



UNIVERZITET U KRAGUJEVCU
FAKULTET MEDICINSKIH NAUKA

Ana S. Antanasković

**ODNOS TROŠKOVA I EFEKATA
TERAPIJSKIH ALTERNATIVA U LEČENJU
ALFA MANOZIDOZE**

doktorska disertacija

Kragujevac, 2024



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

Ana S. Antanasković

**COST/EFFECTIVENESS OF THERAPEUTIC
ALTERNATIVES IN THE TREATMENT OF
ALPHA MANNOSIDOSIS**

Doctoral Dissertation

Kragujevac, 2024

Identifikaciona stranica doktorske disertacije

Autor
Ime i prezime: Ana S. Antanasković
Datum i mesto rođenja: 18.9.1987. Vranje
Sadašnje zaposlenje: Diplomirani farmaceut AU Benu
Doktorska disertacija
Naslov: ODNOS TROŠKOVA I EFEKATA TERAPIJSKIH ALTERNATIVA U LEČENJU ALFA MANOZIDOZE
Broj stranica: 70
Broj slika: 27
Broj bibliografskih podataka: 135
Ustanova i mesto gde je rad izrađen: Fakultet medicinskih nauka, Kragujevac
Naučna oblast (UDK): Medicinske nauke
Mentor: titula, ime i prezime, zvanje, naziv fakulteta/instituta i univerziteta
Prof. Dr. Slobodan Janković, redovni profesor, Fakultet medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu
Datum prijave teme:
16.6.2023.
Broj i datum odluke Veća univerziteta o prihvatanju teme doktorske disertacije:
IV-03-967/20, 15.12.2023.

Identifikaciona stranica doktorske disertacije na engleskom jeziku

Author
Name and surname: Ana S. Antanasković
Date and place of birth: 18.9.1987. Vranje
Current employment: Master of Pharmacy, Pharmacy BENU
Doctoral Dissertation
Title: COST/EFFECTIVENESS OF THERAPEUTIC ALTERNATIVES IN THE TREATMENT OF ALPHA MANNOSIDOSIS
No. of pages: 70
No. of images: 27
No. of bibliographic data: 135
Institution and place of work: Faculty of Medical Sciences, Kragujevac
Scientific area (UDK): Medical sciences
Mentor: title, name and surname, position, name of faculty / institute and university : Prof. Dr Slobodan Janković, full professor, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac
Topic Application Date: 16.6.2023.
Decision number and date of acceptance of the doctoral dissertation topic: IV-03-967/20, 15.12.2023.

SAŽETAK

Uvod: Postoje tri mogućnosti za lečenje blage do umerene alfa manozidoze: nadoknada enzima velmanaze alfa, transplantacija kostne srži i simptomatska terapija.

Cilj: Upoređenje troškova i efekata velmanaze alfa sa troškovima i efektima transplantacije kostne srži i simptomatske terapije u lečenju blage do umerene alfa manozidoze.

Metod: Istraživanje je sprovedeno pomoću modela simulacije diskretnih događaja izgrađenog u tabelarnom kalkulativnom softveru. Ulazni parametri u model su dobijeni sistematskom pretragom naučne literature, a ishodi su bili inkrementalni odnos troškova i efekata, neto novčani benefit, verovatnoća prihvatljivosti velmanaze alfa od strane Republičkog fonda zdravstvenog osiguranja i procenjena vrednost savršene informacije. Ishodi su dobijeni pomoću Monte Karlo simulacije na kohorti od 1000 virtuelnih bolesnika sa alfa manozidozom.

Rezultati: Nadoknada enzima alfa manozidaze primenom velmanaze alfa nije isplativa u poređenju sa simptomatskom terapijom ili sa transplantacijom kostne srži (neto novčani benefit je iznosio -366,179,427.48 RSD odnosno -358,074,387.57 RSD, po redosledu). Transplantacija kostne srži može biti isplativa opcija lečenja blage do umerene alfa-manozidoze u poređenju sa simptomatskom terapijom, ako se spremnosti na plaćanje Fonda zdravstvenog osiguranja u Srbiji poveća na 3 - 9 bruto nacionalnih dohodaka po glavi stanovnika po dodatnoj godini života prilagođenoj za kvalitet (neto novčani benefit: - 6,849,191.70 RSD). Ulaganje u dodatna istraživanja kako bi se ispitala tačnost ovih zaključaka nije isplativo.

Zaključak: Farmakoekonomski najpovoljnija strategija lečenja blage do umerene alfa manozidoze je transplantacija kostne srži.

Ključne reči: alfa manozidaza; alfa manozidoza; bolest lizozomalnih depoa; velmanaza alfa; transplantacija kostne srži; simptomatska terapija; odnos troškova i efekata; neto novčani benefit; probabilistička analiza senzitivnosti; procenjena vrednost savršene informacije.

ABSTRACT

Introduction: There are three treatment options for mild to moderate alpha mannosidosis: replacement of the enzyme velmanase alfa, bone marrow transplantation, and symptomatic therapy.

Objective: To compare the costs and effects of velmanase alfa with the costs and effects of bone marrow transplantation and symptomatic therapy in the treatment of mild to moderate alpha mannosidosis.

Method: The research was conducted using a discrete event simulation model built in a spreadsheet software. The input parameters to the model were obtained by a systematic search of the scientific literature, and the outcomes were the incremental cost-effectiveness ratio, the net monetary benefit, the probability of acceptance of velmanase alfa by the Republic Health Insurance Fund and the estimated value of perfect information. The results were obtained using Monte Carlo simulation on a cohort of 1000 virtual patients with alpha mannosidosis.

Results: Alpha mannosidase enzyme replacement using velmanase alfa is not cost-effective compared to symptomatic therapy or bone marrow transplantation (net monetary benefit was -366,179,427.48 RSD and -358,074,387.57 RSD, respectively). Bone marrow transplantation may be a cost-effective treatment option for mild to moderate alpha-mannosidosis compared to symptomatic therapy, if the willingness to pay of the Health Insurance Fund in Serbia is increased to 3 - 9 gross domestic products per capita per additional quality-adjusted life year (net monetary benefit: -6,849,191.70 RSD). Investing in additional research to test the accuracy of these conclusions is not worthwhile.

Conclusion: The most pharmacoeconomically favorable treatment strategy for mild to moderate alpha mannosidosis is bone marrow transplantation.

Key words: alpha mannosidase; alpha mannosidosis; lysosomal depot disease; velmanase alfa; bone marrow transplantation; symptomatic therapy; the cost/effectiveness ratio; net monetary benefit; probabilistic sensitivity analysis; the estimated value of perfect information.

SADRŽAJ

UVOD	1
Molekulska osnova alfa-manozidoze	1
Klinička slika alfa manozidoze	3
Dijagnostika alfa manozidoze	4
Prognoza alfa manozidoze.....	4
Terapijske opcije za alfa manozidozu	6
Simptomatska terapija	6
Transplantacija kostne srži u lečenju alfa manozidoze	7
Nadoknada enzima u lečenju alfa manozidoze	9
Odnos troškova i efikasnosti velmanaze alfa i transplantacije kostne srži u lečenju manozidoze.....	13
Troškovi	13
Odnos troškova i efikasnosti	14
CILJEVI	15
HIPOTEZE.....	16
METOD.....	17
Vrsta studije.....	17
Populacija koja se istražuje	19
Uzorkovanje	19
Varijable koje se mere u studiji.....	19
Snaga studije i veličina uzorka	20
Statistička obrada podataka	20
REZULTATI.....	21
Odnos troškova i efekata velmanaze alfa naprema transplantaciji kostne srži u lečenju blage do umerene alfa manozidoze.....	27
Odnos troškova i efekata velmanaze alfa naprema simptomatskoj terapiji blage do umerene alfa manozidoze.....	31
Odnos troškova i efekata transplantacije kostne srži naprema simptomatskoj terapiji blage do umerene alfa manozidoze.....	35
Probabilistička analiza senzitivnosti (PAS)	39
Velmanaza alfa naprema transplantaciji kostne srži: PAS.....	39
Velmanaza alfa naprema simptomatskoj terapiji: PAS.....	43
Transplantacija kostne srži naprema simptomatskoj terapiji: PAS.....	46
Očekivana vrednost savršene informacije (engl. „the Expected Value of Perfect Information“ - EVPI)	49

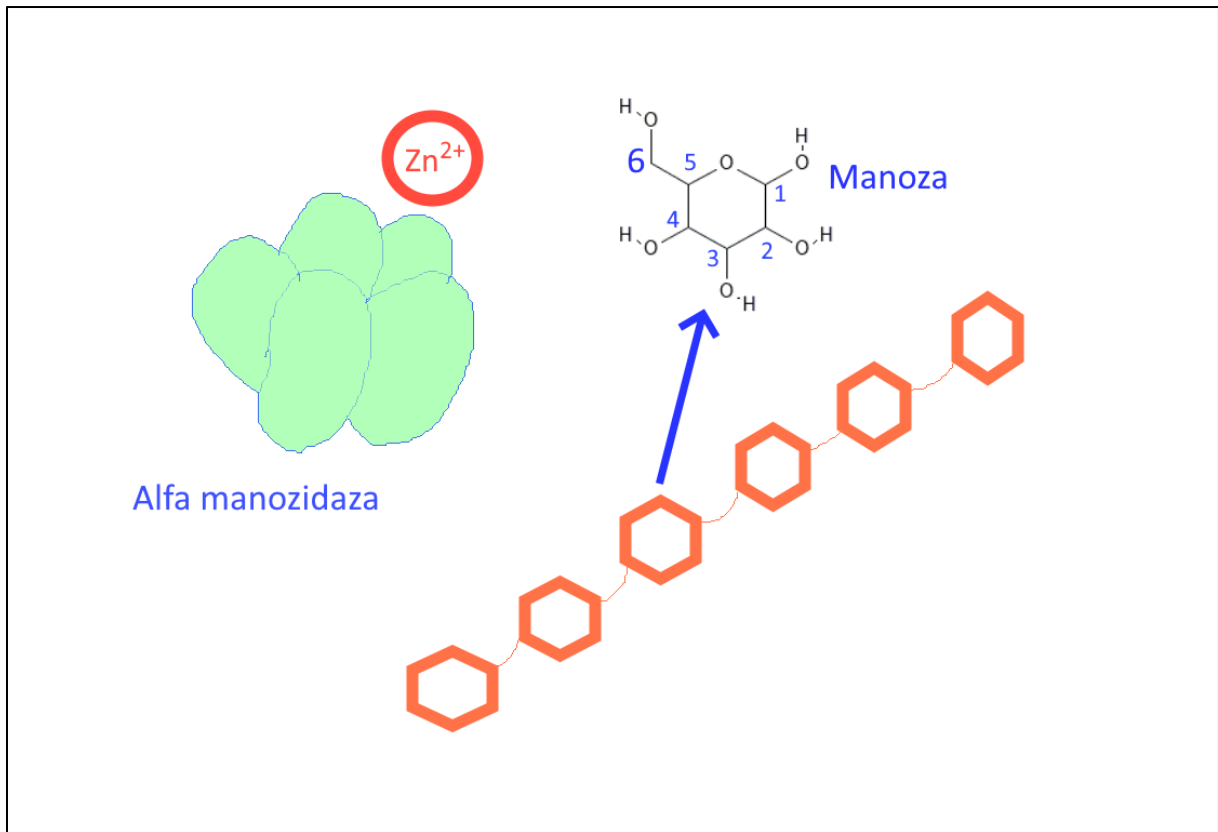
Očekivana vrednost savršene informacije za poređenje velmanaze alfa i transplantacije kostne srži u lečenju blage do umerene alfa manozidoze	50
Očekivana vrednost savršene informacije za poređenje velmanaze alfa i simptomatske terapije u lečenju blage do umerene alfa manozidoze.....	51
Očekivana vrednost savršene informacije za poređenje transplantacije kostne srži i simptomatske terapije u lečenju blage do umerene alfa manozidoze	53
DISKUSIJA.....	55
ZAKLJUČCI.....	59
LITERATURA.....	60

UVOD

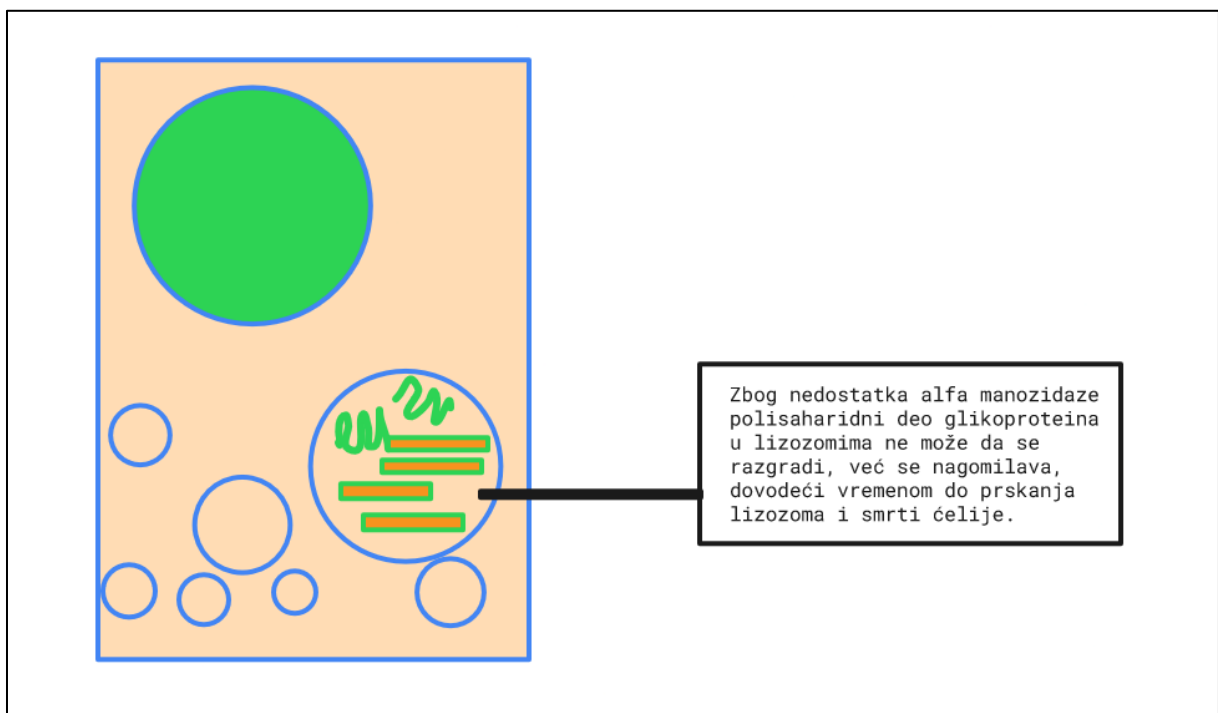
Alfa manozidoza je poremećaj metabolizma oligosaharida sa manozom u svom sastavu, koji se nasleđuje autozomno recesivno (gen sa mutacijama koje gube funkciju označen je kao MAN2B1, a nalazi se na hromozomu 19) (1). Alfa manozidozu uzrokuje smanjena aktivnost lizosomalne alfa-manozidaze što dovodi do akumulacije oligosaharida koji sadrže manozu u tkivima (2) (3). Učestalost alfa-manozidoze se kreće između 0,07 i 1.51 na 100,000 živorođenih. Najniža učestalost je zabeležena u Švedskoj, a najviša u Ujedinjenim Arapskim Emiratima i na Kubi (4). Opisana su tri klinička oblika alfa-manozidoze: tip 1 - blagi oblik koji se značajnije ispoljava i otkriva posle 10. godine života (sporo progresivan, bez skeletnih abnormalnosti), tip 2 - umereni oblik (sporo progresivan, sa skeletnim abnormalnostima) i tip 3 - teški oblik, koji se naziva i infantilni oblik (3). Ova klasifikacija je samo uslovna kada je u pitanju diferencijacija između blagog i umerenog oblika, pošto mnogi pacijenti imaju mešovite kliničke karakteristike. Glavni elementi kliničke slike bolesti su: ataksija usled atrofije malog mozga, miopatija, artroza, kašnjenje u mentalnom razvoju i sveukupno mentalno oštećenje u kasnijoj životnoj dobi, abnormalnosti skeleta koje rezultiraju grubim crtama lica (velika glava sa istaknutim čelom, zaobljene obrve, spljošten nosni most, veliki jezik, prognatija, razmaknuti zubi), kifoza ili skolioza, oštećenje sluha, hepatosplenomegalija, česte upale srednjeg uva, čest nastanak pneumonije i problemi u ponašanju/psihozi (1). Naziv „manozidoza“ je dat u vreme kada još uvek nije bio poznat uzrok oboljenja, ali je kod obolelih u tkivima posle smrti nađena povećana količina oligosaharida, posebno manoze (monosaharid sa 6 C-atoma, epimer sa glukozom na C2 atomu) (5).

Molekulska osnova alfa-manozidoze

Razlozi za slabo funkcionisanje alfa-manozidaze mogu biti promene u savitljivosti njenog molekula ili izmene mesta za vezivanje supstrata odnosno kofaktora. Otkriveno je oko 130 genetskih poremećaja koji dovode do slabljenja funkcije alfa manozidaze, od kojih je više od 50 tačkastih mutacija (6). Jedna od češćih mutacija R750V (javlja se kod više od 20% osoba sa alfa manozidozom) sprečava pravilno savijanje peptidnog lanca koji čini osnovu enzima, a mutacije H200N, H200L i D74E ometaju vezivanje jona cinka (kofaktora) za aktivno mesto enzima. Alfa manozidaza je enzim koji se sastoji od 5 različitih polipeptida, međusobno povezanih disulfidnim mostovima. Uloga alfa manozidaze u lizozomima se sastoji u razgradnji polisaharidnog dela glikoproteina na delove dovoljno male da mogu iz lizozoma da pređu u citoplazmu i budu iskorišćeni u raznim intraćelijskim metaboličkim procesima. U humanim glikoproteinima najčešće prisutni monosaharidi u polisaharidnim lancima su d-galaktoza, N-acetilneuraminska kiselina, d-manoza, N-acetil-d-glukozamin i l-fukoza (7). Manozidaza posebno razgrađuje polisaharide koji su bogati manozom, i to na alfa estarskim vezama između prvog i drugog, prvog i trećeg i prvog i šestog C atoma dva molekula manoze (Slika 1) (8). Usled slabe aktivnosti alfa manozidaze glikoproteini ne mogu da se razgrade u lizozomima, već se u njima nakupljaju, dovodeći posle izvesnog vremena da prestanka njihovog funkcionisanja i smrti ćelije (Slika 2).



Slika 1. Prikaz enzima alfa manozidaze i njegovog supstrata: polisaharidni deo glikoproteina bogat manozom.



Slika 2. Mehanizam nastanka manozidoze.

Klinička slika alfa manozidoze

Deca koja su nosioci mutacija MAN2B1 gena na hromozomu 19 se na rođenju ni po čemu ne razlikuju od zdrave dece. Poremećaj funkcionisanja alfa manozidaze u lizozomima se postepeno ispoljava kako dete raste, i kako sve više ćelija gubi svoje funkcije u mnogim tkivima usled nagomilavanja glikoproteina. Procesi pregradnje koštanog tkiva se remete, tako da kosti gube čvrstinu, menjaju svoj oblik sve do nastanka deformiteta. Otuda čelo postaje istaknuto, nastaju prognatija, skolioza, deformiteti sternuma, genua valga („x“-noge), koksartroza i gonartroza. Promene na oku su posebno izražene i sastoje se od tapeto-retinalne degeneracije, atrofije optičkog nerva, katarakte i zamućenja rožnjače. Kod mnogih pacijenata se razvijaju strabizam i nistagmus (9). Ako se klinički poremećaji kod pacijenata sa alfa-manozidozom poređaju po učestalosti, od najveće ka najmanjoj, lista izgleda ovako: kašnjenje u razvoju ili kognitivno oštećenje, anomalije kostiju, grubo lice, gubitak sluha, recidivantne infekcije disajnih puteva, dismorfizam, organomegalija, hernije, ataksija, nizak rast i spastičnost. Ne uočavaju se određene fenotipske podgrupe, već klinička slika pojedinačnog pacijenta može imati kombinaciju bilo kojih od navedenih poremećaja.

Neurološki razvoj dece sa alfa manozidozom je usporen, tako da nauče da govore sa zakašnjenjem, uz veoma ograničen rečnik i često nepravilan izgovor. Mentalna retardacija umerenog stepena je pravilo (IQ 60 do 80), i vremenom se pogoršava. Svake godine koeficijent inteligencije se smanjuje za oko 0.74 poena (10). Usled atrofije malog mozga i široko rasprostranjene demijelinizacije pokreti dece su nespretni. Hod posebno postaje sve teži sa godinama, na širokoj osnovi (11).

Sluh je oštećen kod gotovo svih pacijenata sa alfa manozidozom posle 3. godine života. Na merenjima i vazdušnog, i koštanog sprovođenja zvuka percepcija je oslabljena i na nižim, i na višim frekvencijama (12).

Na kardiovaskularnom sistemu se poremećaji mogu videti kod oko četvrtine svih pacijenata sa alfa manozidozom. Primećeni su insuficijencija mitralnih zalistaka na srcu, kao i smanjena ejectiona frakcija leve komore. Funkcionisanje pluća je takođe oslabljeno kod ovih pacijenata; za oko 30% su smanjene vrednosti forsiranog vitalnog kapaciteta, forsiranog ekspiratornog volumena u prvoj sekundi i maksimalne brzine protoka vazduha u ekspirijumu (12). Oko 20% obolelih ima znake i simptome apnee u snu (engl. „sleep apnea“) (13).

Psihijatrijski poremećaji su prisutni kod 25% pacijenata, i po prvi put se javljaju na kraju puberteta, da bi se zatim ciklično ponavljali. Neki fizički ili psihički stresni događaj pokrene nastanak stanja sličnog delirijumu (konfuzija, halucinacije, iluzije, anksioznost, depresivnost) koje može potrajati 3-12 nedelja, da bi se potom smirilo i prešlo u stanje pospanosti i slabosti. Klinička slika pri prvom napadu je najteža, kasnije se i pacijenti, i osobe iz njihove neposredne okoline naviknu na ove poremećaje, pa ih lakše podnose. Često je neophodno primeniti lekove iz grupe antipsihotika kako bi se kontrolisali simptomi i znaci ovog delirantnog stanja. Kompjuterizovana tomografija i nuklearna magnetna rezonancija mozga obično ne otkrivaju morfološke abnormalnosti, koje su prisutne samo na histološkom nivou (14).

Poseban problem kod dela osoba sa alfa manozidozom predstavlja imunodeficijencija (snižen nivo imunoglobulina IgG, IgA i IgM u krvi) zbog koje dobijaju recidivantne infekcije srednjeg uva, gornjih i donjih respiratornih puteva; treći krajnik i tonzile u ždreću su često hipertrofične kod takvih pacijenata (15).

Dijagnostika alfa manozidoze

Da bi se dijagnoza alfa manozidoze pravovremeno postavila, neophodno je da lekari slede algoritme koji su se pokazali efikasnim u kliničkoj praksi (16). Postoje dva algoritma usvojena na nominalnoj grupi eksperata: algoritam za decu staru 10 godina i mlađu, i algoritam za decu stariju od 10 godina i odrasle. Algoritam za decu staru 10 godina i mlađu počinje sa postavljanjem sumnje na alfa manozidozu ukoliko postoji odložen razvoj govora i/ili oštećenje sluha. Najpre treba potražiti simptome i znake drugih poremećaja prisutnih kod alfa manozidoze, a zatim pacijenta uputiti na biohemijsko laboratorijsko testiranje. Prvi test koji treba uraditi je merenje oligosaharida bogatih manozom u urinu i serumu. Merenje u urinu je kvalitativnog karaktera, tj. otkriva drugačiji profil oligosaharida u odnosu na profil kod zdravih osoba, dok se u serumu kod obolelih uvek nalaze vrednosti oligosaharida više od 4.4 $\mu\text{mol/L}$. Merenje se može obaviti pomoću hromatografije na tankom sloju, pomoću visokoefikasne tečne hromatografije (HPLC), kapilarne elektroforeze ili masene spektrometrije (17). Ukoliko se nađe abnormalni oligosaharidni profil u urinu ili povišena vrednost oligosaharida u serumu, treba uraditi merenje aktivnosti enzima alfa manozidaze u leukocitima izolovanim iz krvi bolesnika ili u kulturi fibroblasta uzetih od bolesnika. Aktivnost enzima se meri uz pomoć veštački sintetisanog supstrata 4-metilumberiferal alfa-D-manopiranozida (18), koji ima osobinu da fluorescira. Uz pomoć fluorimetra meri se intenzitet fluorescencije posle dejstva enzima iz uzorka leukocita ili fibroblasta na supstrat. Kod obolelih osoba nivo aktivnosti enzima alfa manozidaze je ispod 15% nivoa aktivnosti kod zdravih osoba (19).

Algoritam za starije od 10 godina započinje sumnjom na alfa manozidozu ako osoba ima mentalnu retardaciju, progresiju neuroloških ispada i psihijatrijske manifestacije. I ovde lekar najpre treba da potraži druge znake i simptome bolesti (oštećenje sluka, vida, skeletne abnormalnosti), a zatim da pacijenta uputi na biohemijsko testiranje (oligosaharidi u urinu i serumu, aktivnost alfa manozidaze u leukocitima ili fibroblastima).

Ispitivanje mutacija gena MAN2B1 nema dijagnostički značaj kada je u pitanju obolela osoba, ali se može sprovesti i kod obolelog i kod oba roditelja, kako bi se roditelji mogli posavetovati oko rizika od pojave oboljenja kod novih potomaka (ukoliko su roditelji nosioci mutacije, tj. ona nije nastala de novo kod obolelog).

Prognoza alfa manozidoze

Sistematski pregled svih publikovanih slučajeva alfa manozidoze u periodu pre 2019. godine koji su uradili Zielonka i saradnici je sakupio ukupno 111 pacijenata iz 82 porodice sa ovim oboljenjem (20). Iz pronađenih publikacija autori su ekstrahovali određen broj varijabli da bi rekonstruisali prirodni tok ove bolesti, odnosno prognozu kada se ne preduzima specifično lečenje. Srednja starost pacijenata u vreme pojave prvih znakova bolesti je bila 12 meseci, dok je srednja starost svih pacijenata u vreme postavljanja dijagnoze alfa manozidoze bila 84 meseca (interkvartilni opseg od 47 do 198 meseci). Četrdeset i jednu godinu života je dočekalo 72.3% pacijenata. Rezidualna aktivnost alfa-manozidaze u fibroblastima pacijenata je mogla da se poveže sa preživljavanjem. Pacijenti koji su imali rezidualnu aktivnost preko 4,5% vrednosti kod zdravih osoba su preživljavali značajno duže od pacijenata sa rezidualnom aktivnošću ispod 4.5%. S druge strane, rezidualna aktivnost alfa-manozidaze u serumu ili leukocitima nije bila u korelaciji sa dužinom života.

U prikazu dva slučaja alfamanozidoze kod rođaka opisane su teška i blaga do umerena forma bolesti (21). Dete sa teškom formom je imalo poremećaj funkcije mnogih organa i progresivno mentalno i neurološko propadanje, što se završilo ranom smrću. Drugo dete je imalo daleko blažu kliničku formu, i u vreme pisanja izveštaja za časopis ono je bilo živo, mentalno i fizički sasvim funkcionalno. Autori su zaključili da bi specifična terapija ovog enzimskog defekta bila najefikasnija kod pacijenata sa blagom do umerenom bolešću.

Nedavno je objavljena studija italijanskih autora u kojoj je praćen tok bolesti kod 9 pacijenata skoro dve decenije (22). Starost praćenih pacijenata je bila 22–57 godina (srednja vrednost \pm standardna devijacija: $40,1 \pm 10,2$ godina), a u kohorti je bilo 6 osoba muškog i 3 osobe ženskog pola. Promene u izgledu lica i glave su bile prisutne kod svih bolesnika, i sa vremenom su postajale sve izrazitije: dolichocefalija, prognatija, bitemporalna konstrikcija, velika glava, veliki jezik, velike uši, ravan potoljak i razmaknute oči (hipertelorizam). Kod svih pacijenata u ranom detinjstvu je bila primećena izuzetna osetljivost na buku (hiperakuzija), da bi vremenom došlo do postepenog gubitka sluha na svim frekvencijama, senzorno-neuralnog tipa, i potrebe za nošenjem slušnih aparata. Od problema sa vidom, zabeleženi su miopija, astigmatizam, ambliopija (jedan bolesnik), retinopatija (tri bolesnika), i bilateralni keratokonus (jedan bolesnik). Dizatrija je bila prisutna već od prve godine života, dok se disfagija javljala tek od kraja druge decenije života, i to samo kod 5 bolesnika. Šestoro od 9 bolesnika je kasno prohodalo, ali je u prvoj deceniji hod bio uglavnom normalan, da bi krajem druge decenije kod svih nastao ataksičan hod sa horeiformnim i/ili atetotičnim pokretima gornjih ekstremiteta. U trećoj deceniji i kasnije, 5 bolesnika je moralo da koristi štap ili hodalice, da bi na kraju četvoro iz kohorte postalo vezano za kolica.

Kognicija je kod svih bolesnika progresivno opadala, što se ogledalo u slabljenju logičkog mišljenja, slabljenju memorije, i sve težem rešavanju praktičnih problema u svakodnevnom životu. Svi bolesnici su išli u osnovnu školu, a troje i u srednju stručnu školu. Zapaženo je da verbalna inteligencija opada značajno brže i više od drugih oblika inteligencije (logička, prostorna, itd.). Takođe su svi bolesnici imali znake i simptome psihijatrijskih oboljenja: depresija, fobije, anksioznost, halucinacije, prisilne misli, inverzija ritma spavanja i budnosti; usled ovih promena po pravilu su postajali agresivni prema okolini.

Kod svih bolesnika u italijanskoj studiji vremenom se postepeno razvijala hepatosplenomegalija, koja je međutim ostajala blagog karaktera i kod najstarijih bolesnika. Svi su imali insuficijenciju mitralnog zaliska, a kod petoro je bila prisutna i insuficijencija trikuspidalnog zaliska između desne pretkomore i komore. Promene na koštano-zglobnom sistemu su takođe bile prisutne kod svih bolesnika. Najčešće su bolesnici imali spuštenu stopalo, valgus deformitet kolena ili kuka, skoliozu (6 bolesnika) i spondilolistezu (4 bolesnika). Kao posledica ovih deformiteta, dolazilo je do artroza, a dve osobe su imale i patološke prelome.

Najzad, recidivantne infekcije gornjih respiratornih puteva, srednjeg uva, kože i potkožnog tkiva i urinarnog trakta su se javljale kod osam od devet bolesnika. U serumu četiri bolesnika je nađen nedostatak IgM, a dvoje od njih je imalo i nedostatak IgG ili IgA imunoglobulina (22).

