. Gaucher Disease. [Updated 2022 Jun 7]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448080/>. Poslednji put posjećeno: 05.02.2023. godine.
93. Stirnemann J, Belmatoug N, Camou F, Serratrice C, Froissart R, Caillaud C, et al. A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments. *Int J Mol Sci.* 2017;18(2):441.

94. Petsko GA, Grabowski GA, Kolodny EH. Gaucher disease. In: Scriver CM, Beudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *Molecular Bases of Inherited disease*. McGraw Hill; 2010.
95. Mistry PK, Cappellini MD, Lukina E, Ozsan H, Mach Pascual S, Rosenbaum H, et al. A reappraisal of Gaucher disease-diagnosis and disease management algorithms. *Am J Hematol*. 2011;86:110–115.
96. Dandana A, Ben Khelifa S, Chahed H, Miled A, Ferchichi S. Gaucher Disease: Clinical, Biological and Therapeutic Aspects. *Pathobiology*. 2016;83(1):13-23.
97. Oberling C, Woringer P. La maladie de Gaucher chez la nourrisson. *Rev Fr Pédiatr*. 1927;3:475–532.
98. Svennerholm L, Dreborg S, Erikson A, Groth CG, Hillborg PO, Håkansson G, et al. Gaucher disease of the Norrbottnian type (type III). Phenotypic manifestations. *Prog Clin Biol Res*. 1982;95:67–94.
99. Brady RO, Kanfer J, Shapiro D. The metabolism of glucocerebrosides. I. Purification and properties of a glucocerebroside-cleaving enzyme from spleen tissue. *J Biol Chem*. 1965;240:39–43.
100. Orphanet. Gaucher disease type 2. Dostupno na: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=77260. Poslednji put posjećeno: 05.02.2023. godine.
101. Sheth J, Bhavsar R, Mistri M, Pancholi D, Bvdekar A, Dalal A, et al. Gaucher disease: single gene molecular characterization of one-hundred Indian patients reveals novel variants and the most prijevalent mutation. *BMC Medical Genetics*. 2019;20(1):31.
102. Vaccaro AM, Motta M, Tatti M, Scarpa S, Masuelli L, Bhat M. Saposin C mutations in Gaucher disease patients resulting in lysosomal lipid accumulation, saposin C deficiency, but normal prosaposin processing and sorting. *Hum. Mol. Genet*. 2010; 19:2987–2997.
103. Lee RE. The fine structure of the cerebroside occurring in Gaucher's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1968;61(2):484-9.
104. Baris HN, Cohen IJ, Mistry PK. Gaucher disease: the metabolic defect, pathophysiology, phenotypes and natural history. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2014;12 Suppl 1(0 1):72-81.
105. Mistry PK, Weinthal JA, Weinreb NJ. Disease state awareness in Gaucher disease: a Q&A expert roundtable discussion. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2012;10(6 Suppl 8):1-16.
106. Mignot C, Doummar D, Maire I, De Villemeur TB; French Type 2 Gaucher Disease Study Group. Type 2 Gaucher disease: 15 new cases and review of the literature. *Brain Dev*. 2006;28(1):39-48.
107. Mignot C, Gelot A, De Villemeur TB. Gaucher disease. *Handb Clin Neurol*. 2013;113:1709–1715.
108. Gupta N, Oppenheim IM, Kauvar EF, Tayebi N, Sidransky E. Type 2 Gaucher disease: phenotypic variation and genotypic heterogeneity. *Blood Cells Mol Dis*. 2011;46:75–84.

