



MINISTERUL SĂNĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.15
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: ELIGLUSTAT

INDICAȚIA: BOALA GAUCHER

Data depunerii dosarului	11.10.2017
Numărul dosarului	31674

PUNCTAJ: 80





1. DATE GENERALE

1.1. DCI: ELIGLUSTAT

1.2. DC: CERDELGA ▼ 84 mg

1.3 Cod ATC: A16AX10

1.4. Data eliberării APP: 19/01/2015

1.5. Deținătorul de APP: GENZYME EUROPE BV

1.6. Tip DCI: orfană

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	Capsule
Concentrația	84.4 mg eliglstat (sub formă de tartrat)
Calea de administrare	Orală
Mărimea ambalajului	Cutie x 56 capsule

1.8.1. Pret (RON)- listat in CANAMED (9 noiembrie 2017)

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe <u>ambalaj</u>	98741,47
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe <u>unitatea terapeutică</u>	1763,24





1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Cerdelga (EMA 4.12.2017)

Indicație terapeutică	Doza zilnică minimă	Doza zilnică maximă	Doza zilnică medie (DDD)	Durata medie a tratamentului conform RCP
tratamentul de lungă durată la pacienții adulți cu boala Gaucher de tip 1 (BG1), care sunt metabolizatori lenți (ML), metabolizatori intermediari (MI) sau metabolizatori rapizi (MR) prin intermediul CYP2D6.	<ul style="list-style-type: none">•La metabolizatorii intermediari (MI) și la metabolizatorii rapizi (MR) prin intermediul CYP2D6, doza recomandată este de 84 mg eliglstat, administrată de două ori pe zi.•La metabolizatorii lenți (ML) prin intermediul CYP2D6, doza recomandată este de 84 mg eliglstat, administrată o dată pe zi. <p>Dacă este omisă o doză, doza prescrisă trebuie administrată la următorul moment planificat; doza următoare nu trebuie dublată.</p>		0,168 g	Boala cronică, tratamentul este de lungă durată.



2. BOALA GAUCHER

Boala Gaucher este o patologie metabolică rară, autozomal-recesivă de stocare a lizozomilor (LSD) cauzată de un deficit al enzimei lizozomale β -glucozidaza acidă. Deficiența β -glucozidazei acide duce la acumularea patologică a glucozilceramidei (GL1) în lizozomi și conduce la manifestări clinice multisistemice ale bolii Gaucher în principal hepatosplenomegalia, însoțită de anemie, trombocitopenie și patologie osoasă.

Boala Gaucher afectează bărbații și femeile în mod egal având transmitere ereditară: populațiile evreiești Ashkenazi au cea mai mare prevalență a bolii (1 din 850 de persoane în medie). Prevalența bolii în restul populației este de la 1 din 40 000 până la 1 din 60 000 de persoane, motiv pentru care boala Gaucher este desemnată ca fiind o boală rară (Mistry PK, 2012).

Severitatea bolii Gaucher este extrem de variabilă; unii pacienți prezintă toate complicațiile bolii încă din copilărie, timp în care alții rămân asimptomatici chiar mai mult de 70 de ani.

Există 3 tipuri clinice de boală Gaucher, în funcție de prezența manifestărilor neurologice și a progresiei acestora:

- a) tipul 1, nonneuropatic (GD1) este cel mai frecvent în Statele Unite (SUA) și Europa; acest tip poate fi prezent atât la copii cât și la adulți. Este tipul cel mai frecvent întâlnit și cel mai puțin sever.
- b) tipul 2, neuronopat acut (GD2), tipul cel mai sever de boala Gaucher, adesea diagnosticat imediat după naștere. Sunt fenotipuri neurologice cu evoluție rapidă neurodegenerativă cu implicare viscerală extinsă și deces în primii 2 ani.
- c) tipul 3, neuronopat cronic (GD3), tip ce prezintă o severitate intermediară între GD1 și GD2, debutează în copilărie, iar decesul apare la 10-15 ani. Afectarea neurologică debutează tardiv și este mai puțin severă față de tipul 2 de boală.

Unele cazuri de boală Gaucher nu se încadrează exact în aceste categorii.

Boala Gaucher poate pune viața în pericol în tipurile GD2 și GD3, sau poate fi o patologie cronică debilitantă în tipul GD1.