Terapijske opcije za alfa manozidozu

Trenutno postoje tri modaliteta lečenja, od kojih samo poslednja dva mogu da odlože napredovanje bolesti: simptomatska terapija, transplantacija koštane srži i terapija nadoknade enzima (23).

Simptomatska terapija

Simptomatska terapija alfa manozidoze se može podeliti na medikamentoznu i terapiju vežbama koje mogu da ublaže kognitivne i motorne poremećaje. Nedavni sistematski pregled (24) studija koje su se bavile pacijentima sa alfa manozidozom je pokazao da postoje dve grupe poremećaja koji zahtevaju aktivan rad sa obolelima. Prvu grupu čine poremećaji kognicije koji se javljaju kod svih pacijenata, pri čemu su posebno oslabljeni vizuelno zaključivanje, rasuđivanje uopšte, vizuelno-prostorne veštine, pamćenje i pažnja. Drugu grupu čine poremećaji ponašanja zbog smanjene kognitivne funkcije, smanjene sposobnosti da se brine o sebi i oslabljene motorne funkcije, što čini bolesnike zavisnim od okruženja, tj. socijalno zavisnim. Jedan od terapijskih postupaka koji se pokazao efikasnim u poboljšanju kognitivne funkcije kod dece koje zaostaju u razvoju je *kognitivna razvojna terapija* (25). Postoje četiri glavne komponente kognitivne razvojne terapije: (1) programiranje govora i jezika, (2) programiranje obrazovnih i kognitivnih veština, (3) izgradnja discipline u sprovođenju svakodnevnih aktivnosti i programirano smanjenje negativnog ponašanja i (4) intenzivna obuka roditelja. *Okupaciona terapija* takođe daje dobre rezultate, jer ide sa obrazovanjem roditelja da budu osetljiviji na potrebe svog deteta i da više stupaju u interakciju sa detetom, što povećava kognitivne rezultate i zajedničku pažnju. Intervencije koje povećavaju zajedničku pažnju poboljšavaju sposobnost generalizacije u novim situacijama kod dece i povećavaju učešće dece u igri, verbalnu komunikaciju i društvene interakcije u predškolskom periodu (26).

Veliki napredak u poboljšanju kognitivnih i motoričkih sposobnosti dece sa različitim razvojnim poremećajima, pa i sa manozidozom, je učinjen uvođenjem „Počni-igraj se“ terapije (engleski START-Play) koja se zasniva na pospešivanju veze između aktivnosti tj. pokreta deteta i kognicije (27). Prihvatajući koncept otelotvorenog saznanja, „Počni-igraj se“ terapija podržava da su um i telo neraskidivo povezani. Dakle, deca od malena uče kroz izvođenje radnji i doživljavanje njihovih posledica u odnosu na kognitivne konstrukte. Kognitivni konstrukti na koje se fokusira ova terapija su odnosi sredstvo-cilj, postojanost objekta, dostupnost objekta i zajednička pažnja. Dizajniranjem vežbi tako da se stvara mogućnost učenja uz savladavanje konkretnih zadataka sistematski se unapređuju motorička sposobnost i spoznaja. Ključni elementi „Počni-igraj se“ terapije su: ugrađivanje kognitivnih konstrukta u motoričke aktivnosti; zajedničko napredovanje motoričkih i kognitivnih veština; upoznavanje roditelja i terapeuta sa principima kognitivno-motoričke interakcije; fleksibilnost pokreta je dozvoljena bez čvrstog pridržavanja „normalnih obrazaca“; i pospešivanje zajedničke pažnje u društvenom, angažovanom kontekstu.

Za poboljšanje govora kod dece sa manozidozom neophodno je angažovati logopeda, koji može da napravi i sprovede plan lečenja za dete sa kašnjenjem u razvoju govora (28). Intervencija logopeda može biti dovoljna za dete sa blagim do umerenim kašnjenjem u govoru ili izolovanim poremećajima bez komplikacija. Rana intervencija za decu mlađu od 3 godine je neophodna za decu sa umerenim do teškim poremećajima jezika i govora, sa izrazitijim kognitivnim poremećajem i poremećajem ponašanja koji ugrožava učešće i saradnju. Manipulacija dečjim iskustvom u okruženju je glavni mehanizam za poboljšanje veština i funkcionisanja deteta. Logoped implicitno ili eksplicitno stvara okruženje koje povećava šanse

da dete nauči novu veštinu. Ključni elementi za uspeh intervencije su aktivno angažovanje deteta i topla podrška logopeda i roditelja. Terapija za malu i predškolsku decu treba da bude zasnovana na igri, a ne na strogom vežbanju. Logoped treba da upozna interesovanja deteta i da ih iskoristi za planiranje igre kroz koju će dete moći da uči govorne veštine koje mu nedostaju.

Medikamentozna terapija je posebno značajna za suzbijanje znakova i simptoma psihijatrijskih poremećaja koji se javljaju praktično kod svih obolelih od manozidoze (29). Pošto se u okviru ovih psihijatrijskih poremećaja često javljaju psihoza i depresija, neophodno je te poremećaje tretirati antipsihoticima, odnosno antidepresivima. Atipični antipsihotici imaju prednost u odnosu na tipične, a konkretan izbor zavisi od drugih stanja bolesnika koja bi mogla biti pogoršana izborom određenog antipsihotika; npr. kod bolesnika sa manozidozom koji imaju deficit imunoglobulina primena klopazina ne bi bila dobar izbor, s obzirom na tendenciju tog leka da izazove neutropeniju i time dodatno oslabi imuni sistem. Takođe, pošto je odgovor na antipsihotike individualan, tj. neće svi pacijenti odgovoriti podjednako na isti antipsihotik, neophodno je u inicijalnom periodu lečenja sprovesti više terapijskih pokušaja, uz postepeno titriranje doza, sve dok se ne pronađe antipsihotik koji najbolje odgovara bolesniku. U lečenju psihoza uvek se teži da se postigne terapijski odgovor samo sa jednim antipsihotikom, tj. sa monoterapijom; primena dva antipsihotika je rezervisana samo sa najteže slučajeve koji su refrakterni na monoterapiju gotovo svim antipsihoticima. Od antidepresiva dobar izbor su blokatori preuzimanja serotonina i heterociklični antidepresivi. Terapijski efekat se može očekivati tek nekoliko nedelja po početku primene leka, i terapiju ne treba prekidati dok ne prođe bar 6 meseci od uvođenja. Prilikom primene antidepresiva treba obratiti pažnju na njihovu tendenciju da izazovu hiponatrijemiju, jer ona pogoršava stanje svesti, pa lekar to može pogrešno protumačiti kao izostanak terapijskog efekta. Primenu sedativa iz grupe benzodiazepina treba izbegavati zbog moguće paradoksalne ekscitatorne reakcije.

Transplantacija kostne srži u lečenju alfa manozidoze

Alogena transplantacija kostne srži je korišćena u lečenju alfa manozidoze po prvi put još 1987. godine, kada je kostna srž 31-godišnje majke transplantirana sedmogodišnjem dečaku sa teškim oblikom manozidoze (mentalna retardacija, ponavljane infekcije, hepatosplenomegalija, gluvoća). Posle 18 meseci od transplantacije dečak je umro od bronhopneumonije, a na autopsiji su uzeti uzorci svih tkiva za histološki pregled. Pokazalo se da je transplantacija dovela do značajnog smanjenja oligosaharida u jetri, slezini i drugim perifernim tkivima, dok se njihovo nagomilavanje nije smanjilo u centralnom nervnom sistemu (30). Ovaj zaključak autora da transplantacija kostne srži ne smanjuje nagomilavanje oligosaharida u centralnom nervnom sistemu kasnije je opovrgnut najpre studijama na eksperimentalnim životinjama. Walkley i saradnici (31) su sprovedili transplantaciju kostne srži na mačkama sa alfa manozidozom. Tri mačke sa manozidozom su dobile transplantaciju kostne srži u 8., 10. i 12. nedelji života, dok je četvrta mačka sa alfa manozidozom poslužila kao kontrola, jer nije primila transplantat. Mačke su žrtvovane posle godinu do dve, i utvrđeno je da u centralnom nervnom sistemu mačaka koje su primile transplantat ima jako malo ćelija, uglavnom mikroglije, koje imaju uvećane lizosome, i da se oni uglavnom nalaze u malom mozgu. Kod mačke koja nije primila transplantat skoro sve ćelije u centralnom nervnom sistemu su imale uvećane lizosome zbog nakupljanja oligosaharida. Takođe je kod transplantiranih mačaka nakupljanje oligosaharida u lizosomima ćelija jetre, slezine i drugih organa bilo daleko manje nego kod kontrolne mačke.

Na koji tačno način transplantirane ćelije kostne srži donora koje imaju sposobnost da sintetišu alfa manozidazu dovode do povećanja količine enzima u ćelijama domaćina još nije jasno. Jedna od pretpostavki je da se otpuštanjem enzima iz transplantiranih ćelija povišava koncentracija alfa manozidaze u krvi, iz koje onda najverovatnije endocitozom enzim ulazi u ćelije domaćina, kako na periferiji, tako i u centralnom nervnom sistemu.

Posle pronalaženja odgovarajućeg donora, koji ima slične HLA-A, HLA-B, HLA-C i HLA-DRB1 podtipove kao primalac, započinje proces transplantacije kostne srži. Tehnika transplantacije se sastoji iz nekoliko koraka (32). Najpre se sprovodi faza pripreme bolesnika u kojoj se primenjuju citostatici i/ili zračenje celog tela iks-zracima kako bi se suprimirao imuni sistem domaćina i sprečilo odbacivanje transplantata. Od citostatika se najčešće primenjuje busulfan, sam ili u kombinaciji sa fludarabinom ili ciklofosfamidom. Ako se koriste veće doze citostatika ili zračenja, dolazi do potpune mijeloablacije, što garantuje opstanak transplantatu, ali predstavlja i rizik od infekcija; takav preparatorni tretman se naziva mijeloablativnim. Druga opcija je da se primene manje doze citostatika ili zračenja, što se naziva tretmanom smanjenog intenziteta; ovaj tretman je bezbedniji u pogledu infekcije, ali nosi veći rizik da transplantat bude odbačen. Pripremna faza obično traje 1-2 nedelje.

Koštana srž donora se uzima punkcijom kroz kristu ilijačne kosti; potrebno je sprovesti mnogostruke punkcije, jer jednom punkcijom možemo uzeti samo 15 ml srži, a potrebno je da se ukupno obezbedi 1L do 1.5 L kostne srži. Ukupna doza ćelija sa jedrima iz kostne srži koju treba da primi donor da bi transplantacija uspela je 2 do 4 x 10⁹ ćelija/kg. Donirana kostna srž se kod bolesnika može primeniti posle prethodne pripreme i uz upotrebu odgovarajućih filtera intravenskim ili intraosealnim putem. Posle transplantacije mogu nastati brojne komplikacije, najpre odbacivanje transplantata, zatim različite infekcije i transplantat-protiv-domaćina reakcija. Kako bi se ove komplikacije sprečile, primenjuje se profilaksa. U antibiotskoj profilaksi se najpre primenjuje levofloksacin, sve dok broj neutrofila u krvi ne pređe 1 x 10⁹/L. Takođe se primenjuje kotrimoksazol (sulfametoksazol + trimetoprim), kako bi se sprečio nastanak infekcije sa *Pneumocystis jirovecii*, sve dok pacijent prima imunosupresive. Mesec dana posle transplantacije bolesnicima se daje i flukonazol radi sprečavanja gljivičnih infekcija, kao i aciklovir, koji se produžava na godinu dana ako postoji rizik od nastanka herpes zoster. Odbacivanje transplantata takođe može nastati, ali se ovde za razliku od transplantacije solidnih organa ne pokušava spasavanje transplantata ukoliko odbacivanje nastane. U profilaksi reakcije transplantat-protiv-domaćina koriste se ciklosporin, takrolimus, metotreksat i antitimocitni globulin; ako reakcija već nastane (akutna ako nastane u prva tri meseca, odložena posle), leči se kortikosteroidima: prednizonom ili metilprednizolonom. Postoji i hronična forma reakcije transplantat-protiv-domaćina, koja nastaje tek posle 3 meseca od transplantacije, i po kliničkoj slici podseća na autoimuna oboljenja vezivnog tkiva.

Kod oko 13.6% pacijenata zbog oštećenja sinusoida u jetri usled koncentrovanja citostatika koji se primenjuju za pripremu transplantacije dolazi do tromboze i otežanog oticanja krvi iz jetre. Posledice takve opstrukcije su nastanak akutne insuficijencije jetre i/ili hepatorenalnog sindroma. Primena ursodezoksiholne kiseline pre i posle transplantacije može smanjiti rizik od nastanka ovog sindroma sinusoidalne opstrukcije. Najzad, kod pojedinih pacijenata se kao komplikacija transplantacije kostne srži javlja sindrom idiopatske pneumonije, obično u prvih 90 dana od transplantacije; ovaj sindrom se leči primenom kortikosteroida.

U studiji efekata transplantacije kostne srži kod 17-toro dece sa alfa manozidozom bili su postignuti dobri rezultati (33). Transplantacija je sprovedena kada je prosečna starost ove dece bila 3.6 godina (opseg 1.3–23.1 godina). Većina bolesnika je imala srednji ili teški oblik manozidoze, koji inače ima lošu prognozu. Ipak, posle transplantacije došlo je do poboljšanja razvoja kod svih pacijenata, a da nijedna od ranije naučenih veština nije bila izgubljena.

Sposobnost samostalnog života ostvario je samo jedan bolesnik, a niko od njih nije dosegao razvoj koji imaju zdrava deca. Dobra strana transplantacije je poboljšanje sluha, koje je moglo da se vidi kod svih pacijenata. U pogledu komplikacija transplantacije, njihova vrsta i učestalost nisu odudarali od vrste i učestalosti komplikacija zabeleženih kod serija bolesnika sa drugim indikacijama za transplantaciju.

Na seriji od 4 bolesnika sa alfa manozidozom kojima je transplantirana alogena kostna srž u bolnici u Minesoti postignuti su takođe dobri rezultati (34). Bolesnici su bili stari 3.3, 4.1, 6.5 i 23.1 godinu kada je sprovedena transplantacija; dvoje su bili ženskog, a dvoje muškog pola, a težina bolesti je bila umerena do teška, sa gubitkom sluha i usporenim neurokognitivnim razvojem. Posle transplantacije kod svih pacijenata je došlo do normalizacije aktivnosti enzima manozidaze u leukocitima. Intelktualno propadanje je zaustavljeno, a došlo je i do izvesnog poboljšanja kod tri bolesnika. Sluh se gotovo normalizovao kod 3 bolesnika, a zaustavljena je i progresija skeletnih poremećaja. Sva 4 pacijenta su bila živa u vreme objavljivanja ove studije, bez ozbiljnih komplikacija transplantacije.

I transplantacije koštane srži sprovedene u Turskoj na bratu i sestri koji pate od alfa manozidoze su imale jako dobre rezultate (35). Žensko dete staro 11 godina i muško dete staro 8 godina su primili transplantat kosne srži od donora koji nije bio sa njima u srodstvu i koji nije imao isti HLA-C fenotip. Priprema je sprovedena primenom busulfana, ciklofosfamida i anti-timocitnih antitela, a transplantat-protiv-domaćina reakcija je sprečena primenom ciklosporina i metotreksata. Kod oba deteta je došlo do poboljšanja sluha i govora, a akumulacija oligosaharida u mozgu je smanjena.

Efekti transplantacije kostne srži na smanjenje akumulacije oligosaharida u lizozomima mozga su trajni, što je pokazala studija sa upotrebom magnetne rezonantne spektroskopije (36). Ovom metodom je najpre utvrđena akumulacija oligosaharida koji sadrže manozu u mozgu deteta sa alfa manozidozom starog 2 godine i 11 meseci; neposredno posle snimanja dete je dobilo transplantat kostne srži od haploidentičnog brata i sestre koji nisu bili nosioci patološkog gena. Oligosaharidi koji sadrže manozu u mozgu su sasvim nestali 9½ meseci posle transplantacije, da bi kontrolna magnetna rezonantna spektroskopija posle pet i po godina pokazala da i dalje nema nagomilavanja ovih oligosaharida u mozgu – dakle efekat transplantacije je trajan.

Sumarno gledano, transplantacija kostne srži se može smatrati efikasnom terapijom alfa manozidoze, jer kod svih transplantiranih pacijenata dovodi do stabilizacije, a zatim i do poboljšanja neuroloških znakova bolesti. Potvrđeno je da transplantacija normalizuje aktivnost alfa manozidaze kako u perifernim tkivima, tako i u centralnom nervnom sistemu; nastala poboljšanja su trajna, jer i posle više godina od transplantacije ne dolazi do novog nakupljanja oligosaharida u lizozomima (37).

Nadoknada enzima u lečenju alfa manozidoze

Prva ideja o nadoknadi enzima alfa manozidaze je potekla od opservacije prirodnog eksperimenta na telićima 1976. godine: od dva teleta dvojajčana blizanca jedno je imalo alfa manozidozu, a drugo nije. Pošto je došlo do prirodne transplacentalne „transplantacije“ leukocita zdravog teleta ovom obolelom, primećeno je smanjenje deponovanja oligosaharida u perifernim organima obolelog teleta, kao i smanjenje patoloških oštećenja unutrašnjih organa; jedino nije došlo do zaustavljanja ili poboljšanja neuroloških poremećaja (38). Potom je na kulturi fibroblasta pacijenata sa alfa manozidozom pokazano da

ukoliko dođu u kontakt sa limfocitima zdrave osobe nastaje transfer enzima alfa manozidaze sa limfocita na fibroblaste, i u njima se smanjuje nagomilavanje oligosaharida (39).

Proces proizvodnje alfa manozidaze su opisali Berg i saradnici 2001. godine (40). Posle izdvajanja komplementarne dezoksiribonukleinske kiseline (cDNK) koja kodira alfa manozidazu iz humanih limfocita i njene amplifikacije pomoću polimeraza lančane reakcije (PCR), dobijeni proizvod je unet u kulturu ćelija ovarijuma Kineskog hrčka pomoću elektro metode. Iz kulture ćelija ovarijuma Kineskog hrčka zatim je izdvojen klon ćelija koji je najviše proizvodio alfa manozidazu, i umnožen za industrijsku proizvodnju. Uz primenu dimetil sulfoksida zaustavljen je rast umnoženih ćelija i postignuta maksimalna proizvodnja alfa manozidaze od 3.2 mg/L/dan. Purifikacija alfa manozidaze iz ćelijske kulture je sprovedena u tri koraka. U prvom koraku enzim je kjoncentrisan oko 10 puta upotrebom sistema šupljih cevčica koje ne propuštaju molekule veće od 100 kDa. U drugom koraku dalje prečišćavanje je postignuto pomoću jono-izmenjivačke kolone i ultrafiltracije, a u trećem koraku je korišćena gel filtracija. Posle ove primarne purifikacije, definitivno prečišćavanje enzima je vršeno na kolonama koje su impregnirane mišijim antitelima protiv alfa manozidaze. Na kraju je u kulturi fibroblasta pacijenata sa alfa manozidozom pokazano da posle izlaganja proizvedenom preparatu alfa manozidaze dolazi do ulaska tog enzima u fibroblaste i razgradnje oligosaharida u lizozomima, tj. prestaje nagomilavanje oligosaharida. Utvrđeno je da na membrani fibroblasta postoje receptori za koje se alfa manozidaza vezuje i biva uvučena unutar ćelije.

Prieto Roces i saradnici su prečišćeni enzim alfa manozidazu primenjivali u vidu intravenske infuzije miševima sa alfa manozidozom (41). Pokazalo se da je vreme polueliminacije iz plazme bilo oko 10 minuta, ali je vreme polueliminacije enzima koji je internalizovan u ćelije domaćima bilo i do 16 sati. Korektivni efekat u pogledu smanjenja deponovanja oligosaharida u lizozomima je bio zavisao od doze enzima, vremena proteklog od primene i od tkiva. Najveći korektivni efekat je primećen posle 6 dana u bubrezima i jetri, gde je došlo do potpunog nestanka depoa oligosaharida, dok je količina oligosaharida u lizozomima ćelija u centralnom nervnom sistemu bila smanjena za oko 30%. Postignuti efekat je bio prolazan.

Kada je alfa manozidaza u dozama 1mg/kg i 10mg/kg primenjivana intravenski kod zamorčića sa alfa manozidozom vreme polu-eliminacije iz krvi je bilo duže nego kod miševa, čak 53 sata (42). Primenjeni enzim se distribuirao u svim tkivima; efekat na smanjenje depoa oligosaharida u perifernim organima je bio potpun, dok su u mozgu lizozomalni depoi oligosaharida smanjeni za 39%. Kao i u studiji na miševima, autori su zaključili da preparat prečišćene alfa manozidaze ima potencijal da se koristi sa za lečenje manozidoze kod ljudi.

Da se preparat rekombinantne alfa manozidaze može sa uspehom koristiti i za korekciju poremećaja u centralnom nervnom sistemu pokazali su Blanz i saradnici 2008. godine (43). Primenjujući znatno veće doze alfa manozidaze miševima sa manozidozom (ponovljene primene 500 IJ/kg) autori studije su pokazali da je u neuronima hipokampusa došlo do gotovo potpunog nestanka depoa oligosaharida, što je ukazalo na dovoljan prolazak preparata kroz hematoencefalnu barijeru. Pored toga, u istoj studiji je zabeleženo povlačenje neuroloških ispada posle infuzije velikih doza alfa manozidaze, posebno ataksije.

Nagomilavanje oligosaharida u centralnom nervnom sistemu je posebno izraženo u ćelijama malog mozga. Miševi sa manozidozom u kori malog mozga imaju prisutne nakupine aktiviranih Bergmanovih glija ćelija, makrofagnu infiltraciju i nakupljanje slobodnog holesterola i gangliozida, što ustvari predstavlja posledicu nemogućnosti razgradnje oligosaharida u lizozomima. Glavni neurološki znak ovih oštećenja malog mozga je otežan hod ovih eksperimentalnih životinja. Damme i saradnici su pokazali da intravenska infuzija alfa manozidaze dovodi do smanjenja pomenutih ćelijskih nakupina, što potvrđuje značajan prodor

primenjenog enzima kroz hematoencefalnu barijeru (44). Ista istraživačka grupa je u narednoj studiji pokazala da hronična intravenska primena alfa manozidaze dovodi do poboljšanja kognicije i eksploratornog ponašanja miševa sa manozidozom, dodajući još jedan eksperimentalni dokaz u prilog nadoknade enzima kao modaliteta lečenja manozidoze (45). I treća studija iste grupe autora je pokazala da dugotrajna intravenska primena alfa manozidaze (9 meseci) kod miševa sa alfa manozidozom smanjuje skladištenje primarnog supstrata i neuroinflamaciju u hipokampusu, poboljšavajući prostorno učenje i prostorno-kognitivne sposobnosti uopšte (46).

Prva klinička studija nadoknade enzima kod alfa manozidoze je sprovedena 2013. godine u jednom centru u Danskoj (47). Studija je bila otvorena i uključila je 10 pacijenata starosti između 7 i 17 godina, sedam muškog i troje ženskog pola. U prvoj, petonedeljnoj fazi studije, pacijenti su bili randomizirani u 5 grupa koje su primale pet različitih doza alfa manozidaze, da bi zatim bili podeljeni u dve grupe (jedna je primala 25 IU/kg, a druga 50 IU/kg) tretirane intravenskim infuzijama alfa manozidaze jednom nedeljno čitavih 12 meseci. Studija je pokazala da je posle 12 meseci došlo do smanjenja količine oligosaharida za 88.6% u serumu, urinu i cerebrospinalnoj tečnosti, a da su nivoi biomarkera proteina Tau i GFA opali za 15% u cerebrospinalnoj tečnosti. Takođe je postignuto značajno poboljšanje testova motorne i kognitivne funkcije. Autori su zaključili da su rezultati ohrabrujući, ali da zahtevaju potvrdu u većim kliničkim studijama treće faze.

Pacijenti koji su učestvovali u kliničkim studijama prve tri faze (n = 33; 14 odraslih, 19 dece) i koji su nastavili da primaju velmanazu posle završetka studije su posle oko 30 meseci bili pozvani na kontrolne preglede u okviru studije Lunda i saradnika (48). Pokazalo se da je koncentracija oligosaharida u serumu bila značajno smanjena već posle 12 meseci terapije, i da je ostala na niskom nivou i posle 30 meseci terapije u proseku (neki pacijenti su lečeni samo 15, a drugi čak 45 meseci). Slično se dogodilo sa testom motoričke sposobnosti (trominutni test penjanja uz stepenice) koji je u proseku bio poboljšan za 9,3% posle 12 meseci terapije, a za 13,8% posle 30 meseci. Primećeno je da su rezultati kod bolesnika u dečijem uzrastu bili bolji nego kod odraslih pacijenata. Niko od tretiranih pacijenata nije imao neželjena dejstva terapije koja bi zahtevala njen prekid.

Borgwardt i saradnici su u dvostruko slepoj, randomiziranoj studiji treće faze na pacijentima sa alfa-manozidozom, gde je kontrola bila placebo, ispitali efikasnost i bezbednost velmanaze alfa (tj. rekombinantne alfa manozidaze koja se primenjuje jednom nedeljno, intravenski, 1mg/kg) (49). U studiji je učestvovalo 25 pacijenata (11 ženskog pola i 14 muškog, starosti između 5 i 35 godina), od kojih je 15 primalo velmanazu, a 10 placebo. Po završetku dvostruko-slepe faze studije pacijenti na placebo su otpočeli terapiju velmanazom alfa, dok su pacijenti koji su bili na velmanazi alfa tokom studije nastavili da je primaju i dalje. U poslednjoj tački posmatranja pacijenata (56. nedelje od početka studije) kod pacijenata koji su primali velmanazu alfa sve vreme došlo je do smanjenja nivoa serumskih oligosaharida za 62.9%, dok je srednji rezultat na trominutnom testu penjanja uz stepenice bio bolji za 3.9%. Samo jedan pacijent je imao ozbiljno neželjeno dejstvo uzrokovano velmanazom alfa, koje međutim nije dovelo do isključenja leka.

Efikasnost i bezbednost velmanaze alfa (rekombinantne alfa manozidaze koja se primenjuje jednom nedeljno, intravenski, 1mg/kg) kod dece sa alfa manozidozom mlađe od 6 godina su ispitani u multicentričnoj, otvorenoj studiji koja je trajala 24 meseca (50). Petoro dece (troje muškog pola) je završilo studiju do kraja. Na kraju studije kod petoro lečene dece je došlo do smanjenja serumskog nivoa GlcNAc(Man)₂ oligosaharida za 32% do 83%. Efekat na motornu funkcionalnost kod tretirane dece je ispitivan pomoću Pibodijeve skale motornog razvoja, drugo izdanje (engl. Peabody Developmental Motor Scale, Second Edition: PDMS-2); kod dvoje od tretirane dece je došlo do značajnog poboljšanja skora ove skale, a kod dvoje nije.

Kod sve tretirane dece došlo je do povećanja koncentracije imunoglobulina u serumu na kraju studije. Oštećenja sluha zabeležena na početku studije se nisu pogoršala do samog kraja ispitivanja. Najzad, kod sve lečene dece je na kraju studije kvalitet života povećan u svim domenima, ponegde čak i do 50%. Četvoro dece je imalo neželjene reakcije na lek, ali nijedna od njih nije bila ozbiljna, niti je zahtevala prekid primene leka. Četvoro dece razvilo je i antitela protiv leka, ali to nije zahtevalo promenu doze. Autori studije su zaključili da je primena velmanaze alfa opravdana terapijska strategija u lečenju alfa manozidoze kod mlađe dece.

Pošto je broj bolesnika sa manozidozom koji su učestvovali u kliničkim studijama razvoja velmanaze alfa kao leka mali (radi se o nekoliko desetina bolesnika), Harmatz i saradnici su pokušali da objedine sve do sada ispitivane bolesnike u jednu studiju, i da sačine kompozitni efekat koji je merilo terapijske aktivnosti leka (51). Kompozitni efekat je bio sastavljen od farmakodinamskog domena (nivo oligosaharida i IgG-a u serumu), funkcionalnog domena (tri testa motoričke sposobnosti i forsirani vitalni kapacitet) i domena kvaliteta života. Studija je obuhvatila bolesnike iz 5 prethodnih studija, kojih je bilo ukupno 76. Kompozitni ishod su autori nazvali „model globalnog odgovora na terapiju“, i računali su da on postoji ako je postignut klinički značajan efekat u 2 ili 3 domena (u okviru domena smatrali su da odgovor postoji ako je uočen klinički značajan efekat na makar jednom merilu); kada su statistički obradili sve rezultate, pokazalo se da je posle 12 meseci globalni odgovor postignut kod 87% pacijenata koji su primali velmanazu alfa, i kod 30% pacijenata na placebo. Posle maksimalnog perioda praćenja od dve ili više godina, 88% pacijenata je postiglo globalni odgovor, koji je bio bolji kod dece (100%) nego kod odraslih (71%).

Koristeći podatke iz prethodno sprovedenih kliničkih studija na bolesnicima sa manozidozom koji su primali velmanazu alfa i do 4 godine, Phillips i saradnici su izračunali skorove Integrisanog Bruininks-Oseretsky testa (BOT-2) motorne sposobnosti pre i posle terapije (52). Pokazalo se da je kod svih pacijenata u proseku došlo do poboljšanja skorova za oko 13%, ali kada su posebno posmatrani deca i odrasli, kod dece je poboljšanje iznosilo u proseku oko 23%, dok kod odraslih nije bilo poboljšanja, već je minimalno rezultat i pogoršan (-0.7%).

Nedavno je prikazan slučaj sedmomesečne bebe sa alfa manozidazom kod koje je terapija velmanazom alfa započeta dok se čekalo na transplantaciju kostne srži. Već posle 2 meseca lečenja, velmanaza alfa je dovela do smanjenja tri manozil-oligosaharida u serumu za 53%, a u urinu za 67%. Nivo enzima u serumu nedelju dana posle prve infuzije velmanaze je bio čak 4 puta viši od vrednosti kod zdravih osoba, što ukazuje da velmanaza alfa može biti efikasan lek za manozidozu i kod bolesnika kojima se znaci i simptomi bolesti javljaju već u prvoj godini života (53).

Vrste poremećaja gena MAN2B1 i posledična lokalizacija mutiranog enzima manozidaze unutar ćelije su formirale tri podgrupe bolesnika sa razlikama u težini kliničke slike. Podgrupa 1 (G1) ima dva mutirana alela (besmislena mutacija, pomeranje okvira i velika skraćanja lanca DNK), pri čemu mutirani enzim nije lokalizovan na lizozomima; podgrupa 2 (G2) ima najmanje jedan alel mutiran (besmislena mutacija ili delecija/duplikacija) dok je izmenjeni enzim lokalizovan u endoplazmatskom retikulumu; podgrupa 3 (G3) ima isti poremećaj gena kao G2 podgrupa, ali se mutirani enzim nalazi u lizozomima. Težina bolesti je najmanja u podgrupi G3. U studiji Borgwardt-a i saradnika iz 2022. godine analizirani su rezultati 33 pacijenta iz prethodnih kliničkih studija sa velmanazom u svetlu navedenih podgrupa (54). Pacijenti iz podgrupa G1 i G2 su češće imali antitela protiv velmanaze, i zbog toga češće infuzione reakcije, ali efekat leka nije bio manji nego kod pacijenata bez antitela. Autori su zaključili da je G1-G3 status značajan pre svega za predviđanje infuzionih reakcija, dok u pogledu efikasnosti nema razlike među podgrupama, uz ogradu da su potrebne dalje studije da bi se to potvrdilo.