109. Tayebi N, Reissner KJ, Lau EK, Stubblefield BK, Klineburgess AC, Martin BM, et al. Genotypic heterogeneity and phenotypic variation among patients with type 2 Gaucher's disease. *Pediatr. Res.* 1998;43:571–578.
110. Sidransky E, Fartasch M, Lee RE, Metlay LA, Abella S, Zimran A, et al. Epidermal abnormalities may distinguish Type 2 from Type 1 and Type 3 of Gaucher disease. *Pediatr. Res.* 1996;39:134–141.
111. Holleran WM, Ginns EI, Menon GK, Grundmann J-U, Fartasch M, McKinney CE, et al. Consequences of B-glucocerebrosidase deficiency in epidermis. *J. Clin. Invest.* 1994;93:1756–1764.
112. Weiss K, Gonzalez A, Lopez G, Pedoeim L, Groden C, Sidransky E. The clinical management of Type 2 Gaucher disease. *Mol Genet Metab.* 2015;114(2):110-122.
113. Rapoport A. Sublingual atropine drops for the treatment of pediatric sialorrhea. *J Pain Symptom Manage.* 2010;40:783–788.
114. Aerts JM, Hollak CE, Boot RG, Groener JE, Maas M. Substrate reduction therapy of glycosphingolipid storage disorders. *J Inherit Metab Dis.* 2006;29(2-3):449-56.
115. Parenti G. Treating lysosomal storage diseases with pharmacological chaperones: From concept to clinics. *EMBO Mol Med.* 2009;1:268–279.
116. Maegawa GH, Tropak MB, Buttner JD, Rigat BA, Fuller M, Pandit D, et al. Identification and characterization of ambroxol as an enzyme enhancement agent for Gaucher disease. *J Biol Chem.* 2009;284:23502–23516.
117. McNeill A, Magalhaes J, Shen C, Chau KY, Hughes D, Mehta A, et al. Ambroxol improves lysosomal biochemistry in glucocerebrosidase mutation-linked Parkinson disease cells. *Brain J Neurol.* 2014;137:1481–1495.
118. Malerba M, Ragnoli B. Ambroxol in the 21st century: pharmacological and clinical update. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2008;4(8):1119-29.
119. Bouscary A, Quessada C, René F, Spedding M, Henriques A, Ngo S, et al. Drug repositioning in neurodegeneration: An overview of the use of ambroxol in neurodegenerative diseases. *Eur J Pharmacol.* 2020;884:173446.
120. Narita A, Shirai K, Itamura S, Matsuda A, Ishihara A, Matsushita K, et al. Ambroxol chaperone therapy for neuronopathic Gaucher disease: A pilot study. *Ann Clin Transl Neurol.* 2016;3(3):200-15.
121. Lavandeira A. Orphan drugs: legal aspects, current situation. *Haemophilia.* 2002;8(3):194–8.
122. 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.
123. Harari S. Why we should care about ultra-rare disease? *Eur Respir Rev* 2016;25:101–103.
124. Wastfelt M, Fadeel B, Henter JI. A journey of hope: lessons learned from studies on rare diseases and orphan drugs. *J Intern Med.* 2006;260:1–10.
125. Nguengang Wakap S, Lambert DM, Olry A, Rodwell C, Gueydan C, Lanneau V, et al. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. *Eur J Hum Genet.* 2020;28(2):165-173.

126. Javid MK, Forestier-Zhang L, Watts L, Turner A, Ponte C, Teare H, et al. The RUDY study platform - a novel approach to patient driven research in rare musculoskeletal diseases. *Orphanet J Rare Dis.* 2016;11(1):150.
127. 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.
128. Krantz JC Jr. New drugs and the Kefauver-Harris amendment. *J New Drugs.* 1966;6:77-79.
129. Seoane-Vazquez E, Rodriguez-Monguio R, Szeinbach SL, Visaria J. Incentives for orphan drug research and development in the United States. *Orphanet J Rare Dis.* 2008;3:33.
130. Braun MM, Farag-El-Massah S, Xu K, Cote TR. Emergence of orphan drugs in the United States: a quantitative assessment of the first 25 years. *Nat Rev Drug Discov.* 2010;9:519-522.
131. Giannuzzi V, Conte R, Landi A, Ottomano SA, Bonifazi D, Baiardi P, et al. Orphan medicinal products in Europe and United States to cover needs of patients with rare diseases: an increased common effort is to be foreseen. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):64.
132. National Institutes of Health: Office of Rare Diseases Research. Rare Diseases and Related Terms. [cited Jun 23 2021]. Dostupno na: <http://rarediseases.info.nih.gov/RareDiseaseList.aspx?PageID=1>. Poslednji put posjećeno: 07.02.2023. godine.
133. Wellman-Labadie O, Zhou Y. The US Orphan Drug Act: rare disease research stimulator or commercial opportunity? *Health Policy.* 2010;95(2-3):216-28.
134. 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.
135. Darbà J, Marsà A. Current Status and Use of Resources of Lysosomal Storage Diseases: Analysis of a Spanish Claims Database. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2020;20(2):263-70.
136. Davari M, Nabizadeh A, Kadivar M, Abdollahi Asl A. Healthcare Resource Utilization and the Cost of Care for Mucopolysaccharidosis I Patients in Iran. *Value Health Reg Issues.* 2019;18:165-9.
137. Schoser B, Stewart A, Kanters S, Hamed A, Jansen J, Chan K, et al. Survival and long-term outcomes in late-onset Pompe disease following alglucosidase alfa treatment: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol.* 2017;264(4):621-30.
138. Sam R, Ryan E, Daykin E, Sidransky E. Current and emerging pharmacotherapy for Gaucher disease in pediatric populations. *Expert Opin Pharmacother.* 2021;22(11):1489-503.
139. Losada Díaz JC, Cepeda del Castillo J, Rodríguez-López EA, Alméciga-Díaz CJ. Advances in the Development of Pharmacological Chaperones for the