Tipul 1 reprezintă 95% din cazurile diagnosticate cu boală Gaucher. Vârsta de debut a simptomelor bolii Gaucher tipul 1 este variabilă; sunt descrise 2 perioade de vârf ale diagnosticării: <10-15 ani și respectiv, în jur de 25 ani. Pacienții diagnosticați cu această afecțiune la vârste mici (<10-15 ani), tind să prezinte un grad ridicat al hepatosplenomegaliei, asociată cu citopenii, iar pacienții diagnosticați mai târziu, au o tendință mai mare de afectare osoasă cronică.

Deteriorarea organelor în GD1 se dezvoltă în răspuns direct la cantități excesive de glucozilceramidă și la procesul inflamator local asociat. Splenomegalia apare la aproape fiecare pacient cu boală Gaucher, iar anemia și/sau trombocitopenia sunt prezente la mai mult de jumătate dintre pacienți. Aceste manifestări definesc semnele bolii. Bolile osoase cum ar fi: crizele osoase, fracturile silențioase, leziunile litice și malformațiile sau necroza, se pot dezvolta nedetectate în timpul bolii și adesea contribuie la o povară simptomatică mare și ireversibilă la pacienții cu GD1. Pacienții diagnosticați în copilărie și pacienții care înregistrează întârzieri semnificative la diagnostic prezintă un risc deosebit de a dezvolta complicații osoase.

Anomaliile scheletice (infiltrarea măduvei osoase, osteonecroză, dureri osoase, osteopenie și osteoporoză, fracturi patologice și retard de creștere) sunt frecvent cele mai debilitante și invalidante manifestări ale bolii Gaucher.



Boala Gaucher este asociată cu creșterea glucogenezei și a metabolismului bazal care pot contribui la stări de oboseală și cașexie. Pacienții cu această afecțiune prezintă o capacitate diminuată a răspunsului inflamator. În plus, boala Gaucher a fost asociată cu un risc crescut de anomalii ale imunoglobulinelor cum ar fi: •hiperimunoglobulinemie, •gamapatie policlonală, •gamapatie monoclonală de semnificație nedeterminată și •mielom multiplu.

La copii, boala Gaucher poate duce la retardare de creștere și pubertate întârziată.

Hipertensiunea pulmonară reprezintă o altă complicație frecventă a bolii Gaucher. Pacienții care au fost supuși splenectomiei prezintă un risc crescut de hipertensiune arterială pulmonară.

Comorbiditățile GD1 influențează negativ calitatea vieții pacientului (QoL) și progresia clinică. Boala Parkinson, malignitățile hematologice și leziunile osoase permanente apar mai frecvent la pacienții cu boală Gaucher decât în populația generală. Fără tratament, simptomele bolii Gaucher progresează cronic fiind considerată ca o patologie benignă, iar leziunile osoase pot deveni substanțiale.

3. RECOMANDARILE GHIDULUI EUROPEAN IN TRATAMENTUL BOLII GAUCHER

Tratamentul pentru boala Gaucher urmărește să obțină un echilibru între sinteza glucozilceramidei și degradarea acesteia cu β -glucozidază acidă. În acest scop, sunt disponibile două tipuri de concepte de tratament: terpia de substituție enzimatică (ERT) și terapia de reducere a substratului (SRT).

De mai mult de 20 de ani, terapia de substituție enzimatică (ERT) în particular imigluceraza a reprezentat standardul de îngrijire pentru pacienții cu GD1 pentru că adresează și previne simptomele viscerale, hamatologice și scheletice ale bolii (Pastores GM. 2004, Charrow J. 2007, Weinreb NJ. 2013, Wenstrup RJ. 2007). Recent, alte două ERT (velaglucerază alfa și taligluceraza alfa) au fost introduse în practica clinică. Taligluceraza alfa fiind aprobată numai în SUA nu și în EU.