Nedavno je objavljen prikaz slučaja bolesnika sa manozidozom starog svega 5 meseci koji je tretiran infuzijama velmanaze nekoliko meseci pre transplantacije kostne srži, i nekoliko nedelja posle (55). Rezultati ovakvog lečenja su bili izuzetno povoljni, jer je došlo da velikog smanjenja koncentracije oligosaharida u serumu posle transplantacije, koje se održavalo i 3 godine posle transplantacije. Autori su zaključili da rana terapija kombinacijom velmanaze i transplantacije kostne srži može biti najefikasniji oblik terapije, što se mora potvrditi u budućnosti pomoću kontrolisanih kliničkih studija.

Odnos troškova i efikasnosti velmanaze alfa i transplantacije kostne srži u lečenju manozidoze

Troškovi

Do sada u literaturi nema objavljenih studija troškova lečenja alfa manozidaze, najverovatnije zbog malog ukupnog broja bolesnika i teškoće u prikupljanju individualnih podataka. S druge strane, troškovi autologe transplantacije kostne srži su dosta obrađivani u naučnoj literaturi. Direktni troškovi (tj. troškovi koje plaća fond zdravstvenog osiguranja) alogene transplantacije kostne srži tokom 1997. godine su poticali najviše od laboratorijsko-radiološke dijagnostike (oko 30%), hospitalizacije (od 5 do 51%, zavisno od studije i zemlje u kojoj je sprovedena), krvnih proizvoda koji se primenjuju (oko 20%) i lekova koji se koriste (imunosupresivi, antimikrobni lekovi, simptomatska terapija – sve ukupno od 11 do 17%) (56). U Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) troškovi hospitalizacije su se tada kretali od 16,000\$ do 32,000\$, troškovi laboratorijske dijagnostike od 15,000\$ do 25,000\$, i troškovi uzimanja kostne srži od donora između 2,000\$ i 4,700\$ po pacijentu. Komplikacije transplantacije kostne srži su jako povećavale ukupne troškove, i to lečenje akutne reakcije transplantat-protiv-domaćina za 46,500\$ po pacijentu, lečenje hronične reakcije transplantat-protiv-domaćina za 30,036\$, lečenje citomegalovirusne infekcije za 57,517\$ i lečenje hemoragičnog cistitisa za 140,000\$ po pacijentu.

U studiji sprovedenoj takođe u SAD, ali posle 20 godina od prethodne (2017. godine), medijana ukupnih direktnih troškova alogene transplantacije kostne srži sa mijeloablativnim režimom tokom prvih 100 dana od transplantacije je iznosila 289,283\$; od toga je čak 239,959\$ otišlo na troškove lečenja u bolnici (57). Troškovi tokom prvih 100 dana lečenja su činili čak 76% troškova za godinu dana, koji su u ukupnom iznosu bili čak 408,876\$. Troškovi pacijenata u dečijem uzrastu su bili značajno veći od troškova odraslih pacijenata. čak za 69%.

Ukupni direktni troškovi transplantacije kostne srži u zemljama Evropske unije su značajno niži nego u SAD. U studiji Schwarzenbach-a i saradnika (58) ukupni direktni troškovi na kraju prve godine posle transplantacije su iznosili 111,454 evra (US\$ 118,459) po pacijentu, od čega je oko 60% nastalo usled lečenja u bolnici. Za razliku od studija iz SAD, u ovoj evropskoj studiji lečenje citomegalovirusne infekcije kao komplikacije transplantacije sa mijeloablativnim režimom nije značajno povisilo ukupne direktne troškove lečenja.

U zemljama u razvoju troškovi transplantacije kostne srži su još niži nego u razvijenim zemljama. Studija sprovedena u Tunisu 2023. godine (59) je došla do vrednosti direktnih troškova od 63,612 € po pacijentu, od čega je početna hospitalizacija činila čak 88%. Direktni medicinski troškovi su činili više od 70% ukupnih direktnih troškova, a najveći udeo u troškovima su imali lekovi i laboratorijske pretrage. Antigljivični lekovi su koštali 4,526 €, imunosupresivi 3,737 € i antivirusni lekovi 3,268 € po pacijentu u proseku. Dužina aplazije i reakcija transplantat-protiv-domaćina su značajno uticali na ukupne direktne troškove, dok

vrsta bolesti, težina bolesti, dužina mukozitisa i protokol lečenja nisu imali uticaja. Procena ukupnih direktnih troškova transplantacije koštane srži u Srbiji od strane domaćih autora iznosi 126,000 evra (60).

Većina studija se bavila troškovima pacijenata koji su primili transplantat kostne srži tokom prve godine lečenja ili tokom prvih 6 meseci. Nedavno su Maziarz i saradnici iz SAD pokušali da pomoću hibridnog modela drvo odluke + Markovljev model + model razdvojenog preživljavanja procene troškove koji nastaju posle transplantacije kostne srži do kraja života pacijenata (61). Prema njihovoj proceni, prosečni doživotni direktni medicinski troškovi pacijenata koji su primili transplantat kostne srži se kreću između 942,373\$ i 1,247,917\$. Najveći deo ovih troškova odnosio se na lečenje hronične reakcije transplantat-protiv-domaćina (37% do 53%), a zatim na sam postupak transplantacije (15% do 19%). U proseku su pacijenti sa transplantacijom dobijali 4.7 godina potpuno kvalitetnog života više nego osobe koje nisu primile transplantaciju, a imale su isto oboljenje. Ovakav rezultat je ukazao na važnost unapređenja procesa transplantacije u svim aspektima koji umanjuju rizik od komplikacije transplantat-protiv-domaćina.

Jedinična cena velmanaze alfa (trgovački naziv originalnog leka je Lamzede[®]) je određena u nekoliko evropskih zemalja (Rumunija, Litvanija, Slovačka, Francuska, Danska i Luksembourg) (62) (63) (64) (65) (66) (67), tako da je prosečna cena 1,056.67 evra za bočicu od 10mg (10ml). Cena mesečne terapije zavisi od telesne težine pacijenta, jer se velmanaza alfa primenjuje u dozi od 1mg/kg jednom nedeljno, putem intravenske infuzije (68). Prosečna telesna težina do sada lečenih bolesnika sa alfa manozidozom je oko 47.5kg (69), što znači da je cena mesečne terapije u proseku oko 200,767 evra. Studija koja se bavila desetogodišnjim i dvadesetogodišnjim troškovima lečenja retkih oboljenja ciljanom terapijom kod bolesnika koji otpočinje lečenje u uzrastu od 5 godina je osim za drugih 9 oboljenja dala procenu i za alfa manozidozu (70). Ako se lečenje velmanazom alfa započne u uzrastu od 5 godina, troškovi desetogodišnje terapije prema pomenutoj proceni iznose oko 0.85 miliona evra, a troškovi dvadesetogodišnje terapije oko 1.45 miliona evra; u odnosu na ostalih 9 retkih oboljenja, lečenje manozidoze velmanazom alfa se po visini troškova nalazi na sedmom mestu. Iako su troškovi naizgled veliki, ako se uzme u obzir perspektiva proizvođača velmanaze i sve što je on morao da investira u razvoj tog leka po jednom obolelom (preklinički i klinički razvoj leka, 8 godina trajanja razvoja, patentni period od 12 godina posle registracije, tržišni udeo od 80% od prve godine po dobijanju dozvole za promet, stopa prihoda 40%, stopa, stopa prepreke 12%), proizlazi da je minimalna cena leka na godišnjem nivou koja je isplativa za proizvođača oko 800,000\$ (71).

Odnos troškova i efikasnosti

Da bi se primenila inovativna enzimska supstitucionna terapija alfa manozidoze u praksi, potrebno je dokazati povoljan odnos isplativosti (u poređenju sa placeboom i najboljom standardnom terapijom), odnosno da su troškovi po godini života prilagođenoj kvalitetu prihvatljivi su za fondove zdravstvenog osiguranja, koji bi trebalo da plate nosiocima dozvole za lek za takvu terapiju konkretnih pacijenata. Pitanje isplativosti uzročne terapije alfa-manozidoze ostaje otvoreno; čak ni u najrazvijenijim zemljama sveta isplativost velmanaze alfa još nije ispitivana ni potvrđena (72). Uzročna terapija retkih bolesti je veliko opterećenje za svaki fond zdravstvenog osiguranja (73) (74), pa je važno tačno utvrditi koliko se ulaže u zdravlje populacije sa alfa manozidozom i da li je moguće izdržati takve troškove s obzirom na raspoložive budžete.

CILJEVI

1. Poređenje troškova i efekata velmanaze alfa sa troškovima i efektima transplantacije kostne srži u lečenju blage do umerene alfa manozidoze
2. Poređenje troškova i efekata velmanaze alfa sa troškovima i efektima simptomatske terapije blage do umerene alfa manozidoze

HIPOTEZE

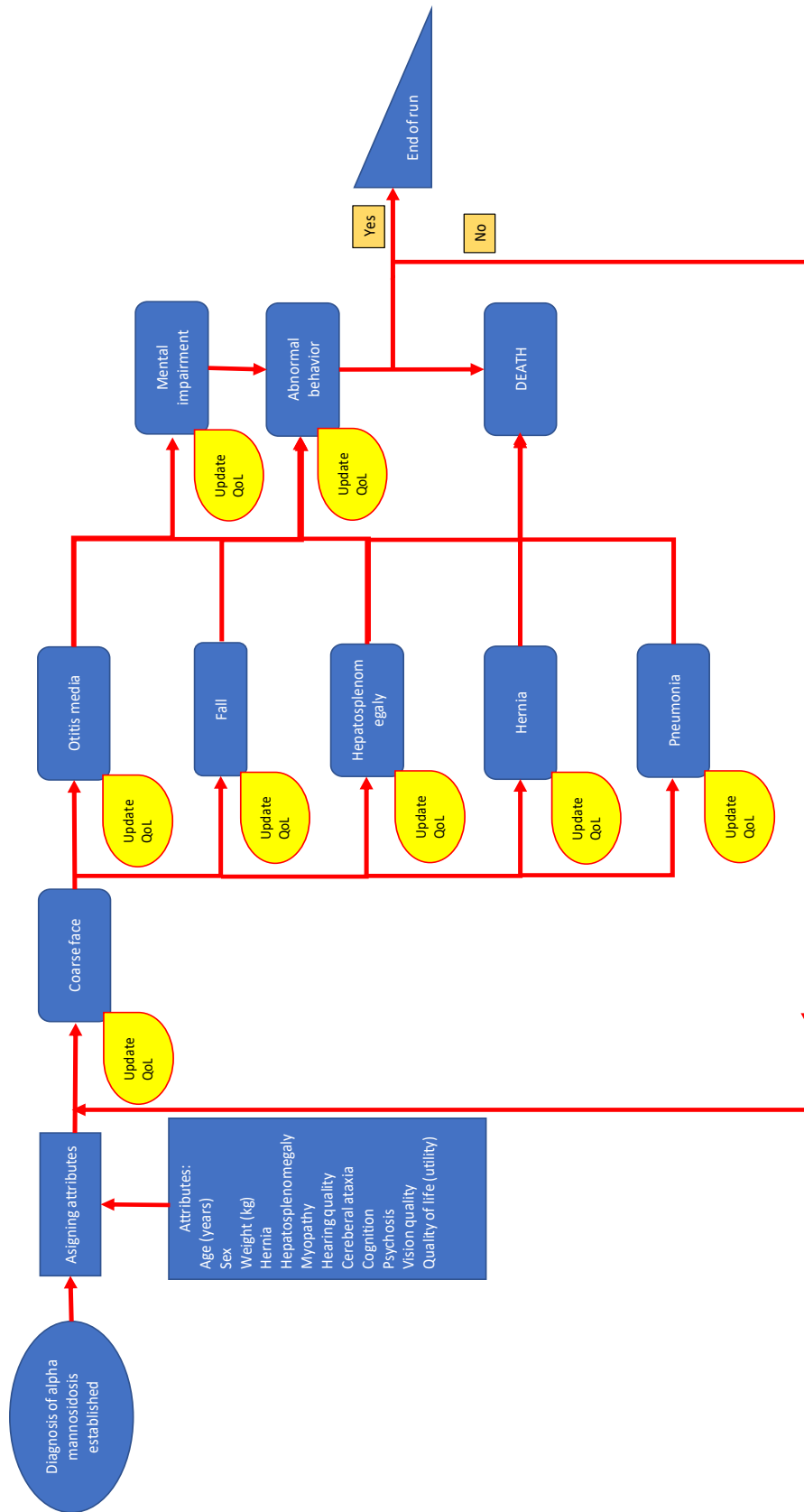
1. Velmanaza alfa ima povoljniji odnos troškova i efekata od transplantacije kostne srži u lečenju blage do umerene alfa manozidoze
2. Velmanaza alfa ima povoljniji odnos troškova i efekata od simptomatske terapije blage do umerene alfa manozidoze

METOD

Vrsta studije

Studija je sprovedena kroz generisanje i simulaciju modela diskretnih događaja (engleski: „Discrete Event Simulation „ ili skraćeno „DES“) (75) (76) (77). DES model opisuje tok alfa-manozidoze čiji se uslovi (stanja) mogu menjati samo u diskretnim vremenskim tačkama. Entiteti modela su pacijenti sa alfa manozidozom, a njihovi atributi uključuju starost na početku bolesti, znakove i simptome pogoršanja bolesti i primenjen tretman sa očekivanim korisnim i neželjenim efektima. Događaji u modelu su promene zdravstvenog stanja pacijenata, koje pokreću aktivnosti što povezuju troškove i promene kvaliteta života sa događajima i ažuriranim stanjima: oštećenje sluha, mentalno oštećenje, cerebelarna atrofija i cerebelarna demijelinacija (kolumnarna bolest) koji dovode do padova, abnormalno ponašanje, skeletne i mišićne abnormalnosti (takođe dovode do padova), gubitak vida, hernija, hepatosplenomegalija, grube crte lica, upala srednjeg uva – tri epizode u proseku, pneumonija – dve epizode u proseku i smrt. Simulirano vreme je podeljeno na jednake korake koji se koriste kao mehanizam merenja proteklog vremena. Simulacioni sat koristi korake dužine jednog meseca. Šema modela je prikazana na slici 3.

Slika 3. Grafički prikaz modela diskretnih događaja korišćenog u analizi odnosa troškova i efekata velmanaze alfa i simptomatske terapije, odnosno transplantacije kostne srži kod bolesnika sa alfa manozidozom.



Model koristi samo direktne troškove koji su, kao i efekti, diskontovani od druge godine po jedinstvenoj godišnjoj stopi od 6,0% (iznos odgovara referentnoj kamatnoj stopi Narodne banke Republike Srbije u 2023. godini). U obzir su uzeti ukupni direktni troškovi lečenja koji obuhvataju troškove nabavke lekova, troškove zdravstvenih usluga pruženih tokom lečenja osnovne bolesti, troškove dijagnostike i troškove lečenja neželjenih efekata. Cene lekova su uzete sa Liste lekova koji se propisuju i izdaju na teret sredstava obaveznog zdravstvenog osiguranja (78), odnosno iz Odluke o maksimalnim cenama lekova Vlade Republike Srbije (79). Ukoliko lek nema određenu maksimalnu cenu, u modelima su korišćene cene leka u zemljama u okruženju ili prosečne cene leka u zemljama Evropske unije. Efekti tretmana su izraženi kroz stečene godine života prilagođene kvalitetu (QALY). Model je napravljen uz korišćenje tabelarnog kalkulativnog softvera.

DES model je simuliran pomoću Monte Karlo simulacije (koristeći posebno napisan Makro), za kohorte od 1.000 virtuelnih pojedinaca, i za svaki od izlaznih parametara (efekti terapijskih opcija, troškovi terapijskih opcija, razlika u efektima, razlika u troškovi, inkrementalni odnos troškova i efekata i neto novčana korist) izračunati su srednja vrednost, standardna devijacija i intervali poverenja na nivou verovatnoće od 99%. Inkrementalni odnosi isplativosti su prikazani grafički.

Populacija koja se istražuje

Populaciju koja se istražuje čine deca i adolescenti sa blagom do umerenom alfa manozidozom, oba pola. Tri opcije lečenja će biti upoređene u modelu: velmanaza alfa, transplantacija kostne srži i simptomatska terapija. Model će imati horizont od 40 godina, sa vremenskim intervalima od jednog meseca. Studija će se raditi iz perspektive Republičkog fonda za zdravstveno osiguranje Srbije.

Uzorkovanje

Pošto se radi o matematičkom modelu, uzorkovanje jedinica posmatranja se ne vrši, već se koriste virtuelni pacijenti. Simulacija modela na virtuelnim pacijentima je vršena po kohortnom principu. Studijsku kohortu čini 1000 virtuelne dece i adolescenta sa alfa manozidozom oba pola.

Varijable koje se mere u studiji

Efekti terapije (zavisne varijable) u modelima su izraženi kroz broj godina života prilagođenih za kvalitet (QALY). QALY će se izračunati množenjem godina života koje je pacijent proveo u određenom zdravstvenom stanju i indeksa koji odražava kvalitet života u tom zdravstvenom stanju. Indeksi su preuzeti iz studija o kvalitetu života pacijenata sa alfa manozidozom.

Troškovi terapije obuhvatili su samo direktne medicinske troškove, koji uključuju troškove nabavke lekova, troškove posete lekarima, troškove boravka u bolnici, troškove laboratorijskih pretraga i troškove hirurških intervencija. Broj utrošenih sredstava izračunavan je na osnovu preporuka vodiča dobre prakse za lečenje alfa manozidoze, i već sprovedenih studija odnosa troškova i efekata. Cene zdravstvenih usluga uzimane su iz tarifne knjige RFZO-a, a cene lekova sa Liste lekova RFZO-a ili iz Odluke o maksimalnim cenama lekova Vlade Republike Srbije.

Vreme do događaja je izračunato na osnovu objavljenih kontrolisanih kliničkih ili opservacionih studija u lečenju alfa manozidoze i uneto u model kao inverzna kumulativna distribucija gustine verovatnoće.

Snaga studije i veličina uzorka

Glavni ishod ove studije je trošak po jednoj godini života prilagođen kvalitetu; pošto se radi o kontinuiranoj promenljivoj, veličina uzorka je određena prema Studentovom T-testu. Cena terapije alfa-manozidoze velmanazom alfa je oko 2,5 miliona dinara Republike Srbije (RSD) mesečno. Ako uzmemo standardnu devijaciju od 30% (80), sa očekivanom snagom studije od 95% i verovatnoćom greške prvog tipa $\alpha = 0,01$, može se uz pomoć G-power softvera (81) (82) izračunati da je potrebno najmanje 10 virtuelnih pacijenata po grupi. Pošto je u ovoj studiji korišćeno 1000 virtuelnih pacijenata po grupi, ona ima znatno veću snagu od minimalne planirane snage od 80%.

Statistička obrada podataka

Nakon simulacije svakog od modela dobijeni su rezultati za virtuelne pacijente za sve terapijske alternative. Rezultati su predstavljeni kao srednje vrednosti, standardne devijacije i granice poverenja na nivou verovatnoće od 99%. Razlike u troškovima po godini prilagođenim kvalitetu između kohorte tretirane novom uzročnom terapijom i kohorti lečenih transplantacijom kostne srži ili samo simptomatskom terapijom su ispitane Studentovim T-testom za velike nezavisne grupe. Granica verovatnoće nulte hipoteze za procenu značajnosti razlike je postavljena na 0,05. Grafički su prikazani inkrementalni odnosi isplativosti dve terapijske alternative, a konstruisana je i kriva prihvatljivosti koja pokazuje verovatnoću da će nova kauzalna terapija biti prihvatljiva za RFZO u zavisnosti od spremnosti da se plati za jednu godinu života prilagođenu kvalitetu. Takođe je za svako od upoređenja (velmanaza alfa : transplantacija kostne srži, velmanaza alfa : simptomatska terapija i transplantacija kostne srži : simptomatska terapija) procenjena vrednost savršene informacije (engl. Estimated Value of Perfect Information) i prikazana tabelarno i grafički.

Sprovedena je deterministička, jednofaktorska analiza osetljivosti za najvažnije ulazne faktore u modelu i konstruisan Tornado dijagram. Takođe je sprovedena probabilistička analiza osetljivosti, a rezultati su prikazani tabelarno.

REZULTATI

Ulazni parametri u model su dobijeni na osnovu sistematskog pregleda literature, u bazama podataka MEDLINE i GOOGLE SCHOLAR, bez vremenskog ograničenja, koristeći sledeću strategiju pretraživanja: „alpha mannosidosis“ AND „costs“ AND („velmanase alfa“ OR „bone marrow transplantation“ OR „symptomatic therapy“ OR „quality of life“ OR „utility“). U tabeli 1 su prikazani ulazni parametri koji nisu navedeni u tekstu, njihove vrednosti i reference iz kojih su vrednost preuzete.

Tabela 1. Ulazni parametri u model, njihove vrednosti i reference iz kojih su vrednosti preuzete.

PARAMETAR	VREDNOST	REFERENCA
Procenat pacijenata sa funkcionalnim odgovorom na velmanazu ako se lečenje započne pre 18 godina starosti	100%	(51)
Vremensko odlaganje nepovoljnih događaja kod pacijenata sa alfa manozidozom ako se leče velmanazom (meseći): 36 meseci, n=14	36	(83)
Vremensko odlaganje nepovoljnih događaja kod pacijenata sa alfa manozidozom ako se leče velmanazom (meseći): 29,3 meseca (SD 15,2), n=33	29.3	(48)
Troškovi transplantacije kostne srži u Srbiji:	126,000 €	(60)
Medijana troškova alogene transplantacije humanih matičnih ćelija uključujući lečenje akutne reakcije transplantat-protiv-domaćina	RSD 9,042,869.84	(84)
Vremensko odlaganje nepovoljnih događaja kod pacijenata sa alfa-manosidozom ako se leče transplantacijom kostne srži: 66 meseci, n=2	66	(37)
Troškovi po epizodi pneumonije	RSD 47,268.61	(85)
Troškovi po epizodi upale srednjeg uva: 0,6% BDP-a po glavi stanovnika	RSD 5,504.65	(86)
Mesečni troškovi lečenja hepatosplenomegalije kod dece: 7,7% BDP po glavi stanovnika godišnje	RSD 2,828.78	(87)
Mesečni troškovi sanacije kile kod dece: 7,7% BDP po glavi stanovnika godišnje	RSD 70,643.03	(88)
Mesečni troškovi lečenja mentalne ometenosti kod dece: 9% BDP-a po glavi stanovnika godišnje	RSD 6,880.81	(89)
Početni direktni troškovi za slušne aparate u Srbiji	RSD 78,000.00	(90)
BDP po glavi stanovnika u Srbiji, 2022	RSD 1,064,998.6	(90)
Početni kvalitet života alfa manozidoze	1	Assumption

Smanjenje kvaliteta života usled mentalnog oštećenja	0.048	(91)
Smanjenje kvaliteta života usled slabljenja sluha	0.027	(92)
Smanjenje kvaliteta života zbog motorne inkoordinacije koja dovodi do padova	0.042	(93)
Smanjenje kvaliteta života zbog poremećaja ponašanja	0.104	(94)
Smanjenje kvaliteta života zbog hepatosplenomegalije	0.06	(95)
Smanjenje kvaliteta života zbog gubitka vida	0.244	(96)
Smanjenje kvaliteta života zbog akutne upale srednjeg uva	0.21	(97)
Smanjenje kvaliteta života zbog pneumonije	0.15	(98)
Direktni troškovi mesečno po pacijentu lečenja oštećenja sluha u Srbiji	RSD 4,422.83	(99)
Direktni troškovi po mesecu logopedске terapije	RSD 107,869.84	(100)
Direktni troškovi po pacijentu lečenja pada u Srbiji: 2,56 pregleda lekara specijaliste, 0,3 hospitalizacije prosečne dužine 14 dana, 0,38 laboratorijskih testova.	RSD 7,274.03	(101)
Direktni troškovi mesečno po pacijentu lečenja demencije u Srbiji (procenjeno na osnovu podataka iz Južne Evrope 2008)	RSD 30,211.60	(102)
Direktni troškovi po mesecu lečenja poremećaja ponašanja	RSD 14,558.01	(103)
Direktni troškovi po mesecu lečenja slepe osobe	RSD 15,498.06	(104)
Cena jednog dana hospitalizacije u Srbiji	RSD 1,545.40	(105)
Cena pregleda specijaliste	RSD 284.10	(105)
Procečna cena laboratorijske analize – kompletna krvna slika	RSD 147.52	(105)
Odnos ambulanih jediničnih troškova posete lekara opšte prakse Srbija/UK = 356,44RSD/7,9£	0.32	(106)
Cena i.v. seta sa 0.22microm filterom	RSD 34.10	(107)
Cena brizgalice od 10ml	RSD 7.60	(107)
Cena i.v. kanile (Braunilla)	RSD 77.80	(107)

Cena igle za i.v. injekciju	RSD 2.11	(107)
Cena ampule vode za injekcije od 5ml	RSD 13.96	(78)

Na osnovu ulaznih podataka formirana je tabela sa događajima u modelu tokom života pacijenta i njima pridruženim troškovima odnosno smanjenjem kvaliteta života, kako po epizodi, tako i naknadno, po završetku akutne epizode (Tabela 2).

Tabela 2. Nepovoljni događaji u životu pacijenta sa alfa manozidozom i pridruženi troškovi odnosno smanjenje kvaliteta života.

	Smanjenje kvaliteta života po epizodi	Trajno smanjenje kvaliteta života	Troškovi po epizodi	Mesečni troškovi po završetku akutne epizode
Nastanak oštećenja sluha	0.027	0.027	RSD 82,422.83	RSD 4,422.83
Kognitivno slabljenje	0.048	0.048	RSD 6,880.81	RSD 6,880.81
Cerebralna atrofija i demijelinizacija (oštećenje zadnjih kolumni kičmene moždine) - pad	0.042	0.042	RSD 7,274.03	RSD 0.00
Poremećaj ponašanja	0.104	0.104	RSD 14,558.01	RSD 14,558.01
Poremećaji skeleta i/ili mišića - pad	0.042	0.042	RSD 7,274.03	RSD 7,274.03
Gubitak vida	0.244	0.244	RSD 15,498.06	RSD 15,498.06
Hernija	0	0	RSD 70,643.03	RSD 0.00
Hepatosplenomegalija	0.06	0.06	RSD 2,828.78	RSD 2,828.78
Grube crte lica	0	0	RSD 0.00	RSD 0.00
Otitis media – prva epizoda	0.21	0	RSD 5,504.65	RSD 0.00
Otitis media – druga epizoda	0.21	0	RSD 5,504.65	RSD 0.00
Otitis media – treća epizoda	0.21	0	RSD 5,504.65	RSD 0.00

Pneumonia prva epizoda	0.15	0	RSD 47,268.61	RSD 0.00
Pneumonia druga epizoda	0.15	0	RSD 47,268.61	RSD 0.00
Smrt	0	0	RSD 0.00	RSD 0.00

Takođe na osnovu ulaznih podataka iz kliničkih studija formirani su satovi koji određuju nastanak nepovoljnih događaja u životu pacijenta sa alfa manozidozom, po jedan za svaku terapijsku alternativu: velmanaza alfa, transplantacija kostne srži i simptomatska terapija (Tabele 3-5).

Tabela 3. Satnica nepovoljnih događaja u životu pacijenta sa alfa manozidozom kada se lečenje sprovodi velmanazom alfa.

	Inverzna normalna distribucija	Srednja vrednost	Standardna devijacija
Vreme do nastanka oštećenja sluha	59.41	61.30	6.00
Vreme do nastanka kognitivnog slabljenja	53.40	60.00	12.00
Vreme do nastanka cerebralne atrofije i demijelinizacije (oštećenje zadnjih kolumni kičmene moždine) - pad	64.56	120.00	24.00
Vreme do nastanka poremećaja ponašanja	265.75	180.00	60.00
Vreme do nastanka poremećaja skeleta i/ili mišića - pad	166.90	201.30	60.00
Vreme do nastanka gubitka vida	293.69	331.30	80
Vreme do pojave hernije	78.65	36.00	18.00
Vreme do nastanka hepatosplenomegalije	8.09	6.00	2.00
Vreme do nastanka grubih crta lica	3.62	4	2
Vreme do Otitis media – prve epizode	22.13	18	6
Vreme do Otitis media – druge epizode	19.32	24	4
Vreme do Otitis media – treće epizode	31.50	38	6

Vreme do pneumonije - prve epizoda	158.59	161.30	24
Vreme do pneumonije - druge epizode	211.72	271.30	60
Vreme do nastanka smrti	476.93	511.30	120
Vreme postavljanja dijagnoze	46.21	48	4

Tabela 4. Satnica nepovoljnih događaja u životu pacijenta sa alfa manozidozom kada se lečenje sprovodi transplantacijom kostne srži.

	Inverzna normalna distribucija	Srednja vrednost	Standardna devijacija
Vreme do nastanka oštećenja sluha	95.12	96.00	6.00
Vreme do nastanka kognitivnog slabljenja	131.57	126.00	12.00
Vreme do nastanka cerebralne atrofije i demijelinizacije (oštećenje zadnjih kolumni kičmene moždine) - pad	232.01	186.00	24.00
Vreme do nastanka poremećaja ponašanja	153.66	246.00	60.00
Vreme do nastanka poremećaja skeleta i/ili mišića - pad	186.44	236.00	60.00
Vreme do nastanka gubitka vida	341.19	366.00	80
Vreme do pojave hernije	41.77	36.00	18.00
Vreme do nastanka hepatosplenomegalije	6.81	6.00	2.00
Vreme do nastanka grubih crta lica	3.25	4	2
Vreme do Otitis media – prve epizode	13.04	18	6
Vreme do Otitis media – druge epizode	19.75	24	4
Vreme do Otitis media – treće epizode	30.36	38	6
Vreme do pneumonije - prve epizoda	193.20	196.00	24

Vreme do pneumonije - druge epizode	151.86	306.00	60
Vreme do nastanka smrti	476.93	511.30	120
Vreme postavljanja dijagnoze	54.70	48	4

Tabela 5. Satnica nepovoljnih događaja u životu pacijenta sa alfa manozidozom kada se lečenje sprovodi simptomatskom terapijom.