- Mucopolysaccharidoses. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(1):232.
140. Schuller Y, Hollak CEM, Biegstraaten M. The quality of economic evaluations of ultra-orphan drugs in Europe - a systematic review. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:92.
 141. Hashempour R, Davari M, Pourreza A, Alaei M, Ahmadi B. Cost-effectiveness analysis of enzyme replacement therapy (ERT) for treatment of infantile-onset Pompe disease (IOPD) in the Iranian pharmaceutical market. *Intractable Rare Dis Res*. 2020;9(3):130–6.
 142. Walterfang M, Chien Y-H, Imrie J, Rushton D, Schubiger D, Patterson MC. Dysphagia as a risk factor for mortality in Niemann-Pick disease type C: systematic literature review and evidence from studies with miglustat. *Orphanet J Rare Dis*. 2012;7:76.
 143. Patterson MC, Vecchio D, Prady H, Abel L, Wraith JE. Miglustat for treatment of Niemann-Pick C disease: a randomised controlled study. *Lancet Neurol*. 2007;6(9):765–72.
 144. Eslick GD, Talley NJ. Dysphagia: epidemiology, risk factors and impact on quality of life--a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27(10):971–9.
 145. Bremova T, Malinová V, Amraoui Y, Mengel E, Reinke J, Kolníková M, et al. Acetyl-dl-leucine in Niemann-Pick type C: A case series. *Neurology*. 2015;85(16):1368–75.
 146. Vergeer M, de Ranitz-Greven WL, Neary MP, Ionescu-Ittu R, Emond B, Sheng Duh M, et al. Epilepsy, impaired functioning, and quality of life in patients with tuberous sclerosis complex. *Epilepsia Open*. 2019;4(4):581–92.
 147. Chittrakul J, Siviroj P, Sungkarat S, Saphamrer R. Multi-System Physical Exercise Intervention for Fall Prevention and Quality of Life in Frail Older Adults: A Randomized Controlled Trial. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(9):E3102.
 148. Roberts J, Lenton P, Keetharuth AD, Brazier J. Quality of life impact of mental health conditions in England: results from the adult psychiatric morbidity surveys. *Health Qual Life Outcomes*. 2014;12:6.
 149. Giebel CM, Sutcliffe C, Stolt M, Karlsson S, Renom-Guiteras A, Soto M, et al. Deterioration of basic activities of daily living and their impact on quality of life across different cognitive stages of dementia: a European study. *Int Psychogeriatr*. 2014;26(8):1283–93.
 150. Majsiak E, Choina M, Golicki D, Gray AM, Cukrowska B. The impact of symptoms on quality of life before and after diagnosis of coeliac disease: the results from a Polish population survey and comparison with the results from the United Kingdom. *BMC Gastroenterol*. 2021;21(1):99.
 151. Varni JW, Nutakki K, Swigonski NL. Speech difficulties and patient health communication mediating effects on worry and health-related quality of life in children, adolescents, and young adults with Neurofibromatosis Type 1. *Am J Med Genet A*. 2019;179(8):1476–82.