Scopul ERT este de a furniza cantitatea adecvată de enzime pentru a permite procesarea excesului de substrat. Astfel, terapia de substituție a enzimei funcționează prin completarea sau înlocuirea enzimei lipsă sau deficitară a pacientului Gaucher. Cu ERT, componentele mai mici ale excesului de substrat pot fi îndepărtate din celule prin procese naturale. ERT nu se adresează în prezent afectării sau simptomelor legate de sistemul nervos central asociate tipurilor 2 și 3 de boală Gaucher. Important de menționat că toate tratamentele ERT necesită perfuzii intravenoase administrate pacienților la fiecare două săptămâni de obicei de-a lungul întregii vieți, sau săptămânal la o doză medie sau chiar de trei ori pe săptămână la o doză mică pentru alți pacienți.

Terapia de reducere a substratului (SRT) este o altă abordare de tratament pentru boala Gaucher care urmărește să minimizeze cantitatea de producție și de acumulare a excesului de substrat (glucozilceramidă), în interiorul celulelor. Astfel, terapia de reducere a substratului (SRT) funcționează prin reducerea cantității de glucozilceramidă pe care o celulă o produce. Acest lucru înseamnă că, deși pacienții sunt deficitari în calitatea sau cantitatea enzimei care descompune glucozilceramida, cu SRT, enzima pe care are o capacitate mai bună să împiedice acumularea de glucozilceramidă în interiorul celulelor. Avantajul cel mai important al acestei terapii este că se administrează oral zilnic, nemaifiind necesară perfuzia bilunară.



Eliglustat este un SRT oral nou, analog de ceramidă și un inhibitor selectiv și potent al sintezei de glucozilceramida reducând astfel acumularea de glucozilceramidă (McEachern KA. 2007, Shayman JA. 2010).

Miglustat (Zavesca) este o terapie orală aprobată în UE încă din 2002 și reprezintă o alternativă terapeutică pentru pacienții cărora nu li se poate administra ERT, sitându-se deci în a doua linie de tratament. Totuși datorită faptului că miglustat este slab tolerat având rate ridicate de efecte adverse în special gastro-intestinale. Si experții britanici (pacienți și clinicieni) descriu faptul că pacienții preferă de cele mai multe ori ERT, atunci când administrarea este posibilă deoarece miglustat este asociat cu anumite probleme de siguranță și tolerabilitate cât și cu o eficacitate mai modestă.

Deoarece eliglustat este metabolizat în mare parte de metabolizatorul CYP2D6 și, în mică parte de CYP3A, eligibilitatea și dozarea se bazează inițial pe starea genetică a metabolizatorului CYP2D6. Au fost identificate patru fenotipuri principale ale metabolizatorilor CYP2D6:

1. lenti
2. intermediari
3. rapizi
4. ultra-rapizi

În conformitate cu RCP, Cerdelga este indicată pentru tratamentul de lungă durată la pacienții adulți cu boala Gaucher de tip 1 (GD1), care sunt metabolizatori lenți (ML), metabolizatori intermediari (MI) sau metabolizatori rapizi (MR) prin intermediul CYP2D6; aceștia reprezentând aproximativ 90% din totalul pacienților adulți diagnosticați cu boala Gaucher (Hicks JK. 2013)

Înainte de inițierea tratamentului cu Cerdelga, pacienții trebuie să efectueze un test de genotipare a CYP2D6, pentru determinarea tipului de metabolizator prin intermediul CYP2D6. Cerdelga nu trebuie utilizat la pacienții care sunt metabolizatori ultra-rapizi (MUR) sau la care nu s-a determinat tipul de metabolizator prin intermediul CYP2D6 (vezi RCP Cerdelga).

Genotiparea înainte prescrierii tratamentului este importantă pentru a identifica din timp beneficiile și riscurile pentru pacient și pentru a identifica acei pacienți care au un risc crescut să sufere reacții adverse sau eșec terapeutic.

Limitarea inerentă legată de utilizarea testelor genetice disponibile comercial este faptul că mutații rare sau de novo pot să nu fie detectate. În plus unele alele pot să nu fie suficient de bine caracterizate ceea ce determină o anumită incertitudine a rezultatelor unora din testele genetice. Genotiparea în laboratoare calificate de referință este de o acuratețe mai mare. Orice erori în genotipare sau în predicția fenotipului alături de prezența unei mutații rare netestate pot afecta viața pacientului.