	Inverzna normalna distribucija	Srednja vrednost	Standardna devijacija
Vreme do nastanka oštećenja sluha	28.09	30.00	6.00
Vreme do nastanka kognitivnog slabljenja	67.64	60.00	12.00
Vreme do nastanka cerebralne atrofije i demijelinizacije (oštećenje zadnjih kolumni kičmene moždine) - pad	103.70	120.00	24.00
Vreme do nastanka poremećaja ponašanja	188.89	180.00	60.00
Vreme do nastanka poremećaja skeleta i/ili mišića - pad	158.50	170.00	60.00
Vreme do nastanka gubitka vida	272.17	300	80
Vreme do pojave hernije	20.61	36.00	18.00
Vreme do nastanka hepatosplenomegalije	2.83	6.00	2.00
Vreme do nastanka grubih crta lica	4.20	4	2
Vreme do Otitis media – prve epizode	15.82	18	6
Vreme do Otitis media – druge epizode	20.50	24	4
Vreme do Otitis media – treće epizode	39.40	38	6
Vreme do pneumonije - prve epizoda	154.45	130	24
Vreme do pneumonije - druge epizode	198.75	240	60

Vreme do nastanka smrti	404.50	480	120
--------------------------------	--------	-----	-----

Odnos troškova i efekata velmanaze alfa naprema transplantaciji kostne srži u lečenju blage do umerene alfa manozidoze

Posle simulacije modela na 1000 virtuelnih pacijenata sa blagom do umerenom alfa manozidozom dobijaju se rezultati odnosa troškova i efekata velmanase alfa naprema transplantaciji kostne srži prikazani u tabeli 6, i slikama 4 i 5.

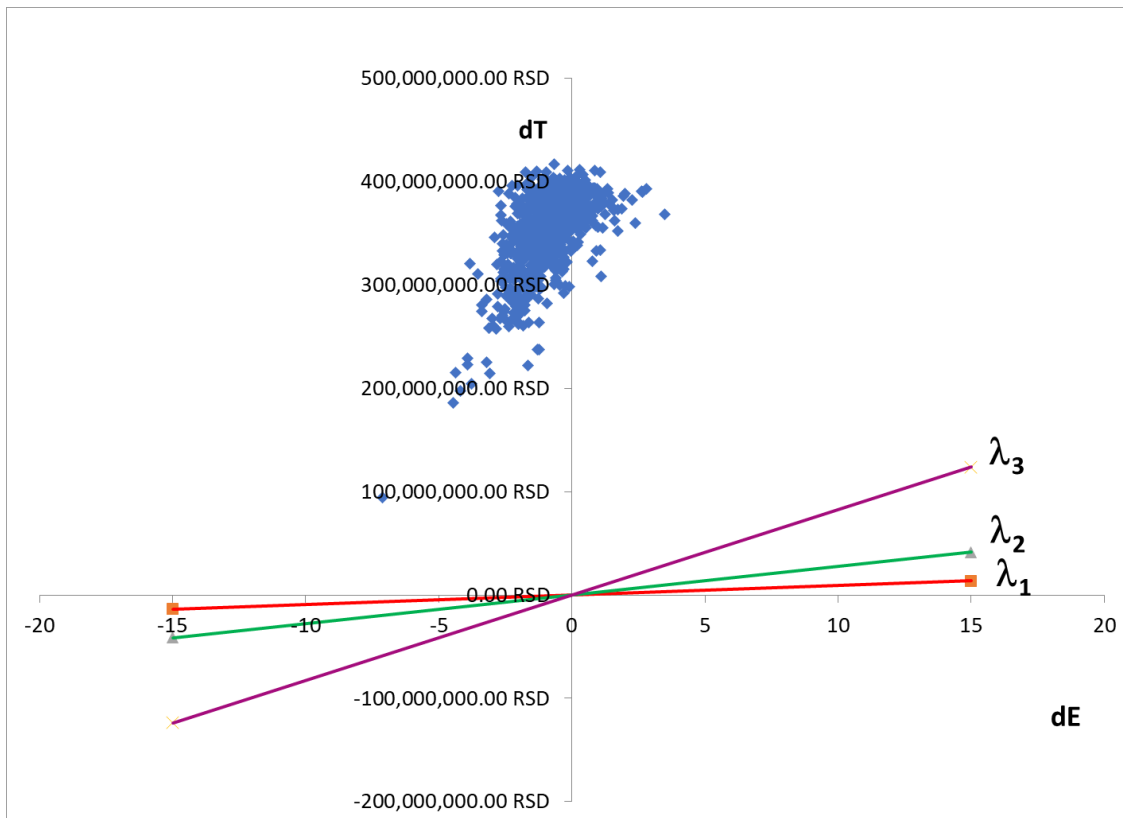
Tabela 6. Rezultati modela simulacije diskretnih događaja koji upoređuje velmanazu alfa sa transplantacijom kostne srži u lečenju blage do umerene alfa manozidoze.

	Troškovi po pacijentu sa Velmanazom	Troškovi po pacijentu sa transplantacijom	Dobijene QALY sa Velmanazom	Dobijene QALY sa transplantacijom	ΔE^*	ΔT^{**}	ICER***	NETO NOVČANI BENEFIT
Srednja vrednost	369,626,46 9.32 RSD	12,362,578.98 RSD	12.30	13.18	-0.88	357,263,89 0.34 RSD	- 206,554,069 .08 RSD	- 358,074,38 7.57 RSD
Standardna devijacija	35,217,680 .25 RSD	660,079.42 RSD	0.72	0.63	0.96	35,223,018 .02 RSD	4,505,210,0 31.29 RSD	34,725,417 .37 RSD
Interval poverenja (96%)	2,868,651. 73 RSD	53,766.69 RSD	0.059	0.052	0.08	2,869,086. 52 RSD	366,971,318 .28 RSD	2,828,554. 52 RSD

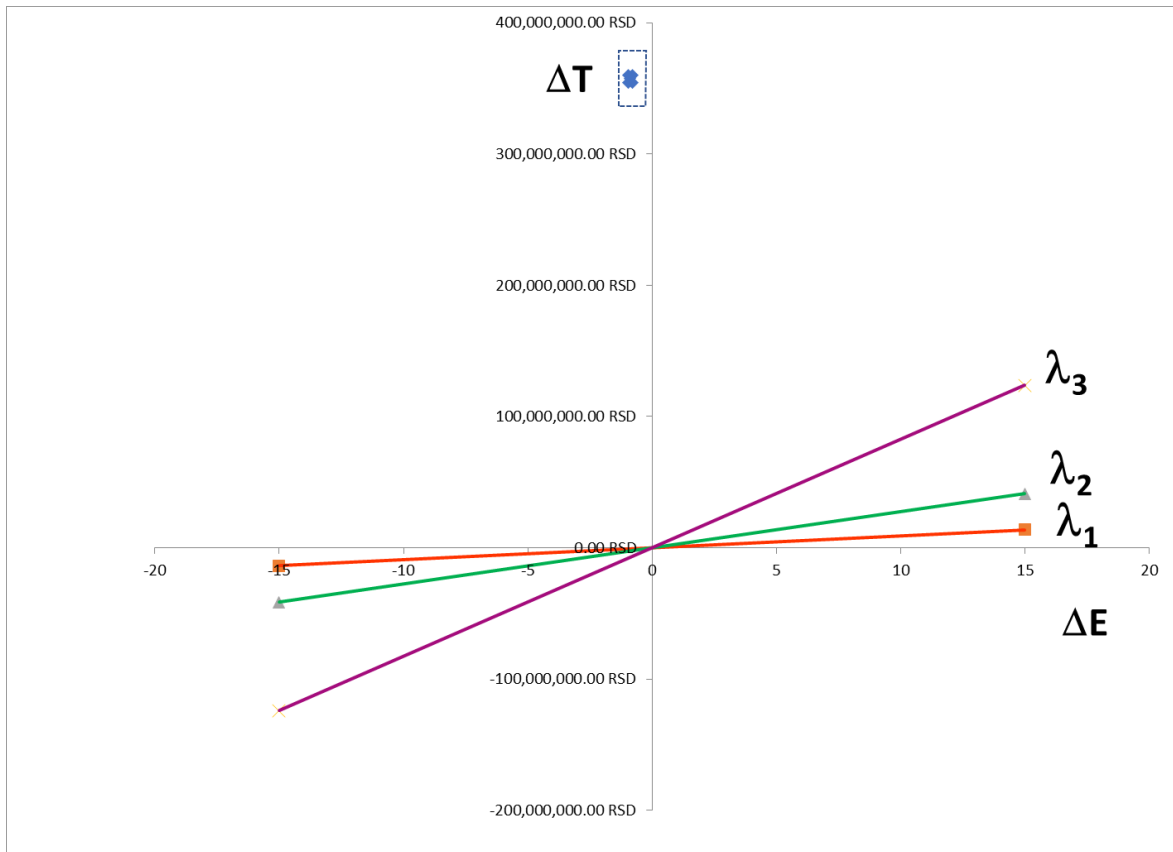
* ΔE – razlika u dobijenim godinama života prilagođenim za kvalitet po pacijentu; ΔT^{**} – razlika u troškovima po pacijentu; ICER*** – inkrementalni odnos troškova i efekata.

Slika 4. Grafik odnosa razlike u troškovima i razlike u efektima između velmanaze alfa i transplantacije kostne srži. Y-osa: razlika u troškovima lečenja po pacijentu; X-osa: razlika u godinama života prilagođenog za kvalitet (engleski: Quality-Adjusted Life Year – QALY) dobijenih po pacijentu lečenjem alfa manozidoze pomoću velmanaze alfa i godina života prilagođenih za kvalitet dobijenih lečenjem transplantacijom kostne srži. Svaka tačka na grafiku predstavlja jednog virtuelnog pacijenta. Linije koje prolaze kroz koordinatni početak predstavljaju volju Republičkog fonda zdravstvenog osiguranja da plati za jednu više dobijenu godinu života prilagođenu za kvalitet: linija lambda 1 – jedan bruto nacionalni dohodak po glavi

stanovnika za 1 QALY; linija lambda 2 – tri bruto nacionalna dohotka po glavi stanovnika za 1 QALY; lambda 3 – devet bruto nacionalnih dohodaka po glavi stanovnika za 1 QALY.

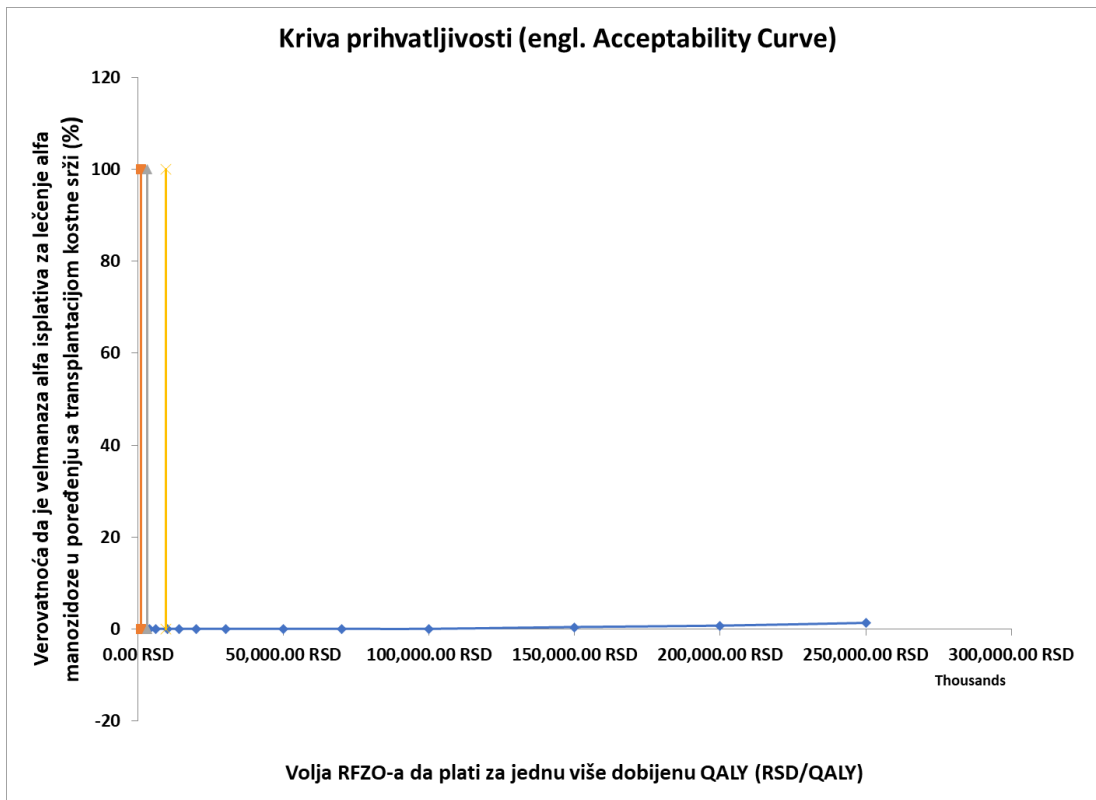


Slika 5. Grafik odnosa razlike u troškovima i razlike u efektima između velmanaze alfa i transplantacije kostne srži. Y-osa: razlika u troškovima lečenja po pacijentu; X-osa: razlika u godinama života prilagođenog za kvalitet (engleski: Quality-Adjusted Life Year – QALY) dobijenih po pacijentu lečenjem alfa manozidoze pomoću velmanaze alfa i godina života prilagođenih za kvalitet dobijenih lečenjem transplantacijom kostne srži. Plavi pravougaonik na grafiku obuhvata vrednosti odnosa troškova i efekata sa 96% verovatnoće (granice poverenja 96%). Linije koje prolaze kroz koordinatni početak predstavljaju volju Republičkog fonda zdravstvenog osiguranja da plati za jednu više dobijenu godinu života prilagođenu za kvalitet: linija lambda 1 – jedan bruto nacionalni dohodak po glavi stanovnika za 1 QALY; linija lambda 2 – tri bruto nacionalna dohotka po glavi stanovnika za 1 QALY; lambda 3 – devet bruto nacionalnih dohodaka po glavi stanovnika za 1 QALY.



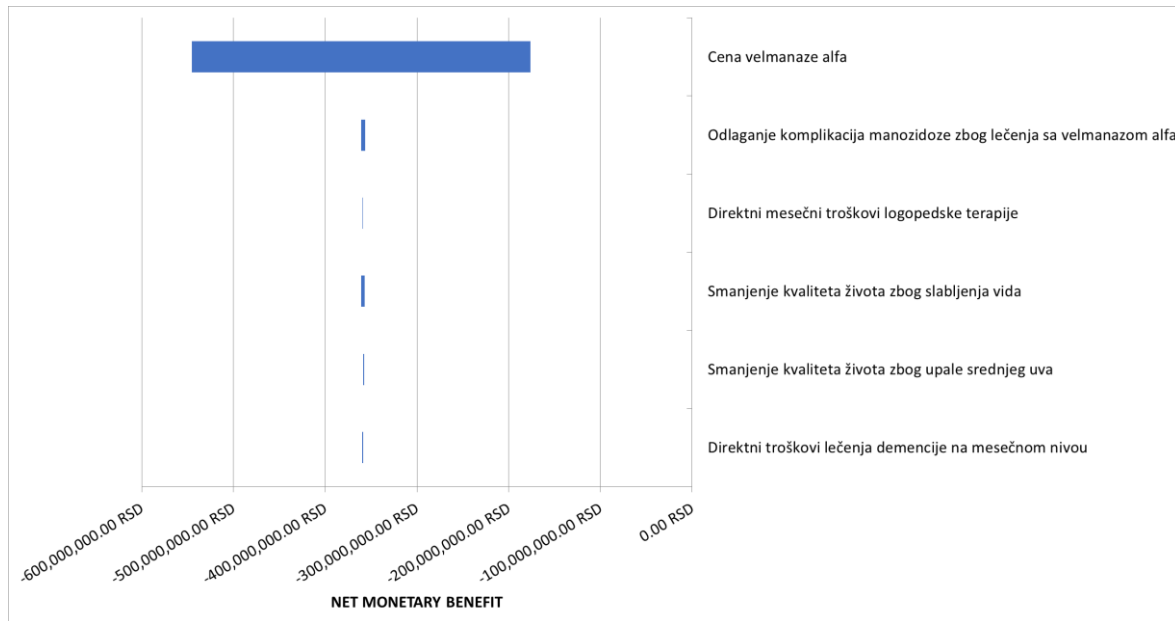
Ako se na X-osu nanosi volja Republičkog fonda za zdravstveno osiguranje (RFZO) da plati jednu više godinu života prilagođenu za kvalitet, a na Y-osu verovatnoća u procentima da je velmanaza alfa isplativa za RFZO, dobija se kriva prihvatljivosti, koja je prikazana na slici 6. Sa slike se može videti da ni ekstremno povećanje volje RFZO-a da plati za jednu više dobijenu QALY ne može značajno povećati verovatnoću isplativosti velmanaze alfa u poređenju sa transplantacijom kostne srži kada je u pitanju lečenje blage do umerene alfa manozidoze (verovatnoća ne prelazi 3%).

Slika 6. Kriva prihvatljivosti velmanaze alfa od strane Republičkog fonda za zdravstveno osiguranje.



Jednofaktorska analiza senzitivnosti rezultata simulacije modela diskretnih događaja koji poredi velmanazu alfa i transplantaciju kostne srži u pogledu troškova i efekata lečenja blage do umerene alfa manozidoze je prikazana u vidu Tornado dijagrama na slici 7. Na X-osi se nalazi neto novčani benefit primene velmanaze alfa naprema transplantaciji kostne srži, a na Y-osi su ulazni parametri u model, varirani $\pm 50\%$: direktni troškovi lečenja demencije na mesečnom nivou, smanjenje kvaliteta života zbog akutne upale srednjeg uva, smanjenje kvaliteta života zbog slabljenja vida, direktni troškovi logopedске terapije na mesečnom nivou, odlaganje komplikacija alfa manozidoze zbog upotrebe velmanaze alfa i cena velmanaze alfa.

Slika 7. Tornado dijagram.



Odnos troškova i efekata velmanaze alfa naprema simptomatskoj terapiji blage do umerene alfa manozidoze

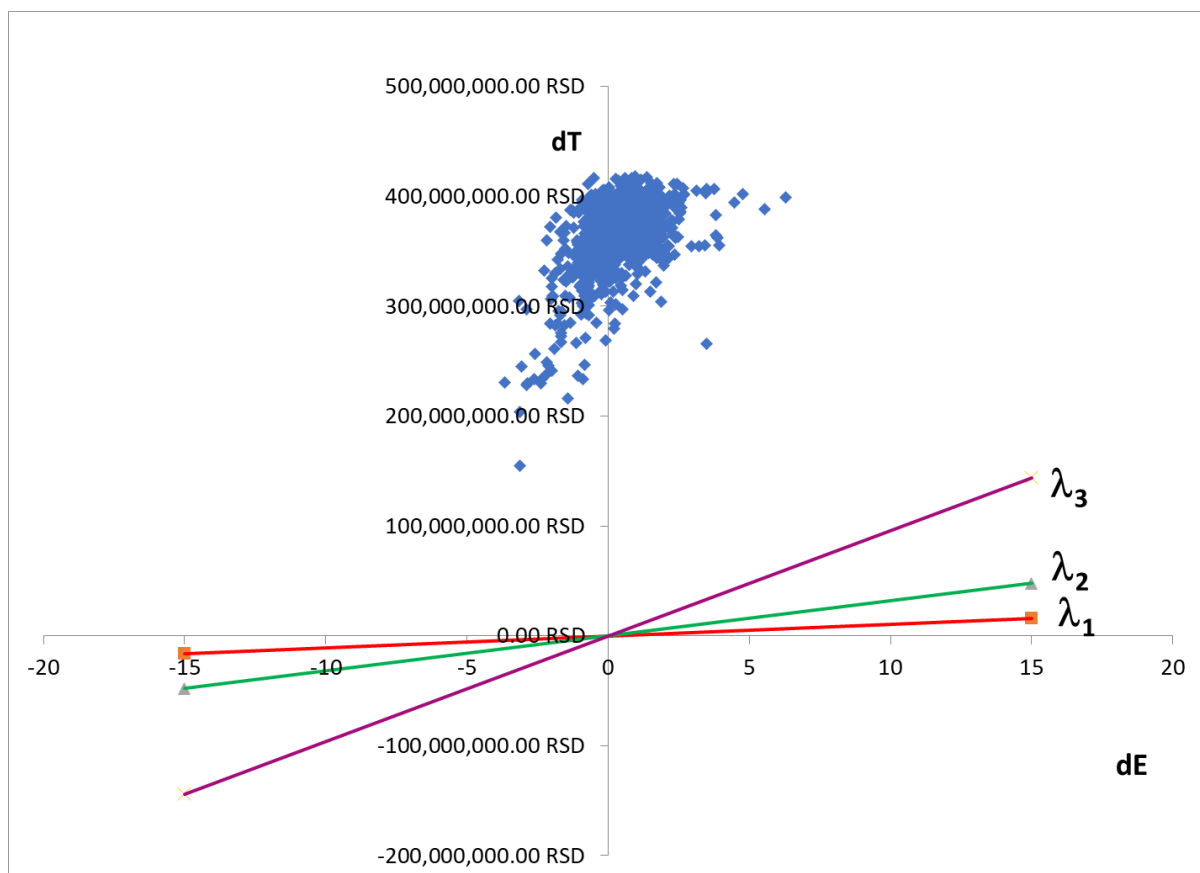
Posle simulacije modela na 1000 virtuelnih pacijenata sa blagom do umerenom alfa manozidozom dobijaju se rezultati odnosa troškova i efekata velmanaze alfa naprema simptomatskoj terapiji prikazani u tabeli 7, i slikama 8 i 9.

Tabela 7. Rezultati modela simulacije diskretnih događaja koji upoređuje velmanazu alfa sa simptomatskom terapijom u lečenju blage do umerene alfa manozidoze.

	Troškovi po pacijentu sa Velmanazom	Troškovi po pacijentu sa simptomatskom terapijom	Dobijene QALY sa Velmanazom	Dobijene QALY sa simptomatskom terapijom	ΔE^*	ΔT^{**}	ICER***	NETO NOVČANI BENEFIT
Srednja vrednost	371,393,32 9.11 RSD	4,709,784.00 RSD	12.36	11.88	0.47	366,683,54 5.12 RSD	594,193,522 .61 RSD	- 366,179,42 7.48 RSD
Standardna devijacija	35,095,540 .17 RSD	958,411.74 RSD	0.74	0.80	1.10	35,107,042 .59 RSD	12,200,359, 260.83 RSD	34,445,172 .48 RSD
Interval poverenja (96%)	2,858,702. 82 RSD	78,067.31 RSD	0.061	0.066	0.09	2,859,639. 75 RSD	993,778,734 .03 RSD	2,805,727. 21 RSD

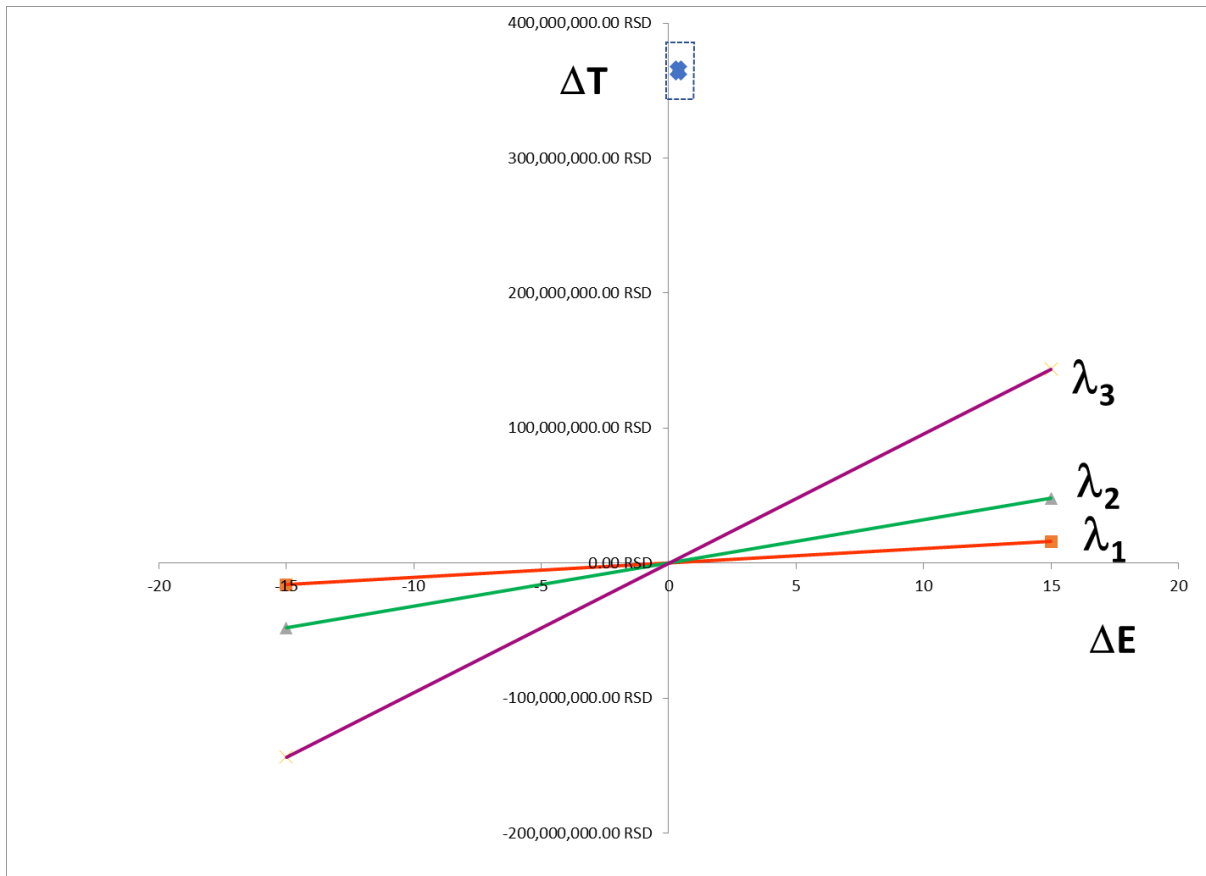
* ΔE – razlika u dobijenim godinama života prilagođenim za kvalitet po pacijentu; ΔT^{**} – razlika u troškovima po pacijentu; ICER*** – inkrementalni odnos troškova i efekata.

Slika 8. Grafik odnosa razlike u troškovima i razlike u efektima između velmanaze alfa i simptomatske terapije. Y-osa: razlika u troškovima lečenja po pacijentu; X-osa: razlika u godinama života prilagođenog za kvalitet (engleski: Quality-Adjusted Life Year – QALY) dobijenih po pacijentu lečenjem alfa manozidoze pomoću velmanaze alfa i godina života prilagođenih za kvalitet dobijenih lečenjem simptomatske terapije. Svaka tačka na grafiku predstavlja jednog virtuelnog pacijenta. Linije koje prolaze kroz koordinatni početak predstavljaju volju Republičkog fonda zdravstvenog osiguranja da plati za jednu više dobijenu godinu života prilagođenu za kvalitet: linija lambda 1 – jedan bruto nacionalni dohodak po glavi stanovnika za 1 QALY; linija lambda 2 – tri bruto nacionalna dohotka po glavi stanovnika za 1 QALY; lambda 3 – devet bruto nacionalnih dohotaka po glavi stanovnika za 1 QALY.



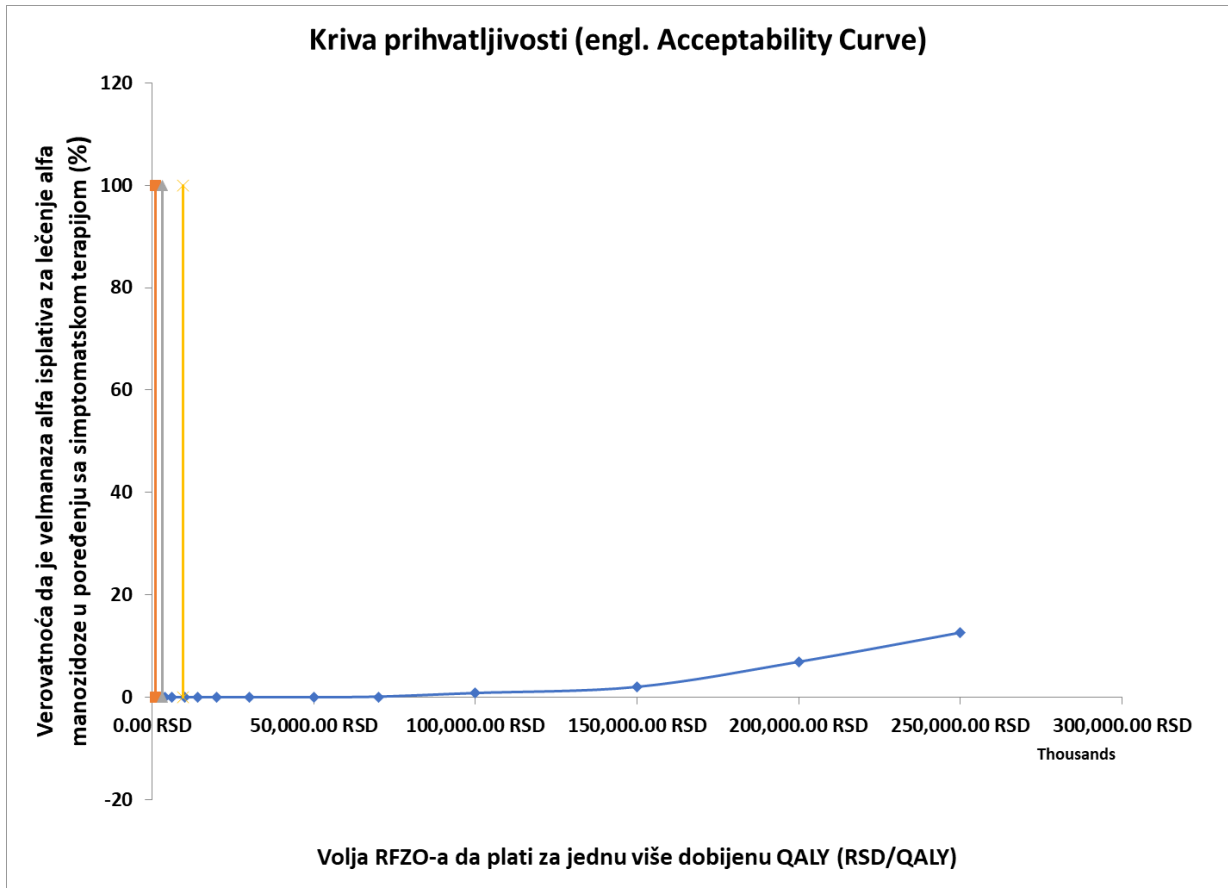
Slika 9. Grafik odnosa razlike u troškovima i razlike u efektima između velmanaze alfa i simptomatske terapije. Y-osa: razlika u troškovima lečenja po pacijentu; X-osa: razlika u godinama života prilagođenog za kvalitet (engleski: Quality-Adjusted Life Year – QALY) dobijenih po pacijentu lečenjem alfa manozidoze pomoću velmanaze alfa i godina života prilagođenih za kvalitet dobijenih simptomatskom terapijom. Plavi pravougaonik na grafiku obuhvata vrednosti odnosa troškova i efekata sa 96% verovatnoće (granice poverenja 96%). Linije koje prolaze kroz koordinatni početak predstavljaju volju Republičkog fonda zdravstvenog osiguranja da plati za jednu više dobijenu godinu života prilagođenu za kvalitet:

linija lambda 1 – jedan bruto nacionalni dohodak po glavi stanovnika za 1 QALY; linija lambda 2 – tri bruto nacionalna dohotka po glavi stanovnika za 1 QALY; lambda 3 – devet bruto nacionalnih dohodaka po glavi stanovnika za 1 QALY.