152. Varni JW, Seid M, Kurtin PS. PedsQL 4.0: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0 generic core scales in healthy and patient populations. *Med Care*. 2001;39(8):800–12.
153. Cupurdija V, Lazic Z, Petrovic M, Mojsilovic S, Cekerevac I, Rancic N, et al. Community-acquired pneumonia: economics of inpatient medical care vis-à-vis clinical severity. *J Bras Pneumol Publicacao Of Soc Bras Pneumol E Tisiologia*. 2015;41(1):48–57.
154. Hirsch AW, Monuteaux MC, Fruchtman G, Bachur RG, Neuman MI. Characteristics of Children Hospitalized With Aspiration Pneumonia. *Hosp Pediatr*. 2016;6(11):659–66.
155. Mikulić I, Likić R, Janković SM. Cost-Effectiveness of Zonisamide Versus Levetiracetam in Newly Diagnosed Focal Onset Epilepsy in Serbia. *Value Health Reg Issues*. 2022;27:49–57.
156. 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 J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2016;27(3):943–51.
157. Marić NP, Andrić Petrović S, Jerotić S, Ristić I, Savić B, Zebić M, et al. Maintenance phase treatment of psychotic disorders in outpatients from Serbia - focus on long-term benzodiazepine use. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2020;24(3):315–21.
158. Wimo A, Jönsson L, Gustavsson A, McDaid D, Ersek K, Georges J, et al. The economic impact of dementia in Europe in 2008-cost estimates from the Eurocode project. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2011;26(8):825–32.
159. Wells NE, Hahn BA, Whorwell PJ. Clinical economics review: irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 1997;11(6):1019–30.
160. Flik CE, Laan W, Smout AJPM, Weusten BLAM, de Wit NJ. Comparison of medical costs generated by IBS patients in primary and secondary care in the Netherlands. *BMC Gastroenterol*. 2015 Nov 26;15:168.
161. Kaipa R, Peterson AM. A systematic review of treatment intensity in speech disorders. *Int J Speech Lang Pathol*. 2016;18(6):507–20.
162. Pineda M, Juričková K, Karimzadeh P, Kolnikova M, Malinova V, Insua JL, et al. Disease characteristics, prognosis and miglustat treatment effects on disease progression in patients with Niemann-Pick disease Type C: an international, multicenter, retrospective chart review. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):32.
163. Patterson MC, Mengel E, Vanier MT, Moneuse P, Rosenberg D, Pineda M. Treatment outcomes following continuous miglustat therapy in patients with Niemann-Pick disease Type C: a final report of the NPC Registry. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):104.
164. Zavesca Prices, Coupons & Patient Assistance Programs. *Drugs.com*. Dostupno na: <https://www.drugs.com/price-guide/zavesca>. Poslednji put posećeno: 07.02.2023. godine.

165. Statistical Office of the Republic of Serbia 2022. Dostupno na: <https://data.stat.gov.rs/Home/Result/09020101?languageCode=sr-Cyrl>. Poslednji put posećeno: 07.02.2023 godine.
166. Nacionalna banka Srbije. Ciljevi i funkcije. Monetarna politika. Kamatne stope. Istorijski prijelom kamatnih stopa Narodne banke Srbije na novčanom tržištu. Dostupno na: <https://www.nbs.rs/sr/ciljevi-i-funkcije/monetarna-politika/kamatne-stope/>. Poslednji put posećeno: 07.02.2023. godine.
167. Lewis G, Morrill AM, Conway-Allen SL, Kim B. Review of Cerliponase Alfa: Recombinant Human Enzyme Replacement Therapy for Late-Infantile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis Type 2. *J Child Neurol.* 2020 Apr;35(5):348-353.
168. Nickel M, Simonati A, Jacoby D, Lezius S, Kilian D, Van de Graaf B, et al. Disease characteristics and progression in patients with late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (CLN2) disease: an observational cohort study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2018;2(8):582-590.
169. Gissen P, Specchio N, Olaye A, Jain M, Butt T, Ghosh W, et al. Investigating health-related quality of life in rare diseases: a case study in utility value determination for patients with CLN2 disease (neuronal ceroid lipofuscinosis type 2). *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):217.
170. Marciano RC, Cardoso MGF, Vasconcelos MA, Paula JJ, Pinho NC, Oliveira AC, et al. Behavioral disorders and impairment of quality of life in children and adolescents with lower urinary tract dysfunction. *J Pediatr Urol.* 2018;14(6):568.e1-568.e7.
171. Rowen D, Mulhern B, Banerjee S, Tait R, Watchurst C, Smith SC, et al. Comparison of general population, patient, and carer utility values for dementia health states. *Med Decis Making.* 2015;35(1):68-80.
172. 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.
173. Liu Z, Huang J, Xu Y, Wu J, Tao J, Chen L. Cost-effectiveness of speech and language therapy plus scalp acupuncture versus speech and language therapy alone for community-based patients with Broca's aphasia after stroke: a post hoc analysis of data from a randomised controlled trial. *BMJ Open.* 2021;11(9):e046609.
174. Wu EQ, Hodgkins P, Ben-Hamadi R, Setyawan J, Xie J, Sikirica V, et al. Cost effectiveness of pharmacotherapies for attention-deficit hyperactivity disorder: a systematic literature review. *CNS Drugs.* 2012;26(7):581-600.
175. 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.
176. Shaw G. Practice Matters: Sky-High Costs of Breakthrough Drugs Challenge Neurology: How Some Practices Are Addressing It. *Neurology Today.* 2017;17(15):1.
177. Roshan Lal T, Seehra GK, Steward AM, Poffenberger CN, Ryan E, Tayebi N, et al. The natural history of type 2 Gaucher disease in the 21st century: A retrospective study. *Neurology.* 2020;95(15):e2119–30.