Înainte de aprobarea eliglustatului, mai multe ghiduri internaționale recomandau ca terapie standard pentru GD1 tratamentul cu ERT (Mistry PK. 2011). Spre exemplu, în Marea Britanie, până la apariția Eliglustat, tratamentul preferat pentru GD1 era ERT, în special imigluceraza (Deegan PB. and TM. Cox 2005, Kaplan P. 2013).

După aprobarea eliglustatului, ghidurile terapeutice pentru boala Gaucher au fost actualizate atât în US cât și în Europa. În US, ghidurile terapeutice recomandă Eliglustat și ERT ca terapii standard de linia întâi pentru tratamentul Gaucher de tip 1 (Balwani M. 2016).

În 2017 au fost publicate recomandările unui grup de experți europeni reuniți de Sanofi-Genzyme să stabilească liniile directoare pentru folosirea eliglustat în practica clinică (Belmatoug N. 2017). Asadar, eliglustat este singura terapie orală de linia întâi pentru pacienții adulți cu boală Gaucher de tip 1 aprobată de FDA și EMA.



La ora actuală, în România terapia standard pentru GD1 este ERT cu majoritatea pacienților urmând un tratament cu imiglucerase. Eliglustat (Cerdelga) oferă posibilitatea unui tratament administrat pe cale orală pentru pacienții adulți (cu vârsta peste 18 ani) și pentru cei care sunt metabolizatori slabi, metabolizatori intermediari și metabolizatori extensivi ai CYP2D6. Administrarea orală este un atribut foarte important pentru pacienții Gaucher întrucât aceștia urmează un tratament pe termen foarte lung, de obicei de-a lungul întregii vieți iar administrarea unei perfuzii intravenoase la fiecare două săptămâni, așa cum este situația actuală, poate fi foarte împovărătoare atât pentru pacienți cât și pentru familiile acestora. De exemplu, un studiu multinațional de fază III care a comparat eliglustat cu imigluceraza, a arătat că 94% dintre pacienți au raportat o preferință pentru tratamentul oral, spre deosebire de tratamentul perfuzabil cu majoritatea pacienților raportând o îmbunătățire a calitatii vieții datorită administrării tratamentului oral (Cox TM. 2015a, Cox TM. 2015b ENCORE)

219 pacienți diagnosticați cu boala Gaucher tip 1 au fost tratați cu eliglustat în timpul studiilor clinice de fază II și III. Administrarea eliglustat a indus ameliorări clinice pacienților: numărul plachetelor, concentrația de hemoglobină, volumul splinei și al ficatului, simptomele osoase, care s-au menținut până la 18 luni în studiul de fază III ENGAGE, și până la 4 ani în studiul de fază II. La pacienții a căror patologie s-a stabilizat cu ERT înainte de trecerea la terapia cu eliglustat parametri hematologici, viscerali și osoși s-au îmbunătățit și au rămas stabili în timpul tratamentului cu eliglustat cu ameliorări până la 2 ani. Printre cei 18 pacienți care au primit eliglustat timp de 18 luni în studiul clinic ENGAGE scorul T BMD (densitatea minerală osoasă) mediu al coloanei lombare a crescut de la nivelul de bază cu 0,19 iar scorul Z BMD a crescut cu 0,26. Cei 15 pacienți care au primit timp de 4 ani terapia cu eliglustat în timpul studiului de fază II au avut valori crescute cu 0,7 ale ambelor scoruri T și Z. Date pe termen mai îndelungat sunt necesare pentru a evalua efectele eliglustat asupra patologiei osoase provocate de boala Gaucher.

4. DOVEZI CLINICE ELIGLUSTAT (EFICACITATE SI SIGURANTA)

4.1 EFICACITATE

Programul de studii clinice pentru evaluarea eliglustatului este cel mai mare de acest fel din boala Gaucher incluzând 393 de pacienți. Acesta include studii multinationale de fază II și de fază III, toate cu perioade extinse de urmărire. Populația evaluată în aceste studii a inclus pacienți cu boală Gaucher de tip 1 (GD1) ușoară până la severă, care nu au fost tratați anterior (nu au primit ERT sau SRT) dar și pacienți tratați cu ERT care au fost schimbați pe tratament cu Cerdelga. Aceste studii au stabilit eficacitatea și tolerabilitatea produsului eliglustat, în tratamentul adulților cu boala Gaucher.