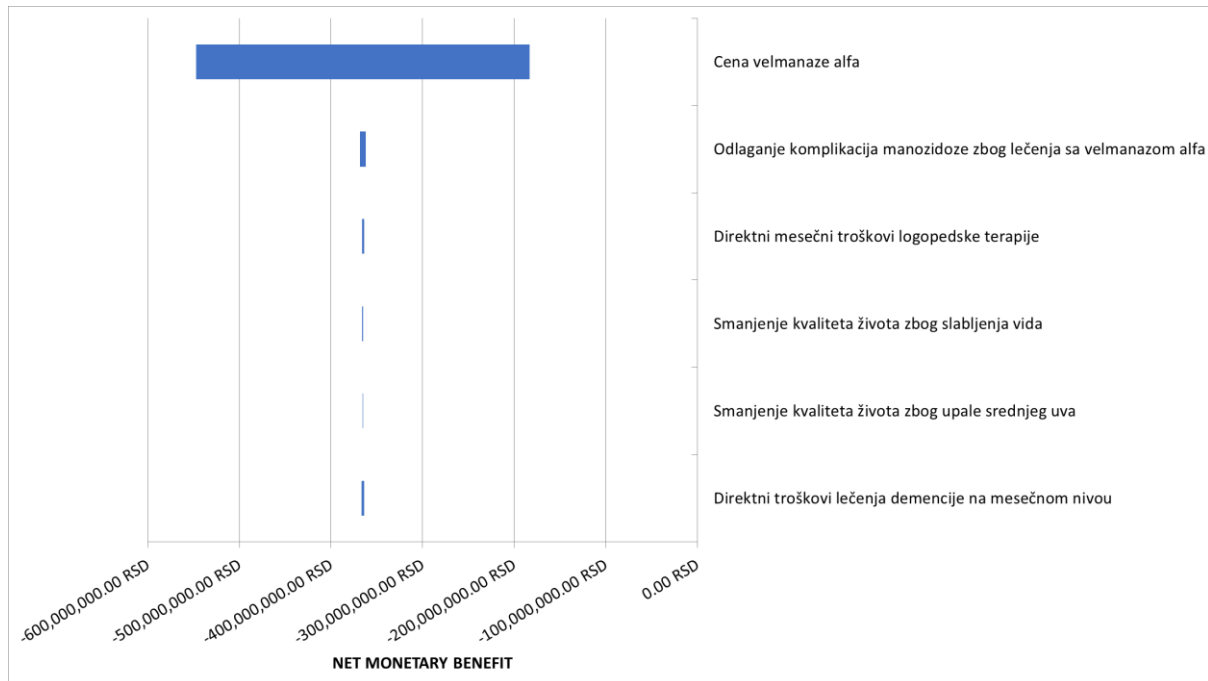
Ako se na X-osu nanosi volja Republičkog fonda za zdravstveno osiguranje (RFZO) da plati jednu više godinu života prilagođenu za kvalitet, a na Y-osu verovatnoća u procentima da je velmanaza alfa isplativa za RFZO, dobija se kriva prihvatljivosti, koja je prikazana na slici 10. Sa slike se može videti da ni ekstremno povećanje volje RFZO-a da plati za jednu više dobijenu QALY ne može značajno povećati verovatnoću isplativosti velmanaze alfa u poređenju sa simptomatskom terapijom kada je u pitanju lečenje blage do umerene alfa manozidoze (verovatnoća ne prelazi 20%).

Slika 10. Kriva prihvatljivosti velmanaze alfa od strane Republičkog fonda za zdravstveno osiguranje.



Jednofaktorska analiza senzitivnosti rezultata simulacije modela diskretnih događaja koji poredi velmanazu alfa i simptomatsku terapiju u pogledu troškova i efekata lečenja blage do umerene alfa manozidoze je prikazana u vidu Tornado dijagrama na slici 11. Na X-osi se nalazi neto novčani benefit primene velmanaze alfa naprema simptomatskoj terapiji, a na Y-osi su ulazni parametri u model, varirani $\pm 50\%$: direktni troškovi lečenja demencije na mesečnom nivou, smanjenje kvaliteta života zbog akutne upale srednjeg uva, smanjenje kvaliteta života zbog slabljenja vida, direktni troškovi logopedске terapije na mesečnom nivou, odlaganje komplikacija alfa manozidoze zbog upotrebe velmanaze alfa i cena velmanaze alfa.

Slika 11. Tornado dijagram.



Odnos troškova i efekata transplantacije kostne srži naprema simptomatskoj terapiji blage do umerene alfa manozidoze

Posle simulacije modela na 1000 virtuelnih pacijenata sa blagom do umerenom alfa manozidozom dobijaju se rezultati odnosa troškova i efekata transplantacije kostne srži naprema simptomatskoj terapiji prikazani u tabeli 8, i slikama 12 i 13.

Tabela 8. Rezultati modela simulacije diskretnih događaja koji upoređuje transplantaciju kostne srži sa simptomatskom terapijom u lečenju blage do umerene alfa manozidoze.

	Troškovi po pacijentu sa transplantacijom	Troškovi po pacijentu sa simptomatskom terapijom	Dobijene QALY sa transplantacijom	Dobijene QALY sa simptomatskom terapijom	ΔE^*	ΔT^{**}	ICER***	NETO NOVČANI BENEFIT
Srednja vrednost	12,364,324.77 RSD	4,325,878.65 RSD	13.18	11.88	1.29	8,038,446.12 RSD	-42,040,309.07 RSD	-6,849,191.70 RSD
Standardna devijacija	652,193.71 RSD	949,233.92 RSD	0.60	0.83	1.03	1,152,659.68 RSD	1,471,149.602.95 RSD	1,289,218.48 RSD
Interval pover	53,124.36 RSD	77,319.73 RSD	0.049	0.068	0.08	93,889.75 RSD	119,832,306.47 RSD	105,013.13 RSD

enja
(96%
)

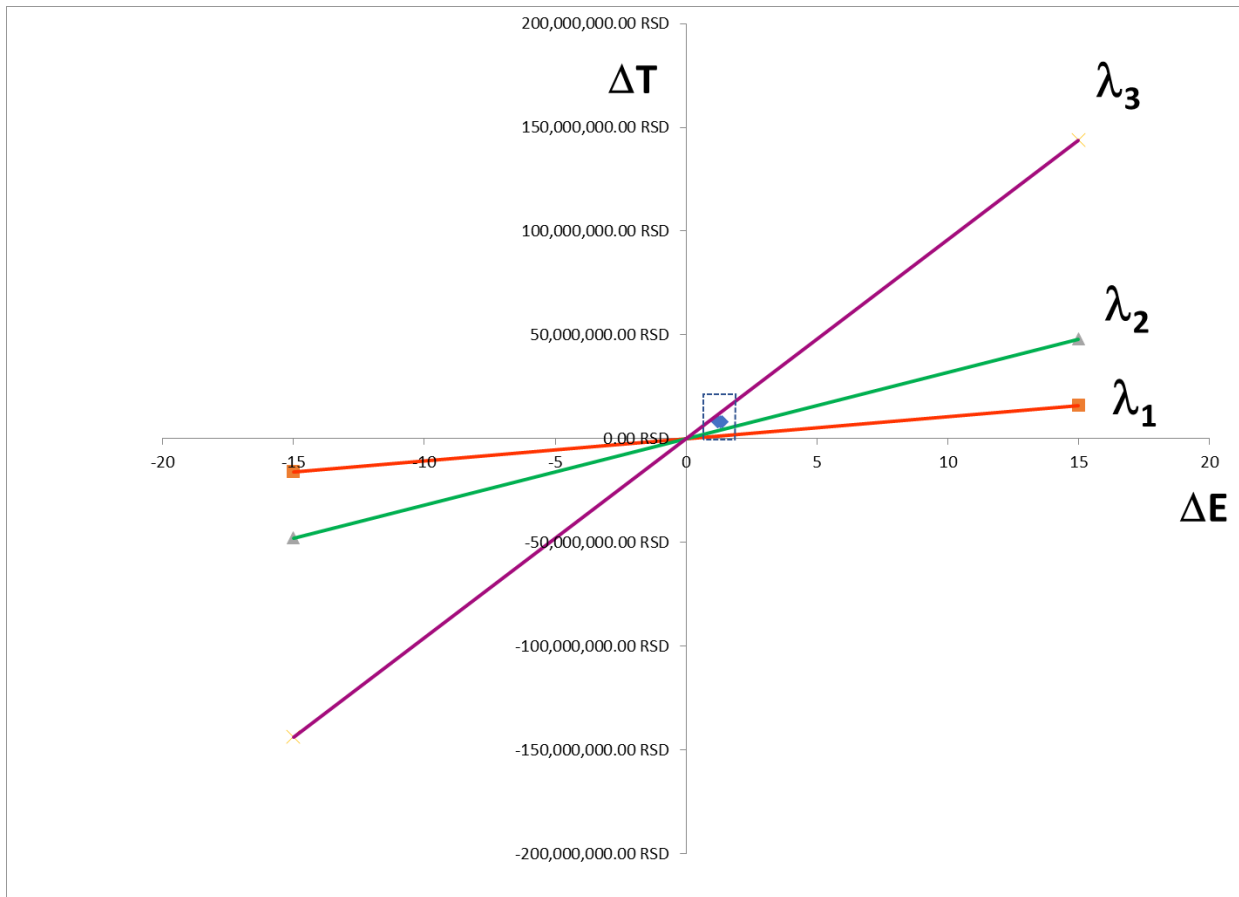
* ΔE – razlika u dobijenim godinama života prilagođenim za kvalitet po pacijentu; ΔT^{**} – razlika u troškovima po pacijentu; ICER*** – inkrementalni odnos troškova i efekata.

Slika 12. Grafik odnosa razlike u troškovima i razlike u efektima između transplantacije kostne srži i simptomatske terapije. Y-osa: razlika u troškovima lečenja po pacijentu; X-osa: razlika u godinama života prilagođenog za kvalitet (engleski: Quality-Adjusted Life Year – QALY) dobijenih po pacijentu lečenjem alfa manozidoze pomoću transplantacije kostne srži i godina života prilagođenih za kvalitet dobijenih lečenjem simptomatske terapije. Svaka tačka na grafiku predstavlja jednog virtuelnog pacijenta. Linije koje prolaze kroz koordinatni početak predstavljaju volju Republičkog fonda zdravstvenog osiguranja da plati za jednu više dobijenu godinu života prilagođenu za kvalitet: linija lambda 1 – jedan bruto nacionalni dohodak po glavi stanovnika za 1 QALY; linija lambda 2 – tri bruto nacionalna dohotka po glavi stanovnika za 1 QALY; lambda 3 – devet bruto nacionalnih dohodaka po glavi stanovnika za 1 QALY.



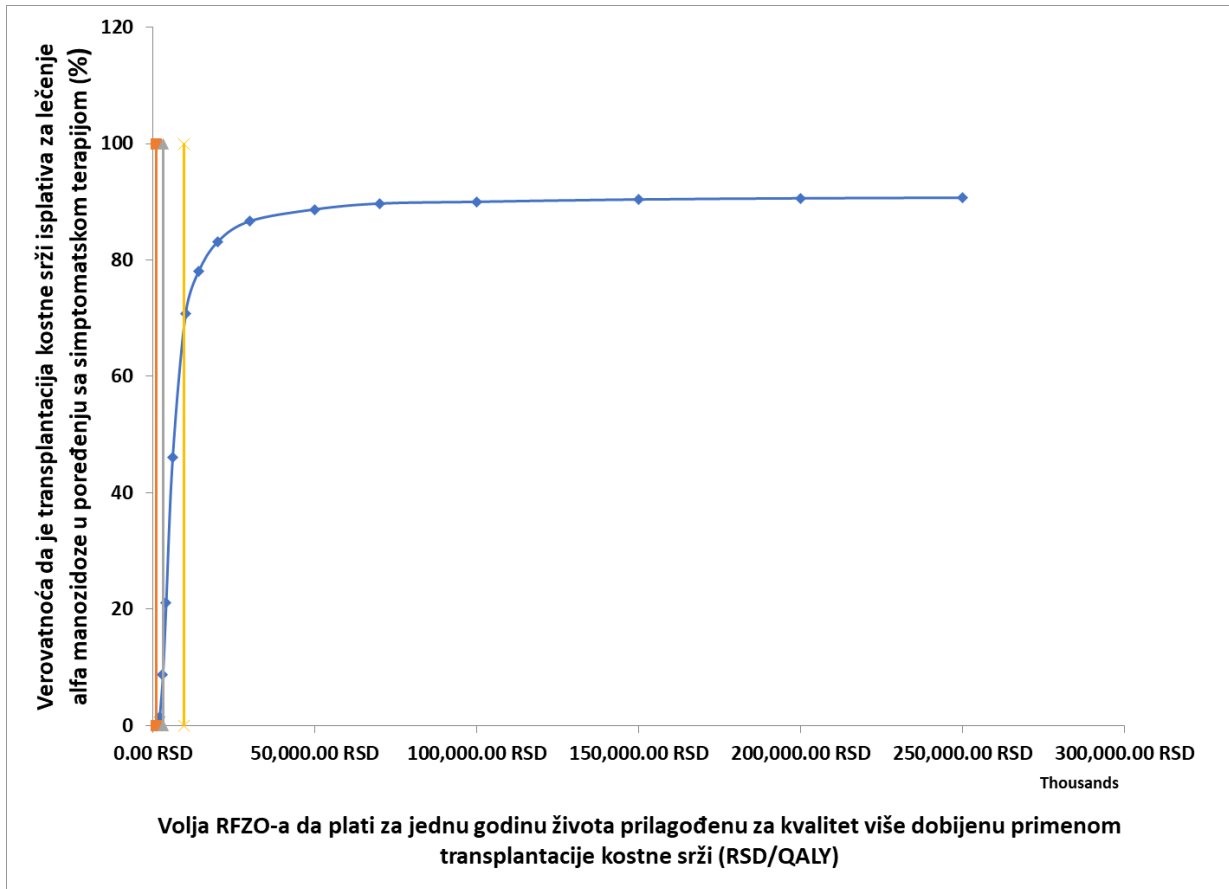
Slika 13. Grafik odnosa razlike u troškovima i razlike u efektima između transplantacije kostne srži i simptomatske terapije. Y-osa: razlika u troškovima lečenja po pacijentu; X-osa: razlika u godinama života prilagođenog za kvalitet (engleski: Quality-Adjusted Life Year – QALY) dobijenih po pacijentu lečenjem alfa manozidoze pomoću transplantacije kostne srži i godina života prilagođenih za kvalitet dobijenih simptomatskom terapijom. Plavi pravougaonik na grafiku obuhvata vrednosti odnosa troškova i efekata sa 96% verovatnoće (granice poverenja

96%). Linije koje prolaze kroz koordinatni početak predstavljaju volju Republičkog fonda zdravstvenog osiguranja da plati za jednu više dobijenu godinu života prilagođenu za kvalitet: linija lambda 1 – jedan bruto nacionalni dohodak po glavi stanovnika za 1 QALY; linija lambda 2 – tri bruto nacionalna dohotka po glavi stanovnika za 1 QALY; lambda 3 – devet bruto nacionalnih dohodaka po glavi stanovnika za 1 QALY.



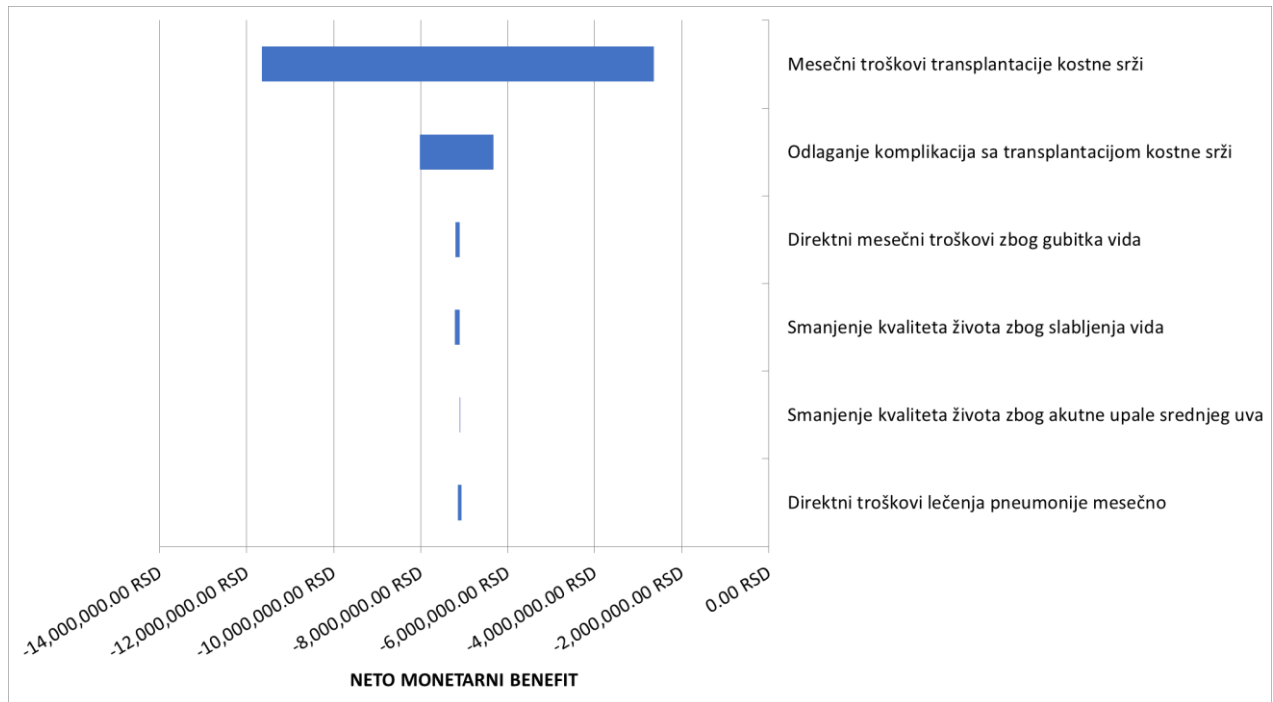
Ako se na X-osu nanosi volja Republičkog fonda za zdravstveno osiguranje (RFZO) da plati jednu više godinu života prilagođenu za kvalitet, a na Y-osu verovatnoća u procentima da je transplantacija kostne srži isplativa za RFZO, dobija se kriva prihvatljivosti, koja je prikazana na slici 14. Sa slike se može videti da povećanje volje RFZO-a da plati za jednu više dobijenu QALY između 3 i 9 bruto nacionalnih dohodaka po glavi stanovnika dovodi do porasta verovatnoće isplativosti transplantacije kostne srži u poređenju sa simptomatskom terapijom na preko 50% kada je u pitanju lečenje blage do umerene alfa manozidoze (sa 9 bruto nacionalnih dohodaka po glavi stanovnika verovatnoća prelazi 65%).

Slika 14. Kriva prihvatljivosti transplantacije kostne srži od strane Republičkog fonda za zdravstveno osiguranje za indikaciju blaga do umerena alfa manozidoza..



Jednofaktorska analiza senzitivnosti rezultata simulacije modela diskretnih događaja koji poredi transplantaciju kostne srži i simptomatsku terapiju u pogledu troškova i efekata lečenja blage do umerene alfa manozidoze je prikazana u vidu Tornado dijagrama na slici 15. Na X-osi se nalazi neto novčani benefit primene transplantacije kostne srži naprema simptomatskoj terapiji, a na Y-osi su ulazni parametri u model, varirani $\pm 50\%$: direktni troškovi lečenja demencije na mesečnom nivou, smanjenje kvaliteta života zbog akutne upale srednjeg uva, smanjenje kvaliteta života zbog slabljenja vida, direktni troškovi logopedске terapije na mesečnom nivou, odlaganje komplikacija alfa manozidoze zbog upotrebe velmanaze alfa i cena velmanaze alfa.

Slika 15. Tornado dijagram.



Probabilistička analiza senzitivnosti (PAS)

Probabilistička analiza senzitivnosti je sprovedena kroz zamenu pojedinačnih ulaznih vrednosti varijabli reverznim distribucijama gustine verovatnoće svih mogućih vrednosti. Za troškove kao ulazne parametre korišćena je reverzna gama distribucija sa parametrom alfa = 16, za verovatnoće i kvalitet života reverzna beta distribucija, a za vremenske periode i odlaganje nepovoljnih događaja reverzna normalna distribucija. Posle zamene pojedinačnih vrednosti ulaznih parametara reverznim distribucijama gustine verovatnoće model je simuliran na kohorti od 1000 virtuelnih pacijenata, a rezultati su prikazani tabelarno i grafički.

Velmanaza alfa naprema transplantaciji kostne srži: PAS

Posle simulacije modela na 1000 virtuelnih pacijenata sa blagom do umerenom alfa manozidozom dobijaju se rezultati probabilističke analize senzitivnosti odnosa troškova i efekata velmanase alfa naprema transplantaciji kostne srži prikazani u tabeli 9, i slikama 16 i 17.

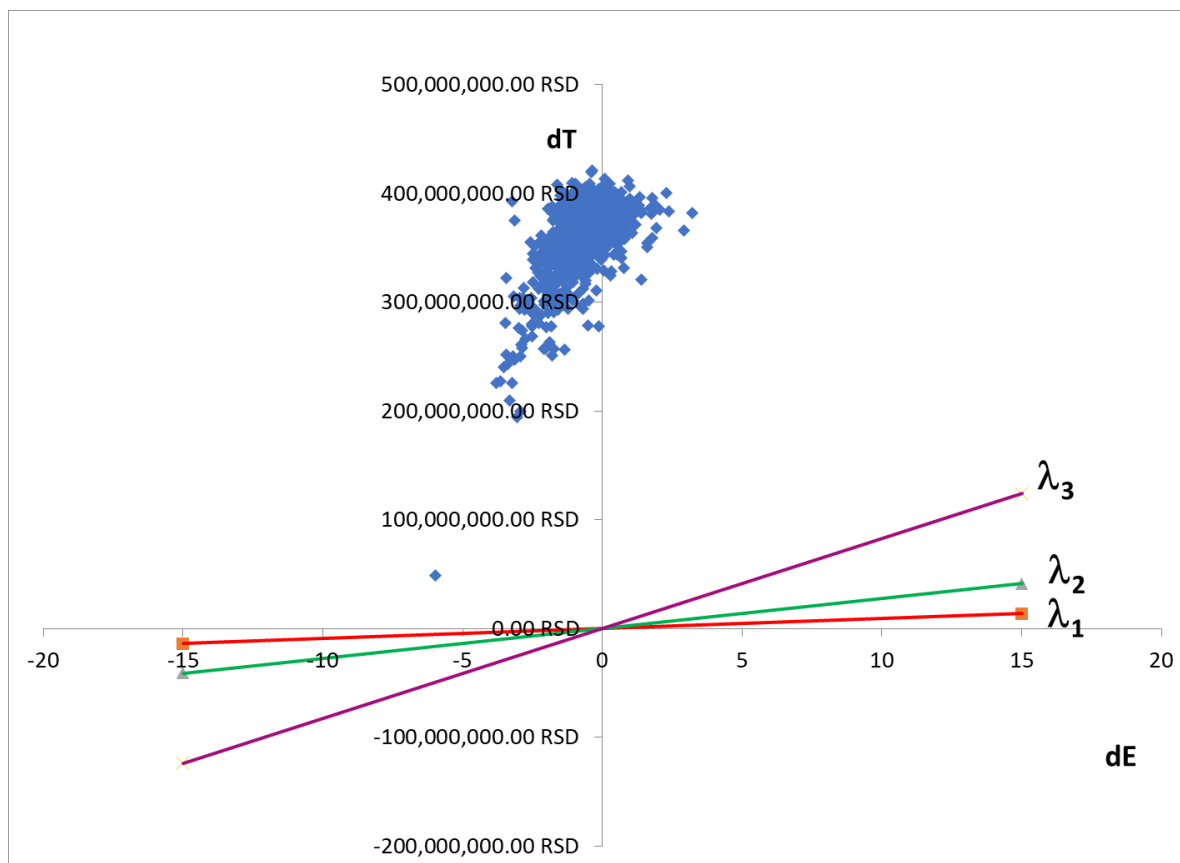
Tabela 9. Rezultati probabilističke analize senzitivnosti modela simulacije diskretnih događaja koji upoređuje velmanazu alfa sa transplantacijom kostne srži u lečenju blage do umerene alfa manozidoze.

Troškovi po pacijentu sa	Troškovi po pacijentu sa transplantacijom	Dobijene QALY sa Velmanazom	Dobijene QALY sa transplantacijom	ΔE^*	ΔT^{**}	ICER***	NETO NOVČANI
--------------------------	---	-----------------------------	-----------------------------------	--------------	-----------------	---------	--------------

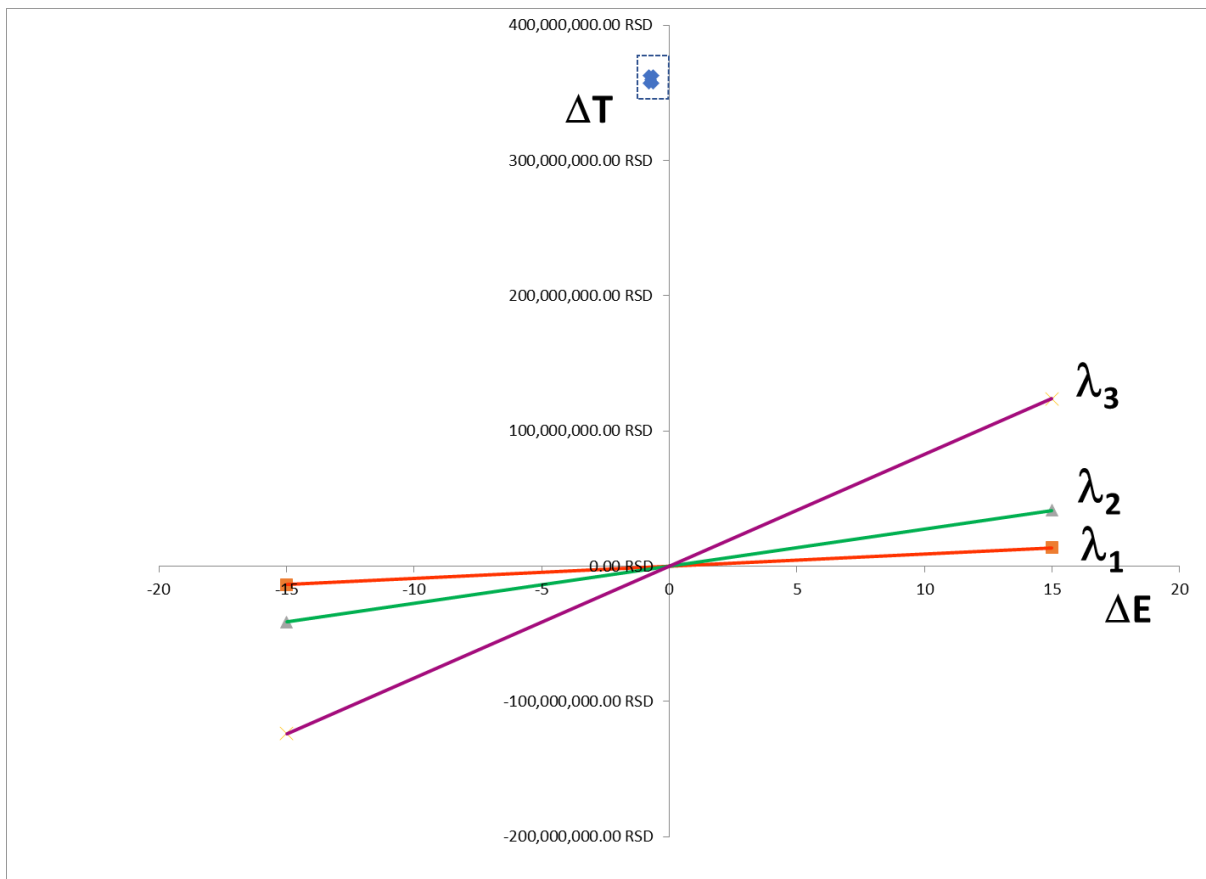
	Velmana zom					BENEFI T		
Sred nja vred nost	372,169,00 8.26 RSD	12,384,859.04 RSD	12.68	13.40	-0.71	359,784,14 9.23 RSD	- 228,425,044 .73 RSD	- 360,439,56 6.29 RSD
Stan dard na devij acija	33,624,397 .60 RSD	769,086.17 RSD	0.91	0.79	0.93	33,640,288 .84 RSD	19,097,718, 619.89 RSD	33,125,191 .17 RSD
Inter val pover enja (96%)	2,738,871. 09 RSD	62,645.82 RSD	0.075	0.065	0.08	2,740,165. 51 RSD	1,555,602,2 75.91 RSD	2,698,208. 29 RSD

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

Slika 16. Grafik probabilističke analize senzitivnosti odnosa razlike u troškovima i razlike u efektima između velmanaze alfa i transplantacije kostne srži. Y-osa: razlika u troškovima lečenja po pacijentu; X-osa: razlika u godinama života prilagođenog za kvalitet (engleski: Quality-Adjusted Life Year – QALY) dobijenih po pacijentu lečenjem alfa manozidoze pomoću velmanaze alfa i godina života prilagođenih za kvalitet dobijenih lečenjem transplantacijom kostne srži. Svaka tačka na grafiku predstavlja jednog virtuelnog pacijenta. Linije koje prolaze kroz koordinatni početak predstavljaju volju Republičkog fonda zdravstvenog osiguranja da plati za jednu više dobijenu godinu života prilagođenu za kvalitet: linija lambda 1 – jedan bruto nacionalni dohodak po glavi stanovnika za 1 QALY; linija lambda 2 – tri bruto nacionalna dohotka po glavi stanovnika za 1 QALY; lambda 3 – devet bruto nacionalnih dohodaka po glavi stanovnika za 1 QALY.