178. Tylki-Szymańska A, Vellodi A, El-Beshlawy A, Cole JA, Kolodny E. Neuronopathic Gaucher disease: demographic and clinical features of 131 patients enrolled in the International Collaborative Gaucher Group Neurological Outcomes Subregistry. *J Inher Metab Dis*. 2010;33(4):339–46.
179. Nalysnyk L, Rotella P, Simeone JC, Hamed A, Weinreb N. Gaucher disease epidemiology and natural history: a comprehensive review of the literature. *Hematol Amst Neth*. 2017;22(2):65–73.
180. Romano C, Oliva S, Martellosi S, Miele E, Arrigo S, Graziani MG, et al. Pediatric gastrointestinal bleeding: Perspectives from the Italian Society of Pediatric Gastroenterology. *World J Gastroenterol*. 2017;23(8):1328–37.
181. Istiti M, Revel-Vilk S, Becker-Cohen M, Dinur T, Ramaswami U, Castillo-Garcia D, et al. Upgrading the evidence for the use of ambroxol in Gaucher disease and GBA related Parkinson: Investigator initiated registry based on real life data. *Am J Hematol*. 2021;96(5):545–51.
182. Connock M, Burls A, Frew E, Fry-Smith A, Juarez-Garcia A, McCabe C, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of enzyme replacement therapy for Gaucher's disease: a systematic review. *Health Technol Assess Winch Engl*. 2006;10(24):iii–iv, ix–136.
183. Naunheim MR, Song PC, Franco RA, Alkire BC, Shrimel MG. Surgical management of bilateral vocal fold paralysis: A cost-effectiveness comparison of two treatments. *The Laryngoscope*. 2017;127(3):691–7.
184. Hausmann J, Kubesch A, Goettlich CM, Rey J, Wächtershäuser A, Bojunga J, et al. Quality of life of patients with head and neck cancer after prophylactic percutaneous-gastrostomy. *Eur J Clin Nutr*. 2020;74(4):565–72.
185. Lee DC, Gladwell D, Hatswell AJ, Porter J, Brereton N, Tate E, et al. A comparison of the cost-effectiveness of treatment of prolonged acute convulsive epileptic seizures in children across Europe. *Health Econ Rev*. 2014;4:6.
186. Lauby C, Boelle PY, Abou Taam R, Bessaci K, Brouard J, Dalphin ML, et al. Health-related quality of life in infants and children with interstitial lung disease. *Pediatr Pulmonol*. 2019;54(6):828–36.
187. Henry N, Jovanović J, Schlueter M, Kritikou P, Wilson K, Myrén KJ. Cost-utility analysis of life-long prophylaxis with recombinant factor VIII Fc vs recombinant factor VIII for the management of severe hemophilia A in Sweden. *J Med Econ*. 2018;21(4):318–25.
188. Qi X, Xu J, Shan L, Li Y, Cui Y, Liu H, et al. Economic burden and health related quality of life of ultra-rare Gaucher disease in China. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):358.
189. Mitchell RB, Hussey HM, Setzen G, Jacobs IN, Nussenbaum B, Dawson C, et al. Clinical consensus statement: tracheostomy care. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg*. 2013;148(1):6–20.
190. Mehta NM, Skillman HE, Irving SY, Coss-Bu JA, Vermilyea S, Farrington EA, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Pediatric Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine and American