Rezultatele clinice care au stat la baza aprobării eliglustatului vor fi rezumate în continuare: un studiu clinic de fază II și două studii clinice de fază III.

În studiul clinic de fază II au fost incluși 26 de pacienți naivi tratați cu doze de 50 mg, 100 mg sau 150 mg eliglustat de două ori pe zi (Lukina E. 2010). După 12 luni de tratament, administrarea orală a eliglustat a determinat îmbunătățiri clinice semnificative ale parametrilor clinici majori (volumul splinei, nivelul hemoglobinei și numărul de trombocite): 91% dintre pacienții care au terminat 12 luni de tratament au prezentat o îmbunătățire pe un obiectiv final desemnat incluzând îmbunătățiri ale volumului splinei, nivelului de hemoglobină și numărului de trombocite. Pe baza acestor constatări, programul clinic de fază III a fost inițiat pentru a confirma rezultatele eficacității și siguranței eliglustatului.



Primul studiu pivot de fază III a fost studiul ENGAGE, un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, care a inclus 40 de pacienți adulți naivi randomizați pentru a primi fie eliglustat fie placebo timp de 9 luni (Mistry PK. 2015a). Rezultatele acestui studiu au demonstrat îmbunătățiri semnificative din punct de vedere statistic ale eliglustat față de placebo asupra tuturor obiectivelor primare de eficacitate (modificarea volumului splinei) și secundare (modificări ale hemoglobinei, numărului de trombocite și volumului ficatului). La 9 luni, pacienții tratați cu eliglustat au prezentat o reducere medie a dimensiunii splinei de 28%, comparativ cu o creștere de 2% pentru pacienții cărora li s-a administrat placebo (rezultat semnificativ statistic, $P < 0.001$). O îmbunătățire semnificativă statistic a fost observată, de asemenea, la scorul mediu al sarcinii medulare totale (BMB) în rândul pacienților din brațul eliglustat comparativ cu nici o modificare în brațul placebo (diferența medie -1.1; $P = 0,0021$). Densitatea minerală osoasă (BMD) și toți ceilalți markeri ai bolii osoase au prezentat tendințe de îmbunătățire, inclusiv proteina inflamatorie macrofagă biomarker (MIP) -1b. Pacienții din brațul eliglustat au prezentat, de asemenea, o reducere medie mică, dar semnificativă din punct de vedere statistic, a scorului sistemului de evaluare a severității bolii Gaucher (DS3) comparativ cu placebo, pentru o diferență absolută de 0,3 ($P = 0,045$). Mai mult, pacienții tratați cu eliglustat au înregistrat îmbunătățiri consecvente ale calității vieții (chestionarul utilizat pentru măsurarea calității vieții a fost Short-Form 36 (SF-36)) incluzând o diferență statistic semnificativă față de placebo pentru componenta de funcționare fizică.

Studiul clinic de fază III ENCORE a inclus 160 de pacienți adulți cu GD1 (Cox TM. 2015b). După atingerea obiectivelor terapeutice pe ERT, pacienții au fost randomizați 2:1 la eliglustat sau imiglucrază. După 12 luni, s-a demonstrat că eliglustat nu este inferior imiglucrazei în menținerea îmbunătățirilor volumului splinei, volumului hepatic, nivelului hemoglobinei și numărului de trombocite. Tratamentul cu eliglustat și imiglucrază a condus la modificări minime față de valoarea inițială a scorului DS3 (0,03 pentru ambele grupuri). În ambele grupuri, scorurile BMD și BMB au fost menținute sau îmbunătățite după 12 luni, fără diferențe semnificative între tratamente. Pacienții au raportat o preferință puternică pentru administrarea pe cale orală în comparație cu medicamentele intravenoase.

Cele 3 studii clinice mai sus menționate au fost extinse pe perioade mai lungi de timp pentru a se valida eficacitatea și siguranța eliglustat pe termen lung. La 4 ani de urmărire, studiul de fază II a demonstrat îmbunătățiri continue ale semnelor și simptomelor de GD1 la pacienții adulți care nu au fost tratați anterior cu eliglustat. Pacienții au demonstrat o scădere cu 63% a volumului splinei, o scădere cu 28% a volumului hepatic, o creștere cu 95% a numărului de trombocite și o creștere cu 2,3 g/dl a nivelului hemoglobinei la 4 ani (Lukina et al. 2014). S-au observat, de asemenea, îmbunătățiri semnificative ale rezultatelor scheletice și biomarkerilor bolii precum și îmbunătățirea calității vieții.