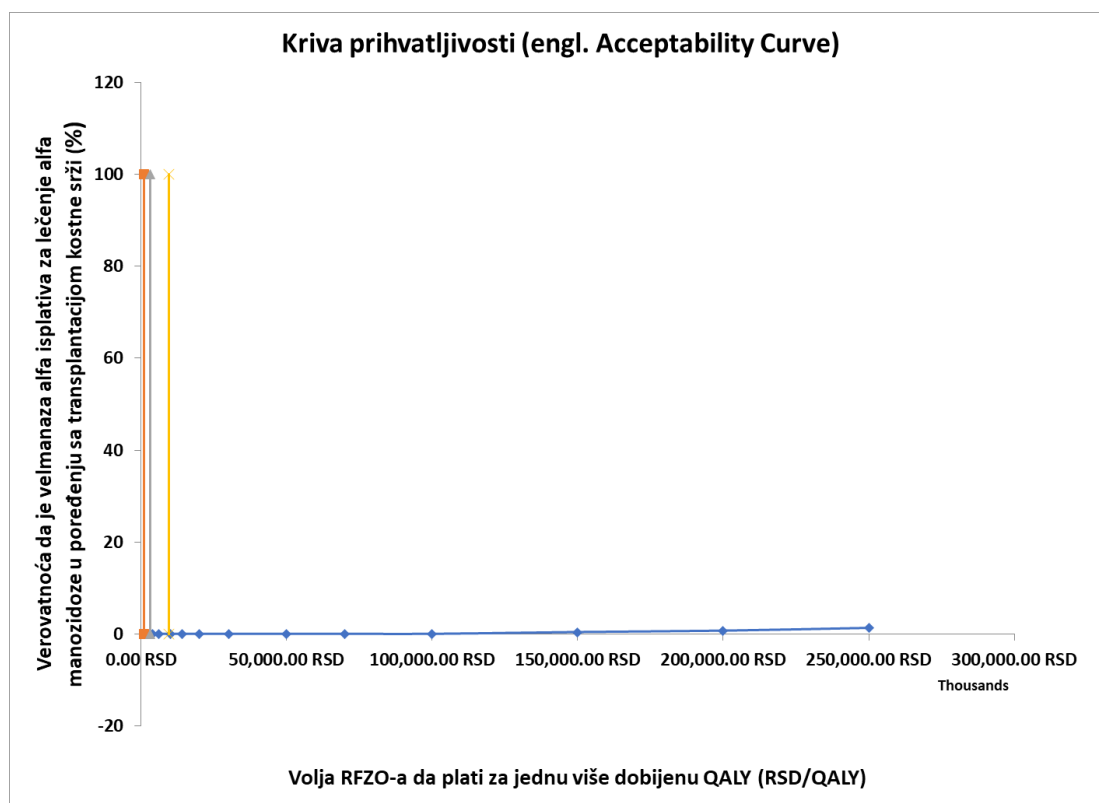


Slika 17. Grafik probabilističke analize senzitivnosti odnosa razlike u troškovima i razlike u efektima između velmanaze alfa i transplantacije kostne srži. Y-osa: razlika u troškovima lečenja po pacijentu; X-osa: razlika u godinama života prilagođenog za kvalitet (engleski: Quality-Adjusted Life Year – QALY) dobijenih po pacijentu lečenjem alfa manozidoze pomoću velmanaze alfa i godina života prilagođenih za kvalitet dobijenih lečenjem transplantacijom kostne srži. Plavi pravougaonik na grafiku obuhvata vrednosti odnosa troškova i efekata sa 96% verovatnoće (granice poverenja 96%). Linije koje prolaze kroz koordinatni početak predstavljaju volju Republičkog fonda zdravstvenog osiguranja da plati za jednu više dobijenu godinu života prilagođenu za kvalitet: linija lambda 1 – jedan bruto nacionalni dohodak po glavi stanovnika za 1 QALY; linija lambda 2 – tri bruto nacionalna dohotka po glavi stanovnika za 1 QALY; lambda 3 – devet bruto nacionalnih dohodaka po glavi stanovnika za 1 QALY.



Ako se u okviru probalističke analize senzitivnosti na X-osu nanosi volja Republičkog fonda za zdravstveno osiguranje (RFZO) da plati jednu više godinu života prilagođenu za kvalitet, a na Y-osu verovatnoća u procentima da je velmanaza alfa isplativa za RFZO, dobija se kriva prihvatljivosti, koja je prikazana na slici 6. Sa slike se može videti da ni ekstremno povećanje volje RFZO-a da plati za jednu više dobijenu QALY ne može značajno povećati verovatnoću isplativosti velmanaze alfa u poređenju sa transplantacijom kostne srži kada je u pitanju lečenje blage do umerene alfa manozidoze (verovatnoća ne prelazi 3%).

Slika 18. Kriva prihvatljivosti velmanaze alfa od strane Republičkog fonda za zdravstveno osiguranje: PAS.



Velmanaza alfa naprema simptomatskoj terapiji: PAS

Posle simulacije modela na 1000 virtuelnih pacijenata sa blagom do umerenom alfa manozidozom dobijaju se rezultati odnosa troškova i efekata velmanaze alfa naprema simptomatskoj terapiji prikazani u tabeli 10, i slikama 19 i 20.

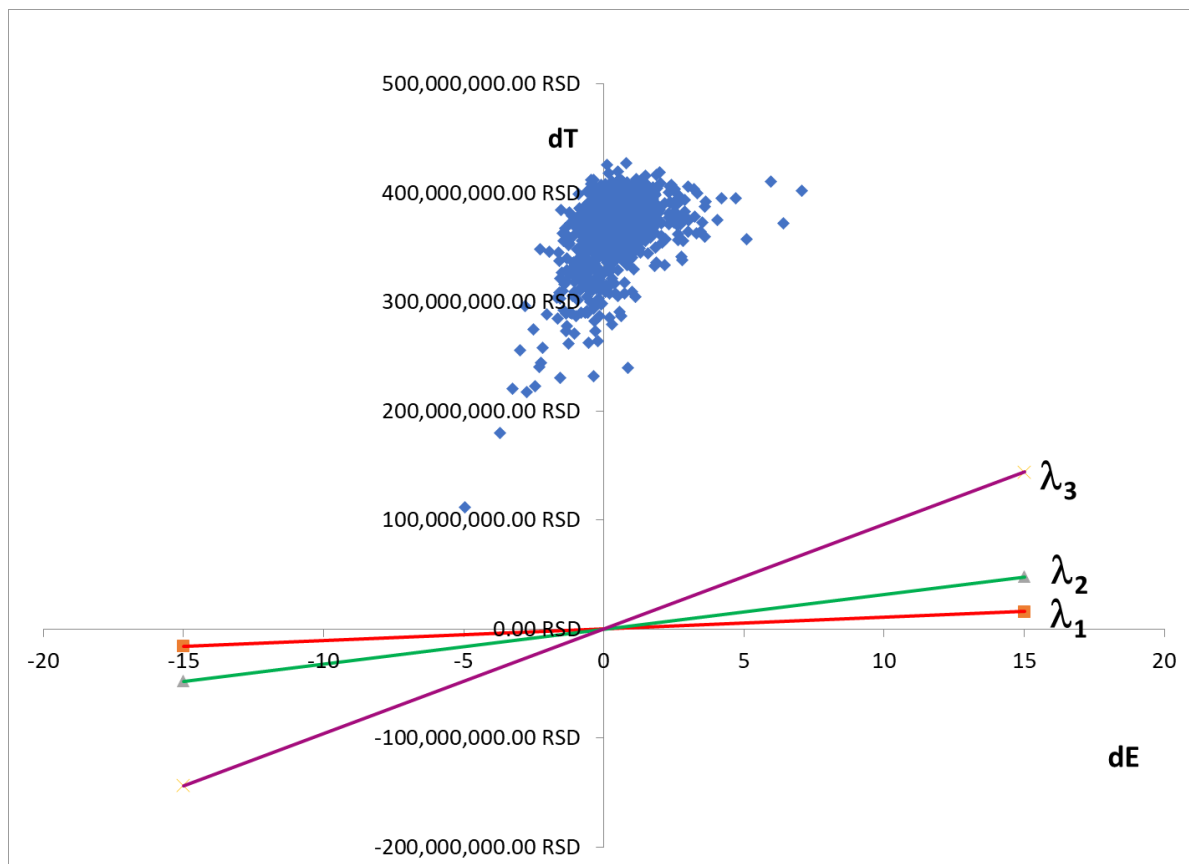
Tabela 10. Rezultati probabilističke analize senzitivnosti modela simulacije diskretnih događaja koji upoređuje velmanazu alfa sa simptomatskom terapijom u lečenju blage do umerene alfa manozidoze.

	Troškovi po pacijentu sa Velmanazom	Troškovi po pacijentu sa simptomatskom terapijom	Dobijene QALY sa Velmanazom	Dobijene QALY sa simptomatskom terapijom	ΔE^*	ΔT^{**}	ICER***	NETO NOVČANI BENEFIT
Srednja vrednost	372,350,53 1.46 RSD	4,365,213.53 RSD	12.67	12.19	0.47	367,985,31 7.92 RSD	567,934,631 .34 RSD	- 367,480,51 1.27 RSD
Standardna	32,934,429 .61 RSD	1,003,848.42 RSD	0.92	1.03	1.08	32,912,730 .26 RSD	14,453,431, 681.45 RSD	32,354,545 .54 RSD

devijacija								
Interval poverenja (96%)	2,682,669.83 RSD	81,768.35 RSD	0.075	0.084	0.09	2,680,902.32 RSD	1,177,302.465.59 RSD	2,635,435.45 RSD

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

Slika 19. Grafik probabilističke analize senzitivnosti odnosa razlike u troškovima i razlike u efektima između velmanaze alfa i simptomatske terapije. Y-osa: razlika u troškovima lečenja po pacijentu; X-osa: razlika u godinama života prilagođenog za kvalitet (engleski: Quality-Adjusted Life Year – QALY) dobijenih po pacijentu lečenjem alfa manozidoze pomoću velmanaze alfa i godina života prilagođenih za kvalitet dobijenih lečenjem simptomatske terapije. Svaka tačka na grafiku predstavlja jednog virtuelnog pacijenta. Linije koje prolaze kroz koordinatni početak predstavljaju volju Republičkog fonda zdravstvenog osiguranja da plati za jednu više dobijenu godinu života prilagođenu za kvalitet: linija lambda 1 – jedan bruto nacionalni dohodak po glavi stanovnika za 1 QALY; linija lambda 2 – tri bruto nacionalna dohotka po glavi stanovnika za 1 QALY; lambda 3 – devet bruto nacionalnih dohodaka po glavi stanovnika za 1 QALY.

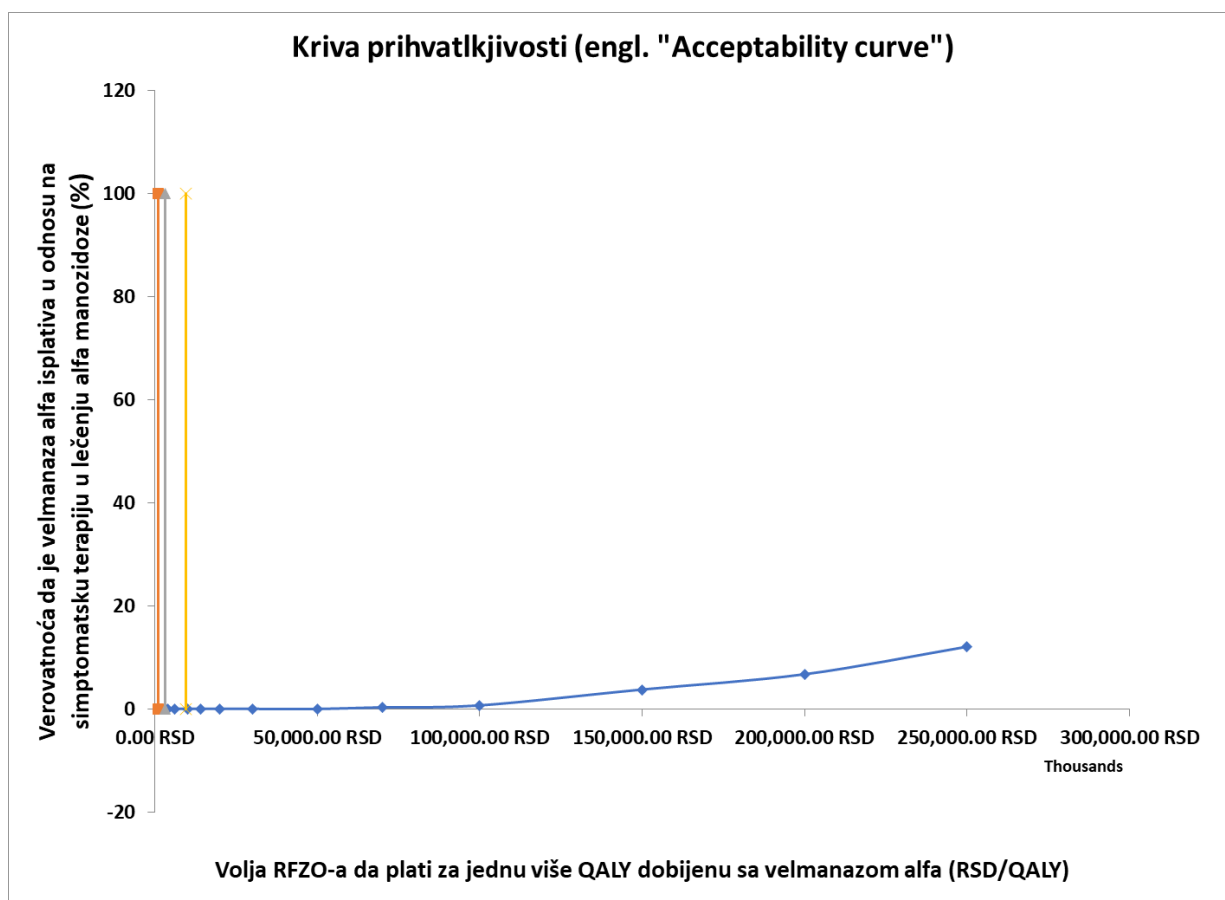


Slika 20. Grafik probabilističke analize senzitivnosti odnosa razlike u troškovima i razlike u efektima između velmanaze alfa i simptomatske terapije. Y-osa: razlika u troškovima lečenja po pacijentu; X-osa: razlika u godinama života prilagođenog za kvalitet (engleski: Quality-Adjusted Life Year – QALY) dobijenih po pacijentu lečenjem alfa manozidoze pomoću velmanaze alfa i godina života prilagođenih za kvalitet dobijenih simptomatskom terapijom. Plavi pravougaonik na grafiku obuhvata vrednosti odnosa troškova i efekata sa 96% verovatnoće (granice poverenja 96%). Linije koje prolaze kroz koordinatni početak predstavljaju volju Republičkog fonda zdravstvenog osiguranja da plati za jednu više dobijenu godinu života prilagođenu za kvalitet: linija lambda 1 – jedan bruto nacionalni dohodak po glavi stanovnika za 1 QALY; linija lambda 2 – tri bruto nacionalna dohotka po glavi stanovnika za 1 QALY; lambda 3 – devet bruto nacionalnih dohodaka po glavi stanovnika za 1 QALY.



Ako se u okviru probabilističke analize senzitivnosti na X-osu nanosi volja Republičkog fonda za zdravstveno osiguranje (RFZO) da plati jednu više godinu života prilagođenu za kvalitet, a na Y-osu verovatnoća u procentima da je velmanaza alfa isplativa za RFZO, dobija se kriva prihvatljivosti, koja je prikazana na slici 10. Sa slike se može videti da ni ekstremno povećanje volje RFZO-a da plati za jednu više dobijenu QALY ne može značajno povećati verovatnoću isplativosti velmanaze alfa u poređenju sa simptomatskom terapijom kada je u pitanju lečenje blage do umerene alfa manozidoze (verovatnoća ne prelazi 20%).

Slika 21. Kriva prihvatljivosti velmanaze alfa od strane Republičkog fonda za zdravstveno osiguranje: PAS.



Transplantacija kostne srži naprema simptomatskoj terapiji: PAS

Posle simulacije modela na 1000 virtuelnih pacijenata sa blagom do umerenom alfa manozidozom dobijaju se rezultati odnosa troškova i efekata transplantacije kostne srži naprema simptomatskoj terapiji prikazani u tabeli 11, i slikama 22 i 23.

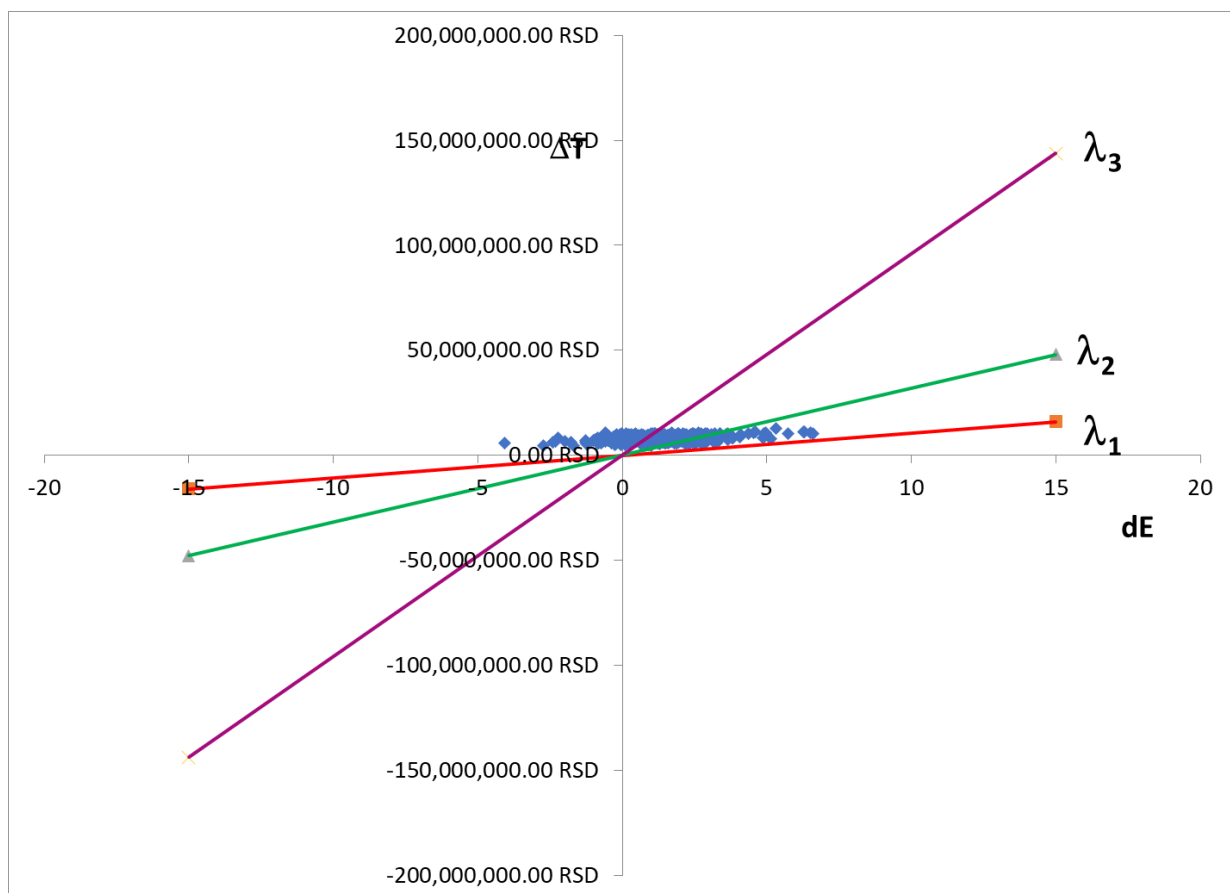
Tabela 11. Rezultati probabilističke analize senzitivnosti modela simulacije diskretnih događaja koji upoređuje transplantaciju kostne srži sa simptomatskom terapijom u lečenju blage do umerene alfa manozidoze.

	Troškovi po pacijentu sa transplantacijom	Troškovi po pacijentu sa simptomatskom terapijom	Dobijene QALY sa transplantacijom	Dobijene QALY sa simptomatskom terapijom	ΔE^*	ΔT^{**}	ICER***	NETO NOVČANI BENEFIT
Srednja vrednost	12,369,950.70 RSD	4,346,718.38 RSD	13.39	12.14	1.25	8,023,232.32 RSD	7,159,205.63 RSD	-6,687,988.22 RSD

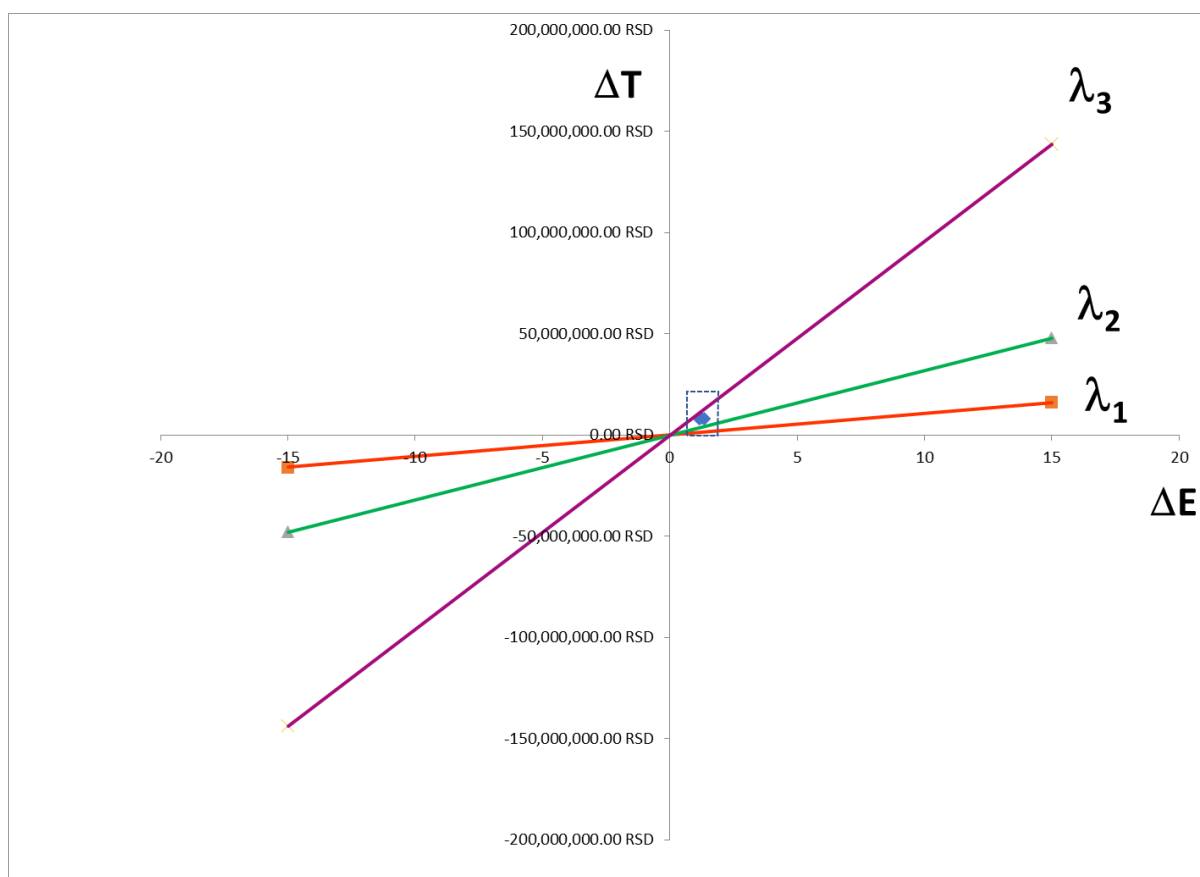
Standardna devijacija	737,184.07 RSD	994,043.86 RSD	0.77	1.03	1.08	1,108,355.59 RSD	74,882,308.06 RSD	1,306,701.01 RSD
Interval poverenja (96%)	60,047.24 RSD	80,969.72 RSD	0.064	0.084	0.09	90,280.97 RSD	6,099,529.02 RSD	106,437.17 RSD

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

Slika 22. Grafik probabilističke analize senzitivnosti odnosa razlike u troškovima i razlike u efektima između transplantacije kostne srži i simptomatske terapije. Y-osa: razlika u troškovima lečenja po pacijentu; X-osa: razlika u godinama života prilagođenog za kvalitet (engleski: Quality-Adjusted Life Year – QALY) dobijenih po pacijentu lečenjem alfa manozidoze pomoću transplantacije kostne srži i godina života prilagođenih za kvalitet dobijenih lečenjem simptomatske terapije. Svaka tačka na grafiku predstavlja jednog virtuelnog pacijenta. Linije koje prolaze kroz koordinatni početak predstavljaju volju Republičkog fonda zdravstvenog osiguranja da plati za jednu više dobijenu godinu života prilagođenu za kvalitet: linija lambda 1 – jedan bruto nacionalni dohodak po glavi stanovnika za 1 QALY; linija lambda 2 – tri bruto nacionalna dohotka po glavi stanovnika za 1 QALY; lambda 3 – devet bruto nacionalnih dohotaka po glavi stanovnika za 1 QALY.



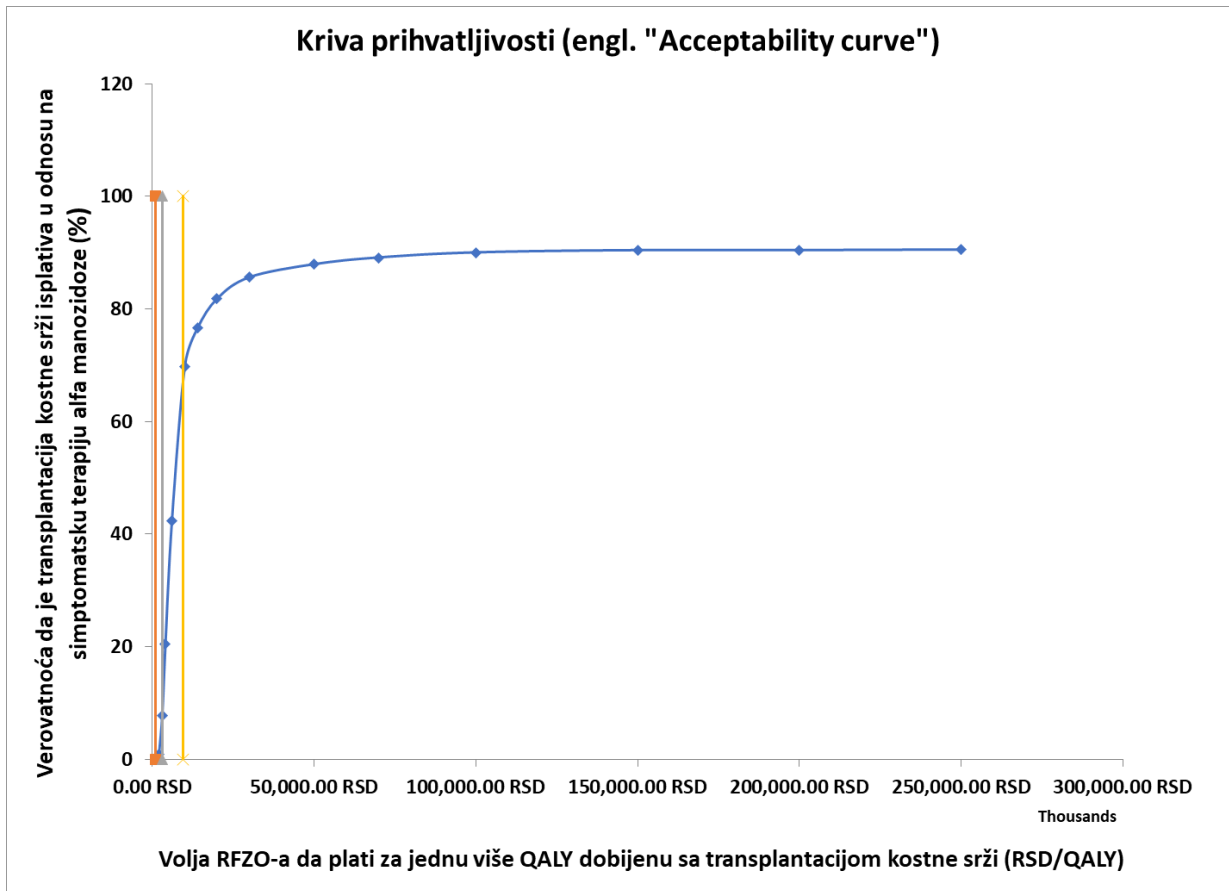
Slika 23. Grafik probabilističke analize senzitivnosti odnosa razlike u troškovima i razlike u efektima između transplantacije kostne srži i simptomatske terapije. Y-osa: razlika u troškovima lečenja po pacijentu; X-osa: razlika u godinama života prilagođenog za kvalitet (engleski: Quality-Adjusted Life Year – QALY) dobijenih po pacijentu lečenjem alfa manozidoze pomoću transplantacije kostne srži i godina života prilagođenih za kvalitet dobijenih simptomatskom terapijom. Plavi pravougaonik na grafiku obuhvata vrednosti odnosa troškova i efekata sa 96% verovatnoće (granice poverenja 96%). Linije koje prolaze kroz koordinatni početak predstavljaju volju Republičkog fonda zdravstvenog osiguranja da plati za jednu više dobijenu godinu života prilagođenu za kvalitet: linija lambda 1 – jedan bruto nacionalni dohodak po glavi stanovnika za 1 QALY; linija lambda 2 – tri bruto nacionalna dohotka po glavi stanovnika za 1 QALY; lambda 3 – devet bruto nacionalnih dohodaka po glavi stanovnika za 1 QALY.



Ako se u okviru probabilističke analize senzitivnosti na X-osu nanosi volja Republičkog fonda za zdravstveno osiguranje (RFZO) da plati jednu više godinu života prilagođenu za kvalitet, a na Y-osu verovatnoća u procentima da je transplantacija kostne srži isplativa za RFZO, dobija se kriva prihvatljivosti, koja je prikazana na slici 14. Sa slike se može videti da povećanje volje RFZO-a da plati za jednu više dobijenu QALY između 3 i 9 bruto nacionalnih dohodaka po glavi stanovnika dovodi do porasta verovatnoće isplativosti transplantacije kostne srži u poređenju sa simptomatskom terapijom na preko 50% kada je u pitanju lečenje blage do

umerene alfa manozidoze (sa 9 bruto nacionalnih dohodaka po glavi stanovnika verovatnoća prelazi 65%).

Slika 24. Kriva prihvatljivosti transplantacije kostne srži od strane Republičkog fonda za zdravstveno osiguranje za indikaciju blaga do umerena alfa manozidoza: PAS.