- Society for Parenteral and Enteral Nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2017;41(5):706–42.
191. Blumenstein I, Shastri YM, Stein J. Gastroenteric tube feeding: techniques, problems and solutions. *World J Gastroenterol.* 2014;20(26):8505–24.
192. Cramer JA, Wang ZJ, Chang E, Powers A, Copher R, Cherepanov D, et al. Healthcare utilization and costs in children with stable and uncontrolled epilepsy. *Epilepsy Behav EB.* 2014;32:135–41.
193. Szentes B, Witt S, Bush A, Cunningham S, Emiralioglu N, Goldbeck L, et al. Healthcare utilisation in childhood interstitial lung diseases: Analysis of chILD-EU registry data. *European Respiratory Journal [Internet].* 2016;48(suppl 60). Dostupno na: https://erj.ersjournals.com/content/48/suppl_60/PA4248. Poslednji put posjećeno: 07.02.2023. godine.
194. Bush A, Cunningham S, de Blic J, Barbato A, Clement A, Epaud R, et al. European protocols for the diagnosis and initial treatment of interstitial lung disease in children. *Thorax.* 2015;70(11):1078–84.
195. McEvoy MT, Shander A. Anemia, bleeding, and blood transfusion in the intensive care unit: causes, risks, costs, and new strategies. *Am J Crit Care Off Publ Am Assoc Crit-Care Nurses.* 2013;22(6 Suppl):eS1-13; quiz eS14.
196. Gospodar zdravlja. Flavamed sirup za iskašljavanje – upotreba, iskustva i cijena [Internet]. Dostupno na: <https://gospodarzdravlja.com/flavamed-sirup-za-iskasljavanje-upotreba-iskustva-i-cijena/>. Poslednji put posjećeno: 07.02.2023. godine.
197. Odluka o najvišim cijenama lijekova za upotrebu u humanoj medicini čiji je režim izdavanja na recept („Službeni glasnik Republike Srbije“, br. 48/2021 od 13.05.2021. godine).
198. 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).
199. National Centre for Pharmacoeconomics. NCPE Ireland. Cost-effectiveness of cerliponase alfa (Brineura®) for the treatment of patients with CLN2 disease. [Internet]. [cited 01 Oct 2022]. Dostupno na: <https://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2017/11/Summary-CLN-alfa-26.03.2019.pdf>. Poslednji put posjećeno: 08.02.2023. godine.
200. Pharmacoeconomic Review Report: Cerliponase Alfa (Brineura): (BioMarin Pharmaceutical (Canada) Inc.): Indication: For the treatment of neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (CLN2) disease, also known as tripeptidyl peptidase 1 (TPP1) deficiency [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2019 Jun. Appendix 1, Cost Comparison. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544832/>. Poslednji put posjećeno: 08.02.2023. godine.
201. Mortensen A, Raebel EM, Wiseman S. Impact of the COVID-19 pandemic on access to the cerliponase alfa managed access agreement in England for CLN2 treatment. *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17(1):19.