În extensia studiului ENGAGE, o analiză de 18 luni a arătat că pacienții tratați cu eliglustat au prezentat îmbunătățiri continue în volumul splinei (-44,61%), nivelurile de hemoglobină (+1,02 g/dl), trombocite (+58,16%) și volumul ficatului (11,18%), în timp ce pacienții tratați inițial cu placebo în primele 9 luni au prezentat îmbunătățiri rapide privind aceste măsuri la trecerea la eliglustat în cea de-a doua perioadă de studiu de 9 luni (Mistry et al. 2015b).

În prelungirea studiului ENCORE (Cox TM. 2016), o analiză de 2 ani a arătat că pacienții care au fost schimbați pe eliglustat au menținut un nivel stabil al: hemoglobinei, numărului trombocitelor, volumului splinei și volumului hepatic, 87.4% dintre pacienți fiind stabili pentru obiectivul desemnat din



toti cei 4 parametri la 2 ani. Analizele pe termen mai lung au demonstrat că cel puțin 85% dintre pacienți au menținut stabilitatea clinică pe parcursul a 4 ani de tratament cu eliglstat.

4.2 SIGURANTA

Într-o analiză globală a siguranței care a inclus 393 de pacienți din studii clinice de faza II și faza III (Ross L. 2014), întreruperile de tratament datorate reacțiilor adverse emergente au fost de 3%. Cele mai frecvente reacții adverse au fost cefalee și amețeli acestea fiind raportate la aproximativ 5% din pacienți. Majoritatea reacțiilor adverse grave la pacienți au fost considerate independente de tratament. Datele disponibile indică faptul că eliglstat nu este asociat cu un risc crescut de neuropatie periferică sau tremor.

Mai mult, studiile de lungă durată pentru ENGAGE (Lukina et al. 2014) și ENCORE (Cox et al. 2015b) au arătat că mai puțin de 2% dintre pacienții tratați cu eliglstat au întrerupt tratamentul datorită evenimentelor adverse, iar incidența reacțiilor adverse a scăzut în timp. Majoritatea reacțiilor adverse au fost ușoare și numărul de evenimente adverse severe raportate a fost de: 2 evenimente în extensia studiului ENGAGE (N = 40) și 16% din pacienții din extensia ENCORE (N = 152).

În concluzie, Eliglstat (Cerdelga) reprezintă singura terapie orală de linia întâi pentru pacienții GD1 care sunt metabolizatori slabi ai CYP2D6, metabolizatori intermediari sau metabolizatori extensivi a cărei eficacitate a fost demonstrată clinic pe termen lung ca fiind non-inferioară terapiilor standard ERT (Cox TM. 2015b, Cox TM. 2016) având un bun profil de siguranță (Ross L. 2014).

5. TRATAMENTUL MEDICAMENTOS COMPENSAT ÎN ROMÂNIA

În prezent tratamentul medicamentos pentru boala Gaucher compensat în România se regăsește în HG Nr. 720 din 9 iulie 2008, actualizat în 3 octombrie 2017 în sublista C: *DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%*, secțiunea C1, ce cuprinde *DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli în regim de compensare 100% din prețul de referință*, în G29 Boala Gaucher, totalizând 3DCI-uri: •Imiglucerasum, •Miglustatum, •Velaglucerase alfa.

Conform RCP-ului Cerezyme, imigluceraza este indicată ca tratament de substituție enzimatică pe termen lung la pacienți cu diagnostic confirmat de boală Gaucher non-neuronopată (Tip 1) sau neuronopată cronică (Tip 3), care prezintă manifestări clinice semnificative non-neurologice ale bolii.

Manifestările non-neurologice ale bolii Gaucher includ una sau mai multe dintre următoarele afecțiuni:

- anemie, după excluderea altor cauze, cum este deficitul de fier
- trombocitopenie
- boală osoasă, după excluderea altor cauze, cum este carența vitaminei D
- hepatomegalie sau splenomegalie.