Očekivana vrednost savršene informacije (engl. „the Expected Value of Perfect Information“ - EVPI)

Očekivana vrednost savršene informacije je farmakoekonomski parametar koji ukazuje na neophodno ulaganje u nova istraživanja kako bi se u potpunosti razjasnio ishod analize odnosa troškova i efekata velmanaze alfa, transplantacije kostne srži i simptomatske terapije alfa manozidoze. Očekivana vrednost savršene informacije se izračunava kao proizvod verovatnoće gubitka ako se donese odluka da se novi lek finansira i proseka posledica koje nastaju usled (pogrešne) odluke da se novi lek finansira (gubitak drugih mogućnosti, tj. engl. „the opportunity loss“). Verovatnoća gubitka ako se donese odluka da se novi lek finansira je pak jednaka kumulativnoj verovatnoća da je neto monetarni benefit manji od nule (ako je srednja vrednost neto monetarnog benefita inače pozitivna) ili veći od nule (ako je srednja vrednost neto monetarnog benefita negativna). U narednim tabelama i slikama očekivana vrednost savršene informacije je prikazana u zavisnosti od volje RFZO-a da plati jednu više QALY dobijenu usled primene velmanaze alfa ili transplantacije kostne srži.

Očekivana vrednost savršene informacije za poređenje velmanaze alfa i transplantacije kostne srži u lečenju blage do umerene alfa manozidoze

Tabela 12. Očekivana vrednost savršene informacije kada se poredi velmanaza alfa sa transplantacijom kostne srži.

λ	NMB	SD	CI	EVPI
RSD 1,000,000.00	RSD - 357,263,457.4	RSD 34,686,302.21	RSD 2,825,368.39	RSD 0
RSD 3,000,000.00	RSD - 360,450,813.3	RSD 34,470,717.37	RSD 2,807,807.96	RSD 0
RSD 4,000,000.00	RSD - 361,811,532.2	RSD 32,238,331.87	RSD 2,625,969.28	RSD 0
RSD 6,000,000.00	RSD - 362,923,007.8	RSD 31,910,449.74	RSD 2,599,261.68	RSD 0
RSD 10,000,000.00	RSD - 367,293,137.6	RSD 27,551,646.63	RSD 2,244,215.92	RSD 0
RSD 14,000,000.00	RSD - 369,522,466.4	RSD 28,904,141.25	RSD 2,354,383.20	RSD 0
RSD 20,000,000.00	RSD - 374,946,850	RSD 28,788,934.42	RSD 2,344,999.04	RSD 0
RSD 30,000,000.00	RSD - 384,843,170.2	RSD 28,758,512.95	RSD 2,342,521.06	RSD 0
RSD 50,000,000.00	RSD - 399,294,143	RSD 42,768,033.87	RSD 3,483,664.83	RSD 0
RSD 70,000,000.00	RSD - 421,138,611.7	RSD 52,369,021.07	RSD 4,265,712.04	RSD -1.24
RSD 100,000,000.00	RSD - 443,726,720.6	RSD 83,107,214.23	RSD 6,769,487.71	RSD - 138,032,039.7
RSD 150,000,000.00	RSD - 492,774,604.9	RSD 119,810,879.8	RSD 9,759,180.19	RSD - 6,4147,263,815

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

Slika 25. Grafički prikaz očekivane vrednosti savršene informacije kada se poredi velmanaza alfa sa transplantacijom kostne srži.



Iz prethodne tabele i grafika se može videti da je očekivana vrednost savršene informacije praktično jednaka nuli, a pri većim vrednostima volje RFZO-a da se plati jedna dodatna QALY čak i negativna, na osnovu čega možemo zaključiti da nije isplativo ulagati u dodatna istraživanja, već da se može verovati rezultatima prethodne analize (da primena velmanaze alfa nije isplativa terapijska opcija u odnosu na transplantaciju kostne srži).

Očekivana vrednost savršene informacije za poređenje velmanaze alfa i simptomatske terapije u lečenju blage do umerene alfa manozidoze

Tabela 13. Očekivana vrednost savršene informacije kada se poredi velmanaza alfa sa simptomatskom terapijom.

λ	NMB	SD	CI	EVPI
RSD 1,000,000.00	-RSD 365,532,389.64	RSD 33,741,395.17	RSD 2,748,401.11	RSD 0.00
RSD 3,000,000.00	-RSD 363,238,507.85	RSD 34,545,044.85	RSD 2,813,862.30	RSD 0.00
RSD 4,000,000.00	-RSD 365,382,801.57	RSD 33,779,825.56	RSD 2,751,531.46	RSD 0.00

RSD 6,000,000.00	-RSD 363,758,902.44	RSD 29,811,131.76	RSD 2,428,262.00	RSD 0.00
RSD 10,000,000.00	-RSD 361,642,195.87	RSD 32,068,572.59	RSD 2,612,141.56	RSD 0.00
RSD 14,000,000.00	-RSD 360,538,733.72	RSD 31,154,020.08	RSD 2,537,646.80	RSD 0.00
RSD 20,000,000.00	-RSD 357,647,192.69	RSD 30,546,573.10	RSD 2,488,167.28	RSD 0.00
RSD 30,000,000.00	-RSD 354,758,407.72	RSD 32,312,191.38	RSD 2,631,985.50	RSD 0.00
RSD 50,000,000.00	-RSD 347,297,192.25	RSD 46,413,040.86	RSD 3,780,568.42	-RSD 84.28
RSD 70,000,000.00	-RSD 340,255,094.92	RSD 62,862,464.05	RSD 5,120,454.13	-RSD 70,391,875.93
RSD 100,000,000.00	-RSD 322,682,536.15	RSD 96,498,720.25	RSD 7,860,291.16	-RSD 888,243,838,590.92
RSD 150,000,000.00	-RSD 304,021,369.69	RSD 155,315,115.33	RSD 12,651,173.25	-RSD 50,951,962,558,861.70

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

Slika 26. Grafički prikaz očekivane vrednosti savršene informacije kada se poredi velmanaza alfa sa simptomatskom terapijom.



Iz prethodne tabele i grafika se može videti da je očekivana vrednost savršene informacije praktično jednaka nuli, a pri većim vrednostima volje RFZO-a da se plati jedna dodatna QALY čak i negativna, na osnovu čega možemo zaključiti da nije isplativo ulagati u dodatna istraživanja, već da se može verovati rezultatima prethodne analize (da primena velmanaze alfa nije isplativa terapijska opcija u odnosu na simptomatsku terapiju).

Očekivana vrednost savršene informacije za poređenje transplantacije kostne srži i simptomatske terapije u lečenju blage do umerene alfa manozidoze

Tabela 14. Očekivana vrednost savršene informacije kada se poredi transplantacija kostne srži sa simptomatskom terapijom.

λ	NMB	SD	CI	EVPI
RSD 1,000,000.00	-RSD 6,693,085.34	RSD 1,357,643.70	RSD 110,586.70	-RSD 18,346,345.17
RSD 3,000,000.00	-RSD 4,099,875.40	RSD 3,136,508.17	RSD 255,483.88	-RSD 2,611,612,444,721.38
RSD 4,000,000.00	-RSD 2,967,071.82	RSD 3,824,148.69	RSD 311,495.55	-RSD 4,328,715,862,242.05
RSD 6,000,000.00	-RSD 464,560.86	RSD 6,096,099.90	RSD 496,557.05	-RSD 1,453,986,567,636.41
RSD 10,000,000.00	RSD 4,893,414.10	RSD 9,240,602.84	RSD 752,692.15	RSD 22,886,711,370,499.30
RSD 14,000,000.00	RSD 9,121,696.14	RSD 14,180,715.70	RSD 1,155,088.42	RSD 44,983,448,491,344.60
RSD 20,000,000.00	RSD 16,954,398.86	RSD 20,716,321.09	RSD 1,687,445.34	RSD 89,651,908,793,998.10
RSD 30,000,000.00	RSD 29,129,974.49	RSD 33,309,730.60	RSD 2,713,239.93	RSD 157,071,322,662,329.00
RSD 50,000,000.00	RSD 55,382,261.73	RSD 49,365,411.55	RSD 4,021,053.41	RSD 320,757,450,667,644.00
RSD 70,000,000.00	RSD 84,555,768.66	RSD 71,448,180.62	RSD 5,819,802.60	RSD 496,845,437,192,451.00
RSD 100,000,000.00	RSD 119,843,232.18	RSD 101,656,216.89	RSD 8,280,394.40	RSD 703,471,316,297,404.00
RSD 150,000,000.00	RSD 188,871,382.97	RSD 154,253,356.47	RSD 12,564,687.81	RSD 1,119,765,238,247,780.00

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

Slika 27. Grafički prikaz očekivane vrednosti savršene informacije kada se poredi transplantacija kostne srži alfa sa simptomatskom terapijom.



Iz prethodne tabele i grafika se može videti da je očekivana vrednost savršene informacije pozitivna tek ako je volja RFZO-a da se plati 1 više QALY oko 10 miliona dinara. Drugim rečima, trebalo bi ulagati u dodatna istraživanja sumu od oko 22 hiljade milijardi dinara, pod uslovom da je RFZO spreman da plati 10 miliona dinara za 1 dobijenu QALY; kako je to oko 200 milijardi evra, a razvoj potpuno novog leka košta najviše 10 milijardi evra, jasno je da se dodatna ulaganja u istraživanja odnosa troškova i efikasnosti transplantacije kostne srži i simptomatske terapije ne isplate.

DISKUSIJA

Na osnovu rezultata modela simulacije diskretnih događaja proizlazi da sa tačke gledišta RFZO-a uzročna terapija blage do umerene alfa-manozidoze (nadoknada enzima alfa manozidaze primenom velmanaze alfa) nije isplativa u poređenju sa simptomatskom terapijom. Takođe, terapija velmanazom alfa nije isplativa opcija lečenja u odnosu na transplantaciju kostne srži. Transplantacija kostne srži može biti isplativa opcija lečenja blage do umerene alfa-manozidoze u poređenju sa simptomatskom terapijom, ali samo ako se spremnosti na plaćanje Fonda zdravstvenog osiguranja u Srbiji poveća na 9 bruto nacionalnih dohodaka po glavi stanovnika po jednoj dodatnoj godini života prilagođenoj za kvalitet. Ulaganje u dodatna istraživanja kako bi se ispitala tačnost ovih zaključaka takođe nije isplativo, jer je očekivana vrednost savršene informacije jednaka nuli ili negativna kada je u pitanju poređenje velmanaze alfa sa transplantacijom kostne srži ili simptomatskom terapijom, a postaje pozitivna tek kada je u pitanju odnos transplantacije kostne srži i simptomatske terapije uz volju RFZO-a da plati za jednu dodatnu QALY 3 - 9 bruto nacionalnih dohodaka po glavi stanovnika ili više. Jednofaktorska i probabilistička analiza senzitivosti su u potpunosti potvrdile ove rezultate.

Supstitucionna enzimska terapija skoro svih retkih bolesti ima troškove po jednoj više dobijenoj QALY koji su daleko iznad prihvatljive granice isplativosti za fondove zdravstvenog osiguranja u skoro svim zemljama sveta (108). Nije samo veoma visoka cena enzimske supstitucione terapije razlog ovako nepovoljnog odnosa troškova i efekata, već i mala prevalencija retkih bolesti sa nedovoljnom količinom ili nefunkcionalnim enzimima, koje su pored toga fenotipski obično heterogene, tj. imaju više podtipova sa drugačijim enzimskim defektima ili drugačijim terapijskim opcijama (109). Ovakva situacija zahteva drugačiju kauzalnu terapiju za veoma male (pod)grupe bolesnika, što sve jako povećava troškove po pacijentu, s obzirom da su troškovi razvoja svakog novog leka, pa i tzv. „lekova siročadi“ (engl. „orphan drugs“), veoma visoki – oko 985 miliona američkih dolara po novom leku u proseku (110). Kada se troškovi razvoja podele sa brojem pacijenata na tržištu, cena leka po pacijentu je veoma visoka; čak iako se sa enzimskom terapijom dobija nekoliko QALY više po pacijentu, kada se troškovi po pacijentu podele sa dobitkom, izlaze veoma visoki troškovi po dobijenoj QALY (111). Enzimska terapija alfa manozidoze nije izuzetak u pogledu visokih troškova po dobijenoj QALY od ostalih retkih bolesti, pa ne iznenađuje što se u ovom modelu terapija velmanazom alfa pokazala kao neisplativa.

Još dva problema vezana za enzimsku terapiju povećavaju ukupne troškove lečenja: ograničena penetracija enzima kroz hematoencefalnu barijeru i pojava neutrališućih antitela protiv primenjenih enzima. Zbog ograničene penetracije enzimskih preparata (pa i velmanaze alfa) kroz hematoencefalnu barijeru neurološki poremećaji slabo reaguju na enzimsku terapiju (112). S druge strane, transplantacija kostne srži je pokazala povoljan efekat na neurološke manifestacije kod alfa manozidoze (113). Iz transplantata kostne srži jedan deo ćelija nalik na mikroglijalne dospeva do centralnog nervnog sistema gde se ili fuzioniše sa Purkinjeovim ćelijama u malom mozgu, ili indukuje u različitim neuronima ekspresiju funkcionalnih enzima, tako da se osnovni biohemijski poremećaj uspešno koriguje, kao što je pokazano u eksperimentima na miševima sa mutacijama zbog koji su patili od ataksije (114). Ćelije nalik na mikroglijalne iz transplantata kostne srži prodiru u centralni nervni sistem na mestima gde je krvno-moždana barijera narušena patološkim procesom, a zatim tamo i ostaju, povoljno utičući na neurone kroz modifikaciju ekspresije gena, i smanjujući njihova dalja oštećenja (115) (116) (117). Inferiornost enzimske terapije alfa manozidoze u odnosu na transplantaciju kostne srži u pogledu lečenja neuroloških manifestacija dovodi do većeg ukupnog dobitka godina

života prilagođenih za kvalitet po pacijentu sa transplantacijom nego sa enzimskom terapijom; kako su troškovi transplantacije kostne srži manji od troškova terapije velmanazom alfa, ne iznenađuje što se u modelu simulacije diskretnih događaja velmanaza alfa pokazala kao neisplativa terapijska opcija u odnosu na transplantaciju kostne srži.

Stvaranje neutrališućih antitela na velmanazu alfa se relativno često javlja: od petoro dece sa manozidozom koja su lečena velmanazom alfa neutrališuća antitela su se javila kod čak troje (50). U slučaju pojave neutrališućih antitela deo primenjenih enzima ne dospeva do ćelija, i ukupni terapijski efekat se smanjuje. Mada se kod jedne četvrtine pacijenata ovaj problem može prevladati jednostavnim povećanjem doze, i saturacijom neutrališućih antitela (118), većina bolesnika će jednostavno imati oslabljen odgovor na enzimsku terapiju, što dalje pogoršava odnos troškova i efikasnosti. U studiji Borgwardt-a i saradnika (54), na 10 pacijenata sa antitelima protiv velmanaze alfa, pokazalo se suprotno, da efekat u pogledu nakupljanja oligosaharida nije bio smanjen u odnosu na pacijente koji nisu razvili antitela, ali to nije bilo praćeno ispitivanjem uticaja na kliničku simptomatologiju, posebno na neurološke ispade; autori su zaključili da su neophodne nove, veće studije, sa dužim praćenjem bolesnika, kako bi se sa sigurnošću utvrdio efekat neutrališućih antitela na kliničku efikasnost velmanaze alfa.

Zbog boljeg ukupnog efekta transplantacije kostne srži na retke bolesti sa neurološkim manifestacijama u poređenju sa nadoknadom enzima, transplantacija se smatra terapijom izbora, a nadoknada enzima se često primenjuje samo u pripremi za transplantaciju, da popravi delimično stanje bolesnika i omogući mu da se izbori sa neželjenim dejstvima transplantacije (119). Transplantacija kostne srži je pokazala veći pozitivan klinički efekat kod alfa manozidoze nego kod drugih oboljenja sa nakupljanjem metaboličkih međuproizvoda u lizozomima, najverovatnije zato što ćelije iz kostne srži nalik na mikrogliju koje prodru i zadrže se u centralnom nervnom sistemu stvaraju veću količinu alfa manozidaze nego drugih enzima u lizozomima (120). Efikasnost transplantacije kostne srži se povećava ukoliko se iz transplantata ukloni veći deo T-limfocita, jer se tada smanjuje verovatnoća nastanka komplikacije transplantat-protiv-domaćina (120).

Odnos troškova i efekata transplantacije kostne srži naprema standardnoj terapiji neuroloških oboljenja je bio ispitan na populaciji pacijenata sa sekundarno progresivnom multiplom sklerozom (121). Uz pomoć Markovljevog modela sa doživotnim vremenskim horizontom i ishodima koji su uzeli u obzir progresiju nesposobnosti i sprečavanje relapsa posle šestomesečnog smirivanja bolesti, pokazano je da bi autologna transplantacija kostne srži mogla biti isplativa opcija ukoliko bi se smanjili troškovi procedure transplantacije i učestalost smrtnog ishoda kod nastanka komplikacija. Nedavna inicijativa da se na evropskom nivou uspostavi sistem poređenja preživljavanja posle transplantacije kostne srži ili transplantacije hematopoetskih matičnih ćelija bi mogla značajno pomoći u ukupnom smanjenju smrtnosti, tj. povećanju delotvornosti transplantacije kostne srži, a time i njene isplativosti uopšte, pa i u lečenju alfa manozidoze (122). Sistematski pregled Nagrapal-a i saradnika iz 2019 godine je pronašao osim već pomenute studije sa sekundarno progresivnom multiplom sklerozom još samo dve studije koje su se bavile odnosom troškova i efekta terapija matičnim ćelijama (što obuhvata i transplantaciju kostne srži) u lečenju neuroloških oboljenja, od kojih je jedna imala za temu Parkinsonizam, a druga moždani udar (123). Kod studije koja se bavila Parkinsonizmom bile su transplantirane embrionalne nervne matične ćelije, a kod studije koja se bavila moždanim udarom sprovedena je intracerebralna implantacija nediferenciranih matičnih ćelija. U obe studije je korišćeno farmakoekonomsko modeliranje. Autori su zaključili da postoji tendencija da transplantacija matičnih ćelija kod ovih neuroloških oboljenja dovede do značajnih ušteda, ali je nesugurnost ulaznih podataka tolika da se definitivni zaključci još ne mogu izvesti. Slaba strana ovih studija je bila u nemogućnosti da se proceni odnos troškova i

efikasnosti pojedinih vrsta transplantiranih matičnih ćelija zbog oskudnosti originalnih kliničkih studija.

Mada velmanaza alfa još uvek nije odobrena za upotrebu od strane Agencije za lekove i medicinska sredstva Srbije, i nije određena maksimalna cena od strane Vlade Republike Srbije, prema postojećoj pravnoj regulativi u Srbiji (124), njena cena treba da bude ravna najnižoj ceni u referentnim zemljama (Grčka, Italija i Slovenija), a ako lek nije ni tamo odobren za upotrebu, onda cena treba da bude jednaka prosečnoj ceni u zemljama Evropske unije. Pošto velmanaza alfa nije još dospela na tržišta Grčke, Italije i Slovenije, u ovoj studiji je korišćena prosečna cena svih zemalja Evropske unije u kojima je lek odobren za upotrebu i ima određenu cenu: Rumunija, Litvanija, Slovačka, Francuska, Danska i Luksembourg. Takva, visoka (oko 200,000 evra košta mesečna terapija) cena leka u Republici Srbiji je u disproportiji sa cenama medicinskih usluga koje su značajno niže nego u zemljama Evropske unije (čine oko 30% prosečnih cena u zemljama Evropske unije), pre svega zbog niže cene rada (125). Zbog takve disproportije, čak i velike uštede u pogledu dana hospitalizacije, pregleda lekara, operacija i drugih zdravstvenih usluga koje donosi velmanaza alfa će se transponovati u veoma malu finansijsku uštedu, pa će ukupni troškovi lečenja ostati daleko viši od alternativne simptomatske terapije ili transplantacije kostne srži, čineći odnos troškova i efekata nepovoljnim po velmanazu. Tome doprinosi činjenica da u troškovima transplantacije koste srži i dalje najveći udeo čine medicinske usluge, što zbog njihove niske cene u Republici Srbiji značajno snižava ukupne troškove transplantacije, i daje joj prednost nad primenom velmanaze alfa.

Jedno od mogućih rešenja ovakve situacije koja čeni nedostupnom velmanazu alfa pacijentima u Republici Srbiji je diferencijalno određivanje cena leka, tj. sniženje cene velmanaze alfa za pacijente u Srbiji u odnosu na cenu u Evropskoj uniji. Diferencijalno određivanje cena novih lekova je odavno poznato u praksi (126), ali zahteva aktivno angažovanje izvršne vlasti u Republici Srbiji, kao i Republičkog fonda zdravstvenog osiguranja, u pregovorima sa farmaceutskom kompanijom koja proizvodi/prodaje velmanazu alfa. Sniženje cene leka znatno ispod evropskog proseka je moguće preko sklapanja posebnih ugovora sa proizvođačem, koji mogu po potrebi biti i poverljivog karaktera; u ovim ugovorima se predviđa broj pacijenata kojima će lek biti potreban kako bi se obezbedio obim prodaje leka, ali i podela rizika između platioca i prodavca leka, tj. smanjenje plaćanja ili povraćaj već uplaćenih sredstava ukoliko se pokaže da lek nema efektivnost u praksi koja je bila anticipirana. U osnovi diferencijalnog formiranja cena za razvijenije i manje razvijene zemlje je tzv. Ramzijeve princip (engl. Ramsey) koji se primenjuje na formiranje cena za lekove što nemaju konkurenta na tržištu, a to su upravo inovativni lekovi kakva je velmanaza alfa (127). Ramzijeve princip kaže da cena treba da bude veća od marginalnih troškova, ali samo onoliko koliko je neophodno da bi firma opstala i pokrila svoje proizvodne troškove; ukoliko je potražnja velika, i brzo se menja („elastična“) povećanje cene iznad marginalnih troškova treba da bude manje, i obrnuto, u slučaju manje potražnje i sporih promena (kakav je slučaj sa retkim bolestima) povećanje treba da bude veće, ali samo do granice do koje fond zdravstvenog osiguranja odgovarajuće zemlje može da podnese (s obzirom na raspoloživ budžet). Marginalni troškovi predstavljaju povećanje troškova ukoliko se količina proizvoda poveća za jedan, i dobijaju se kada se ukupno povećanje troškova proizvodnje poveća sa povećanjem broja proizvoda; da bi proizvođač ostvarivao profit, marginalni trošak mora biti manji od jedinične cene proizvoda (128).

Značajno povoljniji odnos troškova i efekata transplantacije kostne srži i simptomatske terapije nego odnos troškova i efekata velmanaze alfa i simptomatske terapije je posledica većeg efekta transplantacije na neurološke manifestacije manozidoze, kao i manjih troškova u zemljama sa manjim bruto proizvodom po glavi stanovnika, gde je cena rada zdravstvenog osoblja značajno manja, a time i cene zdravstvenih usluga koje ulaze u ukupne troškove

transplantacije. S obzirom da je transplantacija kostne srži izvodljiva i u Republici Srbiji (84) (129), gde se Republički fond zdravstvenog osiguranja pojavljuje i kao platilac usluge, ali i kao arbitar cene usluge, prostor za kontrolu troškova je daleko veći nego kod nabavke inovativnih lekova kakva je velmanaza alfa. Pošto je inkrementalni odnos troškova i efekata transplantacije kostne srži u odnosu na simptomatsku terapiju manji od 9 bruto nacionalnih dohodaka po glavi stanovnika po dobijenoj QALY u ovoj studiji, a prema međunarodnim standardima za retke bolesti granica isplativosti je na toj tački (130) (131), uz pažljivu korekciju cena usluga RFZO bi mogao da odnos troškova i efekata dodatno poboljša i učini transplantaciju dostupnom svim bolesnicima sa alfa manozidozom.

Granica prihvatljivosti za velmanazu alfa i transplanataciju kostne srži (tj. koliko RFZO može da plati za dodatnu QALY) se može i posebno odrediti kroz istraživanje spremnosti da se plati na uzorku iz opšte populacije. Kroz anketu, igre licitacije ili intervju dolazi se do informacija koliko članovi opšte populacije vrednuju promenu u kvalitetu života između dva stanja bolesti, i koliko bi platili da dobiju tu promenu (132). Postoji i modifikacija ove metode, koja koristi postojeće podatke o vrednosti statističkog života u određenoj populaciji (obično izračunate na osnovu metode ljudskog kapitala, kroz zbir očekivanih zarada do kraja radnog veka osobe) i deli ih sa očekivanim životnim vekom prilagođenim kvalitetu (izraženim u godinama) (132) (133).

Pravilo spasavanja (engl. "the rule of rescue" - ROR) je još jedna osnova za povećanje granice isplativosti velmanaze alfa i transplantacije kostne srži u odnosu na simptomatsku terapiju. Kada se radi o bolesti sa visokom smrtnošću, gde je život pacijenta praktično kontinuirano ugrožen, većina ljudi, pa i fondovi zdravstvenog osiguranja, su spremni da plate znatno više za jednu dobijenu QALY. Britanski Nacionalni institut za izvrsnost u zdravstvu i nezi (NICE) primenjuje pravilo spasavanja za izuzetno retka oboljenja čija terapija je veoma skupa kroz program visoko specijalizovanih tehnologija; u tom programu koristi se granica za inkrementalni odnos troškova i efekata od oko 300,000 funti, što je oko deset puta iznad praga koji se koristi za ostale lekove (134). U Republici Srbiji postoji poseban fond za lekove za retke bolesti, a i posebna komisija za odlučivanje o finansiranju takvih lekova, pa je primena pravila spasavanja u praksi očigledna, iako još uvek nisu objavljeni precizni kriterijumi za primenu pravila spasavanja (135).

ZAKLJUČCI

- Velmanaza alfa nema povoljniji odnos troškova i efekata od transplantacije kostne srži u lečenju blage do umerene alfa manozidoze.
- Velmanaza alfa nema povoljniji odnos troškova i efekata od simptomatske terapije u lečenju blage do umerene alfa manozidoze.
- Transplantacija kostne srži se može smatrati farmakoekonomski isplativom strategijom lečenja blage do umerene alfa manozidoze u odnosu na simptomatsku terapiju, pod uslovom da se granična vrednost volje Republičkog fonda za zdravstveno osiguranje da plati jednu dodatnu godinu života prilagođenu za kvalitet (QALY) povisi na devet bruto nacionalnih dohodaka po glavi stanovnika.
- Velmanaza alfa bi mogla postati farmakoekonomski isplativa strategija lečenja blage do umerene alfa manozidoze pod uslovom da se primene metode prilagođavanja granične vrednosti inkrementalnog odnosa troškova i efekata tog leka u odnosu na transplantaciju kostne srži: određivanje volje da se plati jedna godina života prilagođena za kvalitet na uzorku opšte populacije i pravilo spasavanja.
- Na osnovu procenjenih vrednosti savršene informacije proizlazi da izrada dodatnih farmakoekonomskih studija nije isplativa ni za jedno od sprovedenih upoređenja (velmanaza alfa/transplantacija kostne srži, velmanaza alfa/simptomatska terapija i transplantacija kostne srži/simptomatska terapija).
- Jednofaktorska i probabilistička analiza senzitivnosti za sva tri upoređenja sprovedena u ovoj studiji (velmanaza alfa/transplantacija kostne srži, velmanaza alfa/simptomatska terapija i transplantacija kostne srži/simptomatska terapija) ukazuju na pouzdanost i robusnost rezultata i zaključaka izgrađenih modela simulacije diskretnih događaja.
- Krive prihvatljivosti za velmanazu alfa u poređenju sa transplantacijom kostne srži i simptomatskom terapijom blage do umerene alfa manozidoze pokazuju veoma nisku verovatnoću da bi taj lek bio prihvatljiv za Republički fond zdravstvenog osiguranja: ispod 20% bez obzira na povećanje granične vrednosti inkrementalnog odnosa troškova i efekata.
- Kriva prihvatljivosti za transplantaciju kostne srži u poređenju sa simptomatskom terapijom blage do umerene alfa manozidoze pokazuje verovatnoću od preko 50% da bi Republički fond zdravstvenog osiguranja platio za jednu više dobijenu godinu života prilagođenu za kvalitet između 3 i 9 bruto nacionalnih dohodaka po glavi stanovnika.

LITERATURA

1. Iwanicka-Pronicka K, Guzek A, Sarnecki J, Tylki-Szymańska A. Audiological and radiological study of eight polish patients with alpha-mannosidosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* Јуни 2023.;169:111556.
2. Paciotti S, Codini M, Tasegian A, Ceccarini MR, Cataldi S, Arcuri C, и остали. Lysosomal alpha-mannosidase and alpha-mannosidosis. *Front Biosci Landmark Ed.* 2017.;22(1):157–67.
3. Hennermann JB, Raebel EM, Donà F, Jacquemont ML, Cefalo G, Ballabeni A, и остали. Mortality in patients with alpha-mannosidosis: a review of patients' data and the literature. *Orphanet J Rare Dis.* 2022.;17(1):287.
4. Finocchiaro D, Rastelletti I, De-Almeida J, Lloyd S, Gupta P. A Systematic Review of the Epidemiology of Alpha-Mannosidosis. *Value Health.* 2018.;21:S249.
5. Malm D, Nilssen Ø. Alpha-mannosidosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2008.;3(1):21.
6. Geronimo BD, Alonso-Gil S, Zagrovic B, Reibnegger G, Sánchez-Murcia PA. Digging out the molecular connections between the active site of human lysosomal alpha-mannosidase and its pathophysiology. *ChemRxiv*; 2022. Available at: <https://chemrxiv.org/engage/chemrxiv/article-details/62bf0edd08a0f9039c588364>
7. Li YT. Presence of α -d-Mannsidic Linkage in Glycoproteins: LIBERATION OF d-MANNOSE FROM VARIOUS GLYCOPROTEINS BY α -MANNOSIDASE ISOLATED FROM JACK BEAN MEAL. *J Biol Chem.* 1966.;241(4):1010–2.
8. Zhu Y, Suits MDL, Thompson AJ, Chavan S, Dinev Z, Dumon C, и остали. Mechanistic insights into a Ca²⁺-dependent family of α -mannosidases in a human gut symbiont. *Nat Chem Biol.* 2010.;6(2):125–32.
9. Matlach J, Zindel T, Amraoui Y, Arash-Kaps L, Hennermann JB, Pitz S. Retinal and optic nerve degeneration in α -mannosidosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2018.;13(1):88.
10. Cathey SS, Sarasua SM, Simensen R, Pietris K, Kimbrell G, Sillence D, и остали. Intellectual functioning in alpha-mannosidosis. *JIMD Rep.* 2019.;50(1):44–9.
11. Ara JR, Mayayo E, Marzo ME, Guelbenzu S, Chabás A, Pina MA, и остали. Neurological impairment in alpha-mannosidosis: a longitudinal clinical and MRI study of a brother and sister. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg.* 1999.;15(8):369–71.
12. Beck M, Olsen KJ, Wraith JE, Zeman J, Michalski JC, Saftig P, и остали. Natural history of alpha mannosidosis a longitudinal study. *Orphanet J Rare Dis.* 2013.;8(1):88.
13. Adam J, Malone R, Lloyd S, Lee J, Hendriksz CJ, Ramaswami U. Disease progression of alpha-mannosidosis and impact on patients and carers – A UK natural history survey. *Mol Genet Metab Rep.* 2019.;20:100480.