202. Kahraman AB, Yildiz Y, Ciki K, Akar HT, Erdal I, Dursun A, et al. Invisible burden of COVID-19: enzyme replacement therapy disruptions. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2021;34(5):539–545.
203. Andrade-Campos M, Escuder-Azuara B, de Frutos LL, Serrano-Gonzalo I, Giraldo P, Geedl, et al. Direct and indirect effects of the SARS-CoV-2 pandemic on Gaucher Disease patients in Spain: time to reconsider home-based therapies? *Blood Cells Mol Dis.* 2020;85:102478.
204. Sechi A, Macor D, Valent S, Da Riolo RM, Zanatta M, Spinelli A, et al. Impact of COVID-19 related healthcare crisis on treatments for patients with lysosomal storage disorders, the first Italian experience. *Mol Genet Metab.* 2020;130(3):170–171.
205. World Bank. Low & middle income. Dostupno na: <https://data.worldbank.org/country/XO>. Poslednji put posjećeno: 11.02.2023. godine.
206. Republic Health Insurance Fund of Serbia. Rulebook on the prices of health services at the secondary and tertiary levels of health care. *Off Gaz RS.* 55/2019, 53/2021.
207. Holmerová I, Hort J, Rusina R, et al. Costs of dementia in the Czech Republic. *Eur J Health Econ.* 2017;18(8):979-986.
208. Statista. Health, Pharma & Medtech. Health Professionals & Hospitals. Average cost of inpatient day at U.S. hospitals in 2019, by hospital type. Dostupno na: <https://www.statista.com/statistics/630443/inpatient-day-hospital-costs-in-us-by-nonprofit-or-profit/>. Poslednji put posjećeno: 11.02.2023. godine.
209. Burns ER, Stevens JA, Lee R. The direct costs of fatal and non-fatal falls among older adults - United States. *J Safety Res.* 2016;58:99-103.
210. Kovács G, Almási T, Millier A, Toumi M, Horváth M, Kóczyán K, et al. Direct healthcare cost of schizophrenia - European overview. *Eur Psychiatry.* 2018;48:79-92.
211. Aries C, Lohmöller B, Tiede S, Täuber K, Hartmann G, Rudolph C, et al. Promising Effect of High Dose Ambroxol Treatment on Neurocognition and Motor Development in a Patient With Neuropathic Gaucher Disease 2. *Front Neurol.* 2022;13:907317.
212. ClinicalTrials.gov. World Data on Ambroxol for Patients With GD and GBA Related PD (NCT04388969). Dostupno na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04388969?cond=ambroxol&draw=2&rank=3>. Poslednji put posjećeno: 11.02.2023. godine.
213. Scharf SF. Orphan drugs: the question of products liability. *Am J Law Med.* 1985;10:491–513.
214. Joppi R, Bertele V, Garattini S. Orphan drug development is progressing too slowly. *Br J Clin Pharmacol.* 2006;61:355–360.
215. Mitsumoto J, Dorsey ER, Beck CA, Kieburtz K, Griggs RC. Pivotal studies of orphan drugs approved for neurological diseases. *Ann Neurol.* 2009;66:184–190.
216. Danzon PM. At what price? *Nature.* 2007;449(7159):176-9.

217. Sequeira AR, Mentzakis E, Archangelidi O, Paolucci F. The economic and health impact of rare diseases: A meta-analysis. *Health Policy Technol.* 2021;10(1):32-44.
218. 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.

Biografija

Medo (Šemso) Gutić, rođen je 07.11.1992. godine u Plavu, Republika Crna Gora. Osnovnu školu “Hajro Šahmanović” završio je u Plavu 2006. godine sa odličnim uspjehom. Srednju medicinsku školu, “Bećo Bašić” u Plavu, opšti smjer, završio je 2010. godine kao nosilac diplome Luča. Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu, smjer integrisane akademske studije medicine, upisao je školske 2010/2011 godine, a diplomirao je 18.10.2017. godine sa prosječnom ocjenom 8,86 (8 i 86/100).

Stručni ispit za doktora medicine položio je 22.10.2018. godine pred ispitnom komisijom Ministarstva zdravlja Crne Gore. Nakon toga je zasnovao radni odnos u Zavodu za hitnu medicinsku pomoć Crne Gore-jedinica Plav, gde je ostvario 18 mjeseci radnog staža, radeći na poziciji doktora u timu za hitnu medicinsku pomoć.

Doktorske studije- Doktorska škola- medicinske nauke, smjer neuronauke, upisao je 18.10.2019. godine na Fakultetu medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu. Usmeni doktorski ispit položio je 30.10.2021. godine.

Od jula 2020. godine je na specijalizaciji iz psihijatrije na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu.

Govori engleski jezik. Posjeduje znanje iz različitih oblasti rada na personalnim računarima.

Образац 1

ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Изјављујем да докторска дисертација под насловом:

“Фармакокономска анализа каузалне терапије неуролошких манифестација болести
услед поремећаја разградње и депоновања макромолекула у лизозомима”

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, 01.03.2023. године,



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:

“Фармакоекономска анализа каузалне терапије неуролошких манифестација болести
услед поремећаја разградње и депоновања макромолекула у лизозомима”

истоветне.

У Крагујевцу, 01.03.2023. године,



потпис аутора

Образац 3

ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Медо Гутић,

дозвољавам

не дозвољавам

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

“Фармакокономска анализа каузалне терапије неуролошких манифестација болести
услед поремећаја разградње и депоновања макромолекула у лизозомима”

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, 01.03.2023. године,



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/>