Conform RCP-ului Zavesca, miglustatul este indicat la pacienți adulți, pentru tratamentul pe cale orală al bolii Gaucher de tip 1, ușoară până la moderată. Zavesca poate fi utilizată numai în tratamentul pacienților care nu pot fi supuși terapiei de substituție enzimatică.

Conform RCP-ului Vpriv, velaglucerase alfa indicat pentru terapia de substituție enzimatică pe termen lung la pacienți cu tipul 1 de boală Gaucher.



6. EVALUARILE RAPOARTELOR DIN FRANȚA, GERMANIA ȘI MAREA BRITANIE

6.1 HAS

Medicamentul cu DCI eliglstat (Cerdelga 84 mg) a fost evaluat de autoritatea competentă din Franța și conform raportului publicat în 21 octombrie 2015 (Haute Autorité de Santé, Commission de la Transparence Avis 21 octobre 2015) a fost determinat că prezintă un beneficiu terapeutic (SMR) important pentru tratamentul pacienților diagnosticați cu Gaucher tip 1 care sunt metabolizatori slabi ai CYP2D6, metabolizatori intermediari sau metabolizatori extensivi. În urma analizei studiilor clinice comparative s-a considerat că Eliglstat nu prezintă un beneficiu clinic adițional (ASMR V) în tratamentul de lungă durată al pacienților adulți diagnosticați cu boala Gaucher tipul 1, comparativ cu enzimoterapia de substituție (Cerezyme și Vpriv). Decizia de prescriere Cerdelga 84 mg trebuie să țină seama de efectele secundare, de monitorizarea tratamentului și de datele insuficiente despre eficacitatea sa pe termen lung.

6.2 G-BA

Autoritățile germane au analizat **Eliglstat** redactând un raport datat 1 iulie 2015. Deoarece solicitantul a depus doar raportul G-BA în limba germană, nu putem rezuma concluziile acestui raport. (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 1. Juli 2015).

6.3 NICE

Eliglstat a fost evaluat tehnic de către NICE și conform raportului publicat în iunie 2017 s-a decis rambursarea medicamentului pentru tratamentul pacienților diagnosticați cu Gaucher tip 1 care sunt metabolizatori slabi ai CYP2D6, metabolizatori intermediari sau metabolizatori extensivi, iar aceasta recomandare este menținută de către NICE când DAPP-ul oferă discountul negociat în programul de access al pacienților. (National Institute for Health and Care Excellence 28 June 2017).

7. PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE A MEDICAMENTULUI REFERITOARE LA STATUTUL DE MEDICAMENT ORFAN

Comisia Europeană a acordat statutul de medicament orfan pentru Cerdelga (**Eliglstat**) în tratamentul bolii Gaucher (EU/3/07/514) la data de 4 decembrie 2007.

În momentul deciziei, boala Gaucher afecta aproximativ 0,3 pacienți din 10 000 locuitori ai țărilor membre ale Uniunii Europene (UE), împreună cu Norvegia, Islanda și Liechtenstein a căror populație cumulată număra 500 300 000 (Eurostat 2007), estimând astfel 15 000 de pacienți. Acest număr era sub plafonul de 5 pacienți la 10 000 locuitori, unul din criteriile îndeplinite pentru acordarea statutului de medicament orfan.

La momentul depunerii dosarului pentru statutul de medicație orfană, existau și alte medicamente aprobate în UE pentru tratamentul bolii Gaucher: miglustat (Zavesca, administrare orală) și imiglucerase (Cerezyme, administrare i.v.). Datorită mecanismului său diferit de acțiune, eliglstat ar putea aduce un beneficiu semnificativ pacienților comparativ cu medicamentele anterior autorizate, lucru care a fost analizat la momentul depunerii dosarului pentru obținerea autorizației de punere pe piață.



Eliglustat blochează funcția enzimei glucozil-ceramid sintetaza. Aceasta enzimă contribuie la acumularea substratului metabolic din boala Gaucher și anume glucocerebrizidele care nu pot fi eliminate din cauza defectului genetic al enzimei care le metabolizează în mod normal. Deci blocând acțiunea glucozil ceramid sintetazei, cantitățile de glucocerebrizide produse și acumulate în corp se reduc.