14. Malm D, Pantel J, Linaker OM. Psychiatric symptoms in alpha-mannosidosis. *J Intellect Disabil Res.* 2005.;49(11):865–71.
15. Mkaouar R, Riahi Z, Charfeddine C, Chelly I, Boudabbous H, Dallali H, и остали. Alpha-mannosidosis in Tunisian consanguineous families: Potential involvement of variants in GHR and SLC19A3 genes in the variable expressivity of cognitive impairment. *PLoS ONE.* 2021.;16(10): e0258202.
16. Guffon N, Tyłki-Szymanska A, Borgwardt L, Lund AM, Gil-Campos M, Parini R, и остали. Recognition of alpha-mannosidosis in paediatric and adult patients: Presentation of a diagnostic algorithm from an international working group. *Mol Genet Metab.* 2019;126(4):470–4.
17. Casado M, Ferrer-López I, Ruiz-Sala P, Pérez-Cerdá C, Artuch R. Urine oligosaccharide tests for the diagnosis of oligosaccharidoses. *Rev Anal Chem.* 2017;36(3). Available at: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/revac-2016-0019/html?lang=en>
18. Prenc EM, Natowicz MR. Diagnosis of alpha-mannosidosis by measuring alpha-mannosidase in plasma. *Clin Chem.* 1992.;38(4):501–3.
19. Ceccarini MR, Codini M, Conte C, Patria F, Cataldi S, Bertelli M, и остали. Alpha-Mannosidosis: Therapeutic Strategies. *Int J Mol Sci.* 2018.;19(5):1500.
20. Zielonka M, Garbade SF, Kölker S, Hoffmann GF, Ries M. Ultra-orphan lysosomal storage diseases: A cross-sectional quantitative analysis of the natural history of alpha-mannosidosis. *J Inherit Metab Dis.* 2019.;42(5):975–83.
21. Govender R, Mubaiwa L. Alpha-mannosidosis: a report of 2 siblings and review of the literature. *J Child Neurol.* 2014.;29(1):131–4.
22. Bertolini A, Rigoldi M, Cianflone A, Mariani R, Piperno A, Canonico F, и остали. Long-term outcome of a cohort of Italian patients affected with alpha-Mannosidosis. *Clin Dysmorphol.* 2024.;33(1):1.
23. Santoro L, Monachesi C, Zampini L, Padella L, Galeazzi T, Santori E, и остали. First experience of combined enzyme replacement therapy and hematopoietic stem cell transplantation in alpha-mannosidosis. *Am J Med Genet A.* 2023.;191(7):1948–52.
24. Borgwardt L, Thuesen AM, Olsen KJ, Fogh J, Dali CI, Lund AM. Cognitive profile and activities of daily living: 35 patients with alpha-mannosidosis. *J Inherit Metab Dis.* 2015.;38(6):1119–27.
25. Drash PW, Tudor RM. Cognitive Development Therapy: *Psychother Priv Pract.* 1989.;7(2):19–41.
26. Frolek Clark GJ, Schlabach TL. Systematic review of occupational therapy interventions to improve cognitive development in children ages birth-5 years. *Am J Occup Ther Off Publ Am Occup Ther Assoc.* 2013.;67(4):425–30.
27. Harbourne RT, Dusing SC, Lobo MA, McCoy SW, Koziol NA, Hsu LY, и остали. START-Play Physical Therapy Intervention Impacts Motor and Cognitive Outcomes in

- Infants With Neuromotor Disorders: A Multisite Randomized Clinical Trial. *Phys Ther.* 2021;101(2):pzaa232.
28. Feldman HM. How Young Children Learn Language and Speech. *Pediatr Rev.* 2019.;40(8):398–411.
 29. Walterfang M, Bonnot O, Mocellin R, Velakoulis D. The neuropsychiatry of inborn errors of metabolism. *J Inherit Metab Dis.* 2013.;36(4):687–702.
 30. Will A, Cooper A, Hatton C, Sardharwalla IB, Evans DI, Stevens RF. Bone marrow transplantation in the treatment of alpha-mannosidosis. *Arch Dis Child.* 1987;62(10):1044–9.
 31. Walkley SU, Thrall MA, Dobrenis K, Huang M, March PA, Siegel DA, и остали. Bone marrow transplantation corrects the enzyme defect in neurons of the central nervous system in a lysosomal storage disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994;91(8):2970–4.
 32. Khaddour K, Hana CK, Mewawalla P. Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Y: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.* Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536951/>
 33. Mynarek M, Tolar J, Albert MH, Escolar ML, Boelens JJ, Cowan MJ, и остали. Allogeneic hematopoietic SCT for alpha-mannosidosis: an analysis of 17 patients. *Bone Marrow Transplant.* 2012.;47(3):352–9.
 34. Grewal SS, Shapiro EG, Krivit W, Charnas L, Lockman LA, Delaney KA, и остали. Effective treatment of alpha-mannosidosis by allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Pediatr.* 2004.;144(5):569–73.
 35. Yesilipek AM, Akcan M, Karasu G, Uygun V, Kupesiz A, Hazar V. Successful unrelated bone marrow transplantation in two siblings with alpha-mannosidosis. *Pediatr Transplant.* 2012.;16(7):779–82.
 36. Danielsen ER, Lund AM, Thomsen C. Cerebral Magnetic Resonance Spectroscopy Demonstrates Long-Term Effect of Bone Marrow Transplantation in α -Mannosidosis. *Y: Zschocke J, Gibson KM, Brown G, Morava E, Peters V, eds. JIMD Reports - Volume 11. Berlin, Heidelberg: Springer; 2013. стр. 49–52. (JIMD Reports).* Available at: https://doi.org/10.1007/8904_2013_221
 37. Naumchik BM, Gupta A, Flanagan-Steet H, Steet RA, Cathey SS, Orchard PJ, и остали. The Role of Hematopoietic Cell Transplant in the Glycoprotein Diseases. *Cells.* 2020;9(6):1411. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7348849/>
 38. Jolly RD, Thompson KG, Murphy CE, Manktelow BW, Bruere AN, Winchester BG. Enzyme replacement therapy--an experiment of nature in a chimeric mannosidosis calf. *Pediatr Res.* 1976.;10(4):219–24.
 39. Abraham D, Muir H, Olsen I, Winchester B. Direct enzyme transfer from lymphocytes corrects a lysosomal storage disease. *Biochem Biophys Res Commun.* 1985.;129(2):417–25.

40. Berg T, King B, Meikle PJ, Nilssen Ø null, Tollersrud OK, Hopwood JJ. Purification and characterization of recombinant human lysosomal alpha-mannosidase. *Mol Genet Metab.* 2001.;73(1):18–29.
41. Roces DP, Lüllmann-Rauch R, Peng J, Balducci C, Andersson C, Tollersrud O, и остали. Efficacy of enzyme replacement therapy in alpha-mannosidosis mice: a preclinical animal study. *Hum Mol Genet.* 2004.;13(18):1979–88.
42. Crawley AC, King B, Berg T, Meikle PJ, Hopwood JJ. Enzyme replacement therapy in alpha-mannosidosis guinea-pigs. *Mol Genet Metab.* 2006.;89(1–2):48–57.
43. Blanz J, Stroobants S, Lüllmann-Rauch R, Morelle W, Lüdemann M, D’Hooge R, и остали. Reversal of peripheral and central neural storage and ataxia after recombinant enzyme replacement therapy in alpha-mannosidosis mice. *Hum Mol Genet.* 2008.;17(22):3437–45.
44. Damme M, Stroobants S, Walkley SU, Lüllmann-Rauch R, D’Hooge R, Fogh J, и остали. Cerebellar alterations and gait defects as therapeutic outcome measures for enzyme replacement therapy in α -mannosidosis. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2011.;70(1):83–94.
45. Damme M, Stroobants S, Lüdemann M, Rothaug M, Lüllmann-Rauch R, Beck HC, и остали. Chronic enzyme replacement therapy ameliorates neuropathology in alpha-mannosidosis mice. *Ann Clin Transl Neurol.* 2015.;2(11):987–1001.
46. Stroobants S, Damme M, Van der Jeugd A, Vermaercke B, Andersson C, Fogh J, и остали. Long-term enzyme replacement therapy improves neurocognitive functioning and hippocampal synaptic plasticity in immune-tolerant alpha-mannosidosis mice. *Neurobiol Dis.* 2017.;106:255–68.
47. Borgwardt L, Dali CI, Fogh J, Månsson JE, Olsen KJ, Beck HC, и остали. Enzyme replacement therapy for alpha-mannosidosis: 12 months follow-up of a single centre, randomised, multiple dose study. *J Inherit Metab Dis.* 2013.;36(6):1015–24.
48. Lund AM, Borgwardt L, Cattaneo F, Ardigò D, Geraci S, Gil-Campos M, и остали. Comprehensive long-term efficacy and safety of recombinant human alpha-mannosidase (velmanase alfa) treatment in patients with alpha-mannosidosis. *J Inherit Metab Dis.* 2018.;41(6):1225–33.
49. Borgwardt L, Guffon N, Amraoui Y, Dali CI, De Meirleir L, Gil-Campos M, и остали. Efficacy and safety of Velmanase alfa in the treatment of patients with alpha-mannosidosis: results from the core and extension phase analysis of a phase III multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *J Inherit Metab Dis.* 2018.;41(6):1215–23.
50. Guffon N, Konstantopoulou V, Hennermann JB, Muschol N, Bruno I, Tummolo A, и остали. Long-term safety and efficacy of velmanase alfa treatment in children under 6 years of age with alpha-mannosidosis: A phase 2, open label, multicenter study. *J Inherit Metab Dis.* 2023.;46(4):705–19.
51. Harmatz P, Cattaneo F, Ardigò D, Geraci S, Hennermann JB, Guffon N, и остали. Enzyme replacement therapy with velmanase alfa (human recombinant alpha-

- mannosidase): Novel global treatment response model and outcomes in patients with alpha-mannosidosis. *Mol Genet Metab.* 2018.;124(2):152–60.
52. Phillips D, Hennermann JB, Tylki-Szymanska A, Borgwardt L, Gil-Campos M, Guffon N, и остали. Use of the Bruininks-Oseretsky test of motor proficiency (BOT-2) to assess efficacy of velmanase alfa as enzyme therapy for alpha-mannosidosis. *Mol Genet Metab Rep.* 2020.;23:100586.
53. Santoro L, Zampini L, Padella L, Monachesi C, Zampieri S, Dardis A, и остали. Early biochemical effects of velmanase alfa in a 7-month-old infant with alpha-mannosidosis. *JIMD Rep.* 2020.;55(1):15–21.
54. Borgwardt LG, Ceravolo F, Zardi G, Ballabeni A, Lund AM. Relationship between MAN2B1 genotype/subcellular localization subgroups, antidrug antibody detection, and long-term velmanase alfa treatment outcomes in patients with alpha-mannosidosis. *JIMD Rep.* 2023.;64(2):187–98.
55. Santoro L, Monachesi C, Zampini L, Padella L, Galeazzi T, Santori E, и остали. First experience of combined enzyme replacement therapy and hematopoietic stem cell transplantation in alpha-mannosidosis. *Am J Med Genet A.* 2023.;191(7):1948–52.
56. Weeks FM, Yee GC, Bartfield AA, Wingard JR. The True Cost of Bone Marrow Transplantation. *Am J Med Sci.* 1997.;314(2):101–12.
57. Broder MS, Quock TP, Chang E, Reddy SR, Agarwal-Hashmi R, Arai S, и остали. The Cost of Hematopoietic Stem-Cell Transplantation in the United States. *Am Health Drug Benefits.* 2017.;10(7):366–74.
58. Schwarzenbach F, Woronoff-Lemsi MC, Deconinck E, Jacquet M, Herve P, Cahn JY. Cost analysis of allogeneic bone marrow transplantation. *Hematol Cell Ther.* 2000.;42(2):149–54.
59. Achour L, Drira C, Sboui MZ, Fazaa I, Soussi MA, Hammami S, и остали. Economic analysis of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in the Bone Marrow Transplant Center of Tunisia. *J Mark Access Health Policy.* 2023.;11(1):2236851.
60. Vuletić J. Transplantacija organa. *Glas Advok Komore Vojv.* 2010.;82(1):38–45.
61. Maziarz RT, Devine S, Garrison LP, Agodoa I, Badaracco J, Gitlin M, и остали. Estimating the Lifetime Medical Cost Burden of an Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation Patient. *Transplant Cell Ther.* 2023.;29(10):637.e1-637.e9.
62. Accueil - Base de données publique des médicaments [Интернет]. [цитирано 20. Јануар 2024.]. Available at: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php#result>
63. Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky [Интернет]. [цитирано 20. Јануар 2024.]. Available at: <https://www.health.gov.sk/Clanok?zuuc-202401-lieky>
64. Forside - www.medicinpriser.dk [Интернет]. [цитирано 20. Јануар 2024.]. Available at: <https://www.medicinpriser.dk/>

65. liste-positive [Интернет]. [цитирано 20. Јануар 2024.]. Available at: <http://cns.public.lu/de/legislations/textes-coordonnes/liste-positive.html>
66. Accueil - Base de données publique des médicaments [Интернет]. [цитирано 20. Јануар 2024.]. Available at: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php#result>
67. PRADŽIA - Vaistai.lt [Интернет]. [цитирано 20. Јануар 2024.]. Available at: <https://vaistai.lt/>
68. Lamzede 10 mg powder for solution for infusion - Summary of Product Characteristics (SmPC) - (емс) [Интернет]. [цитирано 20. Јануар 2024.]. Available at: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/12836/smpc#about-medicine>
69. Hallas P, Borgwardt LG, Roed J, Lauritsen T, Dali CI, Lund AM. Anesthesia for patients with alpha-mannosidosis--a case series of 10 patients. *Paediatr Anaesth.* 2011.;21(12):1269–70.
70. Wex J, Holko P, Kawalec P, Rouso GL. EE550 Lifetime Cost of Orphan Therapies in Paediatric Indications in Europe. *Value Health.* 2023.;26(12):S158.
71. Nuijten M, Fugel HJ, Vis J. Evaluation and Valuation of the Price of Expensive Medicinal Products: Application of the Discounted Cash Flow to Orphan Drugs. *Int J Rare Dis Disord* 2018; 1(1): 1-8.
72. Velmanase Alfa-tycv. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 2023.;80(13):796–8.
73. Verrecchia E, Sicignano LL, Massaro MG, Rocco R, Silvestri G, Rossi S, и остали. Caregivers' and Physicians' Perspectives on Alpha-Mannosidosis: A Report from Italy. *Adv Ther.* 2021.;38(1):1–10.
74. Krchňák M, Kodříková R, Matulová M, Nemčovič M, Uhliaríková I, Katrlík J, и остали. The Application of HPLC-FLD and NMR in the Monitoring of Therapy Efficacy in Alpha-Mannosidosis. *Front Biosci Landmark Ed.* 2023.;28(2):39.
75. Karnon J, Haji Ali Afzali H. When to use discrete event simulation (DES) for the economic evaluation of health technologies? A review and critique of the costs and benefits of DES. *Pharmacoeconomics.* 2014.;32(6):547–58.
76. Gutić M, Milosavljević MN, Janković SM. Cost-effectiveness of miglustat versus symptomatic therapy of Niemann-Pick disease type C. *Int J Clin Pharm.* 2022.;44(6):1442–53.
77. Gutić M, Milosavljević MN, Safiye T, Milidrag A, Jankovic SM. Economic analysis of cerliponase alfa for treatment of late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (CLN2). *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2023.;23(5):561–70.
78. Правилник о Листи лекова који се прописују и издају на терет средстава обавезног здравственог осигурања (Службени гласник РС", бр. 40/22, 144/22, 40/23, 57/23, 66/23, 67/23, 86/23 и 104/23).

79. Одлука о највишим ценама лекова за употребу у хуманој медицини чији је режим издавања на рецепт („Службени гласник Републике Србије“, бр. 48/2021 од 13.05.2021. године).
80. Hennermann JB, Guffon N, Cattaneo F, Ceravolo F, Borgwardt L, Lund AM, и остали. The SPARKLE registry: protocol for an international prospective cohort study in patients with alpha-mannosidosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2020.;15(1):271.
81. Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods.* 2007.;39(2):175–91.
82. Faul F, Erdfelder E, Buchner A, Lang AG. Statistical power analyses using G*Power 3.1: tests for correlation and regression analyses. *Behav Res Methods.* 2009.;41(4):1149–60.
83. Borgwardt L, Lund AM, Amraoui Y, Andersen O, De Meirleir L, Dolhem P, Campos MG, Guffon N, Héron B, Laroche C, Lindberg C, Marquardt T, Mengel KE, Muschol N, Tylki-Szymanska A, Van Den Hout JMP, Van Der Ploeg A, Welling L, Wijburg F, Cole D, Cattaneo F. Long-term enzyme replacement therapy with velmanase alfa (human recombinant alpha-mannosidase) slows disease progression in adult patients suffering from alpha-mannosidosis. *Abstracts/Molecular Genetics and Metabolism*, 2016; 120: S17-S145.
84. Balint MT, Balint B, Đunić I, Smiljanić M, Mihaljević B. Kadrovska organizacija/struktura i funkcionisanje centara za transplantaciju matičnih ćelija – kako optimizovati program transplantacije? *Med Word.* 2020.;109–13.
85. Adžić T, Rosić I, Jovanović D, Medić-Stojanac S. Economic aspects of hospital treated pneumococcal pneumonia and the results of Pneumo 23 vaccine use in Serbia. *Srp Arh Celok Lek.* 2008.;136(11–12):625–8.
86. Wolleswinkel-van den Bosch JH, Stolk EA, Francois M, Gasparini R, Brosa M. The health care burden and societal impact of acute otitis media in seven European countries: Results of an Internet survey. *Vaccine.* 2010.;28:G39–52.
87. Guest JF, Ingram A, Ayoub N, Hendriksz CJ, Murphy E, Rahman Y, и остали. Healthcare resource use and costs of managing children and adults with lysosomal acid lipase deficiency at a tertiary referral centre in the United Kingdom. *PLOS ONE.* 2018.;13(2):e0191945.
88. Lam CS, Dhedli PK, Russell S, Stedman FE, Hall NJ. Cost-Effectiveness of Laparoscopic and Open Pediatric Inguinal Hernia Repair. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2022.;32(7):805–10.
89. Shahat ARS, Greco G. The Economic Costs of Childhood Disability: A Literature Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2021.;18(7):3531.
90. Правилник о највишем износу накнада трошкова за медицинско-техничка помагала која се издају на терет средства обавезног здравственог осигурања („Сл. гл. РС“, број 16/23).

91. Fattori A, Neri L, Aguglia E, Bellomo A, Bisogno A, Camerino D, и остали. Estimating the Impact of Workplace Bullying: Humanistic and Economic Burden among Workers with Chronic Medical Conditions. *BioMed Res Int*. 2015.;2015:708908.
92. Tordrup D, Smith R, Kamenov K, Bertram MY, Green N, Chadha S, и остали. Global return on investment and cost-effectiveness of WHO's HEAR interventions for hearing loss: a modelling study. *Lancet Glob Health*. 2022.;10(1):e52–62.
93. Chittrakul J, Siviroj P, Sungkarat S, Sapbamrer R. Multi-System Physical Exercise Intervention for Fall Prevention and Quality of Life in Pre-Frail Older Adults: A Randomized Controlled Trial. *Int J Environ Res Public Health*. 2020.;17(9):3102.
94. Marciano RC, Cardoso MGF, Vasconcelos MA, Paula JJ, Pinho NC, Oliveira AC, и остали. Behavioral disorders and impairment of quality of life in children and adolescents with lower urinary tract dysfunction. *J Pediatr Urol*. Декабрь 2018.;14(6):568.e1-568.e7.
95. Clarke AE, Goldstein MK, Michelson D, Garber AM, Lenert LA. The effect of assessment method and respondent population on utilities elicited for Gaucher disease. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil*. Март 1997.;6(2):169–84.
96. Lloyd A, Nafees B, Gavriel S, Rousculp MD, Boye KS, Ahmad A. Health utility values associated with diabetic retinopathy. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2008.;25(5):618–24.
97. Shaikh N, Dando EE, Dunleavy ML, Curran DL, Martin JM, Hoberman A, и остали. A Cost-Utility Analysis of 5 Strategies for the Management of Acute Otitis Media in Children. *J Pediatr*. 2017.;189:54-60.e3.
98. Smith KJ, Roberts MS. Cost-effectiveness of newer treatment strategies for influenza. *Am J Med*. 2002.;113(4):300–7.
99. McDaid D, Park AL, Chadha S. Estimating the global costs of hearing loss. *Int J Audiol*. 2021.;60(3):162–70.
100. 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.
101. Davis JC, Dian L, Khan KM, Bryan S, Marra CA, Hsu CL, и остали. 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.
102. Wimo A, Jönsson L, Gustavsson A, McDaid D, Ersek K, Georges J, и остали. The economic impact of dementia in Europe in 2008-cost estimates from the Eurocode project. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2011.;26(8):825–32.
103. Wu EQ, Hodgkins P, Ben-Hamadi R, Setyawan J, Xie J, Sikirica V, и остали. Cost effectiveness of pharmacotherapies for attention-deficit hyperactivity disorder: a systematic literature review. *CNS Drugs* 2012.;26(7):581–600.

104. Marques AP, Ramke J, Cairns J, Butt T, Zhang JH, Jones I, и остали. The economics of vision impairment and its leading causes: A systematic review. *EClinicalMedicine*. 2022.;46:101354.
105. ПРАВИЛНИК О ЦЕНАМА ЗДРАВСТВЕНИХ УСЛУГА НА СЕКУНДАРНОМ И ТЕРЦИЈАРНОМ НИВОУ ЗДРАВСТВЕНЕ ЗАШТИТЕ. УПРАВНИ ОДБОР РЕПУБЛИЧКОГ ФОНДА ЗА ЗДРАВСТВЕНО ОСИГУРАЊЕ. 01/2 број: 110-69/21 , 13. августа 2021.
106. Unit Costs of Health and Social Care 2006 | PSSRU [Интернет]. [цитирано 20. Јануар 2024.]. Available at: <https://www.pssru.ac.uk/project-pages/unit-costs/unit-costs-2006/>
107. Katalog3.pdf [Интернет]. [цитирано 20. Јануар 2024.]. Available at: <https://www.veledrogerijavodic.rs/katalozi/katalog3.pdf>
108. Katsigianni EI, Petrou P. A systematic review of economic evaluations of enzyme replacement therapy in Lysosomal storage diseases. *Cost Eff Resour Alloc CE*. 2022.;20(1):51.
109. Lazareva TE, Barbitoff YA, Nasykhova YA, Pavlova NS, Bogaychuk PM, Glotov AS. Statistical Dissection of the Genetic Determinants of Phenotypic Heterogeneity in Genes with Multiple Associated Rare Diseases. *Genes*. 2023.;14(11):2100.
110. Wouters OJ, McKee M, Luyten J. Estimated Research and Development Investment Needed to Bring a New Medicine to Market, 2009-2018. *JAMA*. 2020.;323(9):844–53.
111. Kanters TA, van der Ploeg AT, Kruijshaar ME, Rizopoulos D, Redekop WK, Rutten-van Mölken MPMH, и остали. Cost-effectiveness of enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa in adult patients with Pompe disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):179.
112. Valayannopoulos V. Enzyme replacement therapy and substrate reduction therapy in lysosomal storage disorders with neurological expression. *Handb Clin Neurol*. 2013;113:1851–7.
113. Broomfield AA, Chakrapani A, Wraith JE. The effects of early and late bone marrow transplantation in siblings with alpha-mannosidosis. Is early haematopoietic cell transplantation the preferred treatment option? *J Inherit Metab Dis*. 2010.;33 Suppl 3:S123-127.
114. Díaz D, Piquer-Gil M, Recio JS, Martínez-Losa MM, Alonso JR, Weruaga E, и остали. Bone marrow transplantation improves motor activity in a mouse model of ataxia. *J Tissue Eng Regen Med*. 2018.;12(4):e1950–61.
115. Xu Z, Rao Y, Huang Y, Zhou T, Feng R, Xiong S, и остали. Efficient Strategies for Microglia Replacement in the Central Nervous System. *Cell Rep*. 2020.;32(6):108041.
116. Priller J, Flügel A, Wehner T, Boentert M, Haas CA, Prinz M, et al. Targeting gene-modified hematopoietic cells to the central nervous system: Use of green fluorescent protein uncovers microglial engraftment. *Nat Med* 2001;7(12):1356–61.

117. Derecki NC, Cronk JC, Lu Z, Xu E, Abbott SBG, Guyenet PG, и остали. Wild-type microglia arrest pathology in a mouse model of Rett syndrome. *Nature* 2012;484(7392):105–9.
118. Lenders M, Brand E. Assessment and impact of dose escalation on anti-drug antibodies in Fabry disease. *Front Immunol.* 2022.;13:1024963.
119. Ghosh A, Miller W, Orchard PJ, Jones SA, Mercer J, Church HJ, и остали. Enzyme replacement therapy prior to haematopoietic stem cell transplantation in Mucopolysaccharidosis Type I: 10 year combined experience of 2 centres. *Mol Genet Metab.* 2016.;117(3):373–7.
120. Albert MH, Schuster F, Peters C, Schulze S, Pontz BF, Muntau AC, и остали. T-cell-depleted peripheral blood stem cell transplantation for alpha-mannosidosis. *Bone Marrow Transplant.* 2003.;32(4):443–6.
121. Tappenden P, Saccardi R, Confavreux C, Sharrack B, Muraro PA, Mancardi GL, и остали. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for secondary progressive multiple sclerosis: an exploratory cost-effectiveness analysis. *Bone Marrow Transplant.* 2010.;45(6):1014–21.
122. Snowden JA, Saccardi R, Orchard K, Ljungman P, Duarte RF, Labopin M, и остали. Benchmarking of survival outcomes following haematopoietic stem cell transplantation: A review of existing processes and the introduction of an international system from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE). *Bone Marrow Transplant.* 2020.;55(4):681–94.
123. Nagpal A, Milte R, Kim SW, Hillier S, Hamilton-Bruce MA, Ratcliffe J, и остали. Economic Evaluation of Stem Cell Therapies in Neurological Diseases: A Systematic Review. *Value Health* 2019;22(2):254–62.
124. Uredba o kriterijumima za formiranje cena lekova za upotrebu u humanoј medicini čiji je režim izdavanja na recept: 86/2015-15, 8/2016-9, 14/2018-36, 18/2019-27, 48/2021-7, 93/2023-28 [Интернет]. [цитирано 27. Јануар 2024.]. Available at: <https://www.pravno-informacioni-sistem.rs/SlGlasnikPortal/eli/rep/sgrs/vlada/uredba/2015/86/5/reg>
125. Koechlin F, Konijn P, Lorenzoni L, Schreyer P. Comparing Hospital and Health Prices and Volumes Internationally: Results of a Eurostat/OECD Project. Paris: OECD; 2014 [цитирано 27. Јануар 2024.]. Available at: <https://www.oecd-ilibrary.org/content/paper/5jxznwrj32mp-en>
126. Kaló Z, Annemans L, Garrison LP. Differential pricing of new pharmaceuticals in lower income European countries. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2013.;13(6):735–41.
127. Danzon PM, Towse A. Differential pricing for pharmaceuticals: reconciling access, R&D and patents. *Int J Health Care Finance Econ.* 2003.;3(3):183–205.
128. Investopedia [Интернет]. [цитирано 27. Јануар 2024.]. Marginal Cost Meaning, Formula, and Examples. Available at: <https://www.investopedia.com/terms/m/marginalcostofproduction.asp>

129. Obradović D, Balint B, Dinčić E, Raičević R, Obradović S, Tončev G, и остали. Stem cells use in the treatment of neurologic disorders: Has the future already arrived? *Vojnosanit Pregl.* 2008.;65(6):473–80.
130. Garrison LP, Jackson T, Paul D, Kenston M. Value-Based Pricing for Emerging Gene Therapies: The Economic Case for a Higher Cost-Effectiveness Threshold. *J Manag Care Spec Pharm.* 2019.;25(7):793–9.
131. Stafinski T, Glennie J, Young A, Menon D. HTA decision-making for drugs for rare diseases: comparison of processes across countries. *Orphanet J Rare Dis.* 2022.;17(1):258.
132. Santos AS, Guerra-Junior AA, Godman B, Morton A, Ruas CM. Cost-effectiveness thresholds: methods for setting and examples from around the world. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2018.;18(3):277–88.
133. Vallejo-Torres L, García-Lorenzo B, Castilla I, Valcárcel-Nazco C, García-Pérez L, Linertová R, и остали. On the Estimation of the Cost-Effectiveness Threshold: Why, What, How? *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 2016.;19(5):558–66.
134. Charlton V. Does NICE apply the rule of rescue in its approach to highly specialised technologies? *J Med Ethics.* 2022.;48(2):118–25.
135. Министарство здравља Републике. Лечење ретких болести у Републици Србији [Интернет]. [цитирано 27. Јануар 2024.]. Available at: <http://www.zdravlje.gov.rs/tekst/354570/lecenje-retkih-bolesti-u-republici-srbiji.php>

BIOGRAFIJA

Ana Antanasković, specijalista farmakoterapije, rođena je 18.09.1987. godine u Vranju. Osnovnu i srednju školu završila je u Vladičinom Hanu. Integrisane akademske studije farmacije Medicinskog fakulteta Univerziteta u Nišu upisala je školske 2006/2007. godine a diplomirala je u julu 2012. godine sa prosečnom ocenom 8,72 i stekla zvanje magistar farmacije. Školske 2012/2013. godine je upisala Doktorske akademske studije na Fakultetu medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu, na izbornom području Klinička i eksperimentalna farmakologija. Usmeni doktorski ispit iz oblasti Klinička i eksperimentalna farmakologija položila je 06.02.2015. godine sa ocenom 9, i time stekla ukupnu prosečnu ocenu 9. Specijalistički ispit iz Farmakoterapije položila je 2021. godine sa odličnim uspehom na Fakultetu medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu. Autorski rad iz doktorata pod naslovom “Cost/effectiveness of therapeutic alternatives in the treatment of alpha mannosidosis” je objavila u časopisu M23 kategorije.

ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Изјављујем да докторска дисертација под насловом:

"Однос трошкова и ефеката тераписких алтернатива
у лечењу алфа манозидозе"

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, 28.03.2024 године,

Ана Анђелина Сковец
потпис аутора

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

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

"Однос трошкова и ефеката терапеутских алтернатива
у лечењу алфа манозидозе"

истоветне.

у Крагујевцу, 28.03.2024 године,

Ана Анђелинаковић
потпис аутора

ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Ана Антањасковић,

дозвољавам

не дозвољавам

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

"Однос трошкова и ефеката терапијских алтернатива у лечењу алфа маноидозе"

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 Ауторство
- 2) Ауторство - делити под истим условима
- 3) Ауторство - без прерада
- 4) Ауторство - некомерцијално

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.

5) Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима

6) Ауторство - некомерцијално - без прерада²

У Крагујевац, 28.03.2024 године.

Ана Анђанасковић
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/>