Efectele produse de **Eliglustat** au fost evaluate pe modelele experimentale și în cadrul studiilor clinice. La momentul depunerii dosarului **Eliglustat**, studiile clinice cu pacienți diagnosticați cu boală Gaucher erau în curs de desfășurare.

În acord cu reglementarea EC No 141/2000 din 16 decembrie 1999, Comitetul pentru medicamente orfane (COMP) al Agenției europene a medicamentului (EMA) a adoptat o opinie pozitivă în data de 10 octombrie 2007 recomandând atribuirea statutului de orfan pentru Cerdelga (**Eliglustat**).

La reuniunea din 9 -11 decembrie 2014, COMP a reevaluat criteriile pe baza cărora statutul de medicament orfan a fost acordat medicamentului Cerdelga (**Eliglustat**).

- COMP a considerat **gravitatea** patologiei ca fiind neschimbată comparativ cu anul 2007, boala Gaucher rămânând o patologie de lungă durată debilitantă care poate pune viața în pericol, asociată cu reducerea vieții dacă rămâne netratată.
- **Prevalența** bolii Gaucher a fost estimată pe baza datelor furnizate de către sponsor și extrase din baza de date Orphanet (2013), din registrul ICGG Gaucher cât și din literatura de specialitate. Pe baza informațiilor existente COMP a considerat că prevalența bolii Gaucher rămâne sub nivelul plafonului de 5 pacienți din 10 000, fiind estimată în momentul reevaluării la mai puțin de 0,3 pacienți dintre 10 000 de persoane. Totalul sumând un număr de 15 000 pacienți în UE.
- Existența în UE a **alternativelor** în tratamentul bolii Gaucher a determinat COMP să considere dacă noua medicație prezenta un **beneficiu semnificativ** pentru pacienții cu boala Gaucher. La momentul reevaluării statutului de medicament orfan, trei medicamente: Cerezyme (imiglucerase), Vpriv (velaglucerase alfa) și Zavesca (miglustat) erau autorizate pentru tratamentul bolii Gaucher în UE. Cerezyme (imiglucerase) și Vpriv (velaglucerase alfa) sunt terapii de substituție enzimatică. Medicamentul Zavesca (miglustat) este folosit ca linia a doua terapeutică la pacienții diagnosticați cu boala Gaucher care nu pot primi terapie de substituție enzimatică. COMP a concluzionat că beneficiul semnificativ al terapiei cu Cerdelga (**Eliglustat**) este justificat pe baza contribuției majore pentru pacienți, fiind o terapie cu administrare orală comparativ cu terapiile de substituție enzimatică administrate pe cale intravenoasă pe termen lung la pacienții cu patologia Gaucher.

În urma reevaluării, experții din cadrul Comisiei Europene au decis că Cerdelga (**Eliglustat**) respectă în continuare cele 3 cerințe necesare încadrării ca și medicament orfan. (EMA 12 februarie 2015 COMP)

8. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN TARILE UNIUNII EUROPENE

Conform informațiilor din formularul de cerere și declarațiile deținătorului autorizației de punere pe piață, medicamentul cu DCI **Eliglustat** (Cerdelga) este rambursat în 14 state membre ale Uniunii Europene: Austria, Belgia, Croatia, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Italia, Luxemburg, Marea Britanie, Olanda, Spania, Suedia.



9. PUNCTAJ

Criteriu de evaluare		Nr. puncte
Tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10 000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului. În plus pentru aceste boli nu există nici o metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu terapeutic semnificativ celor care suferă de această acțiune		55
Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE – 14 țări		25
TOTAL PUNCTAJ		80

10. CONCLUZIE

Conform Ord.M.S. 387/2015 care modifică și completează Ord.M.S. 861/2014 privind aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, medicamentul cu **DCI Eliglustat întrunește punctajul de admitere necondiționată în Lista** care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.

11. RECOMANDARE

Este necesară elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI **Eliglustat** cu indicația: *"tratamentul de lungă durată la pacienții adulți cu boala Gaucher de tip 1 (BG1), care sunt metabolizatori lenți (ML), metabolizatori intermediari (MI) sau metabolizatori rapizi (MR) prin intermediul CYP2D6."*

Șef DETM

Dr. Vlad Negulescu

